

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

JENNY LOURDES RIVAS DE OLIVEIRA

Avaliação da resposta inflamatória no pós-operatório de pacientes com anel aórtico pequeno após implante de prótese valvar Perceval e seu impacto na sobrevida no curto e médio prazo

São Paulo

2022

JENNY LOURDES RIVAS DE OLIVEIRA

Avaliação da resposta inflamatória no pós-operatório de pacientes com anel aórtico pequeno após implante de prótese valvar Perceval e seu impacto na sobrevida no curto e médio prazo

Versão Corrigida

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Ari Timerman

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Jenny Lourdes Rivas de

Avaliação da resposta inflamatória no pós-operatório de pacientes com anel aórtico pequeno após implante de prótese valvar Perceval e seu impacto na sobrevida no curto e médio prazo / Jenny Lourdes Rivas de Oliveira. – São Paulo, 2022.

Tese (doutorado)-Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Ari Timerman

Descritores: 1. Estenose da Valva Aórtica. 2. Implante de Prótese de Valva Cardíaca. 3. Bioprótese. 4. Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica. 5. Interleucinas. 6. Vesículas Extracelulares

USP/IDPC/Biblioteca/118/22

Nome: Oliveira, Jenny Lourdes Rivas de

Título: Avaliação da resposta inflamatória no pós-operatório de pacientes com anel aórtico pequeno após implante de prótese valvar Perceval e seu impacto na sobrevida no curto e médio prazo

Tese (Doutorado) apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Entidade Associada a Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

A Deus fonte da vida e da sabedoria

Ao meu Esposo, companheiro amoroso e fiel nesta jornada

A minha filha, fonte de amor e inspiração

Aos meus Pais, os meus primeiros mestres, no intelectual, moral e espiritual

A minha sogra, por todo o apoio e amor com a nossa família

AGRADECIMENTOS

À Deus, autor da minha vida, fonte de todo o saber, para quem nada é impossível.

Ao meu orientador Prof. Dr. Ari Timerman, pela atenção, apoio, paciência e condução durante o processo de desenvolvimento do trabalho.

Aos Professores do programa de Doutorado Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia IDPC/USP pelos ensinamentos que contribuíram para o meu crescimento científico e intelectual.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela oportunidade de realização do curso de Doutorado e desenvolvimento do trabalho, em especial aos membros da Seção Médica de Valvopatias, Seção Médica de Ecocardiografia e do Serviço de Cirurgia Cardiovascular.

Aos pacientes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que de forma muito acolhedora participaram de cada uma das etapas do estudo.

Aos membros do Laboratório de Biologia Molecular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelos auxílios concedidos na fase de coleta das amostras e realização dos experimentos.

Aos membros do Laboratório do Instituto de Ciências da Atividade Física e Esporte- ICAFE da Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL), em especial a Prof. Dra. Renata Gorjão, por colocar à disposição o Citômetro de fluxo, e pelo acompanhamento e auxílio no experimento.

Aos membros do Laboratório Clínico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em colaboração com a Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP), pelo suporte na coleta das amostras no pós-operatório tardio e realização das análises laboratoriais.

Aos membros do Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela orientação na interpretação estatística dos dados.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro concedido através do processo nº 2016/18760-0.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, pelo apoio financeiro concedido através da verba PROAP (Programa de Apoio à Pós-Graduação).

A todos os amigos e colegas, que de forma direta ou indireta se envolveram e colaboraram de forma espontânea, fazendo possível a conclusão deste trabalho, meus mais sinceros agradecimentos.

“A vida é um presente, que merecemos se nós nos entregarmos. A vida não é um problema que tem que ser resolvido. A vida é um mistério que quer ser descoberto”.

