

**Leonardo Paim Nicolau da Costa**

**Implante de válvula transcater em posição mitral, tipo  
*valve-in-valve*, para tratamento de pacientes com  
biopróteses degeneradas: avaliação e impacto dos  
resultados iniciais**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências

Programa de Cirurgia Torácica e  
Cardiovascular  
Orientador: Prof. Dr. José Honório de  
Almeida Palma da Fonseca

**São Paulo**

**2020**

## **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Leonardo Paim Nicolau da

Implante de válvula transcater em posição mitral, tipo valve-in-valve, para tratamento de pacientes com biopróteses degeneradas : avaliação do impacto dos resultados iniciais / Leonardo Paim Nicolau da Costa. -- São Paulo, 2020.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular  
Orientador: José Honório de Almeida Palma da Fonseca.

Descritores: 1.Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares 2.Valva mitral 3.Substituição valva aórtica transcater 4.Valve-in-valve

# DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à **minha família**,  
meu porto seguro, meu refúgio.

## **Às minhas duas filhas, Duda-Linda e Bela-Bela!**

Detentoras de todo o meu amor, vocês são os meus maiores presentes nessa vida, minhas fontes de alegria e de energia, razões últimas de todo o meu esforço. Peço a Deus que me dê sabedoria, para que eu possa transmitir à vocês os valores, virtudes e as ferramentas para enfrentarem o mundo de frente, de cabeça erguida, e partilhem da mesma sorte que eu tive, de encontrar a felicidade no âmbito pessoal e profissional.

À **minha mãe**, agora mais conhecida como **Vovó Lili**, com quem aprendi, desde muito cedo, a forma mais sublime de amor. Um exemplo de dedicação e altruísmo, sempre colocou as minhas necessidades a frente das suas; me incluía em todos os seus planos, e, em todos os momentos, esteve ao meu lado para me apoiar e me incentivar a superar meus limites.

Essa vitória é mais sua do que minha!

**À minha esposa Rebeca,**  
minha companheira de todos os momentos, cúmplice de  
aventuras, e mãe exemplar para as nossas princesas.  
Obrigado por acreditar em mim, por permitir que trilhemos  
essa jornada de mãos dadas, por entender minhas ausências,  
aceitar meus defeitos, e reforçar, diariamente, nossa escolha de  
permanecermos juntos.

Ao **meu pai**, que agora também atende por **Vovô Amido**,  
meu exemplo maior de superação, dedicação, resiliência e meu  
herói pessoal. Com quem aprendi que família é convivência, e  
deve vir sempre em primeiro lugar. Obrigado pelas histórias  
de infância na rede, pelos conselhos, pelas viagens, e por todos  
os momentos que vivemos e viveremos juntos.

**Ao meu avô Álvaro,**  
meu “sócio”, meu amigo, e companheiro de tantas férias no  
sítio e conversas na praia; com quem aprendi a importância da  
palavra, da ética, dos valores, e de se viver de acordo com seu  
código moral. Um homem “coerente, persistente e,  
consequentemente, diferente”.

**E à minha avó Edith,**  
minha paixão, minha segunda mãe, um reservatório infinito de  
amor e carinho, de quem recebi todos os tipos de mimos e  
afagos que um neto pode sonhar! Até concedo que, ao longo  
da história, possam ter existido avós iguais aos meus, mas  
melhores, jamais!

**Aos meus irmãos:**

**Andrei**, professor diligente e pai dedicado; **Larissa** (*in memoriam*), uma linda estrela que brilha no céu iluminando a  
todos nós; **Carol**, tia e dinda das crianças da família,  
resolvedora de todos os assuntos; e **Gustavo**, um artista,  
expoente do *design*, e dono de um dos corações mais puros que  
já conheci; por todos os momentos que passamos juntos,  
tantas brincadeiras, brigas, bagunças e confusões.

Que a distância nunca nos afaste, e o amor fraterno para  
sempre floresça em nossos corações.

**Aos meus tios,**  
**Tia Cris**, que mesmo sem saber muito me influenciou a  
percorrer o nobre caminho da medicina, e **Tio Mauro**, pai  
dedicado, brincalhão e não por acaso, padrinho da minha  
primogênita;  
**e à minha Prima Tathy,**  
minha companhia constante nas nossas pequenas reuniões de  
família.

**Ao meu sobrinho Pietro,**  
uma dedicatória especial, por tudo que você viveu  
recentemente; que a sua força, superação e coragem sirvam de  
exemplo para todos nós. Você também é o meu herói!

Para não incorrer no erro de cometer uma injustiça, devo  
mencionar também as outras integrantes, igualmente  
importantes, da **Família Buscapé:**  
**Dayse**, esposa de meu pai e **Vovó Doidinha; Fernanda**,  
minha cunhada atleta e “influenciadora digital”; **Mariana**,  
arquiteta brilhante, esposa, amiga, agente, secretária e tudo na  
vida do meu irmão Gustavo; e minha sobrinha **Bia**, futura  
advogada brilhante e dona da maior coleção de pijamas que eu  
já vi.

Por fim, mas não menos importante, à **Dita e Ita**,  
que me pegaram no colo, cuidaram de mim, correram e  
brincaram comigo, e há muito tempo fazem parte da família.

# AGRADECIMENTOS

Eu tenho um sem número de pessoas para agradecer e, certamente, cometerei a falha de deixar alguém de fora. Contudo, a primeira pessoa a agradecer é, indiscutivelmente, **à Deus**. Obrigado meu Pai, por todas as bênçãos que o Sr. colocou em meu caminho, todas as provações, desafios, alegrias e ensinamentos, pois tudo têm concorrido para me tornar um ser humano melhor. Posso me considerar uma pessoa verdadeiramente abençoada.

Aos **meus pacientes**, meu eterno Obrigado. Agradeço pela confiança e entrega irrestrita. Saibam que eu me sinto honrado por todas as vezes que detive a responsabilidade de, literalmente, segurar seus corações nas mãos. Não há nada mais mágico, nem mais gratificante, em toda medicina.

Um agradecimento mais que especial ao meu professor, orientador, e acima de tudo, amigo, **Professor Doutor José Honório Palma**.

Certamente um professor de verdade, daqueles raros tipos que vibram com o sucesso do aluno, que vivem para passar adiante o conhecimento, com paciência, maestria e um carinho paternal. Um cientista nato, pesquisador obstinado, inovador por convicção, mas, acima de tudo, um ser humano brilhante. Minha eterna gratidão por todos os ensinamentos e oportunidades recebidas ao longo desses 5 anos de convivência. O sr é, e sempre será, o meu mentor.

Ao **Professor Doutor Fabio B. Jatene**, pelo exemplo de liderança, comprometimento e busca incansável por resultados. Obrigado pela confiança e oportunidade de inaugurar o primeiro Programa de *Fellow* em Cirurgia Cardiovascular Transcateter do InCor e da América Latina. Levarei essa honra com orgulho, até o fim de minha carreira.

Aos **Professores e Assistentes do InCor**:

**Prof. Pablo Maria Alberto Pomerantzeff, Dr. Carlos Manuel de Almeida Brandão, Dra. Gisele Lapenna**, e o amigo **Dr. Elinthon Veronese** do grupo da Válvula; **Prof. Luis Alberto Dallan, Prof. Luiz Augusto Lisboa, Prof. Luiz Boro Puig, Dr. Alexandre Hueb**, e os amigos **Dr. Omar Vilca Mejia, e Dr. Luis Roberto Dallan (Beto)**, do grupo de Coronária; **Dr. Ricardo Dias e Dr. “Guto” Duncan**, do grupo de Aorta; **Prof. Marcelo B. Jatene, Profa. Carla Tanamati, Dr. Luiz Fernando Caneo, Dr. Leonardo Augusto Maiana, e Dr. Juliano Gomes Penha** do grupo de Cardiopatias Congênitas; **Dr. Fabio Gaiotto, Dr. Domingos Lourenço** e o amigo **Dr. Samuel Steffen** do grupo de Transplante Cardíaco; **Prof. Roberto Costa, Dra. Elizabeth Crevelari** e o amigo **Dr. Wagner Tadeu Jurevicius**, do grupo de Estimulação Cardíaca Artificial.

Agradeço imensamente pelos valiosos ensinamentos transmitidos e pelas oportunidades cirúrgicas. Não me resta dúvida em afirmar que o InCor oferece a melhor formação em Cirurgia Cardiovascular em todo nosso país, graças ao esforço dos senhores.

Aos **colegas de Residência Médica**, **Dr. Lucas Lacerda Araújo**, meu gêmeo bondoso, pois um indivíduo tão educado e carismático assim, jamais poderia ser o gêmeo malvado; **Dr. Thiago Silveira**, o homem de trocadilhos e piadas infinitas; **Dr. Eduardo Toniasso**, uma lenda viva, por protagonizar algumas das histórias mas cômicas deste instituto; e **Dra. Shirlyne Gaspar**, o toque feminino do grupo, mas nem tanto. Foi um prazer e uma honra ter defendido as trincheiras da residência com vocês. Estendo aqui meu agradecimento a todos os residentes dos outros anos, abaixo ou acima, com os quais tive a oportunidade de compartilhar momentos de alegria e de tristeza.

**Ao membros do Heart Team da Unidade de Valvopatias do InCor,**

sem os quais esse trabalho e essa tese jamais poderia ter sido desenvolvida. Sob a liderança do **Prof. Flavio Tarasoutchi**, cardiologista dos mais respeitados e competentes, tive a oportunidade de experimentar de perto o funcionamento harmonioso de um verdadeiro time multidisciplinar. Agradeço aos colegas **Roney O. Sampaio**, cardiologista responsável pela seleção e acompanhamento dos pacientes submetidos ao ViV, juntamente com os **Drs. Tarso A. D. Accorsi, Guilherme S. Spina, João Ricardo C. Fernandes, Berta N. Boer e Vitor E. E. Rosa**. Aos cardiologistas intervencionistas integrantes deste *Heart Team*, **Dr. Fabio Sandoli Brito Jr.** e **Henrique B. Ribeiro**, pela troca de experiências e ensinamentos com dispositivos transcater; e ao Ecocardiografista **Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira**, por seus valiosos conhecimentos compartilhados no campo da ecocardiografia.

Ao **Prof. Luiz Felipe Pinho Moreira**, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Torácica e Cardiovascular do InCor, meus agradecimentos pelos ricos conselhos, orientações e confiança no projeto e em toda a equipe, permitindo que eu me matriculasse na Pós-Graduação ainda durante o período da residência médica.

Aos profissionais do Laboratório Experimental do InCor, **Richard, Anne, Helenice, Sueli e Anderson**, por toda a ajuda, zelo e paciência, durante as diversas fases de experimentação e testes em animais.

Às assistentes e secretárias da Disciplina, representadas aqui nas figuras da **Rosângela Monteiro**, assistente da Direção e Gerente Administrativa do InovaIncor; e às secretárias das disciplinas, **Adriana Quadros, Sandra Vitória, Sandra Souza e Silvia Furtado** sempre atenciosas e prestativas.

À toda **equipe da Braile Biomédica** pela confiança inabalável neste projeto, pela doação de grande parte das próteses utilizadas e pelo auxílio em todas as fases do trabalho. Espero que o caráter inovador e pioneiro do brilhante Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile (*in memoriam*) possa perdurar por muitas gerações vindouras e continue a ser um dos pilares desta empresa, que traz tanto orgulho para nós, cirurgiões cardiovasculares brasileiros.

Finalmente, à *Galerinha da Bagunça*, meus amigos não apenas de infância, mas de toda a vida: **Alexandre Zaluski, André Mor, Bernardo Castellões, Lucas Assis, Raphael Martins, Ricardo Dutra, Rodrigo Kahn, Ronaldo Porto, Thiago Sampaio e Vitor André Lopes**. Obrigado por tudo que vivemos juntos, por todas as histórias, gargalhadas, vitórias e derrotas. Vocês alegram a minha caminhada e são, de fato, a família que nós escolhemos.

*Se os rios e mares reinam sobre todos os riachos é  
porque ambos sabem manter-se em níveis  
inferiores.*

Lao Tzu em Tao-Te King

*Nós somos aquilo que fazemos repetidamente.  
A excelência, portanto, não constitui um fato,  
mas sim um hábito.*

Aristóteles

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

Lista de Figuras e Quadros

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

RESUMO

ABSTRACT

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 A Evolução do Implante de Válvula Aórtica Transcateter .....	1
1.2 O Conceito do <i>Valve-In-Valve</i> .....	4
1.3 O Cenário Brasileiro e a Prótese Inovare® .....	8
1.4 Considerações Técnicas e Implicações do VIV .....	10
1.5 Justificativa do Estudo.....	15
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	19
2.1 Objetivo Primário.....	19
2.2 Objetivos Secundários .....	19
<b>3. MÉTODOS</b> .....	20
3.1 Desenho do Estudo .....	20
3.2 Seleção do Pacientes.....	20
3.2.1 Critérios de Inclusão.....	22
3.2.2 Critérios de Exclusão .....	23
3.3 Planejamento Pré-Operatório e Variáveis Estudadas.....	24
3.3.1 Avaliação Ecocardiográfica .....	24
3.3.2 Avaliação Tomográfica .....	26
3.3.3 Avaliação das Artérias Coronárias.....	31
3.3.4 Escolha da Válvula Transcateter.....	31
3.4 Intraoperatório e Considerações Técnicas do Implante VIV Mitral.....	35
3.4.1 Preparo Anestésico e Monitorização.....	35
3.4.2 Técnica Cirúrgica .....	36
3.4.3 Montagem da Válvula .....	47
3.4.4 Assistência Circulatória.....	49
3.5 Desfechos e Instrumentos de Medida .....	51
3.6 Cuidado Intra-Hospitalar Pós-Intervenção.....	51
3.7 Seguimento Clínico e Laboratorial .....	52
3.8 Coleta e Análise de Dados .....	53

<b>4. RESULTADOS</b> .....	54
4.1 Características de Base dos Pacientes.....	54
4.2 Desfechos dos Procedimentos .....	56
4.3 Desfechos Clínicos e Seguimento .....	59
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	64
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	74
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	75

## Lista de Figuras e Quadros

- Figura 1** - Modelos de válvulas transcater disponíveis no Brasil. A) Edwards Sapien3®; B) Braile Biomedica Inovare®; C) Medtronic EvolutR®; D) Boston Accurate Neo® ..... 2
- Figura 2** - Ilustração do conceito de VIV:
- A) Válvula cirúrgica mitral nº 25 (esquerda) e válvula transcater Inovare® nº 24 (direita). B) Vista lateral da válvula transcater inserida dentro da válvula cirúrgica convencional. C) Vista frontal com a válvula aberta e D) com a válvula fechada ..... 4
- Figura 3** - Teste de bancada simulando o VIV Aórtico e a tentativa de se romper o anel de uma bioprótese Braile aórtica nº 23. Em seu interior foi liberada uma válvula transcater Inovare® nº 22. A) Balão não complacente Atlas® nº 22 (Bard, Tempe, EUA) sendo insuflado até 25 atm. B) Momento exato em que o balão rompe. C) Detalhe do ponto de rotura do balão ..... 12
- Figura 4** - A) Após tentativa de rompimento do anel da bioprótese cirúrgica, foi possível quebrar apenas as estruturas plásticas de revestimento (seta vermelha). B) Evidência do anel metálico intacto da bioprótese ..... 12
- Figura 5** - Tomografia computadorizada pré-operatória utilizada para medição do anel virtual da válvula transcater e cálculo do VTC. Exemplo de um caso em que a distância é curta para os dois óstios coronarianos. A) Diâmetro do anel virtual; B) VTC para o óstio da artéria coronária direita (RCA); C) VTC para o óstio da artéria coronária esquerda (LCA); D) Exemplo de um segundo caso em que o VTC é adequado, com uma distância de 9 mm entre o anel virtual da válvula transcater e óstio da artéria coronária direita, e 5,8 mm para o óstio da artéria coronária esquerda ..... 15
- Figura 6** - Seleção da amostra dos pacientes ..... 21
- Figura 7** - A) Imagem do ecocardiograma transesofágico evidenciando prótese mitral calcificada com dupla disfunção: estenose e insuficiência graves. A seta azul indica a prótese mitral, a seta vermelha indica o grande jato de regurgitação protética demonstrado pelo color Doppler; B) Cálculo ecocardiográfico do gradiente médio transvalvar entre o AE e o VE, revelando gradiente médio de 23 mmHg, o que comprova a estenose grave da prótese ..... 25
- Figura 8** - A) Imagem obtida através do ecocardiograma transesofágico tridimensional da prótese mitral com disfunção, “visão do cirurgião”, a partir da face atrial esquerda; B) Color Doppler 3D evidenciando grande jato de regurgitação protética ..... 25
- Figura 9** - Ilustrações para exemplificar os diferentes diâmetros internos das biopróteses valvares cirúrgicas. A) Válvula Epic® (St. Jude Medical) - folhetos porcinos montados internamente ao stent; B) Válvula Perimount®

(Edwards Lifesciences) - pericárdio bovino montado internamente ao stent; C) Válvula Mitroflow® (Sorin, Milão, Itália) - pericárdio bovino montado externamente ao stent; D) Dimensões de uma bioprótese cirúrgica com stent:

- i: diâmetro interno excluindo o anel de sutura, ou o “true ID”;
- ii: diâmetro interno da estrutura do stent;
- iii: diâmetro externo da prótese, incluindo o anel de sutura;
- iv: altura da prótese, da base até o ápice dos postes comissurais ..... 27

**Figura 10** - Reconstrução multiplanar de tomografia computadorizada do tórax, sincronizada com o eletrocardiograma do paciente, utilizando a plataforma Horos®. A) Corte sagital evidenciando a silhueta da bioprótese mitral, vista de perfil, com fragmentos de cálcio (setas pretas). Em vermelho está medição do tamanho externo da prótese e as três linhas paralelas representam as medidas das alturas dos postes comissurais da prótese; B) Corte axial mostrando o anel radiopaco da bioprótese em face e as medidas diretas do diâmetro interno da prótese em diferentes posições; C) Imagem de outro paciente também em corte axial onde foi feita a medição da área interna do anel da bioprótese degenerada. A partir da área pode-se calcular o diâmetro médio interno do anel ..... 28

**Figura 11** - A) Reconstrução tridimensional de uma tomografia computadorizada com contraste intravenoso, evidenciando o anel radiopaco da bioprótese mitral visto totalmente em perfil (seta branca). B) Reconstrução tridimensional de uma tomografia computadorizada sem contraste intravenoso, evidenciando uma bioprótese mitral Carpentier Edwards MagnaEase® vista de perfil. A seta branca indica os ângulos de projeção do braço da radioscopia. Nesse caso, deve-se colocar o aparelho de radioscopia em praticamente 50° à direita do paciente..... 29

**Figura 12** - Tomografia computadorizada utilizada para medição da espessura da parede livre do ventrículo esquerdo, próximo ao ápice. Detalhe para a espessura no ápice verdadeiro bem mais fina..... 30

**Figura 13** - Avaliação tomográfica do ângulo mitroaórtico. Em (A) o ângulo de 140°, mais obtuso, acarreta menos risco de obstrução da VSVE, enquanto em (B) o ângulo é relativamente mais agudo, medindo 104°..... 30

**Figura 14** - Corte tomográfico mostrando em detalhe o poste comissural de uma bioprótese. A altura do poste permite estimar se a válvula transcaterter, ao ser liberada, vai ficar totalmente dentro da bioprótese ou se alguma parte da válvula transcaterter irá se projetar em direção à VSVE ..... 31

**Figura 15** - Válvula transcaterter Inovare® ..... 32

**Figura 16** - A) Página de rosto do Aplicativo VIV Mitral; B) Opção para selecionar diversos tipos de válvulas cirúrgicas; C) Uma vez selecionada, aparece a foto da prótese e seu aspecto radiológico; D) Ao escolher o tamanho da válvula são apresentadas as medidas reais e a sugestão do tamanho de válvula transcaterter a ser utilizada; E) O aspecto real e radiológico da valva transcaterter dentro da bioprótese cirúrgica ..... 34

**Figura 17** - Sala Híbrida do InCor ..... 35

- Figura 18** - Posicionamento dos diversos membros da equipe para realização do procedimento cirúrgico ..... 37
- Figura 19** - Imagem fluoroscópica mostrando a silhueta cardíaca com a ponta da pinça hemostática localizada sobre a projeção do ápex do ventrículo esquerdo (seta) ..... 38
- Figura 20** - A) Manobra da compressão digital em detalhe. B) Imagem ecocardiográfica revelando local adequado para a punção. A linha vermelha tracejada identifica a silhueta do dedo indicador do cirurgião, com a sombra acústica posterior ..... 39
- Figura 21** - Acesso transapical em detalhe. A) Os 4 pontos de reparo do pericárdio podem ser visualizados (setas brancas). A sutura em bolsa foi confeccionada, com dois pontos de Polipropileno em “U”, ancorados em Teflon. B) A agulha de punção é introduzida e o fio guia avançado até atingir a aorta ascendente ou o átrio esquerdo; C) A agulha é retirada e o introdutor é passado sobre o fio guia. O guia é retirado e o sistema salinizado para evitar coágulos ..... 40
- Figura 22** - Passo a passo da colocação do introdutor da Válvula Inovare®.
- A) Fio guia Extra Stiff passando pela bioprótese mitral degenerada, pelo átrio esquerdo e tem sua ponta em sub-ramo da veia pulmonar superior esquerda; B) Introdutor da válvula avançando sobre o fio guia rígido. A seta branca indica a imagem radiopaca do dilatador; C) Imagem intraoperatória do momento em que o introdutor foi posicionado; D) Introdutor 24 Fr da Válvula transcater Inovare® em detalhe, com o dilatador em seu interior (seta branca) e as três válvulas hemostáticas ao lado ..... 41
- Figura 23** - Imagem fluoroscópica da ponta do introdutor dentro do átrio esquerdo (seta azul indica a marcação circular radiopaca que delimita a extremidade do introdutor). A seta branca indica o anel fracamente radiopaco da bioprótese em posição mitral e a seta preta indica o anel mais radiopaco de uma segunda prótese em posição aórtica. A válvula Inovare® está crimpada e protegida dentro do introdutor (seta amarela) 42
- Figura 24** - Imagem fluoroscópica do momento em que a válvula transcater está sendo posicionada. A) Válvula centralizada no anel radiopaco da bioprótese degenerada enquanto o introdutor é recuado (seta vermelha). O anel está totalmente de perfil e perpendicular ao plano de implante da válvula (seta branca). B) Válvula em posição com o balão totalmente fora do introdutor. As duas marcas radiopacas (setas pretas) indicam os limites do balão e a seta vermelha indica o limite do introdutor ..... 43
- Figura 25** - Imagem fluoroscópica do momento em que a válvula Inovare® foi liberada através da insuflação do balão ..... 44
- Figura 26** - Dois exemplos do aspecto final do VIV mitral. A) Válvula Inovare® encontra-se 30% em direção ao átrio esquerdo e 70% dentro do ventrículo esquerdo, enquanto em B) essa relação é de 20/80%. Detalhe para o “flaring” da extremidade da válvula, mais evidente em A)..... 44

- Figura 27** - Dois exemplos de ecocardiogramas transesofágicos tridimensionais utilizados para guiar o posicionamento ideal do implante da válvula transcater em biopróteses sem anéis radiopacos. Em A) e B) a válvula Inovare® (seta vermelha) está crimpada sobre o balão (seta branca).... 45
- Figura 28** - Ecocardiogramas transesofágicos para avaliar os parâmetros hemodinâmicos da válvula transcater após o implante. A) Color Doppler revelando jato de regurgitação periprotético (seta branca); B) Pós-dilatação da válvula com novo balonamento (seta azul indica o balão insuflado dentro da válvula e do átrio esquerdo); C) Aspecto final com Color Doppler mostrando ausência de regurgitação. A seta vermelha indica o fio guia ainda passando através da válvula e a seta amarela a válvula transcater bem posicionada dentro da bioprotese mitral; D) Reconstrução 3D do ecocardiograma transesofágico do aspecto final do VIV mitral, visto a partir da face atrial (visão do cirurgião) ..... 46
- Figura 29** - A) Aspecto final do acesso transapical após amarrar os fios da sutura em bolsa; B) Aspecto final do procedimento de VIV mitral por acesso transapical, realizado através de uma incisão de 5 cm..... 47
- Figura 30** - Mesa para montagem da válvula transcater Inovare® em detalhe. O crimpador pode ser visto em primeiro plano, com as cubas preparadas com solução salina ao fundo, o cateter balão e o introdutor à direita..... 48
- Figura 31** - Passo a passo da montagem da válvula transcater. A) O cirurgião introduz a prótese sobre o cateter balão, prestando atenção no sentido da válvula de acordo com a direção do fluxo do sangue; B) O conjunto válvula e cateter balão são inseridos no crimpador; C) O braço do crimpador é acionado e a válvula é comprimida homogeneamente em volta do balão..... 49
- Figura 32** - Válvula Inovare® crimpada sobre o balão sendo carregada no introdutor (seta vermelha) ..... 49
- Figura 33** - A) Imagem ilustrando a instalação preventiva da circulação extracorpórea periférica, antes de se iniciar a manipulação da ponta do coração; B) Canulação dos vasos femorais em detalhe (seta vermelha indica a cânula arterial de retorno e a seta azul a cânula venosa de drenagem) ..... 50
- Figura 34** - Box & Whisker Plot comparando os gradientes mitrais médios em um ano de acompanhamento ( $6,5 \pm 1,2$  mmHg) e no início ( $11,5 \pm 5,5$  mmHg) ( $P < 0,0001$ ) ..... 60
- Figura 35** - Curva de sobrevivência global de Kaplan-Meier..... 63
- Quadro 1** - Plano de seguimento dos pacientes ..... 52

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> -	Características de base dos pacientes.....	55
<b>Tabela 2</b> -	Dados pós-operatórios e complicações em 30 dias .....	57
<b>Tabela 3</b> -	Dados ecocardiográficos.....	58
<b>Tabela 4</b> -	Análise de regressão univariada de Cox identificando fatores de risco associados à mortalidade.....	59
<b>Tabela 5</b> -	Comparação entre dados de 30 dias e um ano de seguimento.....	61
<b>Tabela 6</b> -	Dados clínicos de seguimento de 20 pacientes ao final de um ano.....	62
<b>Tabela 7</b> -	Comparação entre as populações e resultados dos principais estudos disponíveis acerca do VIV mitral .....	67

## Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

%	porcentagem
<	menor
>	maior
≥	maior ou igual
®	marca registrada
A	Área
AAS	Ácido Acetilsalicílico
AE	Átrio Esquerdo
AHA/ACC	<i>American Heart Association / American College of Cardiology</i>
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AngioTC	Angiotomografia
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Ao	Aorta
atm	atmosfera
AVE	Acidente Vascular Encefálico
bpm	batimentos por minuto
CEC	Circulação Extracorpórea
CI	Clearance
cm	centímetro
cm <sup>2</sup>	centímetro quadrado
CRF	<i>Case Report Form</i>
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
CVR	Cardiopatia Valvar Reumática
D	Diâmetro
DAC	Doença Arterial Coronariana
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DP	Desvio Padrão
DSVE	Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo
ESC/EACTS	<i>European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
et. al.	<i>et alii</i> - e outros
ETT	Ecocardiograma transtorácico
EUA	Estados Unidos da América
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>

FA	Fibrilação Atrial
FE	Fração de Ejeção
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FR	Febre Reumática
Fr	French
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ID	<i>Internal Diameter</i> (Diâmetro Interno)
Incor	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQR	Amplitude interquartil
JACC	<i>Journal of American College of Cardiology</i>
kg	quilogramas
LCA	Artéria Coronária Esquerda (do inglês <i>Left Coronary Artery</i> )
L-R	Esquerda-Direita
LRnA	Lesão Renal Aguda
Ltda.	Limitada
MAC	<i>Mitral Annular Calcification</i>
mg	miligramas
min	minutos
mL	mililitro
ml/min	milímetro por minuto
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
MVARC	<i>Mitral Valve Academic Research Consortium</i>
n	Número
nº	número
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
°	graus
°C	graus Celsius
OR	Odds Ratio
P	Probabilidade
PPM	<i>Patient Prosthesis Mismatch</i>
PSAP	Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar
RCA	Artéria Coronária Direita (do inglês <i>Right Coronary Artery</i> )

s	segundos
S-I	Superior-Inferior
SIV	Septo Interventricular
SMVR	<i>Surgical Mitral Valve Replacement</i>
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TAVI	Implante de Válvula Aórtica Transcateter (do inglês <i>Transcatheter Aortic Valve Implantation</i> )
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCT	<i>Transcatheter Cardiovascular Therapeutics</i> Conference
TEE	Aparelho de Ecocardiografia Transesofágica
TM	marca não registrada
TMVR	Implante Transcateter de Válvula Mitral (do inglês <i>Transcatheter Mitral Valve Replacement</i> )
UNESP	Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VE	Ventrículo Esquerdo
VIR	<i>Valve-In-Ring</i>
VIV	<i>Valve-In-Valve</i>
VIVID	<i>Valve-In-Valve International Data</i>
VM	Valva Mitral
vs	versus
VSVE	Via de Saída do Ventrículo Esquerdo
VTC	<i>Virtual Transcatheter Valve to Coronary Ostium Distance</i>

## RESUMO

Costa LPN. *Implante de válvula transcater em posição mitral, tipo valve-in-valve, para tratamento de pacientes com biopróteses degeneradas: avaliação e impacto dos resultados iniciais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

**INTRODUÇÃO:** A especialidade da Cirurgia Cardiovascular tem experimentado mudanças substanciais em sua história recente. A principal evolução tecnológica dos últimos tempos foi a TAVI (Implante de Valva Aórtica Transcater), que deu início ao tratamento transcater da estenose aórtica e pavimentou o caminho para as intervenções transcater sobre outras valvas cardíacas. Surgiu em seguida o conceito do *Valve-In-Valve* (VIV), utilizando uma válvula transcater para tratar próteses biológicas degeneradas, inicialmente em posição aórtica mas evoluindo depois para posição mitral. Em função da elevada morbimortalidade associada às reoperações para troca de prótese mitral disfuncionante, o VIV mitral tem experimentado interesse crescente, por oferecer uma alternativa menos invasiva ao tratamento cirúrgico convencional. **OBJETIVOS:** Analisar a experiência institucional dos primeiros 50 casos de pacientes submetidos ao implante transcater VIV em posição mitral, e avaliar o impacto dessa tecnologia na morbimortalidade dos pacientes. Objetivos secundários compreendem a avaliação do comportamento hemodinâmico das válvulas transcater, a resposta clínica dos pacientes frente ao procedimento, bem como o desempenho ao longo do primeiro ano e o impacto da curva de aprendizado nos desfechos. **MÉTODOS:** Estudo unicêntrico, com coleta de dados prospectiva, de braço único, com avaliação de variáveis clínicas e de imagem antes e após a intervenção. No período de maio de 2015 a julho de 2018, 78 pacientes consecutivos foram submetidos a implante transcater tipo VIV no InCor, dos quais 50 foram VIV mitral e incluídos no estudo. Todos os casos foram discutidos pelo *Heart Team* e considerados de alto risco para um procedimento convencional. Os pacientes foram operados em sala híbrida, com equipe multidisciplinar, e todos receberam a válvula transcater Inovare<sup>®</sup>, uma prótese balão expansível nacional, implantada por acesso transapical. Dados pré e pós-operatórios foram coletados e analisados com 30 dias e um ano. A análise foi dividida entre a primeira e segunda metade da coorte a fim de avaliar o impacto da curva de aprendizado. **RESULTADOS:** Houve uma taxa de sucesso do implante de 98%. A idade média dos pacientes foi de 64,8 anos; 72% era mulheres; 80% estavam em CF NYHA  $\geq$  III no momento da intervenção e 36% dos procedimentos foram realizados em caráter de urgência. o STS e EuroSCORE II médios foram de 8,3% e 12,4%, respectivamente. A mediana foi de duas cirurgias prévias com um tempo médio de 12,1 anos entre a última cirurgia e o VIV. Destes pacientes, 64% apresentavam etiologia reumática para valvopatia mitral. Dados ecocardiográficos mostram uma queda dos gradientes transvalvares mitrais máximo e médios de 23,5 para 14,6 e 11,5 para 6,4mmHg, respectivamente. O tempo médio total de internação foi de 15 dias.

A mortalidade global foi de 14% em 30 dias, com um óbito intraoperatório. Após ajustar para curva de aprendizado, a mortalidade entre a primeira e segunda metade dos casos caiu de 20% para 8% ( $P < 0,01$ ). **CONCLUSÕES:** O VIV mitral mostrou-se como um procedimento viável para o tratamento da disfunção de bioprótese em pacientes de alto risco, com resultados encorajadores e comparáveis com os de outros grupos, principalmente após ultrapassar a curva de aprendizado. Os gradientes transvalvares obtidos com a prótese nacional Inovare<sup>®</sup> foram adequados e semelhantes aos encontrados com outras próteses disponíveis no mercado, com gradientes mantidos até o final de um ano. O VIV mitral é capaz de trazer alívio de sintomas e melhora da classe funcional dos pacientes, benefícios estes que também perduram ao longo do tempo.

**Descritores:** Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares; Valva mitral; Substituição da valva aórtica transcater; Valve-in-valve; Cirurgia transcater; Acesso transapical; Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos.

## ABSTRACT

Costa LPN. *Transcatheter mitral valve implantation, valve-in-valve type, for the treatment of patients with degenerated bioprostheses: evaluation and impact of initial results* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

**INTRODUCTION:** The specialty of Cardiovascular Surgery has witnessed substantial changes in its recent history. The main technological evolution of recent times was TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation), which initiated the transcatheter treatment of aortic stenosis and paved the way for transcatheter interventions on other heart valves. Shortly after the concept of Valve-In-Valve (VIV) was developed, using a transcatheter valve to treat degenerated bioprosthetic valves, initially in the aortic position but later evolving to the mitral position. Due to the elevated morbidity and mortality associated with reoperations for mitral valve replacement, the mitral VIV concept has experienced increasing interest, as it offers a less invasive alternative to conventional surgical treatment. **OBJECTIVES:** To analyze the institutional experience of the first 50 cases of patients undergoing transcatheter mitral VIV implantation, and to evaluate the impact of this technology on patient morbidity and mortality. Secondary objectives include the assessment of hemodynamic behavior of the transcatheter valves, the patients' clinical response to the procedure, as well as the performance throughout the first year and the impact of the learning curve on the outcomes. **METHODS:** A Single-center, single-arm, prospective data collection study, evaluating clinical and imaging variables before and after the intervention. In the period from May 2015 to July 2018, 78 consecutive patients underwent transcatheter VIV implantation at InCor, 50 of which were mitral VIV and included in the study. All cases were discussed by the Heart Team and deemed high risk for a conventional procedure. The patients were operated in a hybrid room, with a multidisciplinary team, and all received the Inovare<sup>®</sup> transcatheter valve, a national balloon expandable prosthesis, implanted through transapical access. Pre and postoperative data were collected and analyzed at 30 days and one year. The analysis was divided between the first and second half of the cohort in order to assess the impact of the learning curve. **RESULTS:** There was a 98% implant success rate. The average age of the patients was 64.8 years; 72% were women; 80% were in NYHA FC  $\geq$  III at the time of the intervention and 36% of the procedures were performed on an urgent basis. The average STS and EuroSCORE II were 8.3% and 12.4%, respectively. There was a median of two previous surgeries with an average time of 12.1 years between the last surgery and the VIV procedure. 64% of the patients had rheumatic etiology for mitral valve disease. Echocardiographic data showed a drop in maximum and mean mitral transvalvular gradients from 23.5 to 14.6 and 11.5 to 6.4 mmHg, respectively. The average total hospital length of stay was 15 days. Global mortality was 14% in 30 days, with one intraoperative death. After adjusting for the learning curve, mortality between the first and second half of the cases dropped from 20% to

8% ( $p < 0.01$ ). **CONCLUSIONS:** Mitral VIV proved to be a viable procedure for the treatment of structural valve degeneration in high-risk patients, with encouraging results, comparable with those of other groups, especially after exceeding the learning curve. The transvalvular gradients obtained with the national Inovare<sup>®</sup> prosthesis were adequate and similar to those found with other prostheses available on the market, with gradients maintained until the end of the first year. Mitral VIV is able to bring relief of symptoms and improvement upon patients' functional class, benefits that also persist over time.

**Descriptors:** Cardiovascular surgical procedures; Mitral valve; Transcatheter aortic valve replacement; Valve-in-valve; Transcatheter surgery; Transapical access; Minimally invasive surgery.

# 1. INTRODUÇÃO

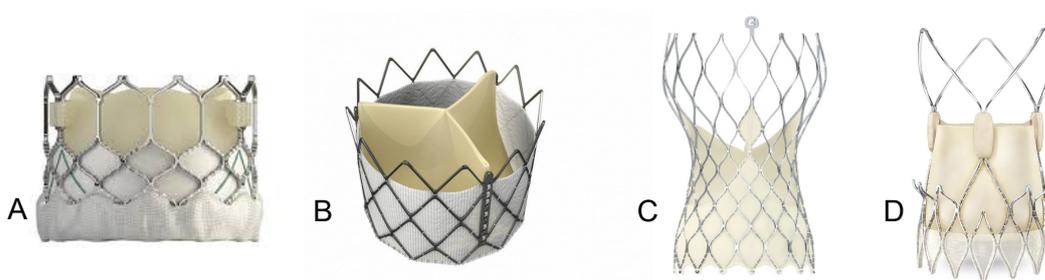
## 1.1 A Evolução do Implante de Válvula Aórtica Transcateter

A especialidade da Cirurgia Cardiovascular tem experimentado uma série de mudanças e evoluções tecnológicas que vêm exercendo impacto profundo no tratamento das cardiopatias cirúrgicas. Indiscutivelmente, o implante de válvula aórtica transcater (TAVI), realizado pela primeira vez em 2002 pelo Dr. Allan Cribier<sup>1</sup>, na cidade de Rouen na França, é o exemplo recente mais emblemático. Trata-se de uma tecnologia verdadeiramente disruptiva, que veio para mudar em definitivo o tratamento da estenose aórtica. Até o presente momento, já foram implantadas mais de 350.000 TAVIs ao redor do mundo, em mais de 70 países, e com uma taxa de crescimento cerca de 40% ao ano<sup>2,3</sup>.

A TAVI consiste no implante de uma prótese valvar biológica dentro da valva aórtica calcificada do paciente, utilizando o cálcio da valva nativa como estrutura para fixação da prótese por meio de sua força radial. As próteses podem ser confeccionadas com pericárdio bovino ou porcino, e podem ser expansíveis por balão ou autoexpansíveis. Próteses balão expansíveis são compostas de uma liga de cromo-cobalto, tal qual um *stent*, “crimpadas” (do inglês *crimped*, que significa constrictas, amassadas) sobre um balão e, quando, na posição adequada, o balão é insuflado e a prótese expande, de modo a se

ancorar no cálcio da valva aórtica nativa. O balão é então aspirado e o sistema retirado, deixando a prótese em posição. De maneira análoga, as próteses autoexpansíveis são confeccionadas a partir de uma liga de níquel e titânio, denominada Nitinol, que possui característica termolábil de se contrair em baixas temperaturas, com soro gelado a 4°C, e se expandir na temperatura corporal. Desta forma, a prótese não precisa ser comprimida sobre um cateter balão e, a contração da estrutura metálica em ambiente gelado, permite que a prótese seja introduzida no sistema de entrega. Sua liberação gradual permite, inclusive, que a mesma seja recapturada e reposicionada se houver necessidade.

No mercado nacional, até o presente momento, existem quatro diferentes modelos de válvulas transcater disponíveis, sendo duas válvulas balão-expansíveis: Sapien3<sup>®</sup> (Edwards Lifesciences, Irvine, EUA) e Inovare<sup>®</sup> (Braille Biomédica<sup>®</sup>, São José do Rio Preto, SP, Brasil); e duas autoexpansíveis: EvolutR<sup>®</sup> (Medtronic, Minneapolis, EUA) e Accurate Neo<sup>®</sup> (Boston Scientific, Massachusetts, EUA) (Figura 1).



**Figura 1** - Modelos de válvulas transcater disponíveis no Brasil. A) Edwards Sapien3<sup>®</sup>; B) Braille Biomédica Inovare<sup>®</sup>; C) Medtronic EvolutR<sup>®</sup>; D) Boston Accurate Neo<sup>®</sup>

Independentemente do tipo de prótese, a principal via de implante é a transfemoral, totalizando 70-80% dos casos<sup>4</sup>. Atualmente, é possível realizar tal procedimento por via transfemoral, totalmente percutâneo e através de estratégia minimalista, na qual o paciente recebe apenas anestesia local e sedação. Entretanto, para os casos em que o acesso transfemoral não é possível, geralmente por doença aterosclerótica avançada do sistema

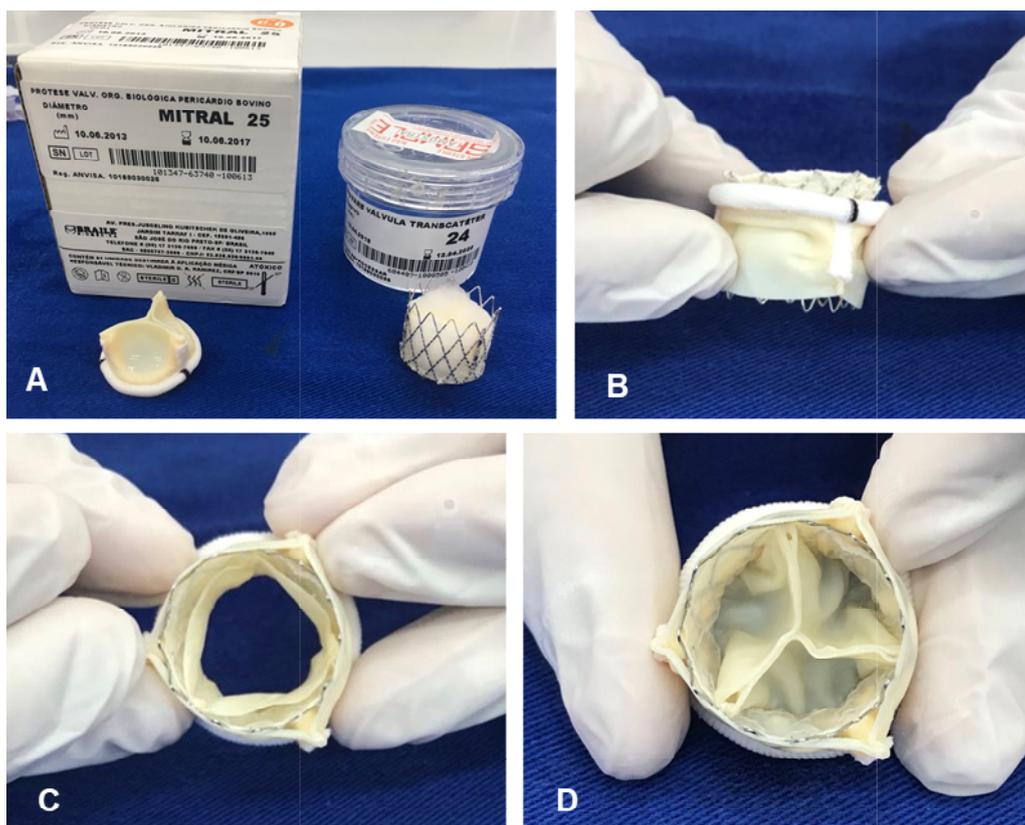
ilíacofemoral, deve-se lançar mão de acessos alternativos. O principal acesso alternativo, que surgiu praticamente junto com o advento da TAVI, foi o transapical, através do ápice do ventrículo esquerdo (VE). Este também consiste no principal acesso para os procedimentos transcater sobre a valva mitral. Entretanto, estudos mais recentes têm demonstrado resultados inferiores pelo acesso transapical, devido ao maior risco de sangramento, complicações relacionadas ao ventrículo e maior grau de invasividade<sup>5</sup>. Desta forma, outros acessos alternativos têm sido preferidos em detrimento ao acesso transapical, principalmente o acesso transsubclávio, transcarotídeo, transaórtico e transcaval (bem menos frequente).

Independente do tipo de acesso escolhido, uma coisa é notória: a evolução da TAVI na última década a consolidou como alternativa menos invasiva ao tratamento cirúrgico convencional, considerado até então padrão ouro para correção da estenose da valva aórtica. Inicialmente proposta para pacientes considerados inoperáveis ou de elevado risco cirúrgico<sup>6,7</sup>, os resultados favoráveis e até superiores à cirurgia, em certos aspectos, permitiram que essa tecnologia fosse transposta também para pacientes de risco intermediário<sup>8,9</sup> e, mais recentemente, pacientes de baixo risco cirúrgico<sup>10,11</sup>. Entretanto, apesar dos inúmeros estudos disponíveis sobre TAVI, ainda existem certas perguntas sem respostas, tais como: qual a durabilidade destas próteses, principalmente as de mais nova geração? Sua utilização em pacientes mais jovens seria também indicada? Qual a sua aplicabilidade em valvas aórticas bicúspides? E qual seria o impacto ao longo prazo das complicações mais frequentes (necessidade de implante de marcapasso permanente e ocorrência de vazamento periprotético)?

As respostas para tais perguntas não fazem parte do escopo deste trabalho e não serão contempladas. Todavia, uma breve contextualização do advento da TAVI se faz mister para possibilitar o adequado entendimento dos desdobramentos e evoluções tecnológicas que se seguiram.

## 1.2 O Conceito do Valve-In-Valve

Com o advento da TAVI, um novo horizonte desenrolou-se para o tratamento das valvopatias e cardiopatias estruturais. A partir dessa opção terapêutica por via transcateter, dispensando a necessidade de uma esternotomia mediana e a instalação de circulação extracorpórea, outras técnicas e aplicações foram concebidas. Dentre elas, desenvolveu-se o conceito do *Valve-In-Valve* (VIV - uma válvula dentro de outra válvula), que nada mais é do que o implante de uma prótese valvar transcateter dentro de uma prótese valvar biológica cirúrgica previamente implantada de forma convencional (Figura 2).



**Figura 2** - Ilustração do conceito de VIV:  
A) Válvula cirúrgica mitral nº 25 (esquerda) e válvula transcateter Inovare® nº 24 (direita). B) Vista lateral da válvula transcateter inserida dentro da válvula cirúrgica convencional. C) Vista frontal com a válvula aberta e D) com a válvula fechada

Nota-se que a tecnologia utilizada no VIV é fundamentalmente a mesma da TAVI: uma válvula transcater, desenvolvida originalmente para ser implantada em uma valva aórtica nativa, calcificada e estenótica. A mudança ocorreu unicamente no local de implante. De maneira quase intuitiva, pesquisadores perceberam que essa prótese valvar transcater, que dependia do cálcio na valva aórtica para sua fixação, por meio de sua força radial, poderia ficar igualmente fixa dentro de uma válvula biológica cirúrgica, apoiando-se no anel e nos postes comissurais dessa bioprótese. Foram realizados diversos testes de bancada e o conceito do VIV foi validado experimentalmente, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, inicialmente em animais de experimentação, seguido de implantes com sucesso em seres humanos, obtendo resultados clínicos e índices hemodinâmicos favoráveis<sup>12,15</sup>.

A aplicação clínica do VIV foi concebida, inicialmente, para a posição aórtica, de maneira análoga à TAVI. Os bons resultados do procedimento impulsionaram cirurgiões e cardiologistas intervencionistas a seguirem em frente, transpondo a barreira da valva aórtica até alcançarem a valva mitral. O conceito do VIV adveio da tentativa de se mitigar a elevada morbimortalidade associada às cirurgias de reoperações para troca de próteses valvares, sempre mais complexas do que uma primeira cirurgia. Nestes casos, a troca da válvula nativa por uma prótese biológica impõe ao paciente a necessidade de uma nova intervenção no futuro, visto que a bioprótese cirúrgica irá sofrer, inexoravelmente, um processo de degeneração ao longo do tempo. A degeneração das válvulas biológicas representa seu “calcanhar de Aquiles”, por limitar de sobremaneira sua duração. Esta degeneração ocorre em períodos diferentes de tempo, sendo em média após 10 a 12 anos, e pode determinar diferentes estados hemodinâmicos como insuficiência, estenose ou ambas. A velocidade da deterioração valvar possui relação inversamente proporcional com a idade do paciente, de modo que, pacientes mais jovens que recebem uma válvula biológica, certamente terão que ser submetidos a outras intervenções cirúrgicas para troca da prótese valvar. Desse modo, a maior vantagem de um procedimento transcater tal qual o VIV é poupar o paciente de uma reoperação convencional, oferecendo uma solução minimamente

invasiva e menos mórbida a um paciente frequentemente debilitado, frágil e de elevado risco cirúrgico.

Como mencionado previamente, os primeiros casos de VIV foram realizados para o tratamento de biopróteses degeneradas em posição aórtica, uma vez que a TAVI era uma tecnologia eminentemente direcionada para a valva aórtica. Entretanto, em 2009, o grupo do Dr. John Webb, no Canadá, publicou o primeiro caso de sucesso de um VIV mitral<sup>16</sup>, no qual implantaram uma prótese balão-expansível por via transapical. A partir desse momento, foi dada a largada da corrida para a intervenção transcater sobre a valva mitral, e o VIV mitral difundiu-se globalmente, sendo realizado sistematicamente nos últimos anos<sup>17,18</sup>. Outrossim, diversos grupos começaram a se empenhar no desenvolvimento de dispositivos dedicados para intervenções sobre outras valvas nativas, tais como a própria valva mitral nativa<sup>19-22</sup> e a valva pulmonar<sup>23</sup>. Em caráter ilustrativo, no ano de 2015, a indústria investiu aproximadamente 2,5 bilhões de dólares no desenvolvimento de dispositivos para atuar sobre a valva mitral nativa<sup>24</sup>. Nesse sentido, o mais recente implante transcater de válvula mitral (TMVR, sigla em inglês para *Transcatheter Mitral Valve Replacement*) também mostrou-se como alternativa viável à cirurgia convencional, para o tratamento da válvula mitral nativa com disfunção. Tal iniciativa foi reportada por Bapat et al.<sup>19</sup> que, além de demonstrarem a viabilidade de sua realização pela via transapical, também ressaltaram a maior complexidade da válvula mitral quando comparada à valva aórtica, o que torna a realização do procedimento de TMVR um desafio maior do que a TAVI.

Os procedimentos transcater sobre a valva mitral possuem três vias principais de acesso: transapical, transeptal e transatrial. Cada técnica apresenta suas contraindicações específicas, porém, o método transapical ainda é o que possui menos limitações, sendo o mais difundido em nosso meio<sup>25</sup>. Entre as vantagens no acesso transapical ressaltam-se:

- (a) não é limitado pela anatomia vascular periférica;
- (b) não é limitado pelo diâmetro do cateter;
- (c) atravessa a válvula disfuncional com maior facilidade por simplificar a navegação dos cateteres;

- (d) permite o ajuste fino do dispositivo em relação ao anel valvar;
- (e) não requer uma punção transeptal e as potenciais complicações que podem advir de tal procedimento;
- (f) não deixa uma comunicação interatrial residual;
- (g) o implante faz-se de forma precisa dada a proximidade entre a ponta do ventrículo esquerdo e a válvula propriamente dita, tendo que percorrer uma distância bem menor<sup>23</sup>.

Por outro lado, as desvantagens de tal via são as seguintes:

- (a) mais invasivo do que o acesso transeptal por necessitar de uma toracotomia;
- (b) mais dor no pós-operatório;
- (c) maior impacto na dinâmica pulmonar, em função da toracotomia;
- (d) necessidade de posterior drenagem de tórax;
- (e) maior risco de sangramento pela punção da ponta do coração e introdução de cateteres calibrosos;
- (f) potencial comprometimento da função ventricular pela confecção de sutura no ápice do ventrículo esquerdo.

A necessidade de se estudar tais procedimentos levou ao surgimento de diversos registros mundiais, avaliando especificamente os procedimentos VIV. O principal registro internacional atualmente é o *VIVID Registry (Valve-in-Valve International Data)*, comandado pelo Dr. Danny Dvir, e conta com mais de 2.000 mil pacientes incluídos, em sua maioria, pacientes considerados inoperáveis ou de alto risco cirúrgico<sup>26</sup>. Cabe ressaltar que o Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor) foi convidado a contribuir com o registro, e atualmente tem participação ativa na inclusão de pacientes no VIVID.

### 1.3 O Cenário Brasileiro e a Prótese Inovare<sup>®</sup>

O elevado custo dos dispositivos em questão, aliado ao caráter inovador da técnica, faz com que as terapias transcater sejam procedimentos ainda restritos a certos centros. Entretanto, com o aumento da disponibilidade tecnológica e a crescente disseminação da técnica de implante valvar transcater, torna-se clara a necessidade de difundir esses procedimentos para uma maior parcela da população brasileira, de modo a ampliar o acesso a tais inovações e beneficiar um maior número de pacientes.

Inicialmente apenas dois dispositivos dominavam o mercado de válvulas transcater: as próteses Corevalve<sup>®</sup>, autoexpansível, da empresa Medtronic e a Sapien<sup>®</sup>, balão-expansível, da empresa Edwards, ambas válvulas de primeira geração. Estas são fabricados por duas multinacionais americanas e têm preços elevados, impossibilitando o acesso da população em geral a essa tecnologia. Vendo a necessidade de um dispositivo nacional, a Braile Biomédica Ltda. desenvolveu uma válvula transcater expansível por balão, denominada Inovare<sup>®</sup>, com preço mais acessível do que suas concorrentes.

O desenvolvimento da Inovare<sup>®</sup> foi um exemplo de sucesso da parceria Empresa-Universidade, entre as equipes da empresa Braile Biomédica Ltda., Universidade Estadual Paulista (UNESP), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e InCor. A válvula transcater nacional já trouxe diversos prêmios de inovação para o Brasil, projetando-o no mercado endovascular internacional e científico. Uma das principais vantagens desta válvula é a maior gama de diâmetros disponíveis (20, 22, 24, 26, 28 e 30 mm), possibilitando uma melhor seleção do tamanho e, conseqüentemente, evitando um subdimensionamento ou dimensionamento excessivo.

Esta característica teria o potencial de atenuar o fator econômico, sabidamente uma barreira importante para a difusão da técnica, o que, em última análise, poderia favorecer a indicação do VIV mitral<sup>27</sup>. Dessa forma, desde 2011, o Brasil dispõe de três tipos de válvulas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para implante em pacientes com restrições a cirurgia tradicional<sup>28</sup>, e, em dezembro de 2016, a prótese Acurate

Neo<sup>®</sup>, da empresa Boston Scientific, chegou para integrar o arsenal terapêutico.

Não obstante, cabe ressaltar que até o presente momento, o implante de valvas transcater, seja em posição aórtica nativa (TAVI) ou na forma de VIV, não é coberto pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e com isso deixa de contemplar uma grande parcela da população brasileira. Ademais, especificamente com o VIV mitral, as únicas próteses que se aplicam, atualmente, são as balão-expansíveis Sapien<sup>®</sup> e Inovare<sup>®</sup>. Isso ocorre por limitações do formato das válvulas autoexpansíveis, que por serem consideravelmente maiores em comprimento, não se prestam para serem inseridas dentro da cavidade ventricular esquerda.

A série mais recente e com maior número de pacientes avaliados quanto à TAVI, utilizando a válvula transcater nacional Inovare<sup>®</sup>, foi publicada em 2015, pelo grupo do Prof. Dr. José Honório Palma. Foram incluídos 90 pacientes inoperáveis, ou de elevado risco cirúrgico, com uma taxa de sucesso no implante da válvula de 96,6%, um óbito intraoperatório e mortalidade em 30 dias de 13,3%. Os gradientes médios transvalvares aórticos caíram de  $44,8 \pm 15,3$  para  $14,1 \pm 8,0$  mmHg, e a ocorrência de escape periprotético foi de 29,7%, em sua maioria de grau discreto<sup>29</sup>.

Após estudos preliminares com a prótese Inovare<sup>30-32</sup>, o presente estudo sedimentou a Inovare<sup>®</sup> como uma opção segura e viável para o tratamento da estenose aórtica em pacientes de alto risco. Entretanto, existe uma necessidade premente de pesquisas complementares com a válvula Inovare<sup>®</sup>, fundamentais para ampliar os conhecimentos dos efeitos dessa válvula nos pacientes<sup>33</sup> e para sua validação como dispositivo transcater aplicável em diferentes posições, tais como o VIV mitral. Até o presente momento, não existe disponível na literatura trabalho que tenha analisado uma grande série de pacientes submetidos ao VIV mitral, e que apresentem as características clínicas semelhantes às da nossa população.

Dessa forma, o VIV mitral demonstra sua importância no cenário brasileiro e mundial. Em artigo publicado em 2013, Gaia et al.<sup>34</sup> realizaram um implante simultâneo de VIV aórtico e mitral, ambos pela via transapical, e demonstraram

que esse procedimento é viável inclusive em casos mais complexos de procedimentos combinados.

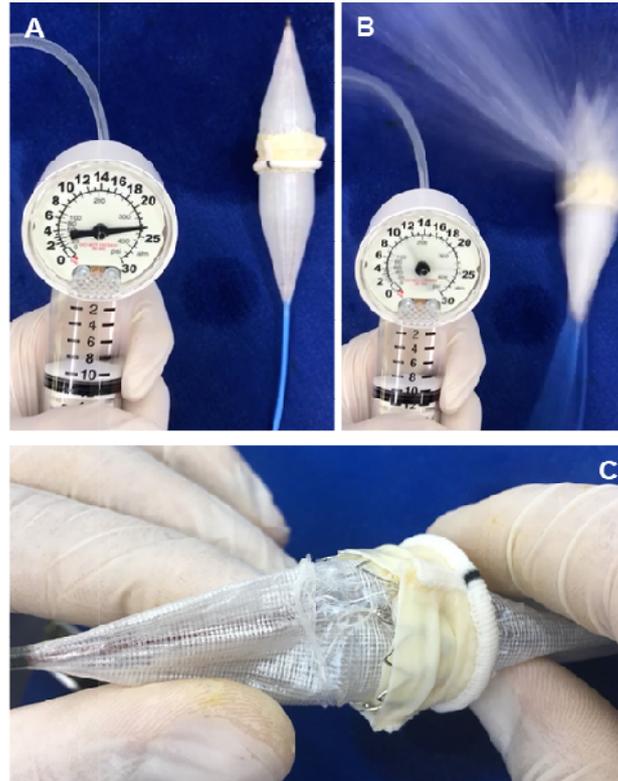
#### 1.4 Considerações Técnicas e Implicações do VIV

O conceito do VIV tem o potencial de revolucionar o tratamento da disfunção de próteses biológicas e mudar o paradigma da escolha do tipo de prótese a ser implantada nos pacientes, principalmente nos mais jovens<sup>35</sup>. A célebre discussão entre as vantagens e desvantagens das próteses biológicas e mecânicas acabou ganhando um forte aliado em favor das próteses biológicas, com a opção do VIV. Apesar da maior durabilidade das próteses valvares mecânicas e, conseqüentemente, menor necessidade de reoperação por disfunção de prótese<sup>36</sup>, muitos pacientes acabam optando por receber uma válvula biológica, que dispensa a necessidade de anticoagulação *ad aeternum* e o rigoroso controle do INR, bem como oferece menor risco de eventos hemorrágicos ou tromboembólicos. O impacto do VIV aórtico foi tão expressivo nos últimos anos que provocou uma alteração substancial na recomendação dos *Guidelines* americanos quanto ao uso de válvulas mecânicas para pacientes submetidos à cirurgia de troca de válvula aórtica ou mitral. A atualização de 2017 do *AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease* baixou em 10 anos a idade de corte de indicação para uso de válvulas mecânicas, de 60 para 50 anos<sup>37</sup>. Tal redução foi motivada justamente pela possibilidade de se realizar um procedimento VIV na prótese biológica, quando esta evoluir para seu inexorável processo de degeneração. Cabe salientar que o VIV pode ser executado em qualquer prótese valvar biológica, diferentemente das próteses mecânicas que, por serem confeccionadas com discos de carbono e titânio<sup>38</sup>, não permitem a realização de tal procedimento. De maneira análoga à recomendação da diretriz americana, o *Guideline* europeu de 2017 (*2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease*) também coloca o VIV Aórtico como opção de tratamento que deve ser considerada pelo *Heart Team*,

dependendo do risco cirúrgico da reoperação e do tamanho e tipo da bioprótese (classe IIA de recomendação, nível C de evidência)<sup>39</sup>. Contudo, destaca-se a ausência de indicação formal para o VIV mitral, persistindo esta como uma conduta ainda *off-label* de acordo com as diretrizes.