(RABINDRANATH TAGORE)

RESUMO

RESUMO

OLIVEIRA, J. L. R. **Avaliação da resposta inflamatória no pós-operatório de pacientes com anel aórtico pequeno após implante de prótese valvar Perceval e seu impacto na sobrevida no curto e médio prazo.** 2022. Tese (Doutorado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

A Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) está relacionada com aumento de micropartículas endoteliais circulantes, como marcadores de comprometimento endotelial em pacientes com estenose aórtica e no pós-operatório de pacientes submetidos à troca valvar aórtica. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da resposta inflamatória na sobrevida no curto e médio prazo e sua relação com os níveis de micropartículas endoteliais no pós-operatório entre pacientes com anel aórtico pequeno submetidos ao implante de prótese biológica de uso rotineiro e prótese *Sutureless* Perceval (LivaNova). O estudo foi prospectivo randomizado de 24 pacientes submetidos à Troca valvar aórtica isolada divididos em dois grupos: prótese valvar Perceval (Grupo P) e prótese valvar biológica convencional (Grupo C). Análise do perfil de liberação de micropartículas endoteliais e concentração plasmática de marcadores inflamatórios Interleucinas 6 e 8, Proteína C Reativa, Procalcitonina; realizados no pré e pós-operatório com 24 horas e 3 meses, e a sua relação com a resposta inflamatória; realização do ecocardiograma transtorácico no período pré-operatório e pós-operatório de 30 dias e 6 meses. 24 pacientes, com idade $69,92 \pm 5,17$ anos, 83,33% do sexo feminino, 12 pacientes em cada grupo, a incidência de SIRS foi igual em ambos os grupos, 11 (91,7%) pacientes em ambos os grupos, na concentração plasmática de micropartículas endoteliais não houve interação estatisticamente significativa, os grupos se comportaram de maneira similar ao longo do tempo $P=0,11$, com aumento no pós-operatório de 24 horas e posterior diminuição no pós-operatório de 3 meses. Na Interleucina 8, a interação foi significativa $P=0,006$, maior aumento no grupo Convencional.

Palavras-chave: Estenose da Valva Aórtica. Implante de Prótese de Valva Cardíaca. Bioprótese, Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica. Interleucinas. Vesículas Extracelulares.

ABSTRACT

ABSTRACT

OLIVEIRA, J. L. R. **Assessment of postoperative inflammatory response in patients with small aortic annulus after Perceval valve prosthesis implantation and its impact on short and medium term survival.** 2022. Tese (Doutorado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) is related to an increase in the number of circulating endothelial microparticles as markers of endothelial impairment in patients with aortic stenosis and/or patients in postoperative recovery after having undergone an aortic valve replacement surgery. The purpose of this study was to assess the impact of inflammatory responses on short- and medium term survival rates, and its relation to the levels of endothelial microparticles among patients with small aortic annulus having undergone implantation of a conventional biological prosthesis or a Perceval Sutureless prosthesis. A prospective, randomized study was conducted involving 24 patients who undergoing isolated aortic valve replacement surgery. The patients are divided into two groups: those with Perceval valves (P Group) and those with conventional bioprosthetic valves ("C Group"), with the evaluation of: the release profile of endothelial microparticles, and the plasma concentration of inflammatory markers; Interleukins-6 and -8; reactive C protein; the levels of procalcitonin (preoperative, and 24-hour and 3-month postoperative), and their relation to an inflammatory response and performing transthoracic echocardiogram during the postoperative (30-day and 6-month) follow-up period. 24 patients, aged 69.92 ± 5.17 years, 83.33% female, 12 patients in each group, the incidence of SIRS was the same in both groups, 11 (91.7%) patients in both groups, in the plasma concentration of endothelial microparticles there was no statistically significant interaction, the groups behaved similarly over time $P=0.11$, with an increase in the 24-hour postoperative period and a subsequent decrease in the 3-month postoperative period. In Interleukin 8, the interaction was significant $P=0.006$, greater increase in the Conventional group.

Keywords: Aortic Valve Stenosis. Heart Valve Prosthesis Implantation. Bioprosthesis Systemic Inflammatory Response Syndrome. Interleukins. Extracellular Vesicles.