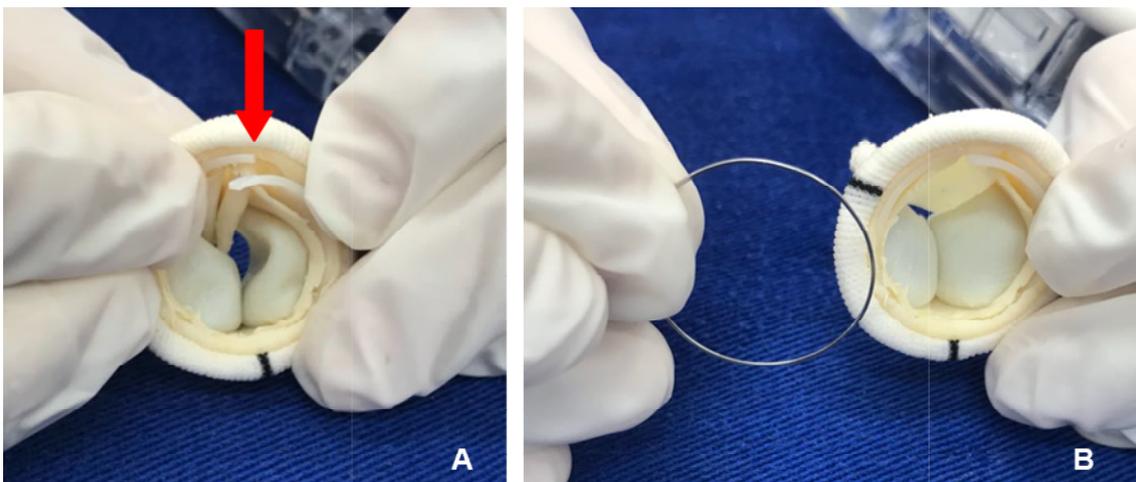
A figuração da indicação do VIV aórtico dentre os *guidelines* e a ausência do VIV mitral decorre do fato do VIV aórtico ter surgido primeiro, e com isso possuir um corpo de evidências mais robusto. Como mencionado previamente, trata-se de uma tecnologia desenvolvida para a valva aórtica e, portanto, seria natural que ela evoluísse nessa direção. Entretanto, uma análise mais pormenorizada dos aspectos técnicos do VIV aórtico e mitral é capaz de revelar condições gerais mais propícias para o VIV mitral do que o aórtico.

O principal aspecto favorável ao VIV mitral é o fato das próteses cirúrgicas implantadas nessa posição serem habitualmente maiores, o que não limitaria o implante de uma nova válvula dentro dessa prótese, diferentemente do VIV aórtico, em que o diâmetro da prótese é um fator limitante. Como ilustração dessa importante limitação, existem casos em que, para que o VIV aórtico possa ser realizado com resultados hemodinâmicos adequados, faz-se necessário fraturar o anel da prótese cirúrgica, com o intuito de aumentar ao máximo o diâmetro interno da bioprótese<sup>40</sup>. Tal fratura é denominada em inglês de *Bioprosthetic Valve Fracturing*, obtida através da insuflação de um balão não complacente de alta pressão, geralmente um número maior do que o tamanho do orifício interno da válvula, no seu interior, e elevando a pressão interna do balão a valores tão elevados quanto 24 atm, até que se rompa o anel metálico estrutural da válvula<sup>41</sup>. O problema é que, às vezes, não se consegue romper o anel da prótese e, quem acaba rompendo, é o próprio balão, o que acarreta risco potencial de embolização de fragmentos e a ocorrência de um acidente vascular encefálico (Figura 3). Esta manobra é geralmente necessária quando se está diante de uma bioprótese pequena, tamanhos 19, 21 ou até 23 mm, que são implantadas em posição aórtica. Adicionalmente, existem certas próteses que não sofrem rotura do anel, independente da pressão que se imponha ao balão.



**Figura 3** - Teste de bancada simulando o VIV Aórtico e a tentativa de se romper o anel de uma bioprótese Braile aórtica nº 23. Em seu interior foi liberada uma válvula transcater Inovare® nº 22. A) Balão não complacente Atlas® nº 22 (Bard, Tempe, EUA) sendo insuflado até 25 atm. B) Momento exato em que o balão rompe. C) Detalhe do ponto de rotura do balão

Este é o caso das válvulas St. Jude Trifecta® nº 19 e 21, Medtronic Hancock II® nº 21<sup>40,41</sup>, e as próteses cirúrgicas da Braile Biomédica (Figura 4).



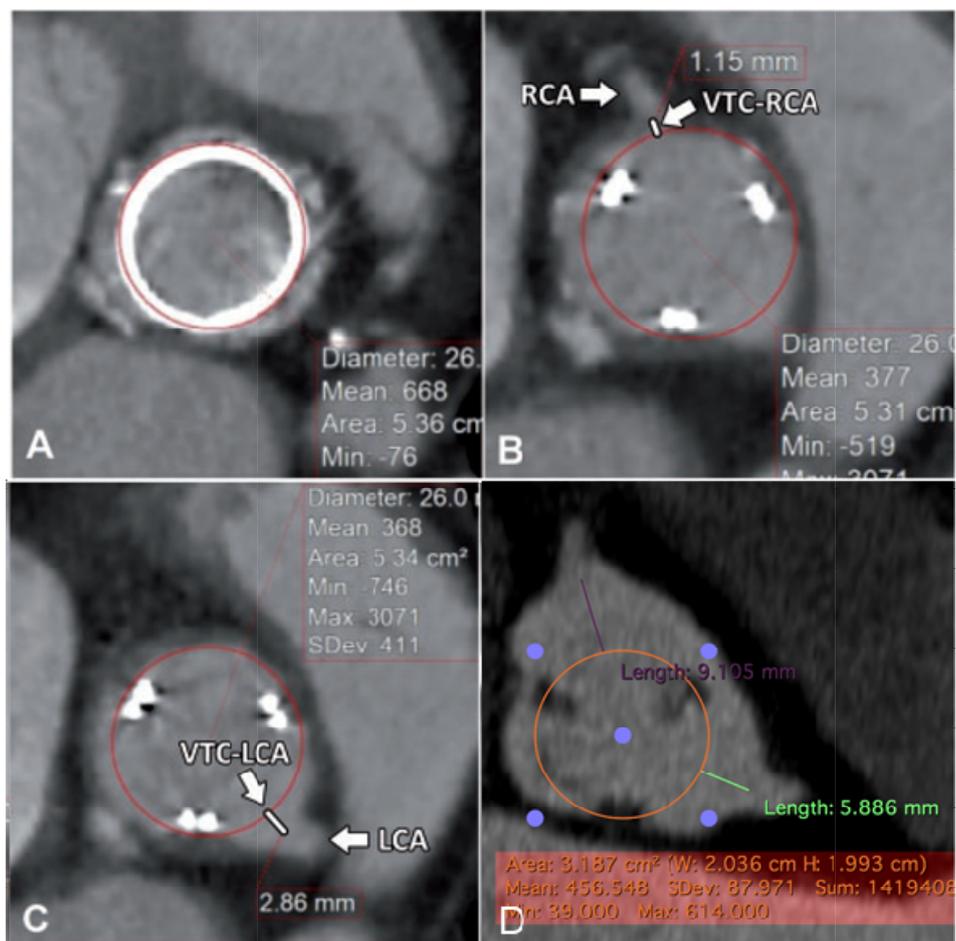
**Figura 4** - A) Após tentativa de rompimento do anel da bioprótese cirúrgica, foi possível quebrar apenas as estruturas plásticas de revestimento (seta vermelha). B) Evidência do anel metálico intacto da bioprótese

Ao se liberar uma válvula transcater dentro de uma bioprótese pequena, diminui-se ainda mais o diâmetro interno da prótese e seu respectivo orifício efetivo, o que aumenta por sua vez o gradiente transvalvar, caracterizando o *mismatch* de prótese. O *mismatch* entre a prótese e o paciente (*PPM - patient prosthesis mismatch*) ocorre quando a válvula apresenta funcionamento normal, mas a área de seu orifício efetivo interno é pequena em relação à superfície corporal do paciente e, conseqüentemente, ao débito cardíaco necessário<sup>42</sup>. O problema ganha dimensão maior quando o *mismatch* está presente desde a primeira cirurgia, ou seja, quando a prótese cirúrgica implantada já se mostrava pequena para a superfície corpórea do paciente. Em estudo recente publicado no *Journal of American College of Cardiology (JACC)* em 2018, Pibarot et al.<sup>43</sup> analisaram 1.168 pacientes submetidos ao VIV aórtico, a partir do registro VIVID, e concluíram que a ocorrência de PPM pré-existente foi um preditor independente de mortalidade após o VIV.

Felizmente, quando se está diante de uma disfunção de bioprótese em posição mitral, encontram-se válvulas habitualmente grandes (tamanhos 29, 31 ou 33 mm). Desta forma, a liberação de uma válvula transcater em seu interior não costuma acarretar grandes aumentos das pressões transvalvares. Yoon et al. reportaram no *European Heart Journal*, em 2019, uma análise do Registro Internacional Multicêntrico de TMVR, que incluiu um total de 521 pacientes, dos quais 322 foram submetidos ao VIV mitral<sup>44</sup>. Uma válvula transcater de pequeno tamanho foi utilizada em apenas 8,7% dos casos, sendo que 35,7% e 55,6% dos pacientes receberam válvulas médias e grandes, respectivamente. O gradiente médio transvalvar ao final do procedimento foi de  $5,9 \pm 2,8$  mmHg, com uma área valvar mitral de  $2,2 \pm 1,2$  cm<sup>2</sup>. Portanto, a adequada avaliação dos gradientes hemodinâmicos após o implante VIV é imprescindível para obter o adequado funcionamento da prótese e o resultado final do procedimento. Outrossim, no tocante da avaliação pré e peroperatória dos pacientes com disfunção de próteses valvares, o ecocardiograma é considerado o método de imagem mais importante. Isso se deve tanto à sua capacidade de avaliação anátomo-funcional das diversas estruturas cardíacas como também à sua disponibilidade, facilidade de execução e baixo custo<sup>12,45,46</sup>. Os gradientes valvares medidos pelo Doppler,

utilizados em conjunto com dados clínicos e outros dados ecocardiográficos, auxiliam de sobremaneira na avaliação não-invasiva de pacientes com suspeita de disfunção de biopróteses<sup>45-47</sup>. Ademais, a avaliação ecocardiográfica também exerce papel de protagonismo no seguimento dos pacientes submetidos a implantes valvares transcateres. O desempenho e durabilidade destas novas próteses necessitam de avaliação constante, considerando-se as extensas diferenças de concepção valvar, seu modo de implante e mecanismo de fixação<sup>48-49</sup>. Braga et al.<sup>50</sup>, por sua vez, corroboraram a necessidade da adequada medição da área valvar, juntamente com o diâmetro interno da bioprótese cirúrgica, antes do implante da válvula transcater, com o intuito de otimizar os resultados hemodinâmicos. Tais nuances técnicas e aspectos do planejamento pré-operatório são fundamentais para o sucesso do procedimento.

Um segundo aspecto que favorece o VIV mitral em detrimento ao VIV aórtico é a ausência de estruturas nobres adjacentes, notadamente os óstios coronarianos. No VIV aórtico, a proximidade com os óstios das artérias coronárias aumenta a complexidade do procedimento, além de atuar também como um fator limitante, quando esta distância entre eles e a prótese for pequena e implicar em um risco maior de obstrução coronariana. Ribeiro et al.<sup>51</sup> analisaram 1.612 pacientes submetidos ao VIV aórtico, a partir dos dados incluídos no registro VIVID, e identificaram que a realização do VIV em biopróteses sem stent (*stentless valves*) ou em biopróteses com stent e com seus folhetos montados externamente, concorriam para um risco aumentado de obstrução coronariana. Ademais, eles desenvolveram um modelo de predição baseado em dados tomográficos, no qual foi feita a simulação da distância entre a válvula transcater virtual e o óstio coronariano (VTC - *virtual transcatheter valve to coronary ostium distance*), e encontraram um valor de corte ideal de 4 mm (área sob a curva: 0,943;  $P < 0,001$ ). Ou seja, se a distância entre a válvula transcater e o óstio da coronária for menor do que 4 mm, seu risco de obstrução aumenta de sobremaneira (OR: 0,22 para cada incremento de 1 mm; 95% CI: 0,09–0,51;  $P < 0,001$ ) (Figura 5). Intuitivamente, a ocorrência de obstrução coronariana foi associada com uma maior mortalidade em 30 dias (52,9% vs. 3,9% no grupo controle, respectivamente;  $P < 0,001$ )<sup>51</sup>.



Adaptado de Ribeiro et al., 2018<sup>51</sup>

**Figura 5** - Tomografia computadorizada pré-operatória utilizada para medição do anel virtual da válvula transcaterter e cálculo do VTC. Exemplo de um caso em que a distância é curta para os dois óstios coronarianos. A) Diâmetro do anel virtual; B) VTC para o óstio da artéria coronária direita (RCA); C) VTC para o óstio da artéria coronária esquerda (LCA); D) Exemplo de um segundo caso em que o VTC é adequado, com uma distância de 9 mm entre o anel virtual da válvula transcaterter e óstio da artéria coronária direita, e 5,8 mm para o óstio da artéria coronária esquerda

### 1.5 Justificativa do Estudo

Atualmente, já existem disponíveis na literatura diversos estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados, totalizando milhares de pacientes, comparando a TAVI com a cirurgia convencional para troca da valva aórtica<sup>6-11</sup>. Contudo, não dispomos de tais ensaios clínicos randomizados focados

especificamente na comparação de pacientes submetidos ao VIV vs reoperação convencional, seja para o VIV aórtico ou mitral. A título de ilustração, uma simples pesquisa acerca do tema “TAVI” no PubMed (uma plataforma de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE) é capaz de encontrar mais de 4.300 artigos científicos, ao passo que a mesma pesquisa sobre “mitral valve-in-valve” resulta em pouco mais de 300 publicações. Fica inequívoca a necessidade de expansão das pesquisas nesta área, englobando análises de desempenho das próteses e seguimento dos pacientes, para que se obtenha dados de longo prazo. Os resultados de grandes registros multicêntricos utilizando os dispositivos em posição aórtica têm sido vistos com grande entusiasmo pela comunidade médica, com taxas de sucesso em um ano variando de 76 a 96,9%<sup>26,52,53</sup>. Webb et al. publicaram, em 2019, os resultados de 3 anos de seguimento de 365 pacientes submetidos ao VIV aórtico, como subanálise do estudo Partner 2. A idade média desses pacientes foi de 78,9 ± 10,2 anos, e a mortalidade global em 3 anos de 32,7%. Necessidade de uma nova intervenção após o VIV foi de apenas 1,9%, e os gradientes médios transvalvares mantiveram-se baixos ao longo do tempo, de 17,8 mmHg em 30 dias para 16,6 mmHg em três anos<sup>54</sup>. Em contrapartida, os dados sobre VIV mitral ainda são muito limitados. Uma meta-análise recente incluiu apenas 245 pacientes, sendo 172 submetidos ao VIV mitral e 73 pacientes ao *Valve-In-Ring* (VIR), com mortalidade global em 30 dias e seis meses de 8,1% e 23,4%, respectivamente, mas com resultados mais desfavoráveis para o VIR<sup>17</sup>. Outra publicação obtida a partir de dados do registro multicêntrico de TMVR incluiu 248 pacientes, sendo 176 VIV e 72 VIR, igualmente com resultados piores no grupo do VIR, como por exemplo, mortalidade em um ano que foi de 28,7% vs. 12,6%<sup>18</sup>.

Portanto, faz-se necessária a realização de novos estudos randomizados, utilizando dispositivos de nova geração e em situações diferentes da usual, incluindo diferentes perfis de pacientes para os próximos anos<sup>53</sup>. O interesse e a expectativa sobre o VIV mitral é tamanha que um editorial, publicado em 2018 no JACC, propôs a pergunta: “O VIV mitral não deveria ser considerado o novo padrão ouro para o tratamento de disfunção de bioprótese em posição mitral?”<sup>55</sup>. Acredita-se que um trabalho focado especificamente nos pacientes

submetidos ao VIV mitral será de grande valia para ajudar a responder essa pergunta. Diversos autores já reiteram a eficácia do procedimento de VIV mitral, todavia, deve ser mandatória a continuidade do seguimento dos pacientes, com o objetivo de mensurar benefícios, complicações, desfechos a longo prazo, bem como aprimorar critérios de seleção. A intervenção convencional ainda permanece o padrão ouro para doentes de baixo e médio risco, mas essa nova estratégia minimamente invasiva pode ser recomendada para grupos selecionados com contraindicação ou alto risco ao procedimento tradicional. As pesquisas na área podem colaborar para uma correta indicação do procedimento e seleção dos pacientes<sup>14,32,56</sup>.

Nesse sentido, o InCor tem o potencial de exercer um papel de protagonismo no campo de pesquisas do universo do VIV mitral. Segundo dados do VIVID, a instituição é hoje um dos principais centros a incluir pacientes no registro, sendo a mais expressiva dentre os países em desenvolvimento. Na reunião do TCT de 2018 (congresso americano *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*) em San Diego, EUA, a prótese Inovare<sup>®</sup> representou 7,7% dos casos mundiais de VIV mitral, sendo a quase totalidade desses casos realizados no InCor. Ademais, a população atendida pelo InCor e submetida ao VIV mitral caracteriza-se por ser fundamentalmente diferente daquela submetida à TAVI, ou mesmo aos pacientes sujeitos ao VIV mitral em países desenvolvidos.

A incidência da doença mitral é bastante elevada no Brasil, sendo majoritariamente de etiologia reumática. Portanto, existem muitos pacientes que necessitam ser operados na fase adulta, mas com idade relativamente mais jovem e que, com o passar dos anos, apresentarão degeneração das biopróteses e demanda por reoperações frequentes. Devido à presença de comorbidades associadas em muitos deles, a cirurgia convencional é, não raramente, contraindicada devido ao risco proibitivo, que aumenta exponencialmente com cada reoperação. O prognóstico para esses pacientes torna-se então sombrio, associado a altas taxas de mortalidade<sup>12</sup>. É nesse contexto que o VIV mitral apresenta-se como uma opção deveras interessante.

No tocante do aspecto social, esse tipo de procedimento não está incluso no SUS, o que torna-se clara a necessidade de se expandir o VIV mitral no país<sup>57</sup>. A ampliação do uso da válvula transcater nacional Inovare<sup>®</sup> pode trazer uma perspectiva de melhora da qualidade de vida a milhares de brasileiros, que sofrem sem tratamento específico e com a impossibilidade de uma cirurgia convencional.

Pelo exposto, o InCor ocupa uma posição privilegiada para desenvolver um estudo pioneiro, analisando os resultados do VIV mitral em uma população de um país em desenvolvimento, onde grande parcela da população do estudo é portadora de febre reumática, com múltiplas cirurgias prévias, mas que recebem a intervenção em idade relativamente mais precoce. De maneira geral, todos os estudos disponíveis sobre VIV mitral são em pacientes bem mais idosos, submetidos a uma, ou no máximo, duas cirurgias prévias, e que apresentam altas taxas de mortalidade no seguimento. A maioria provém de registros multicêntricos ou pequenas séries de casos unicêntricos.

Por fim, cabe salientar que, de maneira análoga à TAVI, a constituição de um sólido *Heart Team* também se faz imprescindível para um programa de VIV bem sucedido. Há que se ter uma equipe multidisciplinar em pleno funcionamento, que possua grande sinergia entre os profissionais dos serviços de cirurgia cardiovascular, hemodinâmica, cardiologia clínica, ecocardiografia, imagem e anestesiologia, uma vez que estes procedimentos exigem o trabalho integrado de todos esses elementos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Primário**

Analisar a experiência institucional dos primeiros 50 casos de pacientes submetidos ao implante transcater VIV em posição mitral, e avaliar o impacto dessa tecnologia na morbimortalidade dos pacientes.

### **2.2 Objetivos Secundários**

- o Avaliar o comportamento hemodinâmico das válvulas transcater implantadas, com respeito aos gradientes transvalvares obtidos, parâmetros ecocardiográficos, e manutenção dos gradientes ao longo do primeiro ano;
- o Avaliar a resposta clínica dos pacientes frente ao procedimento, analisando suas classes funcionais antes e depois do implante; tempos de internações em cada setor do hospital e complicações ocorridas durante o período da internação;
- o Avaliar o impacto da curva de aprendizado nos resultados obtidos.

## 3. MÉTODOS

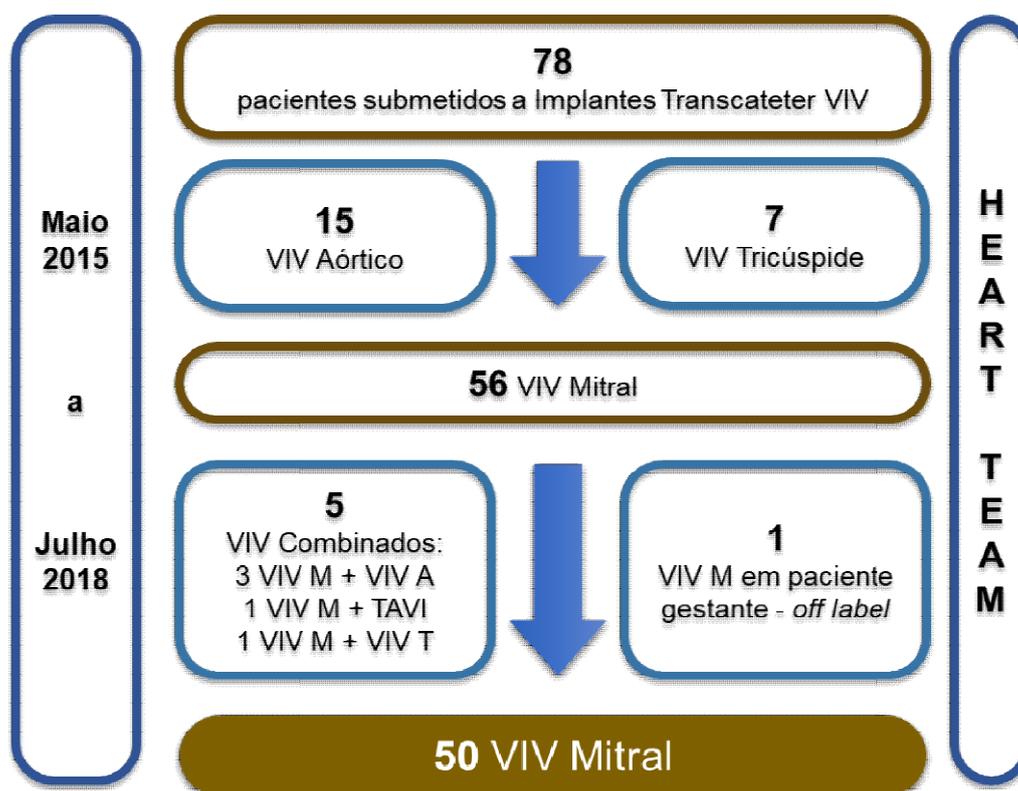
### 3.1 Desenho do Estudo

Estudo unicêntrico, com coleta de dados prospectiva, de braço único, com avaliação de variáveis clínicas e de imagem antes e após a intervenção.

### 3.2 Seleção do Pacientes

Todos os pacientes submetidos a implante de válvulas transcater, do tipo VIV, no InCor, no período de maio de 2015 a julho de 2018, foram sistematicamente acompanhados e incluídos em um banco de dados institucional. Um total de 78 pacientes foram identificados, sendo que destes, 51 foram casos de VIV Mitral. Os 15 casos de VIV Aórtico e sete casos de VIV Tricúspide foram excluídos, assim como um caso de VIV Mitral que foi realizado em caráter de compaixão, em uma paciente gestante, portanto considerado *off-label* pelo *Heart Team*. Ademais, cinco casos de procedimentos combinados, quais sejam: três VIV Mitral + VIV Aórtico; um VIV mitral + TAVI (em valva aórtica nativa) e um VIV Mitral + VIV Tricúspide,

também foram excluídos do estudo. Restaram, portanto, 50 pacientes, operados de maneira consecutiva, submetidos exclusivamente ao implante de válvula transcater do tipo VIV Mitral, por via transapical, que compuseram a população deste estudo (Figura 6).



A: Aórtico; M: Mitral; T: Tricúspide; VIV: Valve-In-Valve

**Figura 6** - Seleção da amostra dos pacientes

Todos os casos foram discutidos pelo *Heart Team*, composto por membros da equipe de Cirurgia Cardiovascular, Cardiologia Clínica, Hemodinâmica, Ecocardiografia e Equipe Multidisciplinar. Os cálculos do *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE) II e do *Society of Thoracic Surgeons* (STS) Score foram realizados para todos os pacientes. Pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

### 3.2.1 Critérios de Inclusão

1. Paciente com bioprótese em posição mitral degenerada com sinais de insuficiência, estenose e ou ambos.
  - a. Tanto insuficiência quanto estenose precisam ser classificadas como graves:
    - i. Insuficiência:  $\geq 0,7$ cm de *vena contracta* com grande jato central de insuficiência, volume regurgitante  $> 60$  mL/batimento, área efetiva de orifício regurgitante  $\geq 0,4$  cm<sup>2</sup>;
    - ii. Estenose: área valvar  $< 1$  cm<sup>2</sup>, gradiente médio  $> 10$  mmHg, pressão de artéria pulmonar  $> 50$  mmHg.
  - b. Doença mista exige grau moderado de cada componente (estenose e insuficiência):
    - i. Insuficiência: sinais de insuficiência mitral maiores do que leve, mas insuficientemente grandes para classificação grave. Volume regurgitante entre 30 e 59 mL/batimento, área efetiva de orifício regurgitante entre 0,2 e 0,39 cm<sup>2</sup>;
    - ii. Estenose: área valvar entre 1 e 1,5 cm<sup>2</sup>, gradiente médio entre 5 e 10 mmHg, pressão de artéria pulmonar entre 30 e 50 mmHg.
2. Alto risco cirúrgico para retroca valvar mitral convencional, definindo por STS Score  $\geq 8,0$  ou EuroSCORE II  $\geq 8,0$ ; ou pela presença de fragilidade significativa na avaliação clínica pré-operatória; ou pela presença de comorbidades definidas pelo *Heart Team* como impeditivas para cirurgia convencional de retroca valvar mitral.
3. Sintomas de insuficiência cardíaca em classe funcional NYHA  $\geq$  II.
4. Bioprótese prévia de tamanho adequado, entre 25 e 33 mm de diâmetro.
5. Consentimento em participar do estudo, mediante assinatura (pelo paciente ou familiar/responsável legal) de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).
6. Idade  $> 18$  anos.

### 3.2.2 Critérios de Exclusão

- *Clínicos*
  - o Paciente com baixo risco cirúrgico após avaliação do *Heart Team* (STS ou EuroSCORE II < 4,0), sem outras comorbidades significativas e sem critérios de fragilidade;
  - o Presença de vazamentos perivalvares como mecanismo principal da insuficiência;
  - o Sinais clínicos ou biológicos de infecção ativa com repercussão sistêmica;
  - o Evidência de endocardite aguda na prótese disfuncionante;
  - o Presença de trombo no ventrículo esquerdo ou no folheto da bioprótese degenerada;
  - o Evidência de infarto do miocárdio em intervalo menor que 15 dias;
  - o Expectativa de vida menor que 12 meses devido à doença não-cardíaca ou a outras comorbidades;
  - o Gestação em curso;
  - o Recusa por parte do paciente em participar do estudo ou em assinar o TCLE.
  
- *Anatômicos / Morfológicos*
  - o Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva ou obstrução grave da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE);
  - o Evidência de massa intracardíaca (tumor, trombo ou vegetação);
  - o Zona de infarto apical com formação de aneurisma no VE.