LISTA DE QUADROS

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Recomendações para Classificação da gravidade da Estenose valvar aórtica.....	41
Quadro 2- Características da prótese valvar St. Jude medical Epic™.....	71
Quadro 3- Características de prótese valvar St. Jude medical Trifecta™	73
Quadro 4- Características de prótese valvar Perceval S (LivaNova) em relação as características anatômicas pré-operatórias do paciente	76
Quadro 5- Cálculo do tamanho amostral.....	82
Quadro 6- Comparativos dos métodos de lavagem após incubação com anticorpos e tubos de coleta na recuperação de micropartículas endoteliais (Total de eventos analisados = 10.000)	155
Quadro 7- Comparativos dos métodos de processamento antes congelamento na recuperação de micropartículas endoteliais (Total de eventos analisados=10.000).....	158

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características clínicas e demográficas pré-operatórias da amostra.....	85
Tabela 2- Características do ecocardiograma pré-operatório da amostra.....	86
Tabela 3- Características clínicas e demográficas pré-operatórias dos grupos Convencional e Perceval.....	87
Tabela 4- Características do ecocardiograma pré-operatório dos grupos Convencional e Perceval.....	88
Tabela 5- Características intra-operatórias dos grupos Convencional e Perceval.....	89
Tabela 6- Complicações pós-operatórias na unidade de terapia intensiva dos grupos Convencional e Perceval.....	90
Tabela 7- Complicações pós-operatórias na enfermaria dos grupos Convencional e Perceval.....	91
Tabela 8- Médias e Desvios Padrão das variáveis ecocardiográficas nos grupos Convencional e Perceval nos períodos pré-operatório, pós-operatório 1 mês e 6 meses.....	104
Tabela 9- Comparações entre os grupos Convencional e Perceval em cada tempo, em relação as variáveis ecocardiográficas.....	105
Tabela 10- Comparações dos efeitos médios dos grupos Convencional e Perceval no tempo em relação as variáveis ecocardiográficas.....	106
Tabela 11- Variáveis Laboratoriais nos grupos Convencional e Perceval nos períodos pré-operatório, pós-operatório 24 horas e 3 meses.....	112
Tabela 12- Comparações entre os grupos Convencional e Perceval em cada tempo, em relação as variáveis laboratoriais.....	113
Tabela 13- Comparações dos efeitos médios dos Grupos Convencional e Perceval no Tempo em relação a variáveis laboratoriais.....	114
Tabela 14- Comparação dos Custos da cirurgia e internação hospitalar nos grupos Convencional e Perceval.....	115
Tabela 15 - Comparação entre número de Critérios de SIRS categorizado e tipo de prótese.....	116
Tabela 16 - Comparações dos desfechos no pós-operatório imediato dos grupos Convencional e Perceval.....	118

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama do anel aórtico virtual e anatômico.....	37
Figura 2. Anatomia das valvas cardíacas.....	38
Figura 3. Aparência da valva aórtica normal e anormal.....	39
Figura 4. História Natural da Estenose Aórtica sem intervenção cirúrgica.....	46
Figura 5. Algumas Próteses Mecânicas Aórticas disponíveis no Brasil.....	50
Figura 6. Algumas Próteses Biológicas Aórticas disponíveis no Brasil.....	51
Figura 7. Algumas Próteses Biológicas Aórticas transcáteter disponíveis no Brasil...	52
Figura 8. Próteses Biológicas Aórticas cirúrgicas de rápido implante disponíveis no Brasil.....	53
Figura 9. Implicação das MP circulantes na disfunção endotelial.....	63
Figura 10. Prótese valvar aórtica convencional, Epic™.....	71
Figura 11. Prótese valvar aórtica convencional, Trifecta™.....	72
Figura 12. Implante de prótese valvar convencional, pontos de suturas no anel valvar aórtico nativo.....	74
Figura 13. Implante de prótese valvar Convencional, passagem dos pontos de sutura no anel da prótese.....	74
Figura 14. Prótese valvar Perceval S.....	74
Figura 15. Implante da prótese valvar Perceval S.....	77
Figura 16. Vivid S6 (General Electric Company, GE Healthcare).....	79
Figura 17. Citômetro de fluxo pessoal BD Accuri™ C6.....	80
Figura 18- Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação ao gradiente transvalvar aórtico médio.....	92
Figura 19- Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação à área do orifício efetivo valvar aórtico indexada.....	93
Figura 20 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação ao diâmetro do átrio esquerdo.....	94
Figura 21- Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação ao volume do átrio esquerdo.....	95
Figura 22 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação ao diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo.....	96
Figura 23 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação ao volume diastólico final do ventrículo esquerdo.....	97

Figura 24 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação à fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	98
Figura 25 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação à espessura diastólica do septo.....	99
Figura 26 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação à espessura diastólica da parede lateral do ventrículo esquerdo.....	100
Figura 27 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação à septo/ parede lateral do ventrículo esquerdo.....	100
Figura 28 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação à Massa ventrículo esquerdo indexada pela superfície corpórea.....	101
Figura 29 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação à espessura relativa da parede.....	102
Figura 30 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação à pressão sistólica da artéria pulmonar.....	103
Figura 31 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação as Micropartículas CD31+ CD42b- (Micropartículas mistas).....	107
Figura 32 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação as Micropartículas CD31+ CD42b- CD144+ (Micropartículas endoteliais).....	108
Figura 33 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Interleucina 6.....	109
Figura 34 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Interleucina 8.....	109
Figura 35 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Procalcitonina.....	110
Figura 36 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação aos Leucócitos.....	111
Figura 37 - Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Proteína C Reativa.....	111
Figura 38 – Gráfico Aluvial da Classe Funcional NYHA no tempo para o grupo Convencional.....	119
Figura 39 – Gráfico Aluvial da Classe Funcional NYHA no tempo para o grupo Perceval.....	120

Figura 40 – Gráfico Aluvial do Ritmo no tempo para o grupo Convencional.....	120
Figura 41 – Gráfico Aluvial do Ritmo no tempo para o grupo Perceval	121
Figura 42 - Controle negativo dos anticorpos. A – Tubo de coleta com anticoagulante EDTA; B - Tubo de coleta com anticoagulante CITRATO; C - Tubo de coleta com anticoagulante HEPARINA; D - Tubo de coleta sem anticoagulante; E - Tubo de coleta com anticoagulante EDTA- plasma filtrado (0,22µm) antes da centrifugação de isolamento das micropartículas.....	150
Figura 43 - Análise de recuperação de micropartículas de origem endotelial em diferentes tubos de coleta sem lavagem após a incubação com os anticorpos. A e D – Tubo de coleta com anticoagulante EDTA; B e E - Tubo de coleta com anticoagulante CITRATO; C e F - Tubo de coleta com anticoagulante HEPARINA; G e I - Tubo de coleta sem anticoagulante; H e J - Tubo de coleta com anticoagulante EDTA- plasma filtrado (0,22µm) antes da centrifugação de isolamento das micropartículas.....	151
Figura 44 - Análise de recuperação de micropartículas de origem endotelial em diferentes tubos de coleta com lavagem (3000 x g por 10min) após a incubação com os anticorpos. A e D – Tubo de coleta com anticoagulante EDTA; B e E - Tubo de coleta com anticoagulante CITRATO; C e F - Tubo de coleta com anticoagulante HEPARINA; G e I - Tubo de coleta sem anticoagulante; H e J - Tubo de coleta com anticoagulante EDTA- plasma filtrado (0,22µm) antes da centrifugação de isolamento das micropartículas.....	152
Figura 45 - Análise de recuperação de micropartículas de origem endotelial em diferentes tubos de coleta com lavagem (20000 x g por 10min) após a incubação com os anticorpos. A e D – Tubo de coleta com anticoagulante EDTA; B e E - Tubo de coleta com anticoagulante CITRATO; C e F - Tubo de coleta com anticoagulante HEPARINA; G e I - Tubo de coleta sem anticoagulante; H e J - Tubo de coleta com anticoagulante EDTA- plasma filtrado (0,22µm) antes da centrifugação de isolamento das micropartículas.....	153
Figura 46 - Análise de recuperação de micropartículas de origem endotelial em diferentes tubos de coleta com lavagem (3000 x g por 70min) após a incubação com os anticorpos. A e D – Tubo de coleta com anticoagulante EDTA; B e E - Tubo de coleta com anticoagulante CITRATO; C e F - Tubo de coleta com anticoagulante HEPARINA; G e I - Tubo de coleta sem anticoagulante; H e J - Tubo de coleta com	

anticoagulante EDTA- plasma filtrado (0,22µm) antes da centrifugação de isolamento das micropartículas.....154