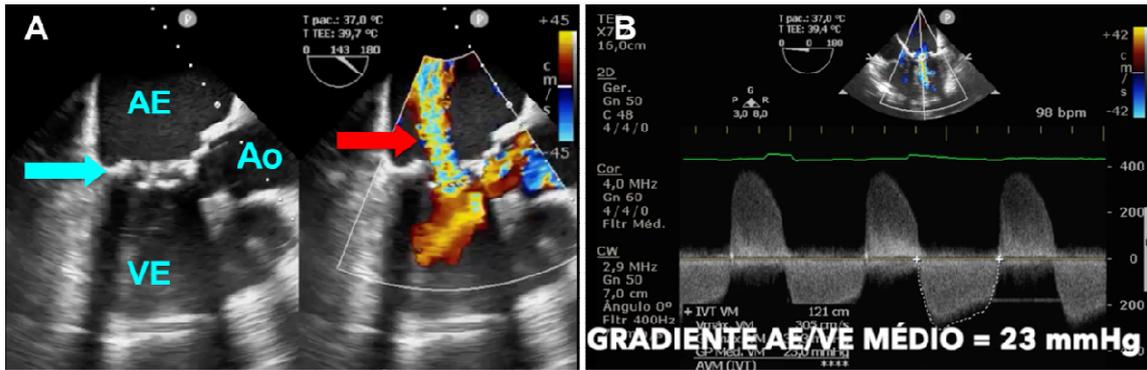
A presença de trombo na aurícula esquerda foi considerada uma contraindicação relativa ao procedimento e os casos avaliados individualmente quanto ao risco versus benefício do procedimento.

Todos os pacientes foram adequadamente informados acerca do procedimento e assinaram o TCLE. Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do InCor (SDC 4530/17/030) e foi conduzido de acordo com os princípios das Diretrizes de Boas Práticas Clínicas, da Resolução 196/96 do CNS/MS e demais normas regulatórias brasileiras.

### **3.3 Planejamento Pré-Operatório e Variáveis Estudadas**

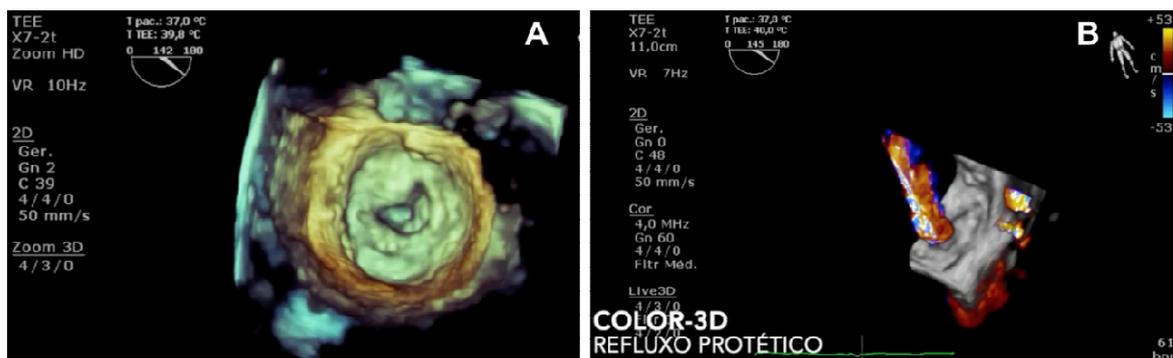
#### **3.3.1 Avaliação Ecocardiográfica**

Todos os pacientes foram submetidos à análise ecocardiográfica transtorácica bidimensional e, quando houve dúvidas ou necessidade de maiores informações, a avaliação foi complementada com ecocardiograma transesofágico tridimensional (Figuras 7 e 8). Os exames foram realizados pelo mesmo ecocardiografista e as variáveis classificadas de acordo com os critérios MVARC (*Mitral Valve Academic Research Consortium*)<sup>58,59</sup>.



AE = Átrio Esquerdo; Ao = Aorta; VE = Ventrículo Esquerdo

**Figura 7** - A) Imagem do ecocardiograma transesofágico evidenciando prótese mitral calcificada com dupla disfunção: estenose e insuficiência graves. A seta azul indica a prótese mitral, a seta vermelha indica o grande jato de regurgitação protética demonstrado pelo color Doppler; B) Cálculo ecocardiográfico do gradiente médio transvalvar entre o AE e o VE, revelando gradiente médio de 23 mmHg, o que comprova a estenose grave da prótese



**Figura 8** - A) Imagem obtida através do ecocardiograma transesofágico tridimensional da prótese mitral com disfunção, “visão do cirurgião”, a partir da face atrial esquerda; B) Color Doppler 3D evidenciando grande jato de regurgitação protética

Foram avaliadas as seguintes variáveis ecocardiográficas:

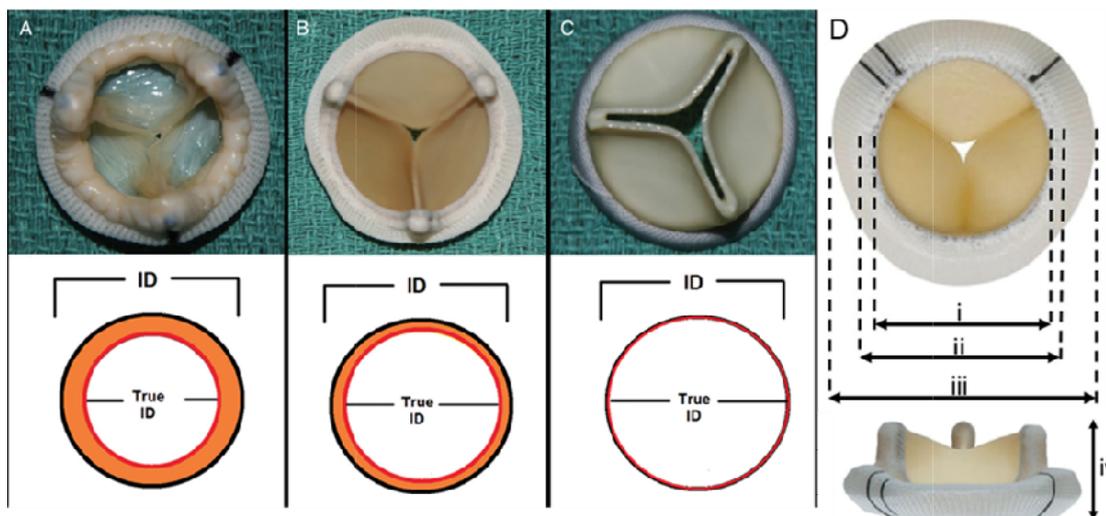
- Tamanho do AE (mm)
- Diâmetro Diastólico do VE (mm)
- Diâmetro Sistólico do VE (mm)
- Fração de Ejeção do VE (%)
- Área valvar mitral (cm<sup>2</sup>)

- Gradiente máximo AE-VE (mmHg)
- Gradiente médio AE-VE (mmHg)
- Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (mmHg)
- Grau da Insuficiência Mitral
  - 0 = ausente
  - 1+ = leve
  - 2+ = moderada
  - 3+ = moderada a grave
  - 4 + = grave
- Grau da Insuficiência Tricúspide
  - 0 = ausente
  - 1+ = leve
  - 2+ = moderada
  - 3+ = moderada a grave
  - 4 + = grave
- Mecanismo da disfunção da prótese mitral
  - Dupla lesão
  - Insuficiência
  - Estenose
- Presença de trombos intracavitários
- Presença de imagens sugestivas de vegetação na prótese mitral

### 3.3.2 Avaliação Tomográfica

Tomografia computadorizada de tórax, sincronizada com o eletrocardiograma para evitar artefatos de movimento foi realizada rotineiramente em todos os pacientes. Cortes tomográficos com 0,5 mm de espessura foram obtidos no mesmo intervalo R-R. A utilização de contraste intravenoso na angiotomografia (AngioTC) não foi obrigatória, uma vez que a tomografia simples permite a avaliação das estruturas de sustentação e

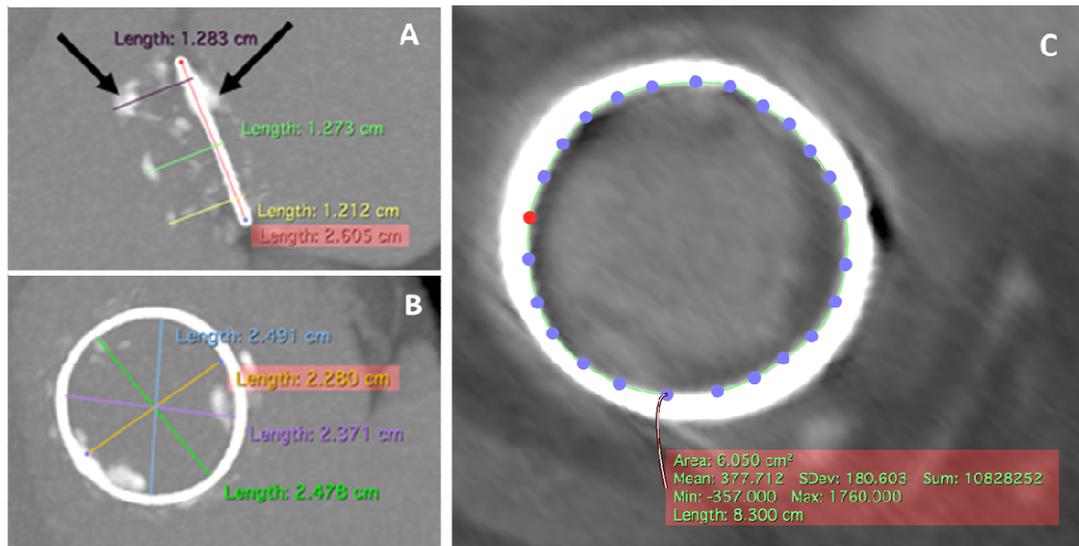
suporte das biopróteses, e possibilita a adequada medição do diâmetro interno verdadeiro da válvula degenerada<sup>60,61</sup> (ou seja, o *True ID* - Figuras 9 e 10). Entretanto, se a função renal do paciente assim permitisse (clearance de creatinina > 60 ml/min), uma angiotomografia era realizada, a fim de se obter maiores detalhes da anatomia cardíaca.



ID: internal diameter

Adaptado de Noorani A et al., 2014<sup>60</sup> e Hamid NB et al., 2015<sup>61</sup>

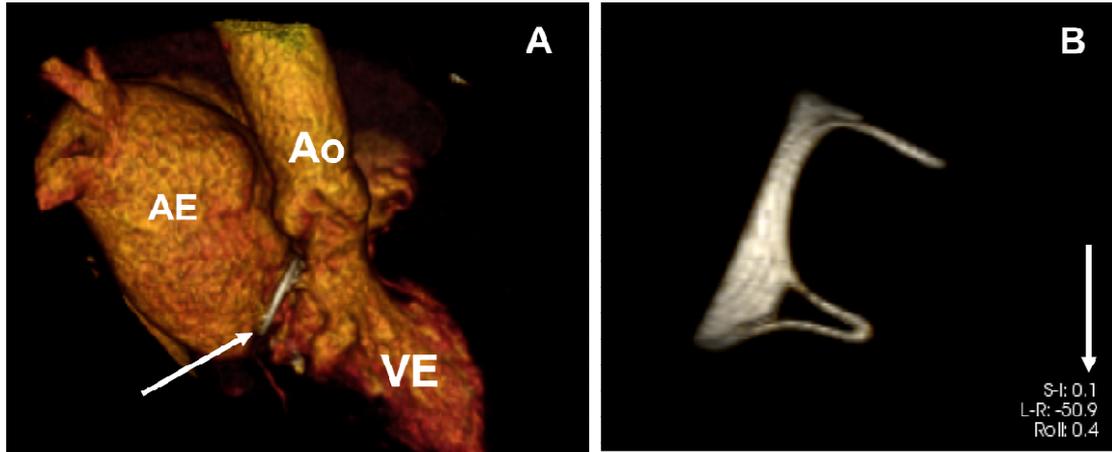
**Figura 9** - Ilustrações para exemplificar os diferentes diâmetros internos das biopróteses valvares cirúrgicas. A) Válvula Epic<sup>®</sup> (St. Jude Medical) - folhetos porcinos montados internamente ao stent; B) Válvula Perimount<sup>®</sup> (Edwards Lifesciences) - pericárdio bovino montado internamente ao stent; C) Válvula Mitroflow<sup>®</sup> (Sorin, Milão, Itália) - pericárdio bovino montado externamente ao stent; D) Dimensões de uma bioprótese cirúrgica com stent:  
 i: diâmetro interno excluindo o anel de sutura, ou o “*true ID*”;  
 ii: diâmetro interno da estrutura do stent;  
 iii: diâmetro externo da prótese, incluindo o anel de sutura;  
 iv: altura da prótese, da base até o ápice dos postes comissurais



**Figura 10** - Reconstrução multiplanar de tomografia computadorizada do tórax, sincronizada com o eletrocardiograma do paciente, utilizando a plataforma Horos<sup>®</sup>. A) Corte sagital evidenciando a silhueta da bioprótese mitral, vista de perfil, com fragmentos de cálcio (setas pretas). Em vermelho está medição do tamanho externo da prótese e as três linhas paralelas representam as medidas das alturas dos postes comissurais da prótese; B) Corte axial mostrando o anel radiopaco da bioprótese *en face* e as medidas diretas do diâmetro interno da prótese em diferentes posições; C) Imagem de outro paciente também em corte axial onde foi feita a medição da área interna do anel da bioprótese degenerada. A partir da área pode-se calcular o diâmetro médio interno do anel

As medidas foram realizadas sob reconstrução multiplanar, utilizando a Plataforma Horos<sup>®</sup> com reconstrução tridimensional das imagens. Além do diâmetro interno da prótese, foram obtidas as seguintes medidas:

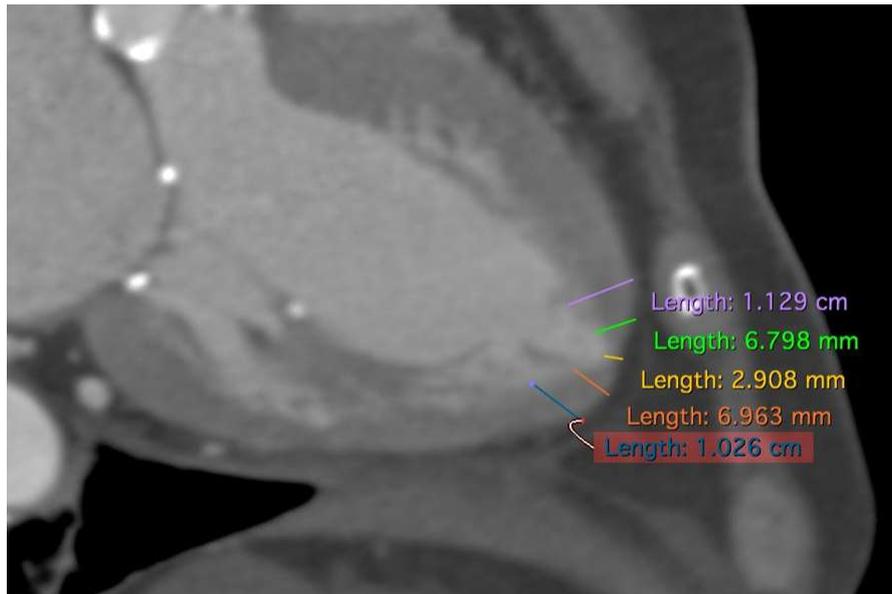
- Cálculo da angulação fluoroscópica ideal para o implante da válvula transcaterter, de modo a se obter a projeção em perfeito perfil da bioprótese. Tal projeção permite que o implante da válvula transcaterter ocorra de maneira perpendicular à bioprótese e minimiza o efeito de paralaxe (Figura 11);



AE: Átrio Esquerdo; Ao: Aorta; L-R: Esquerda (left) - Direita (right); Roll: ângulo de rotação; S-I: Superior-Inferior; VE: Ventrículo Esquerdo

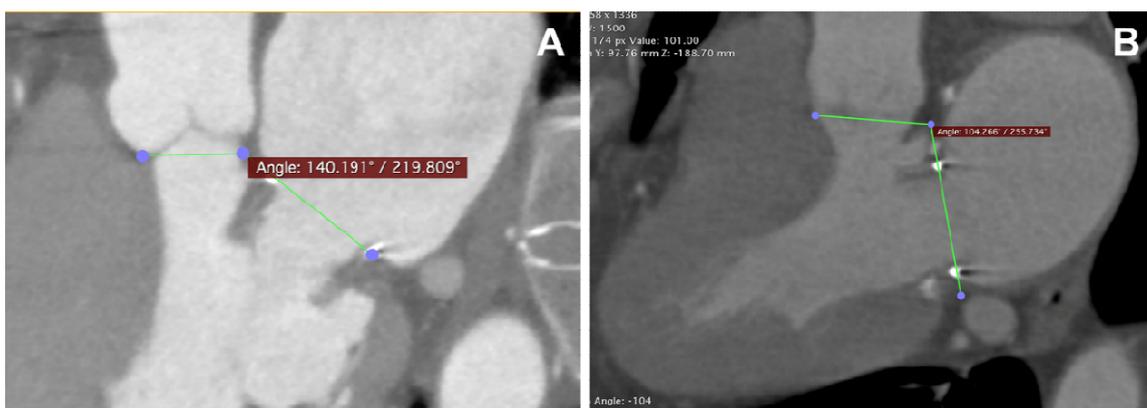
**Figura 11** - A) Reconstrução tridimensional de uma tomografia computadorizada com contraste intravenoso, evidenciando o anel radiopaco da bioprótese mitral visto totalmente em perfil (seta branca). B) Reconstrução tridimensional de uma tomografia computadorizada sem contraste intravenoso, evidenciando uma bioprótese mitral Carpentier Edwards MagnaEase vista de perfil. A seta branca indica os ângulos de projeção do braço da radioscopia. Nesse caso, deve-se colocar o aparelho de radioscopia em praticamente 50° à direita do paciente

- Espessura da parede miocárdica no ápice e parede livre do VE, a fim de se determinar o melhor local para o acesso transapical (Figura 12). A espessura do miocárdio correlaciona-se inversamente com o risco de sangramento, ou seja, quanto mais fina a parede do ventrículo esquerdo, maior o risco de lesão e sangramento com o acesso transapical;



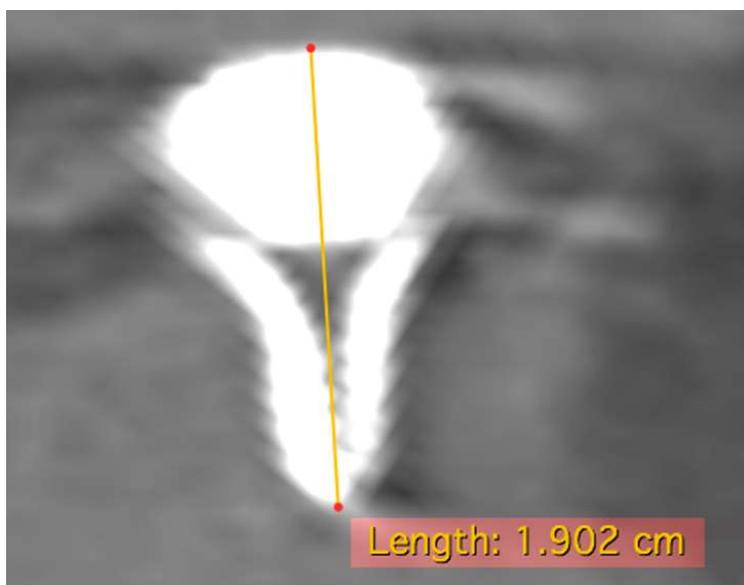
**Figura 12** - Tomografia computadorizada utilizada para medição da espessura da parede livre do ventrículo esquerdo, próximo ao ápice. Detalhe para a espessura no ápice verdadeiro bem mais fina

- Ângulo mitroaórtico, entre os planos valvares mitral e aórtico, para avaliar o risco de obstrução da VSVE (Figura 13). Quanto mais aguda for a angulação, maior o risco de obstrução da VSVE<sup>62</sup>.



**Figura 13** - Avaliação tomográfica do ângulo mitroaórtico. Em (A) o ângulo de 140°, mais obtuso, acarreta menos risco de obstrução da VSVE, enquanto em (B) o ângulo é relativamente mais agudo, medindo 104°

- Altura dos postes comissurais da bioprótese degenerada (Figura 14).



**Figura 14** - Corte tomográfico mostrando em detalhe o poste comissural de uma bioprótese. A altura do poste permite estimar se a válvula transcater, ao ser liberada, vai ficar totalmente dentro da bioprótese ou se alguma parte da válvula transcater irá se projetar em direção à VSVE

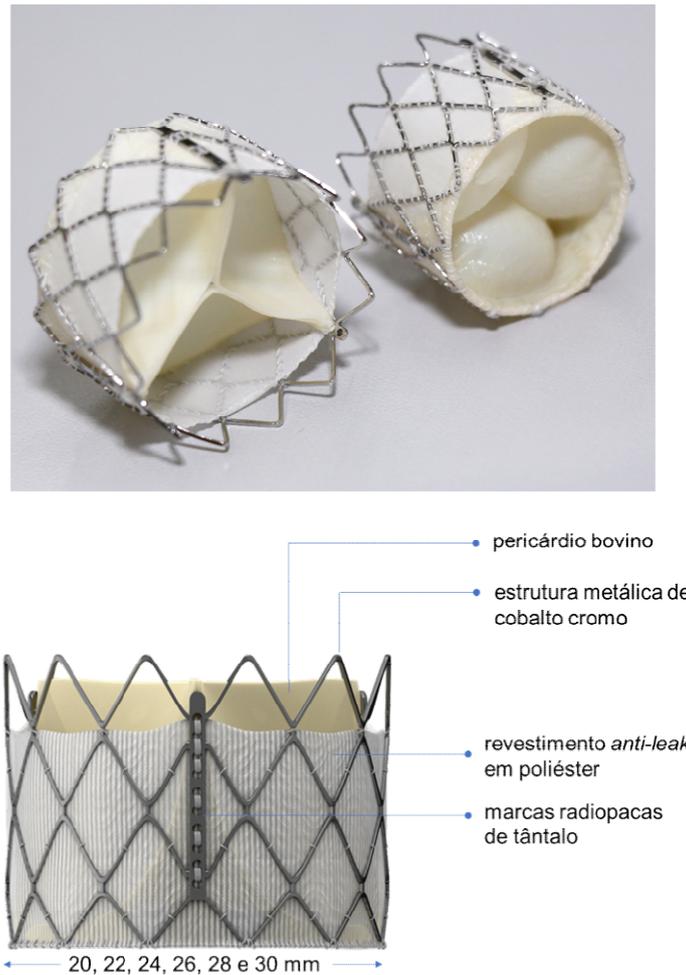
### 3.3.3 Avaliação das Artérias Coronárias

A cineangiografia coronária ou AngioTC, escolhida conforme decisão da equipe clínica, foi realizada rotineiramente. Em casos excepcionais, sua realização pode ser dispensada, a critério do *Heart Team*, se a função renal for considerada crítica e o paciente não apresentar história de doença arterial coronariana, angina ou equivalente anginoso com quadro clínico típico.

### 3.3.4 Escolha da Válvula Transcater

A válvula transcater utilizada em todos os casos foi a válvula Inovare<sup>®</sup>, da empresa Braile Biomédica<sup>®</sup> (São José do Rio Preto, SP, Brasil). Trata-se de uma prótese expansível por balão, com estrutura metálica de cromo-cobalto, folhetos de pericárdio bovino, revestimento externo antitrombótico em poliéster e marcadores radiopacos em tântalo, localizados nos três postes comissurais

de sutura dos folhetos. As válvulas Inovare<sup>®</sup> estão disponíveis em seis tamanhos, variando de 20 a 30 mm, a cada 2 mm, o que permite um *oversizing* mais preciso (Figura 15). A válvula tem uma altura de 20 mm, sendo que a última gaiola da estrutura metálica, que mede 5 mm, não é recoberta por poliéster (*free-flow*).



**Figura 15** - Válvula transcater Inovare<sup>®</sup>

O sobredimensionamento (*oversizing*) da válvula transcater foi calculado visando um limiar de 5 a 10% acima do diâmetro médio interno da bioprótese. O valor do diâmetro médio da bioprótese foi obtido tanto por medição direta quanto derivado da área interna, através da reconstrução

tomográfica multiplanar. A partir da equação da área de uma circunferência, temos:

$$A = \pi D^2/4$$

onde A representa a área e D o diâmetro. Como o dado oferecido pela tomografia é a área, a variável a ser obtida passa a ser o diâmetro. Nesse caso, isolando o diâmetro na equação temos

$$\pi D^2 = 4A$$

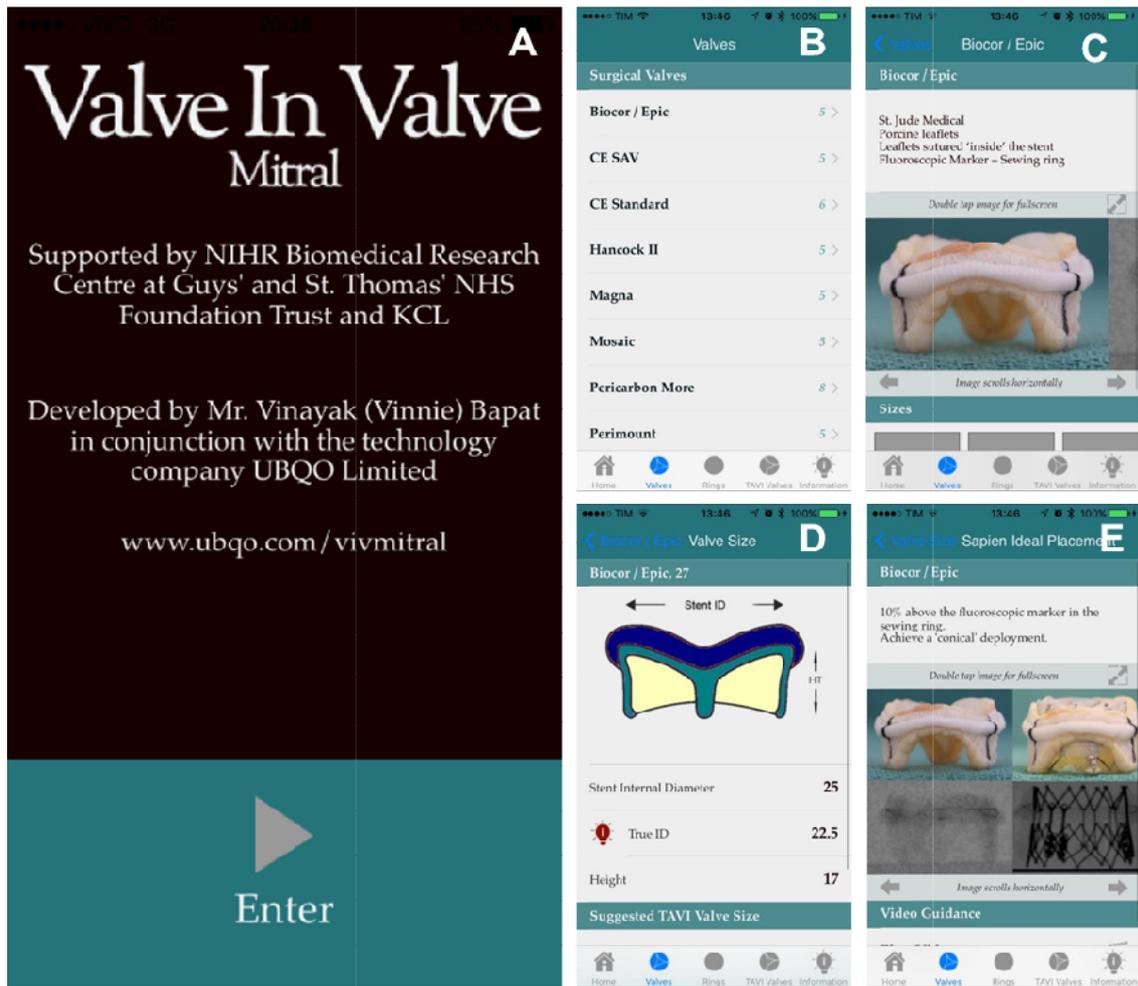
e em seguida

$$D^2 = 4A/\pi$$

Por fim, temos

$$D = \sqrt{4A/\pi} \text{ ou } D = 2 \times \sqrt{\text{área}/\pi}$$

Nos casos em que a informação sobre qual o tipo de bioprótese cirúrgica que havia sido implantada previamente estava disponível, era possível utilizar um aplicativo denominado “VIV Mitral”, desenvolvido pelo Dr. Vinayak Bapat<sup>63</sup> especificamente para auxiliar no planejamento dos casos de VIV. O aplicativo permite que o usuário selecione o tipo de bioprótese que está degenerada, e oferece o seu diâmetro interno verdadeiro, bem como a sugestão de qual tamanho de válvula transcaterter que deve ser utilizado e apresenta um vídeo mostrando a posição ideal para o implante da válvula transcaterter (Figura 16). Este aplicativo está disponível para ser baixado para o celular, gratuitamente, nas lojas virtuais *App Store* e *Google Marketplace*, para as plataformas iOS e Android, respectivamente.