Figura 47 - Controle negativo dos anticorpos na análise de comparação de processamento de amostra antes do congelamento. A – Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outra a 3000 x g por 15min a 4°C (amostra teste congelada por uma semana). B - Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outras duas consecutivas a 3000 x g por 15min a 4°C. C – Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outra a 3000 x g por 15min a 4°C (amostra teste congelada por um ano).....156

Figura 48 - Análise de comparação de processamento de amostra antes do congelamento para a recuperação de micropartículas endoteliais. A e D – Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outra a 3000 x g por 15min a 4°C (amostra teste congelada por uma semana). B e E - Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outras duas consecutivas a 3000 x g por 15min a 4°C. C e F – Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outra a 3000 x g por 15min a 4°C (amostra teste congelada por um ano).....157

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
1ºq	Primeiro quartil
3ºq	Terceiro quartil
AE	Átrio esquerdo
AFIP	Associação Fundo de Incentivo a Pesquisa
AHA	<i>American Heart Association</i>
AOE	Área de orifício efetivo
AOEi	Área de orifício efetivo indexada
AP	Artéria pulmonar
AVA	Área valvar aórtica
AVATAR	<i>Aortic valve replacement versus conservative treatment in asymptomatic severe aortic stenosis</i>
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
bpm	Batimentos por minuto
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior
CEC	Circulação extracorpórea
cm	Centímetro
cm ²	Centímetro quadrado
DPP	Desproporção prótese-paciente
EACTS	<i>European Association for Cardiothoracic Surgery</i>
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
ELISA	Teste imunoenzimático
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EuroScore	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
FA	Fibrilação atrial
FAARV	Fibrilação atrial de alta resposta ventricular
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IL	Interleucina
L	Litro
m	Metro
m ²	Metro quadrado
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mm ³	Milímetro cúbico
MP	Micropartículas
MPe	Micropartículas endoteliais

n	Número de indivíduos
nm	Nanômetro
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PA	Pressão arterial
PCR	Proteína C reativa
PCRus	Proteína C reativa ultrasensível
PCT	Procalcitonina
pg	Picograma
POI	Pós-operatório imediato
PSGL-1	Glicoproteína P selectina ligante 1 do inglês <i>P-selectin glycoprotein ligand-1</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
RNA	Ácido ribonucleico do inglês <i>Ribonucleic acid</i>
rpm	Respirações por minuto
SC	Superfície corpórea
SIRS	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica do inglês <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SJM	<i>St. Jude Medical</i>
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
STS-PROM	<i>Society of Thoracic Surgeons- Predicted risk of mortality</i>
TAVI	do inglês <i>Transcatheter aortic valve implantation</i>
TCC	Tomografia Computadorizada Cardíaca
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral do inglês <i>Tumor necrosis factor</i>
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa do inglês <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
UTI	Unidade de terapia intensiva
VE	Ventrículo esquerdo
Vmáx	Velocidade máxima transvalvar aórtica
vs	<i>Versus</i>
VSi	Volume sistólico ejetivo indexado pela superfície corpórea
μ m	Micrômetro

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE SÍMBOLOS

x	multiplicado por; vezes
%	por cento
±	mais ou menos
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a
CO ₂	Dióxido de carbono
mmHg	milímetros de Mercúrio
°C	graus Celsius
PaCO ₂	Pressão parcial de Dióxido de carbono
+	mais; positivo
-	menos; negativo

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

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

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	32
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	36
2.1	Anatomia Cirúrgica da Valva Aórtica.....	36
2.2	Definição de anel valvar aórtico pequeno.....	38
2.3	Estenose valvar aórtica.....	38
2.4	Tratamento da estenose valvar aórtica.....	43
2.5	Desproporção prótese-paciente.....	48
2.6	Tipos de prótese valvares.....	50
2.7	Resposta inflamatória.....	56
2.7.1	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica.....	57
2.7.2	Disfunção Endotelial.....	60
2.7.3	Características das Micropartículas Endoteliais.....	61
2.8	Análise econômica e dos resultados clínicos.....	64
3	OBJETIVOS.....	67
3.1	Objetivo Primário.....	67
3.2	Objetivos Secundários	67
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	69
4.1	Desenho do Estudo e Casuística.....	69
4.1.1	CrITÉRIOS de Inclusão.....	69
4.1.2	CrITÉRIOS de Exclusão.....	69
4.2	TÉCNICA Cirúrgica.....	70
4.3	Avaliação do Estado Clínico.....	77
4.4	Ecocardiograma Transtorácico.....	78
4.5	Perfil de liberação de micropartículas endoteliais.....	79
4.6	Concentração plasmática de marcadores inflamatórios.....	80
4.7	Avaliação dos Custos e Desfechos clínicos no Pós-operatório Imediato.....	81
4.8	Análise Estatística.....	82
4.9	Considerações Éticas.....	83
4.10	Financiamento da Pesquisa.....	83
5	RESULTADOS.....	85

5.1	Análise dos achados no Ecocardiograma transtorácico com doppler colorido, nos períodos pré-operatório e pós-operatório de 1 mês e 6 meses segundo os grupos.....	91
5.2	Análise dos achados nos exames laboratoriais, nos períodos pré-operatório e pós-operatório de 24 horas e 1 mês segundo os grupos.....	107
5.3	Avaliação dos Custos e Desfechos Clínicos no Pós-operatório imediato segundo os grupos.....	114
5.4	Classe Funcional NYHA e Ritmo no seguimento pós-operatório de até 6 meses.....	119
6	DISCUSSÃO.....	123
7	CONCLUSÃO.....	132
8	ANEXOS.....	134
	Anexo A Carta de aprovação do projeto de tese de doutorado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.....	134
	Anexo B Carta de aprovação da primeira emenda do projeto de tese de doutorado pelo comitê de ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.....	137
	Anexo C Carta de aprovação da segunda emenda do projeto de tese de doutorado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.....	141
	Anexo D Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	145
	APÊNDICE- Padronização do isolamento e marcação das Micropartículas.....	148
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	160

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento da população, a incidência da etiologia degenerativa/calcificada da estenose valvar aórtica vem aumentando tornando-se atualmente a principal causa nos países desenvolvidos. No Brasil, onde se observa o pico bimodal caracterizado pela pirâmide etária transicional, a prevalência depende da faixa etária, predominando a etiologia degenerativa na população idosa e a etiologia reumática nos pacientes mais jovens (1-3).

O orifício constricto na estenose valvar aórtica produz um aumento na tensão de cisalhamento, que contribui com um estado pró-inflamatório sistêmico, acompanhado pela ativação de células endoteliais refletindo-se na elevação da liberação de micropartículas endoteliais (4). Por outro lado, o tratamento da estenose valvar aórtica com o implante de prótese valvar transcáteter foi associada com melhora da função e integridade endotelial no pós-operatório (5).

A cirurgia de troca valvar aórtica com uso da circulação extracorpórea (CEC) ainda se apresenta como tratamento convencional na maioria dos casos, inclusive em pacientes idosos (especialmente naqueles com baixo risco cirúrgico, longa expectativa de vida e não frágeis), mostrando resultados favoráveis no longo prazo (3), no entanto relacionada também com alta taxa de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS do inglês *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) especialmente no pós-operatório imediato impactando na sobrevida (6-8).

A resposta inflamatória observada nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, depende de vários fatores, os inerentes ao trauma cirúrgico propriamente dito, e dos mecanismos imunológicos desencadeados pelo uso da CEC, explicado pelo contato direto do sangue com as superfícies estranhas do circuito da CEC, tensão de cisalhamento, as lesões de isquemia-reperfusão dos órgãos, assim como pela hipotermia, perda de sangue, necessidade de transfusão de hemoderivados, uso de soluções cardioplégicas entre outros (6-8).