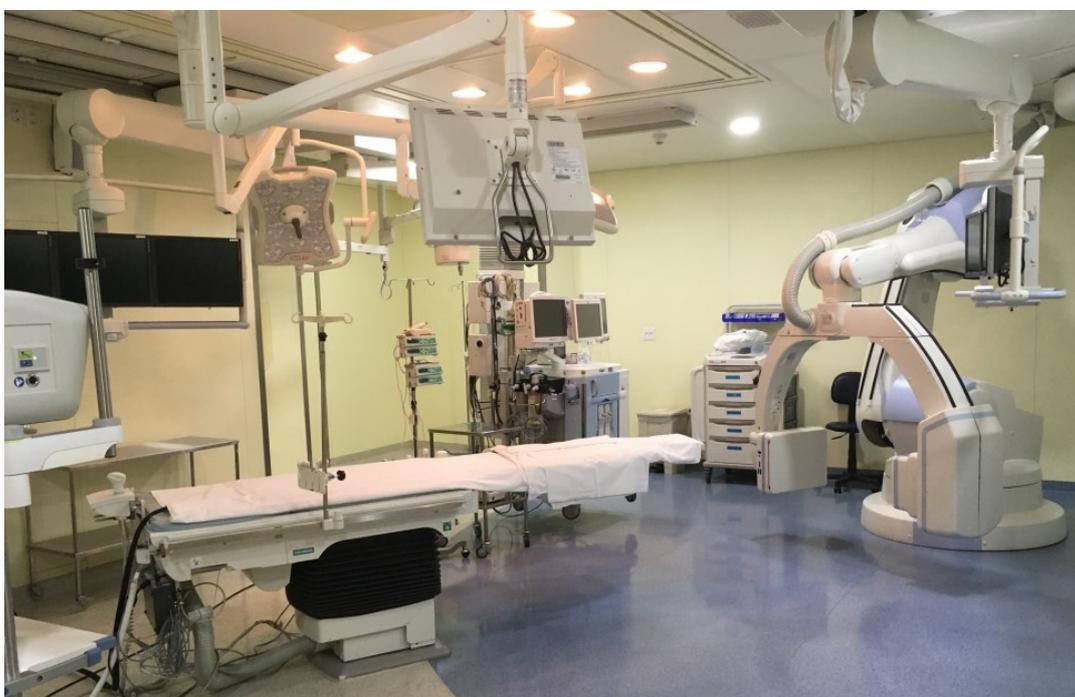


**Figura 16 -** A) Página de rosto do Aplicativo VIV Mitral; B) Opção para selecionar diversos tipos de válvulas cirúrgicas; C) Uma vez selecionada, aparece a foto da prótese e seu aspecto radiológico; D) Ao escolher o tamanho da válvula são apresentadas as medidas reais e a sugestão do tamanho de válvula transcater a ser utilizada; E) O aspecto real e radiológico da valva transcater dentro da bioprótese cirúrgica

### 3.4 Intraoperatório e Considerações Técnicas do Implante VIV Mitral

#### 3.4.1 Preparo anestésico e monitorização

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados em sala híbrida, utilizando o Sistema Robótico Artis-Zeego<sup>®</sup> da Seimens Healthineers (Munique, Alemanha) para aquisição de imagens (Figura 17).



**Figura 17** - Sala Híbrida do InCor

Os pacientes foram colocados em decúbito dorsal horizontal e monitorizados com cardioscopia, oximetria de pulso, pressão arterial invasiva puncionada preferencialmente na artéria radial, sondagem vesical de demora e um acesso venoso profundo para implante de cateter venoso central duplo lúmen 7 Fr, geralmente na veia jugular interna direita<sup>64</sup>. Placas adesivas de desfibrilação externa descartáveis foram aplicadas sistematicamente, com especial atenção para evitar que os fios passassem por trás do dorso do paciente, e com isso comprometessem a imagem da radioscopia.

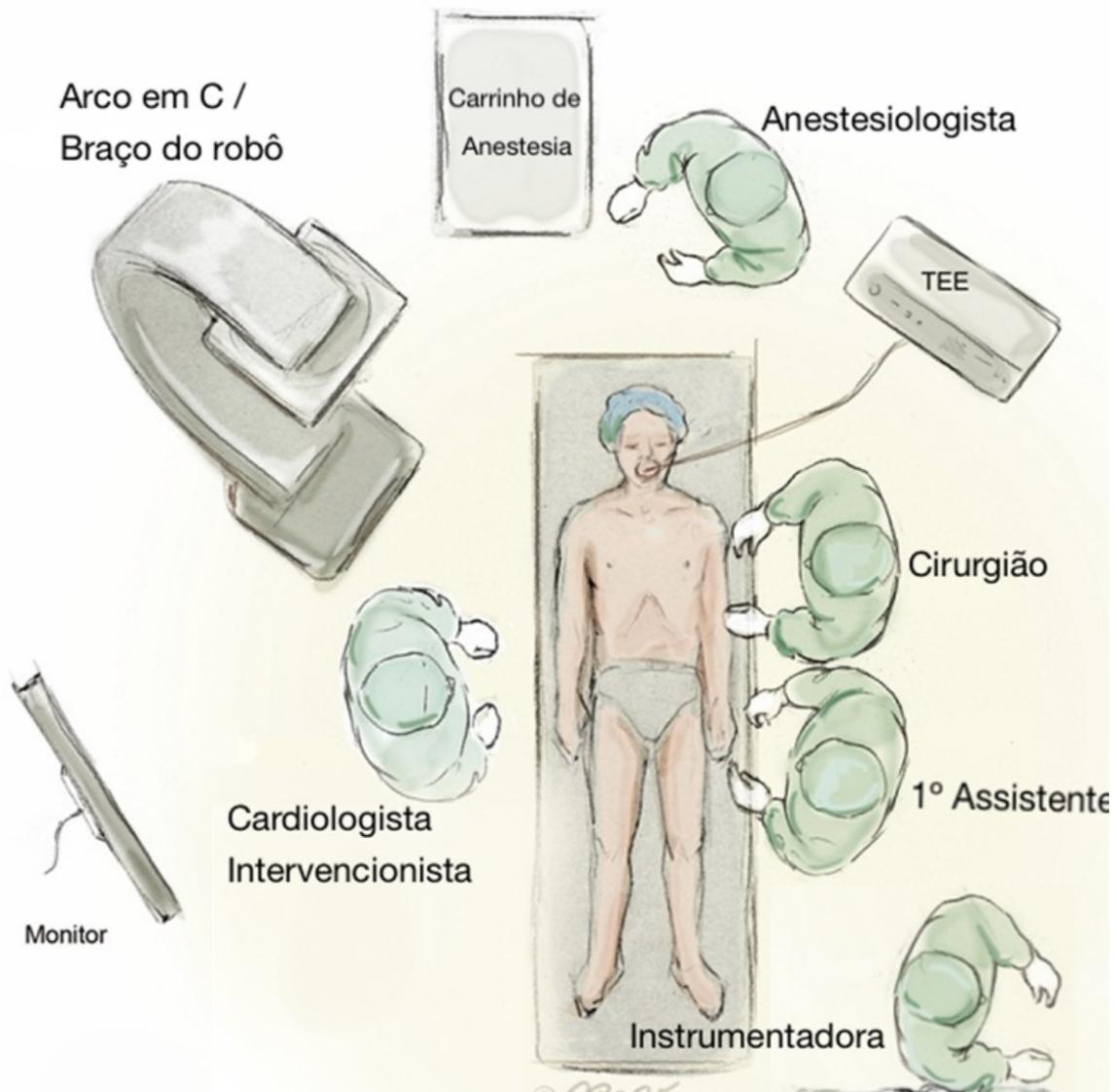
Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral, com intubação orotraqueal habitual e utilização de tubo endotraqueal simples. Não houve necessidade de intubação seletiva com bloqueio do pulmão esquerdo para facilitar o acesso cirúrgico. A critério do Anestesista, nos casos mais graves, com hipertensão pulmonar grave ou disfunção ventricular, foi passado um cateter de Swan-Ganz para monitorização.

A máquina de circulação extracorpórea foi montada e preenchida, dentro da sala de operações, pronta para uma eventual necessidade. Da mesma forma, um perfusionista ficou em *stand-by* até o término do procedimento.

Antes da incisão da pele, o cardiologista intervencionista realizou uma punção da veia femoral comum direita para implante do eletrodo de marcapasso provisório transvenoso. O adequado posicionamento do eletrodo no ventrículo direito foi guiado por radioscopia e seus limiares de estimulação testados.

### **3.4.2 Técnica cirúrgica**

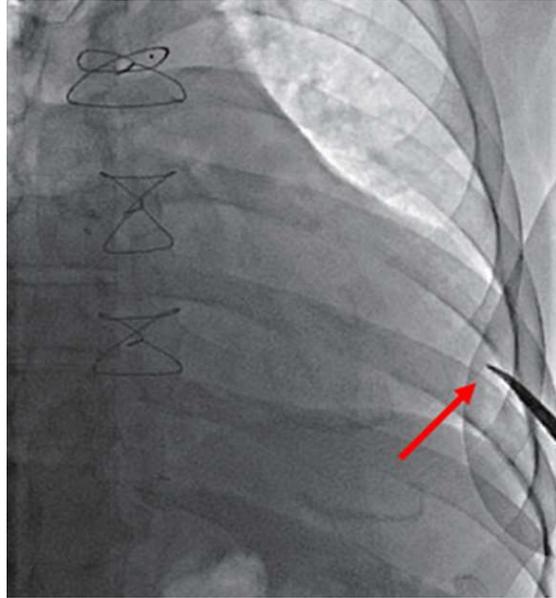
Os procedimentos foram realizados com, no mínimo, dois cirurgiões cardiovasculares e um cardiologista intervencionista presentes no campo operatório. Os cirurgiões posicionaram-se à esquerda do paciente e o cardiologista intervencionista à direita, com a mesa de instrumentação localizada à esquerda, próximo ao pé do paciente (Figura 18).



CEC = Circulação Extracorpórea; TEE = Aparelho de Ecocardiografia Transesofágica  
 Adaptado de Cheung A et al., 2012<sup>65</sup>

**Figura 18** - Posicionamento dos diversos membros da equipe para realização do procedimento cirúrgico

A projeção topográfica do ápex do VE foi localizada utilizando uma pinça hemostática sobre o tórax, geralmente no quinto ou sexto espaço intercostal, próximo à linha axilar anterior, e confirmado pela fluoroscopia (Figura 19).



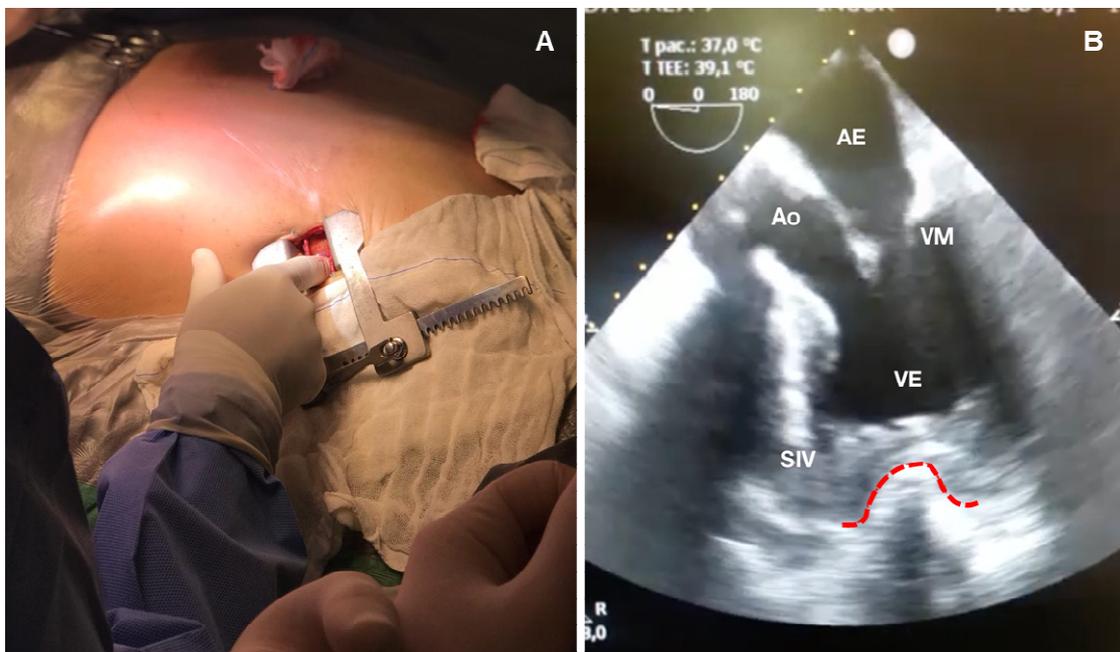
Adaptado de Cheung A et al., 2012<sup>65</sup>

**Figura 19** - Imagem fluoroscópica mostrando a silhueta cardíaca com a ponta da pinça hemostática localizada sobre a projeção do ápex do ventrículo esquerdo (seta)

Uma incisão de aproximadamente 5 cm foi realizada e procedida a toracotomia anterolateral esquerda. A pleura foi aberta por dissecação romba digital, para evitar lesão inadvertida da ponta do coração pelo eletrocautério, e um afastador Finochietto inserido para afastar as costelas. O pericárdio foi identificado e incisado, com especial atenção para lise das aderências decorrentes da cirurgia anterior. Quatro pontos de reparo foram habitualmente passados no pericárdio e na pele, e então amarrados, de modo a tracionar a superfície do coração mais próximo da incisão.

Em seguida, a região ideal para o acesso transapical foi selecionada, sendo que na maioria das vezes não se localizou no ápice verdadeiro, e sim pouco acima dele, na parede anterolateral do ventrículo esquerdo. Deve-se buscar uma área preferencialmente livre de gordura epicárdica e distante das artérias coronárias (em especial da artéria interventricular anterior e seus ramos diagonais). O cirurgião então realizou uma leve compressão digital sobre o miocárdio, na área em que se pretendia realizar a punção do VE, e, com auxílio do ecocardiograma transesofágico, verificou se a posição estava

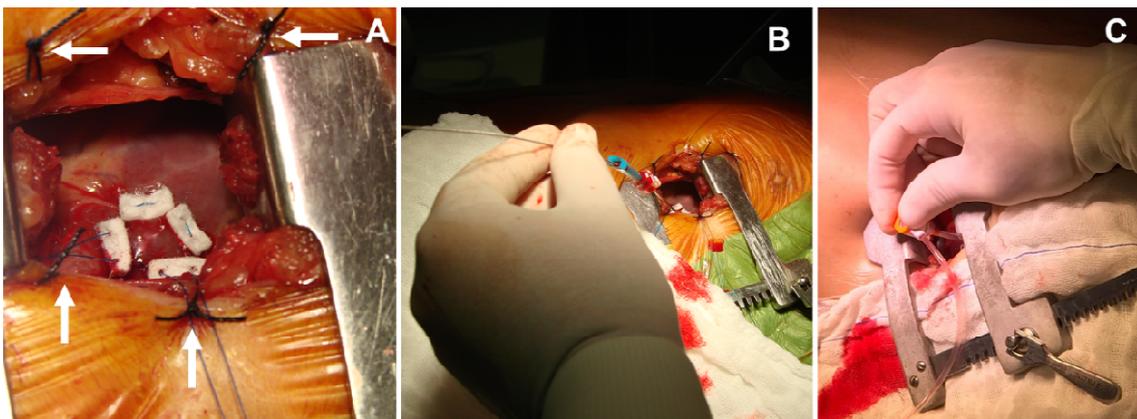
adequada: próximo à ponta do VE e distante do septo interventricular (Figura 20).



AE: Átrio Esquerdo; Ao: Aorta; SIV: Septo Interventricular; VE: Ventrículo Esquerdo; VM: Valva Mitral

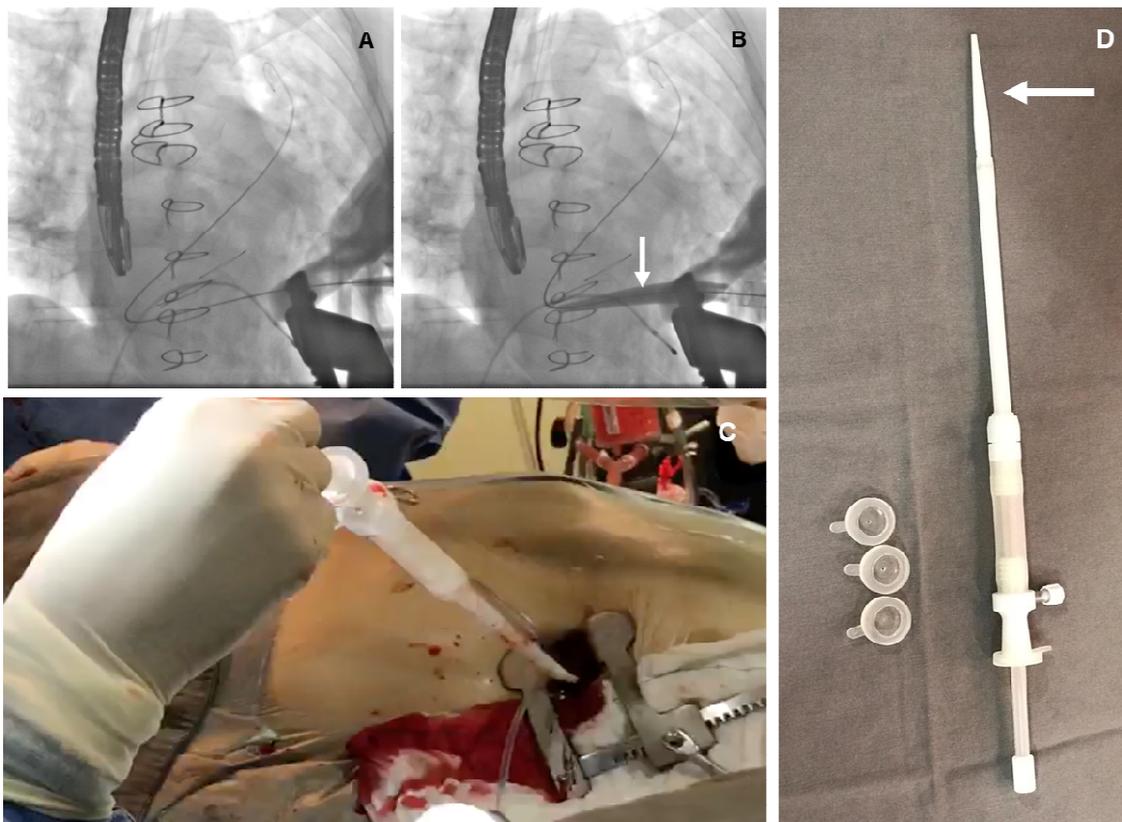
**Figura 20** - A) Manobra da compressão digital em detalhe. B) Imagem ecocardiográfica revelando local adequado para a punção. A linha vermelha tracejada identifica a silhueta do dedo indicador do cirurgião, com a sombra acústica posterior

Nesse momento os pacientes receberam heparina não fracionada (200 U/kg) visando um tempo de coagulação ativado acima de 300s. O cirurgião então confeccionou a sutura em bolsa no VE, utilizando dois fios de polipropileno (Prolene™) 3-0 em “U”, ancorados em teflon, tanto na entrada quanto na saída. Foram passados dois torniquetes, um em cada fio, para permitir uma leve compressão e controle de eventual sangramento. Seguiu-se a punção do VE com agulha calibrosa, bem no centro da bolsa, passagem do fio guia teflonado ponta J, sob fluoroscopia, e introdução do cateter de punção 7 Fr (introdutor) (Figura 21).



**Figura 21** - Acesso transapical em detalhe. A) Os 4 pontos de reparo do pericárdio podem ser visualizados (setas brancas). A sutura em bolsa foi confeccionada, com 2 pontos de Polipropileno em “U”, ancorados em Teflon. B) A agulha de punção é introduzida e o fio guia avançado até atingir a aorta ascendente ou o átrio esquerdo; C) A agulha é retirada e o introdutor é passado sobre o fio guia. O guia é retirado e o sistema salinizado para evitar coágulos

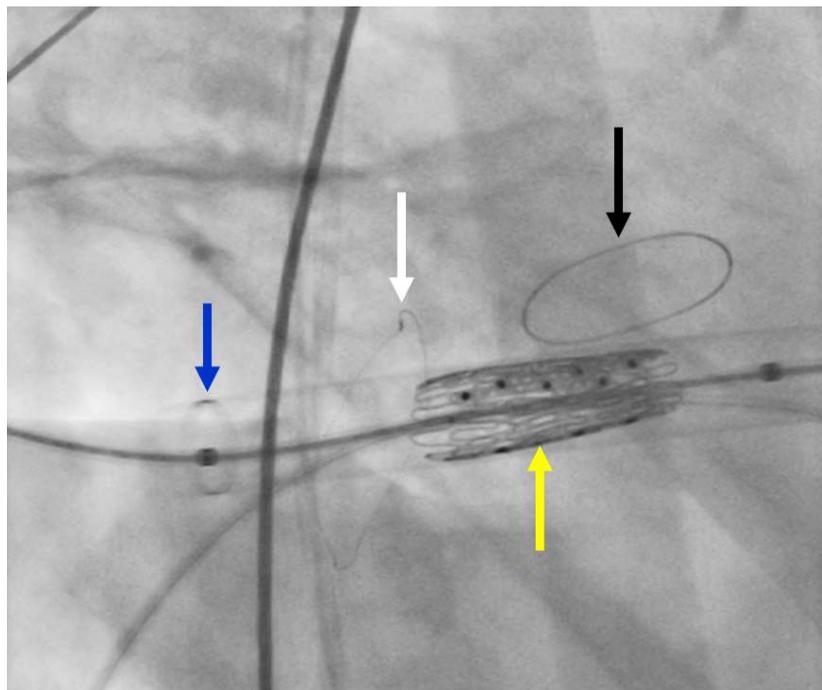
Por dentro do introdutor foi passado um cateter JR ou *Multipurpose* (MP) de 5 Fr sobre um fio guia hidrofílico 0,035” x 150 cm de ponta reta. Com auxílio da fluoroscopia, a prótese mitral degenerada foi cateterizada com o fio guia hidrofílico, a fim de se alcançar o AE e, subsequentemente, a veia pulmonar superior esquerda. O cateter JR ou MP avançou até o interior da veia pulmonar e o fio guia hidrofílico retirado e trocado por um guia rígido *Amplatz Extra Stiff* de 0,035 mm (Cook Medical, Bloomington, Ind). O introdutor 7Fr foi retirado e trocado pelo introdutor específico da prótese Inovare® de 24 Fr (Figura 22).



**Figura 22** - Passo a passo da colocação do introdutor da Válvula Inovare<sup>®</sup>. A) Fio guia Extra Stiff passando pela bioprótese mitral degenerada, pelo átrio esquerdo e tem sua ponta em sub-ramo da veia pulmonar superior esquerda; B) Introdutor da válvula avançando sobre o fio guia rígido. A seta branca indica a imagem radiopaca do dilatador; C) Imagem intraoperatória do momento em que o introdutor foi posicionado; D) Introdutor 24 Fr da Válvula transcater Inovare<sup>®</sup> em detalhe, com o dilatador em seu interior (seta branca) e as três válvulas hemostáticas ao lado

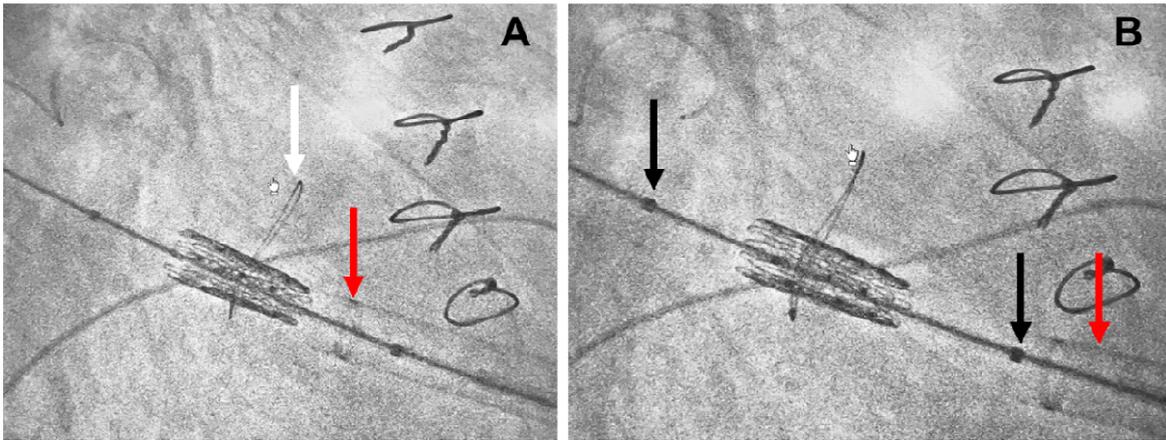
O introdutor da Inovare<sup>®</sup> possui um dilatador maleável, cônico e radiopaco, que divulsiona as fibras miocárdicas no momento de sua introdução. Deve-se evitar movimentos bruscos, progredindo o introdutor lentamente e com movimentos rotatórios, sempre sob visualização fluoroscópica.

A ponta do introdutor foi avançada até cruzar a bioprótese mitral e alcançar o AE (Figura 23). Essa etapa é importante para garantir que a válvula transcater suba totalmente protegida dentro do introdutor e não corra risco de emperrar em algum folheto calcificado da bioprótese degenerada e, com isso, minimizar o risco de embolização de algum fragmento da prótese.



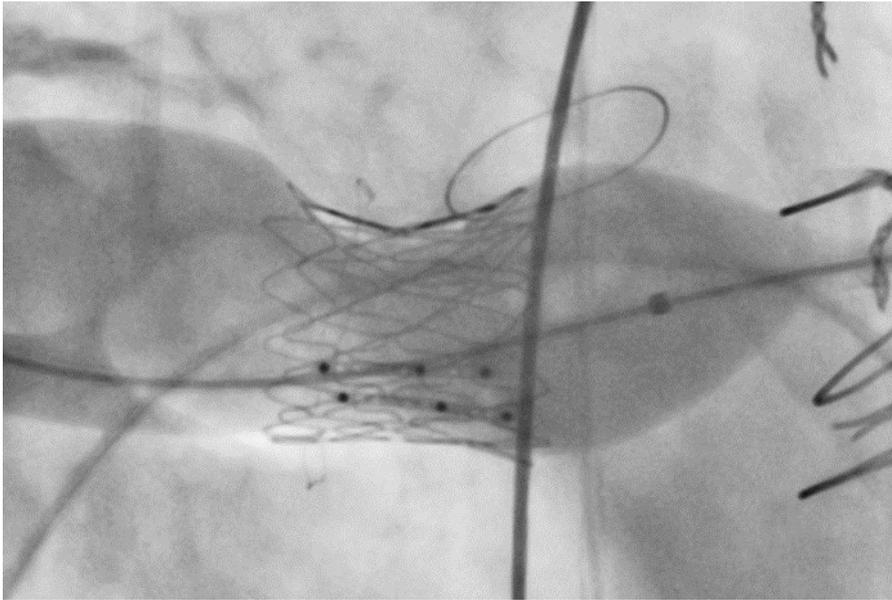
**Figura 23** - Imagem fluoroscópica da ponta do introdutor dentro do átrio esquerdo (seta azul indica a marcação circular radiopaca que delimita a extremidade do introdutor). A seta branca indica o anel fracamente radiopaco da bioprótese em posição mitral e a seta preta indica o anel mais radiopaco de uma segunda prótese em posição aórtica. A válvula Inovare<sup>®</sup> está crimpada e protegida dentro do introdutor (seta amarela)

Em seguida a válvula Inovare<sup>®</sup> foi posicionada no centro da bioprótese mitral e mantida fixa, enquanto o introdutor foi recuado progressivamente. A ponta do introdutor deve ser recuada até a cavidade ventricular esquerda, tendo certeza de que todo o balão, sobre o qual a válvula está montada, encontra-se fora do introdutor. Ao mesmo tempo, deve-se ter cautela para não recuar em demasia o introdutor e exteriorizá-lo por completo pela ponta do coração. O arco em C ou o braço robótico da fluoroscopia foi então colocado na posição determinada na fase de planejamento, com o intuito de se obter uma projeção perpendicular entre o anel radiopaco da bioprótese e a válvula Inovare<sup>®</sup> (Figura 24).



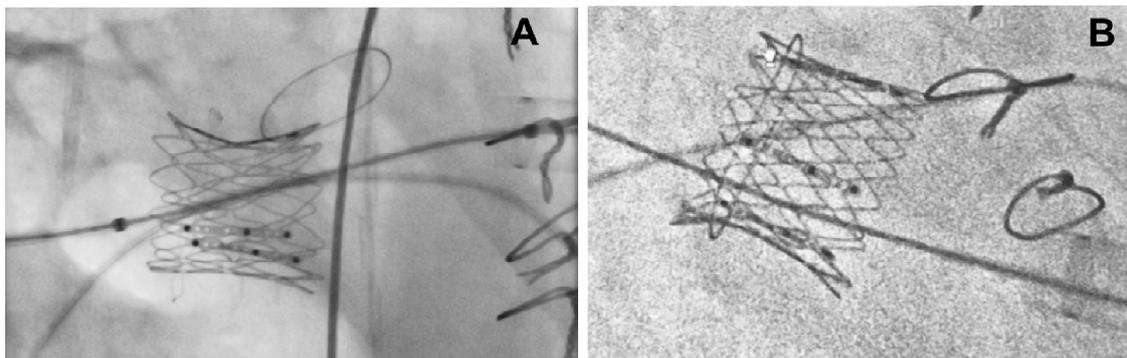
**Figura 24** - Imagem fluoroscópica do momento em que a válvula transcaterter está sendo posicionada. A) Válvula centralizada no anel radiopaco da bioprótese degenerada enquanto o introdutor é recuado (seta vermelha). O anel está totalmente de perfil e perpendicular ao plano de implante da válvula (seta branca). B) Válvula em posição com o balão totalmente fora do introdutor. As duas marcas radiopacas (setas pretas) indicam os limites do balão e a seta vermelha indica o limite do introdutor

Com a válvula na posição, o anestesista ligou o marcapasso a uma frequência de 160 - 180 bpm, com a finalidade de estabilizar o anel da bioprótese e, ao mesmo tempo, evitar que uma contração ventricular empurre a válvula transcaterter para o interior do AE no momento da liberação. O balão foi insuflado com uma seringa de 60 ml contendo 10 ml de contraste iônico e 50 ml de soro fisiológico, e a válvula foi liberada e fixada às estruturas da bioprótese (Figura 25).