Outra complicação encontrada após a troca valvar aórtica é a desproporção prótese-paciente, que leva a manutenção de gradientes transvalvares elevados, em consequência a não regressão da hipertrofia ventricular esquerda (9), persistência de tensão de cisalhamento do fluxo do sangue através do orifício protético valvar reduzido, favorecendo a disfunção endotelial e aumento do risco cardiovascular, sendo a população com anéis valvares pequenos mais susceptíveis (10).

Com os avanços das tecnologias e a percepção da possibilidade de substituir a valva aórtica por técnicas que diminuam o tempo de circulação extracorpórea, tempo de anoxia e que ofereçam melhores resultados hemodinâmicos, entre as opções cirúrgicas encontra-se o uso de próteses valvares sem suturas (*sutureless*), dentre elas, a prótese Perceval S que vem sendo utilizada na prática clínica há mais de 12 anos (11), e no Brasil desde maio de 2016, surgiu como uma alternativa de procedimento seguro, eficaz e disponível no nosso meio, permitindo também a possibilidade de uma abordagem menos invasiva, subseqüentemente uma menor taxa de complicações (12).

Neste sentido, destaca-se a importância de realizar procedimentos que busquem diminuir o impacto na resposta inflamatória, quadro relacionado com piora de desfechos clínicos e a maior risco no pós-operatório em curto e médio prazo.

Estudo mostra que menores tempos de circulação extracorpórea e de anoxia observados com uso de prótese sem suturas foram associados com menores níveis de citocinas pro-inflamatórias no período pós-operatório (13).

Portanto, no estudo da resposta inflamatória além da avaliação clínica, o uso de biomarcadores inflamatórios desempenha cada vez mais um papel central na investigação deste quadro. Novas evidências estabelecem o papel das micropartículas endoteliais (MPe) como biomarcadores de resposta inflamatória, disfunção endotelial e de estratificação de risco em pacientes com estenose valvar aórtica e após tratamento intervencionista (implante de válvula transcáteter) (4,5, 14,15).

Contudo, não existem estudos avaliando a diferença na concentração de MPe entre pacientes após o implante de biopróteses cirúrgicas convencionais e próteses sem suturas. Assim neste trabalho, se determina a concentração plasmática de MPe e sua relação com a SIRS entre pacientes com anel aórtico pequeno após implante de prótese valvar biológica convencional e prótese Perceval S, e seu impacto na sobrevida no curto e médio prazo.

As hipóteses levantadas neste estudo são: (1) As MPe estão relacionadas com SIRS nos pós-operatório de pacientes com anel aórtico pequeno submetidos a troca valvar aórtica; (2) O uso da prótese Perceval S diminui os tempos de anoxia, CEC e cirúrgico total, apresenta melhor desempenho hemodinâmico, gradientes transvalvares aórticos residuais menores, com isto menor incidência de SIRS, evidenciado com níveis inferiores de MPe CD144+ no pós-operatório quando

comparado ao uso de prótese valvar biológica convencional; (3) A SIRS está associada com pior evolução pós-operatória.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anatomia Cirúrgica da Valva Aórtica

A valva aórtica normal consiste em três válvulas finas e simétricas que são suportadas pelo anel valvar aórtico e se estendem para a raiz da aorta. As válvulas coronárias direita e esquerda estão dentro dos seios de Valsalva que dão origem as artérias coronárias correspondentes e a válvula restante é denominada válvula não coronariana (16-18).

Quando se refere a anatomia cirúrgica valvar aórtica, deve se observar a estrutura valvar propriamente dita e a sua relação com as estruturas adjacentes, deste modo se tem o conceito do complexo valvar aórtico, que inclui as válvulas ou folhetos semilunares, o anel valvar e a raiz da aorta (16-18).

Na raiz da aorta observamos a junção ventrículo-arterial, postos comissurais, os seios de Valsalva e a junção sino-tubular (16-18).

O anel valvar aórtico anatômico que faz parte do esqueleto fibroso do coração, é uma estrutura tridimensional em forma de coroa, não é um anel circular contínuo, pois não existe uma linha circular contínua de inserção dos folhetos, neste sentido desde o ponto de vista cirúrgico se considera outras duas denominações anel valvar aórtico cirúrgico e o anel valvar aórtico virtual (16-18).