**Figura 25** - Imagem fluoroscópica do momento em que a válvula Inovare<sup>®</sup> foi liberada através da insuflação do balão

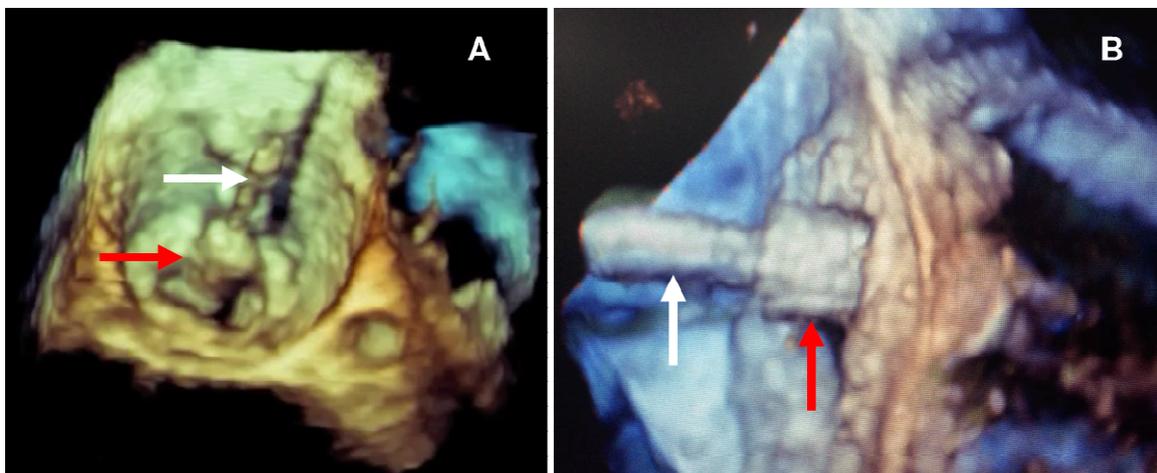
O implante é considerado ideal quando a válvula transcater Inovare<sup>®</sup> é liberada de 20 a 30% no AE e 70 a 80% em direção ao VE, com uma típica hiperabertura das extremidades da válvula (“*flaring*”) (Figura 26).



**Figura 26** - Dois exemplos do aspecto final do VIV mitral. A) Válvula Inovare<sup>®</sup> encontra-se 30% em direção ao átrio esquerdo e 70% dentro do ventrículo esquerdo, enquanto em B) essa relação é de 20/80%. Detalhe para o “*flaring*” da extremidade da válvula, mais evidente em A)

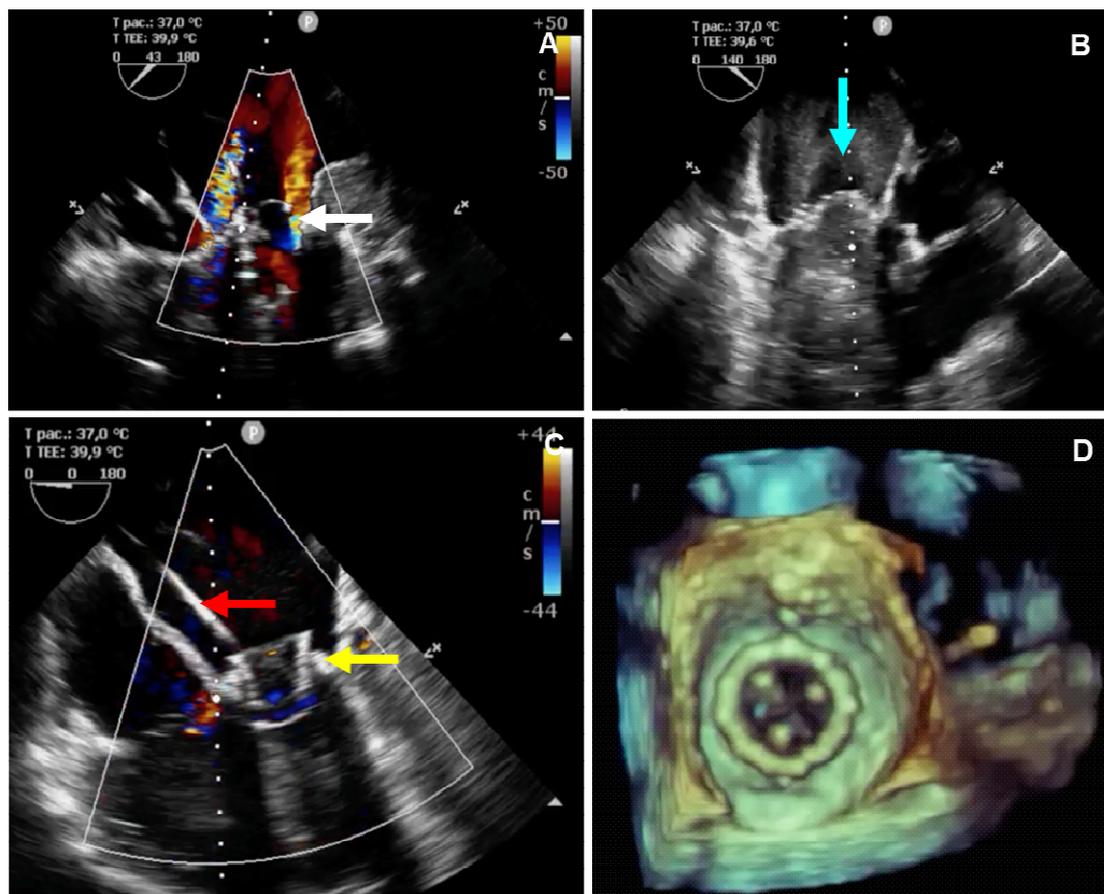
Nos casos em que não havia marcação radiopaca na bioprótese degenerada, a liberação foi praticamente toda guiada através do

ecocardiograma transesofágico (Figura 27), seguindo-se os mesmos princípios de posicionamento ilustrados na figura anterior.



**Figura 27** - Dois exemplos de ecocardiogramas transesofágicos tridimensionais utilizados para guiar o posicionamento ideal do implante da válvula transcater em biopróteses sem anéis radiopacos. Em A) e B) a válvula Inovare<sup>®</sup> (seta vermelha) está crimpada sobre o balão (seta branca)

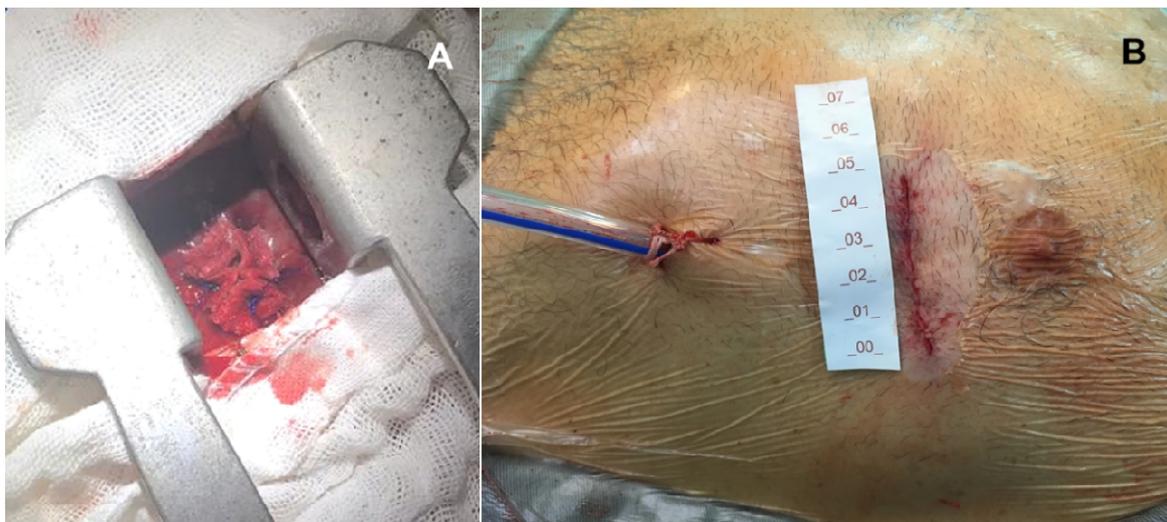
Após esvaziar o balão, o marcapasso foi desconectado, o coração recuperou o ritmo próprio e o balão recuado para dentro do introdutor da válvula, deixando-se apenas o fio guia rígido passando através da válvula. Nesse momento foi permitido um tempo de recuperação e estabilização hemodinâmica, para então proceder-se às medidas ecocardiográficas de avaliação dos gradientes e funcionamento da válvula transcater. Em caso de vazamento periprotético entre a válvula transcater e a estrutura da bioprótese, ou quando a válvula ficou pouco expandida com gradientes elevados, o cirurgião realizou um novo balonamento, dito pós-dilatação, a fim de abrir mais a válvula (Figura 28).



**Figura 28** - Ecocardiogramas transesofágicos para avaliar os parâmetros hemodinâmicos da válvula transcaterter após o implante. A) Color Doppler revelando jato de regurgitação periprotético (seta branca); B) Pós-dilatação da válvula com novo balonamento (seta azul indica o balão insuflado dentro da válvula e do átrio esquerdo); C) Aspecto final com Color Doppler mostrando ausência de regurgitação. A seta vermelha indica o fio guia ainda passando através da válvula e a seta amarela a válvula transcaterter bem posicionada dentro da bioprotese mitral; D) Reconstrução 3D do ecocardiograma transesofágico do aspecto final do VIV mitral, visto a partir da face atrial (visão do cirurgião)

Após finalizar o implante, o cirurgião retirou o introdutor do ápice do ventrículo esquerdo e amarrou as suturas da bolsa. Nesse momento o *rapid pacing* foi novamente acionado, com frequência cardíaca em torno de 160 bpm, para evitar que uma contração do miocárdio rompesse o fio ou esgarçasse a musculatura na hora de amarrar os fios. A reversão completa da heparina foi então obtida com a administração de protamina (razão 1:1) e, por fim, realizada uma revisão rigorosa de hemostasia seguida da drenagem do tórax com dreno tubular calibroso nº 32 ou 34, um a dois espaços intercostais abaixo da incisão. A musculatura intercostal foi aproximada, um bloqueio intercostal foi realizado

com solução anestésica de Ropivacaína 0,5% e procedida a síntese habitual por planos (Figura 29). O eletrodo provisório de marcapasso foi habitualmente retirado ao final do procedimento, a não ser que houvesse alguma alteração no eletrocardiograma ou no ritmo cardíaco logo após o implante do VIV.



**Figura 29** - A) Aspecto final do acesso transapical após amarrar os fios da sutura em bolsa; B) Aspecto final do procedimento de VIV mitral por acesso transapical, realizado através de uma incisão de 5 cm

Sempre que possível, os pacientes foram extubados no centro cirúrgico, ao final do procedimento, e a recuperação pós-operatória realizada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

### 3.4.3 Montagem da Válvula

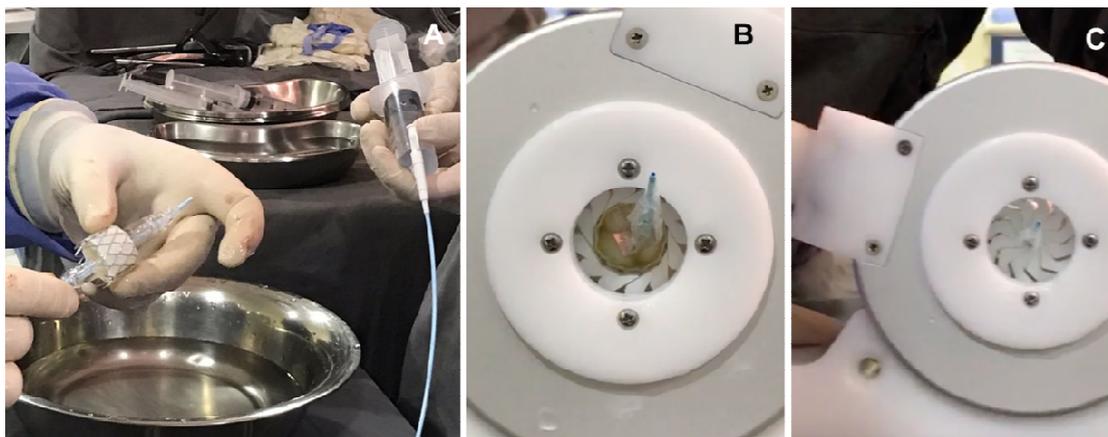
O preparo e a montagem da válvula transcater foi realizado em uma mesa auxiliar, separada da mesa dos instrumentais cirúrgicos (Figura 30).



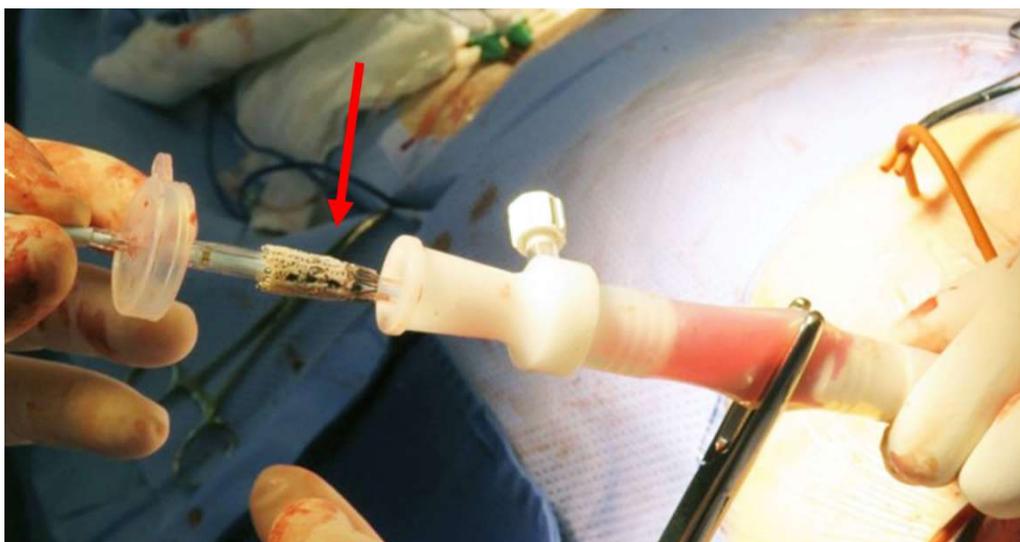
**Figura 30** - Mesa para montagem da válvula transcater Inovare<sup>®</sup> em detalhe. O crimpador pode ser visto em primeiro plano, com as cubas preparadas com solução salina ao fundo, o cateter balão e o introdutor à direita

Tal qual uma prótese biológica cirúrgica convencional, a válvula Inovare<sup>®</sup> fica acondicionada em solução de glutaraldeído, e deve ser generosamente enxaguada antes de ser implantada. A válvula deve ser lavada em cinco cubas com 500 ml de soro fisiológico 0,9%, durante 2-3 min em cada cuba. Após esta etapa, a válvula é colocada sobre o cateter balão semicomplacente Cristal<sup>®</sup> (Balt, França), de modo a ficar exatamente no meio das duas marcações radiopacas do balão. Especial atenção deve ser dispensada para que se monte a válvula no sentido correto, e não incorrer no erro de montá-la no sentido inverso ao fluxo do sangue.

O balão deve ser preferencialmente um número maior do que o tamanho da válvula escolhida, a fim de garantir a máxima expansão da prótese. A válvula é então crimpada sobre o balão (Figura 31), utilizando-se o crimpador específico do kit da Inovare<sup>®</sup>, até que seu diâmetro se reduza a ponto de possibilitar a passagem por dentro do introdutor (Figura 32).



**Figura 31** - Passo a passo da montagem da válvula transcâter. A) O cirurgião introduz a prótese sobre o cateter balão, prestando atenção no sentido da válvula de acordo com a direção do fluxo do sangue; B) O conjunto válvula e cateter balão são inseridos no crimpador; C) O braço do crimpador é acionado e a válvula é comprimida homogeneamente em volta do balão

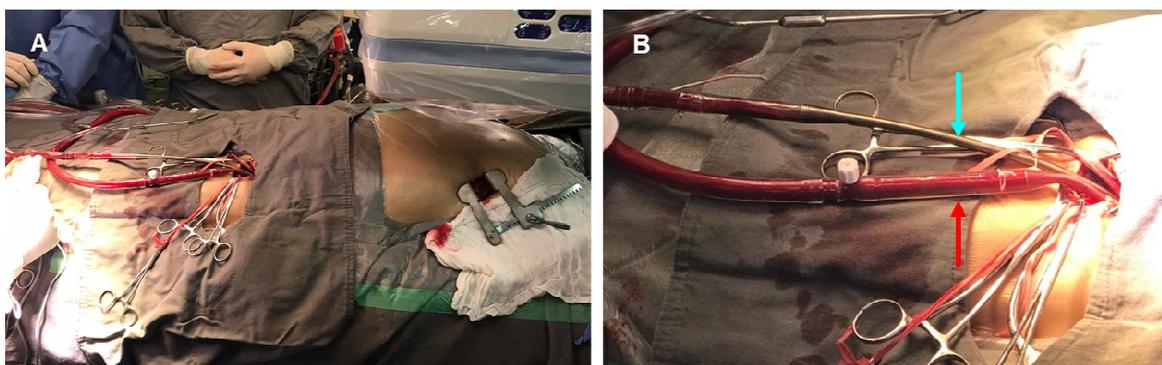


**Figura 32** - Válvula Inovare<sup>®</sup> crimpada sobre o balão sendo carregada no introdutor (seta vermelha)

#### 3.4.4 Assistência Circulatoria

Nos casos considerados de extremo alto risco que cursavam com disfunção grave do VE (fração de ejeção - FE < 35%), ou em que se esperava encontrar maiores dificuldades para liberação da válvula transcâter, optou-se

pela canulação preventiva dos vasos femorais para instalação da circulação extracorpórea (CEC). Através de uma inguilotomia de 2-3 cm de extensão e dissecação cirúrgica, a artéria femoral comum foi identificada e reparada, juntamente com seus ramos femoral profundo e femoral superficial. A veia femoral também foi identificada e reparada, e os vasos canulados sob visão direta. Após heparinização plena e tempo de coagulação ativado acima de 480 segundos, foi iniciada a CEC. Com a válvula Inovare<sup>®</sup> liberada e o controle ecocardiográfico satisfatório, procedeu-se o desmame e saída da CEC. Da mesma forma, quando o paciente apresentou instabilização hemodinâmica refratária ao manejo anestésico com drogas vasoativas e inotrópicas durante o procedimento, o circuito de CEC foi instalado através dos vasos femorais com o intuito de prover suporte circulatório (Figura 33).



**Figura 33** - A) Imagem ilustrando a instalação preventiva da circulação extracorpórea periférica, antes de se iniciar a manipulação da ponta do coração; B) Canulação dos vasos femorais em detalhe (seta vermelha indica a cânula arterial de retorno e a seta azul a cânula venosa de drenagem)

Após a retirada do introdutor do ápice do VE e controle de sangramento, as cânulas femorais foram removidas e procedida à rafia habitual dos vasos com Prolene<sup>™</sup> 5-0. Por fim, a heparina foi revertida integralmente com protamina e a incisão fechada por planos.

### 3.5 Desfechos e Instrumentos de Medida

O sucesso clínico do procedimento foi definido como a combinação de sucesso do implante do dispositivo e ausência de eventos adversos de segurança aos 30 dias. Já a eficácia clínica (desfecho secundário) foi avaliada por meio do *status* funcional (classificação NYHA), aferido antes e após a inserção da prótese aos 30 dias e um ano. Com o objetivo de reunir um conjunto mais amplo e consistente de informações sobre o uso do dispositivo transcater na prática clínica, foram coletadas informações adicionais quanto ao quadro clínico, radiológico e *status* funcional dos pacientes. A efetividade foi avaliada pelos dados clínicos e ecocardiográficos após os períodos de 30 dias até os 12 meses. Os pontos primordiais da avaliação foram: taxa de mortalidade por todas as causas (30 dias e pós-alta hospitalar), complicações cardiovasculares, reinternação por disfunção de prótese valvar ou deterioração clínica, classe funcional, acidente vascular encefálico e sangramento.

### 3.6 Cuidado Intra-Hospitalar Pós-Intervenção

Após a realização dos procedimentos, os pacientes foram conduzidos ao setor de pós-operatório para cuidados intensivos. Todos os pacientes receberam terapia antitrombótica dupla (ácido acetilsalicílico - AAS 100 mg/dia; clopidogrel 300 mg - dose única, seguida por 75 mg/dia) por seis meses, e subsequentemente, mantidos indefinidamente com monoterapia (AAS 100 mg/dia). Naqueles pacientes anticoagulados com varfarina, esta foi mantida, sempre que possível, após o procedimento, sendo a associação com antiplaquetários deixada a critério clínico de cada paciente.

### 3.7 Seguimento Clínico e Laboratorial

O fluxograma do estudo (Quadro 1) apresenta o seguimento dos pacientes, incluindo histórico médico, exame físico, exames laboratoriais, eletrocardiograma e ecocardiograma completo. O seguimento tem como objetivo averiguar o *status* funcional dos pacientes, o funcionamento da bioprótese e seu perfil hemodinâmico, no momento da alta hospitalar, com 30 dias, seis meses, 12 meses após a cirurgia e anualmente em seguida.

Os resultados pré e pós-implante de cada paciente foram documentados, compilados e avaliados. Todos os eventos adversos foram registrados no *Case Report Form* (CRF).

**Quadro 1** - Plano de seguimento dos pacientes

INSPEÇÃO	PRÉ-DIAGNÓSTICO	INTERVENÇÃO	PÓS-OPERATÓRIO	RETORNO (MESES)			
				1	6	12	24
Critérios de inclusão/exclusão	X						
Consentimento informado	X						
Admissão	X						
Histórico médico	X			X	X	X	X
Exame físico	X		X	X	X	X	X
Exame ecocardiográfico	X		X	X		X	X
Cuidados de rotina e observação			X				
Implante da válvula		X					
Dados da intervenção		X					
Visitas de acompanhamento			X	X	X	X	X
Visita final							X

### 3.8 Coleta e Análise de Dados

Os dados pré e pós-operatórios foram coletados prospectivamente e inseridos no banco de dados institucional. Os resultados e os dados de acompanhamento foram analisados retrospectivamente de acordo com as definições de *endpoints* padronizadas do *Mitral Valve Academic Research Consortium* (MVARC) para a Reparo e Troca da Valva Mitral Transcateter<sup>58</sup>. Todos os pacientes foram avaliados com ecocardiograma transtorácico (ETT) antes da alta. O acompanhamento clínico foi realizado aos 30 dias, seis meses, um ano e anualmente depois, juntamente com o ETT. Para enriquecer a análise estatística, os pacientes foram divididos entre a primeira e a segunda metade dos casos, a fim de avaliar o impacto da curva de aprendizado nos resultados do procedimento.

A análise estatística foi realizada usando o *software* IBM SPSS Statistics® 20 para Windows (Chicago, EUA). Variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens. Para os dados normalmente distribuídos, foram realizados testes paramétricos e os resultados apresentados em média e desvio padrão (DP). Quanto aos dados não normalmente distribuídos, foram realizados testes não paramétricos e os resultados apresentados em mediana (intervalo interquartilico). O teste de Wilcoxon foi usado para comparar as variáveis ordinais. A análise das variáveis contínuas foi realizada por meio de comparação usando o teste *t* de *Student*. A sobrevida estimada livre de morte foi determinada pelo método de Kaplan-Meier. Para análise de risco univariável e multivariada, foi utilizado o modelo de regressão de risco proporcional de Cox para determinar os preditores de risco de mortalidade / tempo para análise de eventos. Variáveis com nível de significância (P) menor que 0,15 na análise univariada foram inseridas nos modelos de regressão logística Cox e múltiplos. Hazard e Odds Ratio com intervalos de confiança (IC) de 95% foram fornecidos. Foram considerados resultados estatisticamente significativos valores de  $P < 0,05$ .

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características de Base dos Pacientes

As características basais dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1. A idade média foi de  $65,5 \pm 1,4$  anos, com 72% de mulheres. Os escores médios de mortalidade / morbidade do STS foram de  $8,3 \pm 6,0\%$  /  $39,4 \pm 8,37\%$ , enquanto o EuroSCORE II médio foi de  $12,04 \pm 9,3\%$ . Os pacientes tinham uma mediana de duas cirurgias cardíacas abertas prévias (IQR 1-2,5 [Faixa 1-4]) e eram profundamente sintomáticos no momento da intervenção. O implante VIV Mitral foi considerado urgente em 36% dos pacientes admitidos no serviço de emergência, com sintomas de insuficiência cardíaca grave descompensada.

A degeneração estrutural valvar das biopróteses cirúrgicas convencionais, previamente implantadas, ocorreu em uma média de  $12,1 \pm 5,4$  anos após a última operação para troca da valva mitral. Quanto à etiologia da valvopatia mitral, que originou a primeira cirurgia, identificamos que 64% dos pacientes possuíam doença reumática, 6% tinham insuficiência mitral degenerativa, devido a prolapso valvar, e 30% tinham outras causas (tais como endocardite, isquemia, etc). A fibrilação atrial (FA) foi extremamente comum nessa população, na qual apenas 20% não apresentavam história de FA. Insuficiência renal crônica (Depuração de creatinina  $< 60$  ml/min) esteve presente em 56%

dos pacientes e hipertensão pulmonar grave (pressão sistólica da artéria pulmonar - PSAP > 60mmHg) foi observada em 40%. A associação de doença arterial coronariana (DAC) estava presente em 18% dos casos (um vaso 10%, dois vasos 2% e três vasos 6%), e apenas 10% dos pacientes haviam sido submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) prévia. Uma história de acidente vascular encefálico / ataque isquêmico transitório (AVE/AIT) esteve presente em 18%.

**Tabela 1 – Características de base dos pacientes**

VARIÁVEIS	TOTAL, n=50 (%)
<b>Homens / Mulheres</b>	14 (28) / 36 (72)
Idade média (anos)	64,8 ± 9,82
Peso (kg)	63,9 ± 15,3
<b>Diabetes</b>	7 (14)
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>	22 (44)
<b>Dislipidemia</b>	15 (30)
<b>Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica</b>	3 (6)
<b>Função Renal (Clearance creatinina &lt; 60 ml/min)</b>	28 (56)
<b>Clearance Creatinina médio (ml/min)</b>	51,8 ± 21,2
<b>Doença Arterial Coronariana</b>	9 (18)
<b>Cirurgia de Revascularização do Miocárdio Prévia</b>	5 (10)
<b>Fibrilação Atrial</b>	
Permanente	36 (72)
Paroxística	4 (8)
<b>Marcapasso prévio</b>	6 (12)
<b>AVE / AIT Prévios</b>	9 (18)
<b>Procedimento Urgente</b>	18 (36)
<b>Classe Funcional NYHA</b>	
II	10 (20)
III	29 (58)
IV	11 (22)
<b>Etiologia da Doença Valvar Mitral</b>	
Reumática	32 (64)
Degenerativa	3 (6)
Outras	15 (30)
<b>Mediana de cirurgias cardíacas prévias [IQR] (anos)</b>	2 [1–2,5]
<b>Mediana de cirurgias valvares prévias [IQR] (anos)</b>	2 [1–2]
<b>Tempo médio desde a última cirurgia valvar (anos)</b>	12,1 ± 5,4
<b>STS Score médio (%)</b>	8,3 ± 6,0
<b>EuroScore II médio (%)</b>	12,4 ± 9,3

AVE: Acidente vascular encefálico; AIT: Ataque Isquêmico Transitório; IQR: Intervalo Interquartil; n: número; NYHA: *New York Heart Association*

## 4.2 Desfechos dos Procedimentos

Os desfechos iniciais dos primeiros 30 dias de pós-operatório estão resumidos na Tabela 2. O sucesso do implante da válvula transcater foi obtido em 98% dos casos, com posicionamento adequado da válvula e sem necessidade de instalação de CEC. Houve um caso de embolização da válvula transcater para o ventrículo esquerdo em um paciente que não apresentava anel radiopaco na bioprótese disfuncional. Este paciente foi colocado em CEC femoral-femoral e convertido para cirurgia convencional, mas faleceu ao final do procedimento, sendo o único óbito intraoperatório da série. Em um caso optou-se por canulação preventiva dos vasos femorais e montagem do circuito de CEC por disfunção grave do ventrículo esquerdo com fração de ejeção (FE) 30%. No entanto, a paciente não apresentou instabilidade hemodinâmica durante o implante e não foi necessário iniciar a CEC. Não houve necessidade de implante de uma segunda válvula em nenhum caso e também não foi observada obstrução da VSVE nessa coorte.

**Tabela 2** - Dados pós-operatórios e complicações em 30 dias

VARIÁVEIS	n (%)
Sucesso do implante	49 (98%)
Infarto agudo do miocárdio	2 (4%)
Sangramento importante	4 (8%)
Acidente vascular encefálico	1 (2%)
Insuficiência renal aguda	15 (30%)
Sepse	14 (28%)
Necessidade de uma segunda válvula	0 (0%)
Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo	0 (0%)
Embolização da prótese	1 (2%)
Conversão para cirurgia aberta	1 (2%)
Tempo de permanência na UTI [IQR], dias	5 [3–11]
Tempo de internação pós-operatório [IQR], dias	9 [6–17,25]
Tempo total da internação [IQR], dias	15 [9–28,9]
Óbito	7 (14%)
Intra-operatório	1 (2%)
30 dias	6 (12%)
<b>Classe Funcional NYHA em 30 dias</b>	
I	29 (67,4%)
II	12 (28%)
III	1 (2,3%)
IV	1 (2,3%)
<b>Reinternação em 30 dias</b>	4 (9,3%)

IQR: Intervalo Interquartil; n: número; NYHA: *New York Heart Association*; UTI: Unidade de Terapia Intensiva

A avaliação ecocardiográfica pré e pós-operatória mostrou quedas significativas nos gradientes transvalvares máximos e médios mitral, de  $23,5 \pm 7,1$  mmHg para  $14,6 \pm 4,6$  mmHg e  $11,5 \pm 5,5$  mmHg para  $6,4 \pm 2,6$  mmHg ( $P < 0,001$ ), respectivamente. Um discreto declínio na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e na PSAP foram observados (Tabela 3).

Tabela 3 - Dados ecocardiográficos

VARIÁVEIS	MÉDIA ± DP		P
	PRÉ-OPERATÓRIO (n = 50)	PÓS-OPERATÓRIO 30 DIAS (n = 43)	
Tamanho do AE (mm)	54,6 ± 9,6	56,2 ± 9,1	0,11 <sup>a</sup>
DDVE (mm)	50,6 ± 9,9	50,0 ± 9,9	0,46 <sup>c</sup>
DSVE (mm)	34,6 ± 10,0	34,6 ± 11,0	0,96 <sup>c</sup>
FEVE (%)	59,2 ± 10,2	56,1 ± 12,7	0,036 <sup>a</sup>
Área valvar mitral (cm <sup>2</sup> )	1,2 ± 0,5	1,8 ± 0,6	0,022 <sup>a</sup>
Gradiente máximo (mmHg)	23,5 ± 7,1	14,6 ± 4,6	<0,001 <sup>a</sup>
Gradiente médio (mmHg)	11,5 ± 5,5	6,4 ± 2,6	<0,001 <sup>a</sup>
PSAP (mmHg)	58,6 ± 17,5	49,8 ± 12,8	0,011 <sup>a</sup>
<b>Grau Insuficiência Mitral</b>			
0	3 (6%)	8 (18,2%)	0,001 <sup>b</sup>
1	9 (18%)	28 (63,6%)	
2	3 (6%)	8 (18,2%)	
3	6 (12%)	0	
4	29 (58%)	0	
<b>Grau Insuficiência Tricúspide</b>			
0	0	0	<0,001 <sup>b</sup>
1	3 (6%)	8 (18,6%)	
2	13 (26%)	10 (23,3%)	
3	8 (16%)	11 (25,6%)	
4	26 (52%)	15 (34,9%)	
<b>Mecanismo da Disfunção</b>			
Dupla lesão	11 (22%)		
Insuficiência	15 (30%)		
Estenose	24 (48%)		

<sup>a</sup>Teste *t* de Student pareado; <sup>b</sup>Teste Chi-quadrado; \* Estatisticamente significativo

AE: Átrio Esquerdo; DDVE: Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo; DSVE: Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; n: número; PSAP: Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar

A válvula Inovare<sup>®</sup> número 30 (maior tamanho disponível) foi utilizada em 34% dos casos, seguida pela válvula nº 28 em 40%, nº 26 em 24% e apenas uma válvula nº 24. Após o implante da válvula transcaterter, a ocorrência de insuficiência mitral foi ausente ou mínima em 81,8% e leve em 18,2%, sem ocorrência de insuficiência mitral moderada ou grave.

### 4.3 Desfechos Clínicos e Seguimento

A mortalidade geral em 30 dias para a coorte foi de 14%. Dos sete pacientes que sofreram óbito hospitalar, cinco foram admitidos no pronto-socorro e operados como procedimento de urgência. Quando dividida a coorte em dois grupos, ou seja, primeira e segunda metade dos pacientes, observou-se uma queda significativa na mortalidade de 20% (primeira metade) para 8% (segunda metade) ( $P < 0,01$ ). Uma sub-análise subsequente de ambos os grupos não mostrou diferenças estatísticas entre os grupos em relação aos escores de risco pré-operatórios e características basais. Regressão de Cox Univariada apresentada na Tabela 4 mostra os fatores de risco de mortalidade associados. A análise multivariada de Cox / regressão logística não identificou fatores de risco subsequentes. Um paciente apresentou sangramento importante, complicado com tamponamento cardíaco, necessidade de reintervenção e disfunção de múltiplos órgãos, culminando com óbito no oitavo dia de pós-operatório. Ademais, cinco pacientes desenvolveram choque séptico, com intubação prolongada e permanência na UTI, e faleceram no 11º, 15º, 26º, 26º e 28º dias de pós-operatório.

**Tabela 4** - Análise de regressão univariada de Cox identificando fatores de risco associados à mortalidade

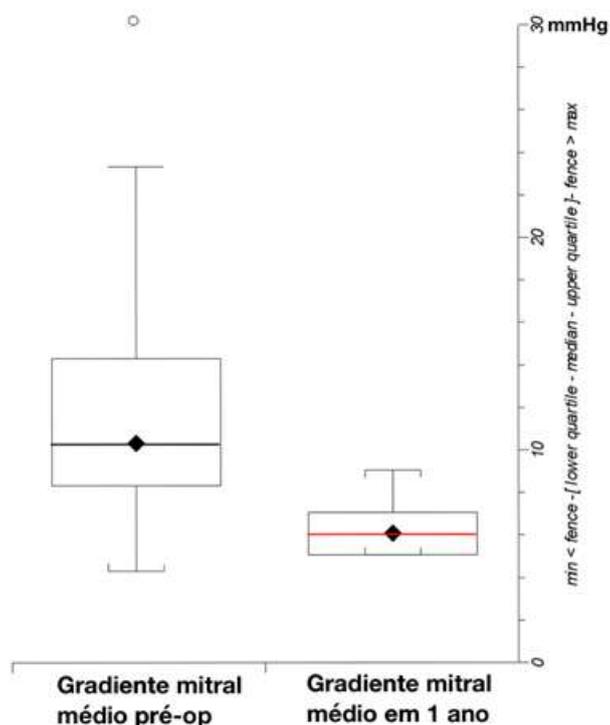
VARIÁVEIS	P	HR [IC 95%]
STS Score de Morbidade	0,011	1,053 [1,01-1,09]
EuroSCORE II	0,007	1,085 [1,023-1,151]
Sepse	0,031	10,618 [1,24-90,92]
LRnA*	0,016	14,122 [1,64-121,6]
Sangramento importante*	0,002	14,832 [2,691-81,749]
Complicação vascular maior*	0,018	7,808 [1,423-42,845]

\* De acordo com os critérios do MVARC-2.

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; LRnA: lesão renal aguda; STS: *Society of Thoracic Surgery*

As medianas do tempo de internação na UTI após o implante de TMVIV, tempo de internação pós-operatório e tempo total de internação foram cinco dias (3-11), nove dias (6-17,25) e 15 dias (9-28,9), respectivamente (Tabela 2).

Aos 30 dias, os sintomas de insuficiência cardíaca melhoraram consideravelmente, com 95,4% dos pacientes em classe funcional NYHA  $\leq$  II. Os gradientes transvalvares médios caíram significativamente e se sustentaram ao longo do primeiro ano de acompanhamento. Quinze pacientes possuíam ecocardiograma de seguimento ao final do primeiro ano e seus gradientes foram comparados com os valores do pré-operatório (Figura 34) e pós-operatório imediato (Tabela 5).



**Figura 34** - Box & Whisker Plot comparando os gradientes mitrais médios em um ano de acompanhamento ( $6,5 \pm 1,2$  mmHg) e no início ( $11,5 \pm 5,5$  mmHg) ( $P < 0,0001$ )

**Tabela 5** - Comparação entre dados de 30 dias e um ano de seguimento

VARIÁVEIS	MÉDIA ± DP		P
	PÓS-OPERATÓRIO 30 DIAS (n = 15)	PÓS-OPERATÓRIO 1 ANO (n = 15)	
Tamanho do AE (mm)	55,4 ± 10,0	53,0 ± 10,7	0,107 <sup>a</sup>
DDVE (mm)	49,9 ± 13,6	52,7 ± 11,9	0,037 <sup>a</sup>
DSVE (mm)	35,6 ± 15,5	38,0 ± 13,6	0,163 <sup>a</sup>
FEVE (%)	55,2 ± 13,8	54,4 ± 14,6	0,759 <sup>a</sup>
Área valvar mitral (cm <sup>2</sup> )	1,8 ± 0,5	1,6 ± 0,3	0,225 <sup>a</sup>
Gradiente máximo (mmHg)	18,5 ± 6,8	16,3 ± 3,9	0,436 <sup>a</sup>
Gradiente médio (mmHg)	7,2 ± 3,2	6,5 ± 1,2	0,376 <sup>a</sup>
PSAP (mmHg)	49,0 ± 10,1	45,2 ± 14,5	0,624 <sup>a</sup>
<b>Grau Insuficiência Mitral</b>			
0	4 (26,7%)	5 (33,6%)	0,985 <sup>b</sup>
1	8 (53,3%)	8 (53,3%)	
2	3 (20%)	1 (6,7%)	
3	0	0	
4	0	1 (6,7%)	
<b>Grau Insuficiência Tricúspide</b>			
0	0		0,660 <sup>b</sup>
1	3 (20%)	4 (26,7%)	
2	6 (40%)	2 (13,3%)	
3	1 (6,7%)	5 (33,6%)	
4	5 (33,6%)	4 (26,7%)	

<sup>a</sup>Teste *t* de Student; <sup>b</sup>Teste de Wilcoxon; <sup>†</sup>Estatisticamente significativo

AE: Átrio Esquerdo; DDVE: Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo; DSVE: Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; n: número; PSAP: Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar

O acompanhamento mediano total foi de sete [3-13] meses, com o maior tempo de seguimento de 854 dias. Vinte pacientes completaram o acompanhamento clínico até um ano de pós-operatório, em que 80% mantiveram em classe funcional NYHA ≤ II (Tabela 6).

**Tabela 6** - Dados clínicos de seguimento de 20 pacientes ao final de um ano

VARIÁVEIS	N (%) (n = 20)
<b>Classe Funcional NYHA</b>	
I	7 (35%)
II	9 (45%)
III	4 (20%)
IV	0
<b>Angina</b>	1 (5%)
<b>Necessidade Hospitalização por ICC</b>	4 (20%)
<b>Nova fibrilação atrial</b>	1 (5%)
<b>Trombose de Prótese</b>	1 (5%)
<b>Endocardite Infeciosa</b>	1 (5%)
<b>Medicações</b>	
AAS	3 (15%)
Clopidogrel	2 (10%)
Varfarina	16 (80%)
Digoxina	5 (25%)
Diuréticos	17 (85%)

AAS: Ácido Acetilsalicílico; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; n,N: número; NYHA: New York Heart Association

Os outros 30 pacientes não haviam completado ainda o primeiro ano de pós-operatório. Houve um caso de trombose de folheto VIV, administrado clinicamente com anticoagulação, um caso de endocardite infecciosa aos 6,5 meses de pós-operatório, administrado clinicamente com antibióticos. Nenhuma morte tardia ocorreu nesta coorte (Figura 35).

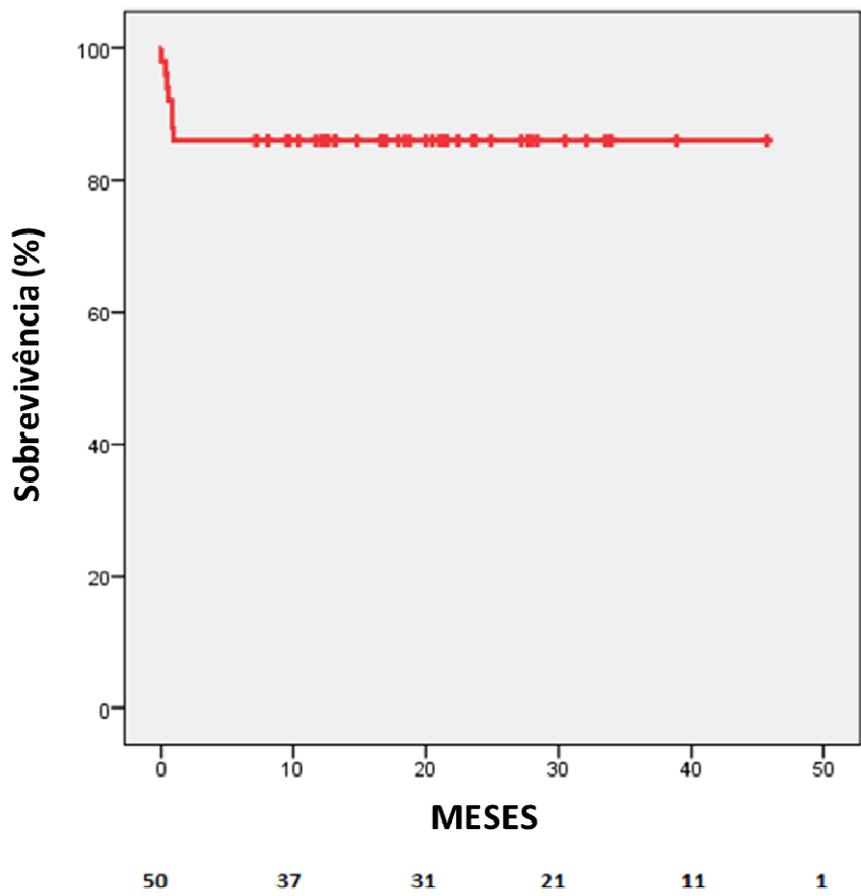


Figura 35 - Curva de sobrevivência global de Kaplan-Meier

## 5. DISCUSSÃO

Desde o primeiro implante em humanos de uma válvula transcater dentro de uma bioprótese mitral degenerada, descrito por Cheung et al. em 2009<sup>16</sup>, o interesse nesse procedimento verdadeiramente minimamente invasivo só tem crescido. A tal ponto que uma publicação recente de Rodés-Cabau e Kalavrouziotis para o editorial do *JACC Interventions* propôs o questionamento se o implante transcater do tipo VIV mitral deveria ser o “novo padrão ouro para o tratamento da disfunção da bioprótese mitral”<sup>55,56</sup>. Esse interesse justifica-se pela morbimortalidade operatória ainda elevada associada às reoperações sobre a válvula mitral.

Em um estudo publicado por Ejiófor et al., analisando sua experiência de 24 anos com reoperações para troca da valva mitral, a mortalidade operatória para o procedimento eletivo foi de 9,1%<sup>66</sup>. Outros grupos relataram taxas de mortalidade de até 12,5%<sup>67,68</sup>. Quando considerada uma terceira ou quarta operação e procedimentos urgentes ou emergenciais, as taxas de mortalidade e morbidade aumentaram exponencialmente, como demonstrado por Exposito et al.<sup>69</sup>, que analisaram seus 30 anos de experiência com 1.535 pacientes submetidos à troca valvar mitral isolada, em um hospital universitário espanhol. As taxas de mortalidade hospitalar aumentaram significativamente, de acordo com o número de reoperações: 5% para a primeira operação; 8% para a segunda (com mortalidade de 7,3% para procedimentos eletivos e 30,8% para

procedimentos urgentes); 18,8% para a terceira (eletivos: 17,3% / urgentes: 40%); e 42% para a quarta substituição da valva mitral (eletivos: 40% / urgentes: 44,4%). Essa população mostrou-se um tanto quanto semelhante a do presente estudo, uma vez que a operação índice foi realizada em pacientes relativamente mais jovens, com média de idade de  $56,2 \pm 13,9$  anos, sendo que 57,7% apresentavam doença reumática como a causa de base para a primeira cirurgia. No presente estudo, a média de idade foi de  $65,5 \pm 1,4$  anos no momento do VIVM, com mediana de duas cirurgias cardíacas abertas prévias, em que a doença reumática representou a causa da primeira operação em 64% dos casos.

Na América Latina e em outros países em desenvolvimento, a valvopatia reumática ainda exerce um enorme impacto nos sistemas de saúde locais. A mais recente Diretriz de Febre Reumática (FR) no Brasil estimou uma incidência anual de 30.000 novos casos de FR por ano<sup>70</sup>, metade dos quais são susceptíveis de desenvolver cardiopatia valvar reumática (CVR) no futuro. Outrossim, estudos epidemiológicos realizados em diferentes capitais brasileiras mostraram uma prevalência de CVR em escolares de 1-7 casos/1.000. Esses números são consideravelmente maiores do que o relatado em países desenvolvidos, como os EUA, onde a prevalência é estimada em 0,1-0,4 casos/1.000<sup>70</sup>. Desta forma, pacientes reumáticos acabam sendo submetidos a sua primeira operação em uma idade mais jovem, o que os torna propensos a reoperações mais frequentes. No presente estudo, a idade mais jovem, com múltiplas cirurgias cardíacas prévias e a elevada prevalência de doença reumática, reflete as características únicas dessa população. Eles são fundamentalmente diferentes da população de pacientes submetidos à TAVI, estes muito mais idosos, ou mesmo de outros estudos sobre VIVM, realizados em países desenvolvidos.

As publicações disponíveis abordando o VIVM frequentemente apresentam pacientes muito mais idosos. Urena et al.<sup>71</sup> relataram uma experiência de sete anos com implantes transcater sobre a valva mitral, em um único hospital francês, incluindo 91 pacientes (34 VIV, 30 VIR e 27 Valve-in-MAC (implante de uma válvula transcater em uma valva mitral nativa,

utilizando-se uma exuberante Calcificação do Anel valvar Mitral - MAC - para se ancorar à prótese), com idade mediana de 73 anos [57-81]. Hu et al.<sup>17</sup>, em sua metanálise, incluíram 245 pacientes com média de idade de  $73,0 \pm 12,1$  anos. Yoon et al.<sup>18</sup> analisaram 248 pacientes do registro de TMVR (176 VIV e 72 VIR), com média de idade de  $72,5 \pm 12,1$  anos. Um único centro italiano analisou 18 pacientes submetidos a VIV mitral transapical e apresentou média de idade de  $78,1 \pm 10,8$  anos<sup>72</sup>. Ao contrário do presente estudo, em que múltiplas reoperações foram frequentes, outras publicações não enfatizaram o número de procedimentos cirúrgicos anteriores, provavelmente porque esse não se mostrou como um problema comum. Entretanto, isso tem impacto direto na avaliação de risco pré-operatório para uma abordagem convencional. Além disso, apesar de todos os pacientes serem considerados de alto ou extremo risco para um procedimento convencional, a idade mais jovem da nossa população pode mascarar seu verdadeiro risco pré-operatório (já que o EuroSCORE II não leva em conta o número de cirurgias cardíacas anteriores, diferentemente do escore de risco do STS).

A Tabela 7 mostra um breve comparativo das populações e resultados dos principais estudos disponíveis sobre VIV mitral em relação ao presente estudo<sup>73</sup>.

**Tabela 7 - Comparação entre as populações e resultados dos principais estudos disponíveis acerca do VIV mitral**

AUTORES	ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	PERÍODO DE INCLUSÃO DOS PACIENTES	TOTAL DE PACIENTES INCLuíDOS / VIV MITRAL	IDADE MÉDIA (ANOS)	STS SCORE / EUROSORE II MÉDIOS	GRADIENTES MÉDIOS TRANSVALVARES PRE / PÓS-OP	MORTALIDADE EM 30 DIAS	SEGUIMENTO MÉDIO E SOBREVÍDA
Cheung et al. <sup>74</sup>	2013	Registro unicêntrico	Julho 2007 - Setembro 2012	23 pacientes / todos submetidos a VIV mitral transapical	81 ± 6	STS 12,2 ± 6,9%	11,1 ± 4,6 mmHg / 6,9 ± 2,2 mmHg	0%	753 dias (IQR: 376 a 1.119 dias) / Sobrevida 90,4%
Wilbring et al. <sup>75</sup>	2013	Registro unicêntrico	Novembro 2008 até data da publicação	301 pacientes receberam implante valvar transcatereter transapical / 7 VIV mitral	79 (IQR: 75 - 81)	STS 12,29 ± 7,1%	11,3 ± 1,0 mmHg / 5,7 ± 0,8 mmHg	14% (1 paciente)	93 ± 29 dias / Sobrevida 86%
Cerillo et al. <sup>72</sup>	2016	Registro unicêntrico	Março 2010 - Junho 2015	18 pacientes submetidos a VIV mitral transapical	78,1 ± 10,8	STS 10,3 ± 6,1 %	12,8 ± 5,7 mmHg / 5,1 ± 2,3 mmHg	5,5%	27 meses (IQR: 1-65 meses) / Sobrevida 72,2 %
Yoon et al. <sup>18</sup>	2017	Registro Multicêntrico de TMVR (25 centros na Europa e EUA)	Novembro 2015 até publicação	248 pacientes incluídos / 176 VIV sendo 64,2% acesso transapical	72,9 ± 12,8	STS 9,3 ± 7,0%	??? / 5,8 ± 2,7 mmHg	Global 6,5% / VIV 5,7%	220 dias (IQR: 40 - 560) / sobrevida em 1 ano para VIV 87,4%
Urena et al. <sup>71</sup>	2018	Registro unicêntrico	Julho 2010 - Julho 2017	91 pacientes incluídos / 34 VIV (94% acesso transapical)	73 (IQR: 52-84)	EuroSCORE II 9,6% (4,0-14,6)	9,3 ± 3,9 mmHg / 6,0 ± 2,3 mmHg	Global 7,7% / VIV 5,9%	2 anos de seguimento / Sobrevida 76,5%
Hu et al. <sup>17</sup>	2018	Revisão sistemática e Meta-análise (101 estudos incluídos)	Janeiro 2000 - Março 2018	245 pacientes incluídos / 172 VIV	74,5 ± 12,5 anos	STS 16,8 ± 15,2%	12,8 ± 5,9 mmHg / 5,1 ± 2,5 mmHg	Global 8,1% / VIV 7,5%	6 meses seguimento / sobrevida 81,2%
Yoon et al. <sup>44</sup>	2019	Registro Multicêntrico de TMVR (40 centros na Europa e EUA)	Fevereiro 2009 - Abril 2018	521 pacientes no total / 322 VIV (59,9% acesso transapical)	72,6 ± 12,9	STS 9,2 ± 7,2%	12,1 ± 5,9 mmHg / 5,9 ± 2,8 mmHg	Global 10,4% / VIV 6,2%	160 dias (IQR: 60 - 420 dias) / Sobrevida VIV em 1 ano 86%
Costa et al. <sup>73</sup>	2019	Registro unicêntrico	Mai 2015 - Junho 2018	50 pacientes, todos VIV mitral por acesso transapical	64,8 ± 9,82	STS 8,3 ± 6,0% / EuroSCORE II 12,4 ± 9,3%	11,5 ± 5,5 mmHg / 6,4 ± 2,6 mmHg	Global 14% / após curva de aprendizado: 8%	7 meses (IQR: 3-13 meses) / Sobrevida em 1 ano 86%

IQR: amplitude interquartil; TMVR: Implante Transcatereter de Válvula Mitral; VIV: Valve-In-Valve

Quando comparamos as características dos pacientes desta Tese com os outros estudos, diferenças adicionais foram encontradas. Nos pacientes deste presente estudo, a DAC e a revascularização miocárdica prévia foram incomuns, representando 18% e 10%, respectivamente. Na metanálise de Hu et al.<sup>17</sup> e na revisão do registro de TMVR de Yoon et al.<sup>18</sup>, DAC e CRM prévias estavam presentes em 15,2% / 27,5% e 37,5% / 26,6%, respectivamente. Apesar de uma idade mais jovem, nossos pacientes apresentaram insuficiência renal mais pronunciada, com clearance de creatinina < 60 ml / min em 56% dos casos, hipertensão pulmonar grave (PSAP > 60mmHg) em 40% e FA em até 80%.

Todos esses fatores mencionados podem contribuir para a mortalidade geral em 30 dias ligeiramente mais elevada, encontrada na coorte deste presente, que foi de 14%. Apesar de uma alta taxa de sucesso do procedimento, houve seis mortes por complicações clínicas nos primeiros 30 dias. Dos sete óbitos hospitalares, cinco foram em pacientes admitidos no pronto-socorro e operados em caráter de urgência. No entanto, deve-se salientar que, ao ajustar o impacto da curva de aprendizado do procedimento, a segunda metade da série apresentou uma mortalidade em 30 dias de 8%, que está muito alinhada com os resultados relatados por outros grupos, de acordo com o Relatório Anual de 2016 do STS / ACC do Registro TVT<sup>76</sup>, que mostrou 8,5% de mortalidade em 30 dias para 349 pacientes submetidos ao VIV e VIR mitrais.

A curva de aprendizado é uma das características essenciais para a melhora no resultado dos procedimentos transcater, aumentando a experiência não apenas do cirurgião, mas de todo o *Heart Team*. O estabelecimento de tal curva de aprendizado, com a obtenção de uma melhora progressiva dos resultados, pressupõe a manutenção de um volume mínimo anual de procedimentos, de forma constante. Dessa forma, as dificuldades podem ser identificadas, estratégias de melhorias implementadas e toda a equipe se torna familiarizada com os diferentes cenários clínicos e cirúrgicos<sup>77</sup>. Estudos focados em avaliar o volume necessário de procedimentos para manutenção e subsequente superação da curva de aprendizado estimam em

225 procedimentos/ano para que os profissionais desenvolvam e mantenham as habilidades adquiridas, com regularidade. Portanto, fica evidente o motivo pelo qual os centros com volume expressivo de casos tenham menores taxas de mortalidade e complicações relacionadas aos procedimentos<sup>77</sup>.

No que tange à curva de aprendizado, específica para o VIVM, um dos aspectos chave identificados foi a definição do adequado *oversizing* aplicado à prótese mitral, referente ao sobredimensionamento da válvula transcater, para que a mesma possa ser ancorada no interior da bioprótese cirúrgica disfuncional. Como a fixação da válvula transcater se dá pela força radial da mesma sobre as estruturas da bioprótese, este dimensionamento torna-se imprescindível para o sucesso do procedimento e a durabilidade da prótese transcater. Um subdimensionamento da válvula transcater pode gerar o risco de migração da válvula, geralmente para o interior do átrio esquerdo. Por outro lado, o superdimensionamento deixará a válvula recém-implantada restrita, “enrugada”, com área efetiva de orifício menor que a recomendação e, conseqüentemente, com altos gradientes pressóricos transvalvares, o que certamente fará com que a válvula transcater tenha sua durabilidade comprometida.

Em relação ao seguimento a longo prazo, os dados disponíveis ainda são limitados. Hu et al.<sup>17</sup> mostraram mortalidade geral em seis meses de 23,4% (18,5% e 38,5% para VIV e VIR mitrais, respectivamente). Poucos estudos disponíveis relatam mais de um ano de acompanhamento para o VIV mitral, e as taxas de mortalidade para este período variaram de 9,6% a 16,9%<sup>18</sup>. Urena et al.<sup>71</sup>, em sua experiência de sete anos com implante transcater sobre a valva mitral, relataram acompanhamento mediano de 13 meses, com mortalidade cumulativa de 21% em um ano e 35,7% em dois anos. No presente estudo, a mediana de acompanhamento foi de sete [3-13] meses e não houve mortes tardias durante o *follow-up*, com um paciente perdido durante o seguimento e um paciente com alta do ambulatório, pois se mudou para uma cidade distante. A menor mortalidade a longo prazo da coorte deste presente estudo pode estar diretamente relacionada à idade mais jovem desses pacientes. Portanto, seria interessante estudar como essas válvulas

transcateter se comportarão em relação à durabilidade, degeneração estrutural da válvula<sup>77</sup> e complicações relacionadas à prótese.

Atualmente, a durabilidade das próteses transcateter permanece como a grande pergunta a ser respondida. Apesar da escassez de dados disponíveis sobre esse tema, percebe-se uma tendência crescente de indicações clínicas cada vez mais permissivas para o implante de válvulas transcateter em pacientes relativamente mais jovens. Com isso em mente, Dvir et al.<sup>80</sup> realizaram estudo retrospectivo em dois centros, no Canadá e na França, e analisaram a durabilidade das próteses expansíveis por balão, implantadas em posição aórtica, em 378 pacientes com mais de cinco anos desde o implante. O estudo demonstrou um aumento significativo das taxas de degeneração estrutural valvar (considerada como ocorrência de insuficiência aórtica pelo menos moderada e/ou gradiente médio transvalvar > 20 mmHg) entre o quinto e sétimo ano após a TAVI, aproximadamente 50% em oito anos.

Pelo exposto, fica evidente que a durabilidade das próteses valvulares transcateter é um aspecto primordial, merecedor de devido destaque nos estudos vindouros. Por enquanto, ainda deve-se exercer cautela na indicação desse tipo de procedimento no que concerne pacientes mais jovens, visto que os dados ainda são escassos<sup>81</sup>. Ademais, quando considera-se a durabilidade das próteses no contexto do *valve-in-valve* mitral, as informações disponíveis são ainda mais exíguas.

Um segundo questionamento, que se segue quase intuitivamente à questão da durabilidade seria: o que fazer quando essa válvula transcateter degenerar? Estudos *in vitro*, realizados previamente entre a UNIFESP em parceria com a Braile Biomédica, analisaram a viabilidade da realização de implantes subsequentes *transcatheter-in-transcatheter*, conhecido como *Matrioska* (em alusão às famosas bonecas russas de tamanhos progressivamente menores). Para tanto, foram utilizados duplicadores de pulso e equipamentos que simulam os parâmetros pressóricos do ciclo cardíaco, a fim de verificar a funcionalidade das próteses e avaliar a quantidade máxima de válvulas consecutivas que seriam possíveis implantar, sem prejudicar a hemodinâmica das próteses.

No estudo foram estabelecidos quatro grupos de testes, duplo *transcatheter-in-transcatheter*, em que uma válvula Inovare<sup>®</sup> com diâmetro um número menor foi inserida dentro de outra Inovare<sup>®</sup> com diâmetro maior; triplo *transcatheter-in-transcatheter*, com a inserção de três válvulas Inovare<sup>®</sup> com diâmetros consecutivamente menores; quádruplo *transcatheter-in-transcatheter*, com quatro válvulas Inovare<sup>®</sup> inseridas desta forma, e, por fim, quádruplo *transcatheter-in-transcatheter*, com a inserção de cinco válvulas Inovare<sup>®</sup> progressivamente menores. Os resultados revelaram que em situações de duplo *transcatheter-in-transcatheter*, os parâmetros hemodinâmicos definidos foram preservados e o implante foi aprovado perante a normativa ISO 5840. No cenário de triplo *transcatheter-in-transcatheter* houve a aprovação parcial de alguns parâmetros e a reprovação em outros, sendo este tipo de implante classificado como limítrofe e de risco moderado, em relação à normativa internacional ISO 5840. Já nas situações de quádruplo e quádruplo *transcatheter-in-transcatheter*, as válvulas foram reprovadas em todos os parâmetros avaliados, sendo necessário inclusive realizar uma ruptura de anel para que o implante pudesse ser efetivo, o que contraindica a realização desse tipo de implante<sup>82</sup>.

Outro aspecto importante que pode ser inferido, a partir dos dados coletados e de observações de prática clínica, é o grande risco de migração das válvulas, principalmente quanto mais agrupadas estiverem. Isto ocorre pois o implante progressivo *transcatheter-in-transcatheter* diminui a área de orifício efetivo das próteses, o anel valvar torna-se cada vez menor e a superfície de contato também é reduzida, o que gera gradientes de pressão elevados e consequente instabilidade no ancoramento. Outrossim, a diminuição progressiva do orifício efetivo da válvula acaba culminando no *mismatch* de prótese e uma estenose valvar funcional<sup>83</sup>. Cabe salientar também que não se sabe a influência de tais implantes sucessivos a longo prazo, ou como a massa de estruturas metálicas das válvulas transcatheter podem interferir na dinâmica das cúspides de pericárdio bovino e sua durabilidade.

Outra preocupação frequente nos procedimentos transcatheter sobre a valva mitral é a interação com a via de saída do ventrículo esquerdo. Na

casuística do presente estudo, não houve caso de obstrução da VSVE, o que parece ser um achado muito mais frequente na população submetida ao VIR mitral<sup>79</sup>. Acredita-se que essa obstrução possa ser uma condição diretamente relacionada aos piores resultados de mortalidade a longo prazo nesse grupo de pacientes. Como nos casos de VIV, a válvula transcater fica praticamente toda acomodada dentro da estrutura da bioprótese degenerada, não ocorre projeção da mesma em direção à VSVE. Em contrapartida, no VIR, como não há nenhum arcabouço para dar suporte à prótese, apenas o anel protético utilizado na anuloplastia prévia, a válvula transcater ao ser implantada, pode facilmente deslocar a cúspide anterior da mitral em direção à VSVE, causando obstrução.

Estudos realizando comparações diretas entre VIV mitral e cirurgias convencionais ainda são raros na literatura. Um artigo recente de Kamioka et al.<sup>84</sup> examinou 62 pacientes com implantes transcater sobre a mitral (TMVR) vs 59 pacientes submetidos a cirurgias convencionais (*Surgical Mitral Valve Replacement - SMVR*) em três hospitais dos EUA, e não encontrou diferença na mortalidade em um ano. Os gradientes mitrais médios em 30 dias também foram semelhantes, mas, em um ano, os gradientes do grupo transcater foram maiores do que os do grupo cirúrgico (TMVR  $7,2 \pm 2,7$  vs SMVR  $5,5 \pm 1,8$  mmHg;  $P=0,01$ ).

Um estudo menor, realizado por Murzi et al.<sup>85</sup>, usou o escore de propensão para comparar 40 pacientes submetidos à troca da valva mitral por acesso minimamente invasivo com 21 pacientes submetidos à VIV mitral e encontrou resultados comparáveis. O que parece ser consistente na maioria dos estudos é uma menor permanência na UTI e no hospital, favorecendo uma recuperação mais rápida com o VIV.

Até onde se sabe, o presente trabalho é um dos maiores estudos unicêntricos até o momento, a incluir 50 casos exclusivos de VIV mitral transapical. Outrossim, este é o primeiro e único estudo desse porte que utilizou exclusivamente a válvula transcater Inovare<sup>®</sup>, um produto 100% nacional. Por fim, este é também o primeiro estudo do tipo realizado em um país em desenvolvimento, onde a doença valvar reumática ainda é um fator

muito importante, e a ocorrência de múltiplas reintervenções cirúrgicas exercem impacto considerável sobre a morbimortalidade dos pacientes.

## 6. CONCLUSÕES

O implante transcater do tipo VIV mostrou-se como um procedimento viável para o tratamento da disfunção de bioprótese em posição mitral, para pacientes de alto risco. Os resultados obtidos nessa primeira série de casos operados na instituição são encorajadores e comparáveis com os de outros grupos. Entretanto, deve-se levar em conta o impacto da curva de aprendizado, diante de uma tecnologia nova e desafiadora. Ultrapassada a curva, os resultados tendem a melhorar progressivamente.

Os gradientes transvalvares obtidos com a prótese nacional Inovare<sup>®</sup> foram adequados e semelhantes aos encontrados com outras próteses disponíveis no mercado. Os baixos gradientes pós-operatórios transvalvares parecem ser adequadamente sustentados ao longo do tempo, ao menos até o primeiro ano após o procedimento.

O VIV mitral é capaz de trazer alívio de sintomas e melhora da classe funcional dos pacientes, benefícios estes que também perduram ao longo do tempo. O tempo de internação foi adequado, cursando com um baixo índice de complicações.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation*. 2002; 106(24):3006-8.
2. Cribier A. The Development of Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR). *Glob Cardiol Sci Pract*. 2016 Dec 30; 2016(4):e201632. <http://dx.doi.org/10.21542/gcsp.2016.32>
3. Barbanti M, Webb JG, Gilard M, Capodanno D, Tamburino C. Transcatheter Aortic Valve Implantation in 2017: State of the Art. *EuroIntervention*. 2017;13:AA11-AA21.
4. Biasco L, Ferrari E, Pedrazzini G, Faletra F, Moccetti T, Petracca F, Moccetti M. Access sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes. *Front Cardiovasc Med*. 2018 Jul 17;5:88. doi: 10.3389/fcvm.2018.00088. PMID: 30065928; PMCID: PMC6056625.
5. Overtchouk P, Modine T. Alternate Access for TAVI: stay clear of the chest. *Interv Cardiol*. 2018 Sep;13(3):145-50.
6. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, et al., for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-1607.
7. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb M, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller Jr J, Kleiman NS, Chetcuti S,

- Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK, U.S. CoreValve Clinical Investigators I. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-8.
8. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svenson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, et al., for the PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
  9. Reardon MJ, Van Mighem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, et al., for the SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31.
  10. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie C, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, et al., for the PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon- Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705.
  11. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, et al., for the Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706-15.
  12. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, Barbosa MM et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(5 supl 1):1-67.
  13. Azadani AN, Jaussaud N, Matthews PB, Ge L, Chuter TA, Tseng EE. Transcatheter Aortic Valves Inadequately Relieve Stenosis in Small Degenerated Bioprostheses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11(1):70-7.
  14. Gaia DF, Couto A, Breda JR, Ferreira CBND, Macedo MT, Gimenes MV, Buffolo E, Palma JH. Transcatheter Aortic Valve-In-Valve Implantation: A Selection Change? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(3):355-61.
  15. Walther T, Falk V, Dewey T, Kempfert J, Emrich F, Pfannmüller B, Bröske P, Borger MA, Schuler G, Mack M, Mohr FW. Valve-In-A-Valve Concept For Transcatheter Minimally Invasive Repeat Xenograft Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):56-60.

16. Cheung A, Webb JG, Wong DR, Ye J, Masson J-B, Carere RG, Lichtenstein SV. Transapical Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Implantation in a Human. *Ann Thorac Surg*. 2009 Mar;87(3):e18-20.
17. Hu J, Chen Y, Cheng S, Zhang S, Wu K, Wang W, Zhou Y. Transcatheter Mitral Valve Implantation for Degenerated Mitral Bioprostheses or Failed Surgical Annuloplasty Rings: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Surg*. 2018 Sep;33(9):508-19.
18. Yoon S-H, Whisenant BK, Bleiziffer S, Delgado V, Schofer N, Eschenbach L, Fujita B, Sharma R, Ancona M, Yzeiraj E, Cannata S, Barker C, Davies JE, Frangieh AH, Deuschl F, Podlesnikar T, Asami M, Dhoble A, Chyou A, Masson J-B, Wijeyesundera HC, Blackman DJ, Rampat R, Taramasso M, Gutierrez-Ibanes E, Chakravarty T, Attizzani GF, Kaneko T, Wong SC, Sievert H, Nietlispach F, Hildick-Smith D, Nombela-Franco L, Conradi L, Hengstenberg C, Reardon MJ, Kasel AM, Redwood S, Colombo A, Kar S, Maisano F, Windecker S, Pilgrim T, Ensminger SM, Prendergast BD, Schofer J, Schaefer U, Bax JJ, Latib A, Makkar RR. Transcatheter Mitral Valve Replacement for Degenerated Bioprosthetic Valves and Failed Annuloplasty Rings. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(9):1121-31.
19. Bapat V, Buellesfeld L, Peterson MD, Hancock J, Reineke D, Buller C, Carrel T, Praz F, Rajani R, Fam N, Kim H, Redwood S, Young C, Munns C, Windecker S, Thomas M. Transcatheter Mitral Valve Implantation (TMVI) Using the Edwards FORTIS Device. *EuroIntervention*. 2014;10(suppl U):U120-8.
20. Barbanti M, Tamburino C. Transcatheter Mitral Valve Implantation: CardiAQ. *EuroIntervention*. 2016;12:Y73-4.
21. Cheung A, Banai S. Transcatheter Mitral Valve Implantation: Tiara. *EuroIntervention*. 2016;12:Y70-2.
22. Taramasso M, Kuwata S, Rodriguez Cetina Biefer H, Nietlispach F, Maisano F. Percutaneous Mitral Valve Repair and Replacement: Complementary or Competitive Techniques? *EuroIntervention*. 2016;12:Y97-Y101.
23. McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, Jones TK, Cheatham JP, Lock JE, Vincent JA. Short- and Medium-Term Outcomes After Transcatheter Pulmonary Valve Placement in the Expanded Multicenter US Melody Valve Trial. *Circulation*. 2010;122(5):507-16.
24. Testa L, Rubbio AP, Casenghi M, Pero G, Latib A, Bedogni F. Transcatheter Mitral Valve Replacement in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *JAHA*. 2019 Nov;8(22). [citado 8 jun 2020]. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.119.013352>

25. Al-Lamee R, Godino C, Colombo A. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Current Principles of Patient and Technique Selection and Future Perspectives. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(4):387-95.
26. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, Barbanti M, Latib A, Schaefer U, Rodés-Cabau J, Treede H, Piazza N, Hildick-Smith D, Himbert D, Walther T, Hengstenberg C, Nissen H, Bekeredjian R, Presbitero P, Ferrari E, Segev A, de Weger A, Windecker S, Moat NE, Napodano M, Wilbring M, Cerillo AG, Brecker S, Tchetché D, Lefèvre T, De Marco F, Fiorina C, Petronio AS, Teles RC, Testa L, Laborde JC, Leon MB, Kornowski R, Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Surgical Valves. *JAMA*. 2014;312(2):162-70.
27. Oliveira M. Fluxo Restaurado. *Revista FAPESP*. 2014 mar;217:67-9.
28. Queiroga MC, Nishikawa AM, Paladini LM, Lemos Neto PA, Brito Jr FS, Sarmiento-Leite R, Bueno C, Clark OAC, Marin-Neto JA, Sousa JE. Implante por Cateter de Bioprótese Valvular Aórtica para Tratamento de Estenose Valvar Aórtica Grave em Pacientes Inoperáveis sob Perspectiva da Saúde Suplementar - Análise de Custo-Efetividade. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013;21(3):213-20.
29. Gaia DF, Breda JR, Ferreira CBND, de Souza JAM, Macedo MT, Gimenes MV, Couto A, Simonato M, Financi LF, Buffolo E, Palma JH. New Braile Inovare Transcatheter Aortic Pprosthesis: Clinical Results and Follow-up. *EuroIntervention*. 2015;11(6):682-9.
30. Gaia DF, Palma JH, Ferreira CBND, Souza JAM, Agreli G, Guilhen JCS, Telis A, Buffolo E. Transapical Aortic Valve Implantation: Results of a Brazilian Prosthesis. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010;25(3):293-302.
31. Gaia DF, Palma JH, Ferreira CBND, de Souza JAM, Gimenes MV, Macedo MT, Martins MR, Buffolo E. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results of the Current Development and Implantation of a New Brazilian Prosthesis. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(3):338-47.
32. Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos IJ, Rodes-Cabau J. Balloon-Expandable Prostheses for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(6):583-95.
33. Souza RC de, Paim L, Viotto G, Aprigio J, Araújo LL, Ribeiro H, Sampaio, RO, Tarasoutchi F, Pomerantzeff PMA, Palma JH, Jatene F. Thrombocytopenia After Transcatheter Valve-In-Valve Implantation: Prognostic Marker or Mere Finding? *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33(4):362-70.
34. Gaia DF, Breda JR, Ferreira CB, de Souza JA, Buffolo E, Palma JH. Double Transapical Aortic and Mitral Valve-In-Valve Implant: an

- Alternative for High Risk and Multiple Reoperative Patients. *Int J Cardiol.* 2013;164(3):e32-4.
35. Azadani AN, Tseng EE. Transcatheter Heart Valves for Failing Bioprostheses: State-Of-The-Art Review of Valve-In-Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(6):621-8.
  36. Kiyose AT, Suzumura EA, Laranjeira L, Buehler AM, Santo JAE, Berwanger O, Carvalho ACC, de Paola AA, Moises VA, Cavalcanti AB. Comparison of Biological and Mechanical Prostheses for Heart Valve Surgery: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(3):292-301.
  37. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt III TM, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017; 135(25):e1159–95.
  38. Harris C, Croce B, Cao C. Tissue and Mechanical Heart Valves. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(4):399.
  39. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease, *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739–91.
  40. Allen KB, Chhatriwalla AK, Cohen DJ, Saxon JT, Aggarwal S, Hart A, Baron S, Davis JR, Pak AF, Dvir D, Borkon AM. Bioprosthetic Valve Fracture to Facilitate Transcatheter Valve-in-Valve Implantation. *Ann Thorac Surg* 2017;104(5):1501–8.
  41. Saxon A, Allen KB, Cohen DJ, Chhatriwalla AK. Bioprosthetic Valve Fracture During Valve-in-valve TAVR: Bench to Bedside. *Interv Cardiol Rev.* 2018;13(1):20–6.
  42. Rayol SC, Sá MPBO, Cavalcanti LRP, Saragiotto FAS, Diniz RGS, Sá FBICA, Menezes AM, Silva FPV, Lima RC. Prosthesis-Patient Mismatch after Surgical Aortic Valve Replacement: Neither Uncommon nor Harmless. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(3):361-5.
  43. Pibarot P, Simonato M, Barbanti M, Like A, Kornowski R, Rudolph T, Spence M, Moat N, Aldea G, Mennuni M, Iadanza A, Amrane H, Gaia D, Kim W-K, Napodano M, Baumbach H, Finkelstein A, Kobayashi J, Brecker S, Don C, Cerillo A, Unbehaun A, Attias D, Nejjari M, Jones N, Fiorina C, Tchetché D, Philippart R, Spargias K, Hernandez J-M, Latib A,

- Dvir D. Impact of Pre-Existing Prosthesis-Patient Mismatch on Survival Following Aortic Valve-in-Valve Procedures. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Jan 22;11(2):133-41.
44. Yoon S-H, Whisenant BK, Bleiziffer S, Delgado V, Dhoble A, Schofer N, Eschenbach L, Bansal E, Murdoch DJ, Ancona M, Schmidt T, Yzeiraj E, Vincent F, Niikura H, Kim W-K, Asami M, Unbehaun A, Hirji S, Fujita B, Silaschi M, Tang GHL, Kuwata S, Wong SC, Frangieh AH, Barker CM, Davies JE, Lauten A, Deuschl F, Nombela-Franco L, Rampat R, Nicz PFG, Masson J-B, Wijeyesundera HC, Sievert H, Blackman DJ, Gutierrez-Ibanes E, Sugiyama D, Chakravarty T, Hildick-Smith D, de Brito Jr FS, Jensen C, Jung C, Smalling RW, Arnold M, Redwood S, Kasel AM, Maisano F, Treede H, Ensminger SM, Kar S, Kaneko T, Pilgrim T, Sorajja P, van Belle E, Prendergast BD, Bapat V, Modine T, Schofer J, Frerker C, Kempfert J, Attizzani GF, Latib A, Schaefer U, Webb JG, Bax JJ, Makkar RR. Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Replacement for Degenerated Bioprostheses, Failed Annuloplasty Rings, and Mitral Annular Calcification. *Eur Heart J.* 2019;40(5):441–51.
45. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller Jr FA, Nakatani S, Quiñones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgoitia M, American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; Task Force on Prosthetic Valves; American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee; Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association; European Association of Echocardiography; European Society of Cardiology; Japanese Society of Echocardiography; Canadian Society of Echocardiography; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; European Association of Echocardiography; European Society of Cardiology; Japanese Society of Echocardiography; Canadian Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(9):975-1014; quiz 82-4.
46. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H,

- Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ, American Society of Echocardiography. Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-Dimensional and Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(7):777-802.
47. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, Smith HC, Hagler DJ, Tajik AJ. Continuous-Wave Doppler Echocardiographic Assessment of Severity of Calcific Aortic Stenosis: A Simultaneous Doppler-Catheter Correlative Study in 100 Adult Patients. *Circulation*. 1985;71(6):1162-9.
48. Ng ACT, Delgado V, van der Kley F, Shanks M, van de Veire NRL, Bertini M, Nucifora G, van Bommel RJ, Tops LF, de Weger A, Tavilla G, de Roos A, Kroft LJ, Leung DY, Schuijf J, Schalij MJ, Bax JJ. Comparison of Aortic Root Dimensions and Geometries Before and After Transcatheter Aortic Valve Implantation by 2- and 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography and Multislice Computed Tomography. *Circulation Cardiovasc imaging*. 2010;3(1):94-102.
49. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *N Engl J Med*. 1999;341(3):142-7.
50. Braga CG, Carvalho M, Ferreira N, Bettencourt N, Gama V. Transcatheter Mitral Valve-In-Valve Implantation: Role of Preprocedural Multidetector Computed Tomography. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(11):745-6.
51. Ribeiro HB, Rodés-Cabau J, Blanke P, Leipsic J, Park JK, Bapat V, Makkar R, Simonato M, Barbanti M, Schofer J, Bleiziffer S, Latib A, Hildick-Smith D, Presbitero P, Windecker S, Napodano M, Cerillo AG, Abdel-Wahab M, Tchetché D, Fiorina C, Sinning J-M, Cohen MG, Guerrero ME, Whisenant B, Nietlispach F, Palma JH, Nombela-Franco L, de Weger A, Kass M, de Brito Jr FS, Lemos PA, Kornowski R, Webb J, Dvir D. Incidence, Predictors, and Clinical Outcomes of Coronary Obstruction Following Transcatheter Aortic Valve Replacement for Degenerative Bioprosthetic Surgical Valves: Insights from the VIVID Registry. *Eur Heart J*. 2018;39(8):687–95.
52. Dvir D, Webb J, Brecker S, Bleiziffer S, Hildick-Smith D, Colombo A, Descoutures F, Hengstenberg C, Moat NE, Bekeredjian R, Napodano M, Testa L, Lefevre T, Guetta V, Nissen H, Hernández J-M, Roy D, Teles RC, Segev A, Dumonteil N, Fiorina C, Gotzmann M, Tchetché D, Abdel-Wahab M, De Marco F, Baumbach A, Laborde J-C, Kornowski R. Transcatheter Aortic Valve Replacement for Degenerative Bioprosthetic Surgical Valves: Results from the Global Valve-In-Valve Registry. *Circulation*. 2012;126(19):2335-44.

53. Paradis JM, Del Trigo M, Puri R, Rodes-Cabau J. Transcatheter Valve-In-Valve and Valve-In-Ring for Treating Aortic and Mitral Surgical Prosthetic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(18):2019-37.
54. Webb JG, Murdoch DJ, Alu MC, Cheung A, Crowley A, Dvir D, Herrmann HC, Kodali SK, Leipsic J, Miller DC, Pibarot P, Suri RM, Wood D, Leon MB, Mack MJ. 3-Year Outcomes After Valve-In-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement for Degenerated Bioprostheses - The PARTNER 2 Registry. *JACC*. 2019;73(21):2647-55.
55. Rodés-Cabau J, Kalavrouziotis D. Transcatheter Mitral Valve-In-Valve Replacement: The New Gold Standard for Treating Mitral Bioprosthesis Failure? *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):1139-41.
56. Rodes-Cabau J. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Current and Future Approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(1):15-29.
57. de Brito FS, Jr., Carvalho LA, Sarmento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, Caramori P, São Thiago L, Grube E, Abizaid A, Brazilian TAVI Registry investigators. Outcomes and Predictors of Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results of the Brazilian Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(5):E153-62.
58. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Généreux P, Vranckx P, Mehran R, Kuck K-H, Leon MB, Piazza N, Head SJ, Filippatos G, Vahanian AS, Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC). Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions A Consensus Document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):308-21.
59. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, Abraham WT, Borer JS, Bax JJ, Schofer J, Cutlip DE, Krucoff MW, Blackstone EH, Généreux P, Mack MJ, Siegel RJ, Grayburn PA, Enriquez-Sarano M, Lancellotti P, Filippatos G, Kappetein AP, Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC). Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part : Clinical Trial Design Principles - A Consensus Document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):278-307.
60. Noorani A, Attia R, Bapat V. Valve-In-Valve Procedure: Importance of the Anatomy of Surgical Bioprostheses. *Multimedia Man Cardiothorac Surg*. 2014 Oct 29; 2014:mmu020. doi: 10.1093/mmcts/mmu020.
61. Hamid NB, Khalique OK, Monaghan MJ, Kodali SK, Dvir D, Bapat VN, Nazif TM, Vahl T, George I, Leon MB, Hahn RT. Transcatheter Valve Implantation in Failed Surgically Inserted Bioprosthesis - Review and Practical Guide to Echocardiographic Imaging in Valve-In-Valve Procedures. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(8):960-79.

62. Murphy DJ, Ge Y, Don CW, Keraliya A, Aghayev A, Morgan R, Galper B, Bhatt DL, Kaneko T, Di Carli M, Shah P, Steigner M, Blankstein R. Use of Cardiac Computerized Tomography to Predict Neo-Left Ventricular Outflow Tract Obstruction Before Transcatheter Mitral Valve Replacement. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e007353.
63. Bapat, V. Valve-In-Valve Apps: Why and How They Were Developed and How to Use Them. *EuroIntervention.* 2014;10(suppl U):U44-51.
64. Marzbani K, Guruswamy J, Isley M, Wang DD, Modak R. Anesthetic Management for Transcatheter Mitral Valve-In-Valve Implantation: A Single Center Experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(5):e11-14.
65. Cheung A, Lichtenstein KM. Illustrated Techniques for Transapical Aortic Valve Implantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012;1(2):231-9.
66. Ejiofor JI, Hirji SA, Ramirez-Del Val F, Norman AV, McGurk S, Aranki SF, Shekar PS, Kaneko T. Outcomes of Repeat Mitral Valve Replacement in Patients with Prior Mitral Surgery: A Benchmark for Transcatheter Approaches. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(2):619-27.e1.
67. Vohra HA, Whistance RN, Roubelakis A, Burton A, Barlow CW, Tsang GMK, Livesey SA, Ohri SK. Outcome After Redo-Mitral Valve Replacement in Adult Patients: A 10-Year Single-Centre Experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(5):575-9.
68. Onorati F, Perrotti A, Reichart D, Mariscalco G, Ratta E Della, Santarpino G, Salsano A, Rubino A, Biancari F, Gatti G, Beghi C, De Feo M, Mignosa C, Pappalardo A, Fischlein T, Chocron S, Detter C, Santini F, Faggian G. Surgical Factors and Complications Affecting Hospital Outcome in Redomitral Surgery: Insights from a Multicentre Experience. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2016;49(5):e127-33.
69. Expósito V, García-Camarero T, Bernal JM, Arnáiz E, Sarralde A, García I, Berrazueta JR, Revuelta JM. Repeat Mitral Valve Replacement: 30-Years' Experience. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(8):929-32.
70. Born D. Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6):110-78.
71. Urena M, Brochet E, Lecomte M, Kerneis C, Carrasco JL, Ghodbane W, Abtan J, Alkholder S, Raffoul R, Lung B, Nataf P, Vahanian A, Himbert D. Clinical and Haemodynamic Outcomes of Balloon-Expandable Transcatheter Mitral Valve Implantation: A 7-Year Experience. *Eur Heart J.* 2018;39(28):2679-89.
72. Cerillo AG, Gasbarri T, Celi S, Murzi M, Trianni G, Ravani M, Solinas M, Berti S. Transapical Transcatheter Valve-In-Valve Implantation for Failed Mitral Bioprostheses: Gradient, Symptoms, and Functional Status

- in 18 High-Risk Patients Up to 5 Years. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(4):1289–95.
73. da Costa LPN, Palma JH, Ribeiro HB, Sampaio RO, Viotto G, Santos RM, Tenório DF, Saito VT, Rosa VEE, Moreira LFP, Tarasoutchi F, Pomerantzeff PM, Jatene FB. Transcatheter Mitral Valve-In-Valve Implantation: Reports of the First 50 Cases from a Latin American Centre. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;30(2):229-35.
74. Cheung A, Webb JG, Barbanti M, Freeman M, Binder RK, Thompson C, Wood DA, Ye J. 5-Year Experience with Transcatheter Transapical Mitral Valve-In-Valve Implantation for Bioprosthetic Valve Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(17):1759–66.
75. Wilbring M, Alexiou K, Tugtekin SM, Sill B, Hammer P, Schmidt T, Simonis G, Matschke K, Kappert UI. Transapical Transcatheter Valve-In-Valve Implantation for Deteriorated Mitral Valve Bioprostheses. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(1):111-7.
76. Grover FL, Vemulapalli S, Carroll JD, Edwards FH, Mack MJ, Thourani VH, Brindis RG, Shahian DM, Ruiz CE, Jacobs JP, Hanzel G, Bavaria JE, Tuzcu EM, Peterson ED, Fitzgerald S, Kourtis M, Michaels J, Christensen B, Seward WF, Hewitt K, Holmes Jr DR, STS/ACC TVT Registry. 2016 Annual Report of The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(10):1215-30.
77. Wassef AWA, Rodes-Cabau J, Liu Y, Webb JG, Barbanti M, Muñoz-García AJ, Tamburino C, Dager AE, Serra V, Amat-Santos IJ, Briales JHA, Roman AS, Urena M, Himbert D, Nombela-Franco L, Abizaid A, Brito Jr FS, Ribeiro HB, Ruel M, Lima VC, Nietlispach F, Cheema AN. The Learning Curve and Annual Procedure Volume Standards for Optimum Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement: Findings From an International Registry. *JACC.* 2018;11(17):1669-79.
78. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG, Treede H, Sarano ME, Feldman T, Wijeyesundera HC, Topilsky Y, Aupart M, Reardon MJ, Mackensen GB, Szeto WY, Kornowski R, Gammie JS, Yoganathan AP, Arbel Y, Borger MA, Simonato M, Reisman M, Makkar RR, Abizaid A, McCabe JM, Dahle G, Aldea GS, Leipsic J, Pibarot P, Moat NE, Mack MJ, Kappetein AP, Leon MB, VIVID (Valve in Valve International Data) Investigators. Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves. *Circulation.* 2018;137(4):388–99.
79. Paradis JM, Del Trigo M, Puri R, Rodés-Cabau J. Transcatheter Valve-In-Valve and Valve-In-Ring for Treating Aortic and Mitral Surgical Prosthetic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(18):2019–37.

80. Dvir D. First look at long-term durability of transcatheter heart valves: assessment of valve function up to 10 years after implantation. In: EuroPCR 2016. 2016 may 17-20; Paris, France. [acesso em 17 ago 2020]. Disponível em: <https://www.tctmd.com/conference/euroPCR-2016>.
81. Arora S, Ramm CJ, Misenheimer JA, Vavalle JP. Early transcatheter valve prosthesis degeneration and future ramifications. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(1):1-3.
82. Cardoso CC, Fonseca JHAP. Análise do comportamento hidrodinâmico *in vitro* dos implantes de próteses valvares transcater dentro de biopróteses aórticas convencionais: uma nova alternativa à reoperações [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2017.
83. Herrmann HC, Daneshvar SA, Fonarow GC, Stebbins A, Vemulapalli S, Desai ND, Malenka DJ, Thourani VH, Rymer J, Kosinski AS. Prosthesis–patient mismatch in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: from the STS/ACC TVT Registry. *JACC.* 2018;72(22):2701-11.
84. Kamioka N, Babaliaros V, Morse MA, Frisoli T, Lerakis S, Iturbe JM, Binongo J, Corrigan F, Yousef A, Gleason P, Wells 4th JA, Caughron H, Dong A, Rodriguez E, Leshnowar B, O'Neill W, Paone G, Eng M, Guyton R, Block PC, Greenbaum A. Comparison of Clinical and Echocardiographic Outcomes After Surgical Redo Mitral Valve Replacement and Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Therapy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(12):1131–8.
85. Murzi M, Berti S, Gasbarri T, Trianni G, Maffei S, Solinas M, Dvir D, Cerillo AG. Transapical Transcatheter Mitral Valve-In-Valve Implantation Versus Minimally Invasive Surgery for Failed Mitral Bioprostheses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25(1):57–61.