O anel valvar aórtico cirúrgico, corresponde a região da junção ventrículo-arterial, onde são passados os pontos de sutura na cirurgia de troca valvar aórtica (16-18).

O Anel virtual ou anel da imagem (observado nos estudos de imagem Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Ecocardiograma) corresponde a região de fixação basal ou limite inferior da inserção de cada um dos folhetos da valva aórtica (referência nos procedimentos transcatéter) (16). (Figura 1)

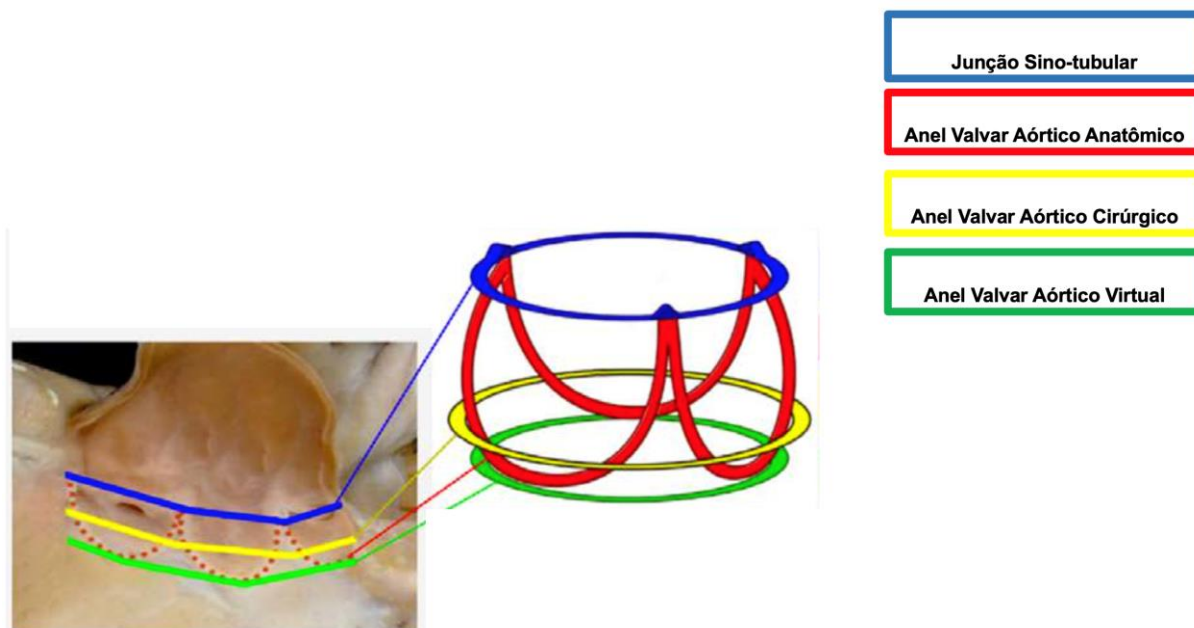


Figura 1. Diagrama do anel aórtico virtual e anatômico.

Modificado de: Piazza N et al. (16)

No que se refere as relações anatômicas, encontram-se importantes estruturas que devem se ter presente ao momento de realizar a intervenção na valva aórtica, como são a cortina mitro-aórtica, o sistema de condução e os óstios coronários. (Figura 2) (16,19)

A cortina mitro-aórtica é um pequeno espaço entre o anel valvar aórtico e o anel valvar mitral, através do qual as valvas aórtica e mitral estão intimamente relacionadas (16,19).

Na região intercomissural entre os folhetos não coronariano e coronariano direito, passa feixe do sistema de condução, também apresenta intima relação com o nó atrioventricular, conseqüentemente risco de gerar bloqueio átrio-ventricular total, se pontos de sutura muito profundos forem realizados nessa região do anel valvar (18).

Também se deve estar sempre atento com a localização (origem) e altura dos óstios coronários, ao momento de realizar o implante cirúrgico ou transcatéter de prótese valvares, para evitar a obstrução ou lesão deles (16-18).

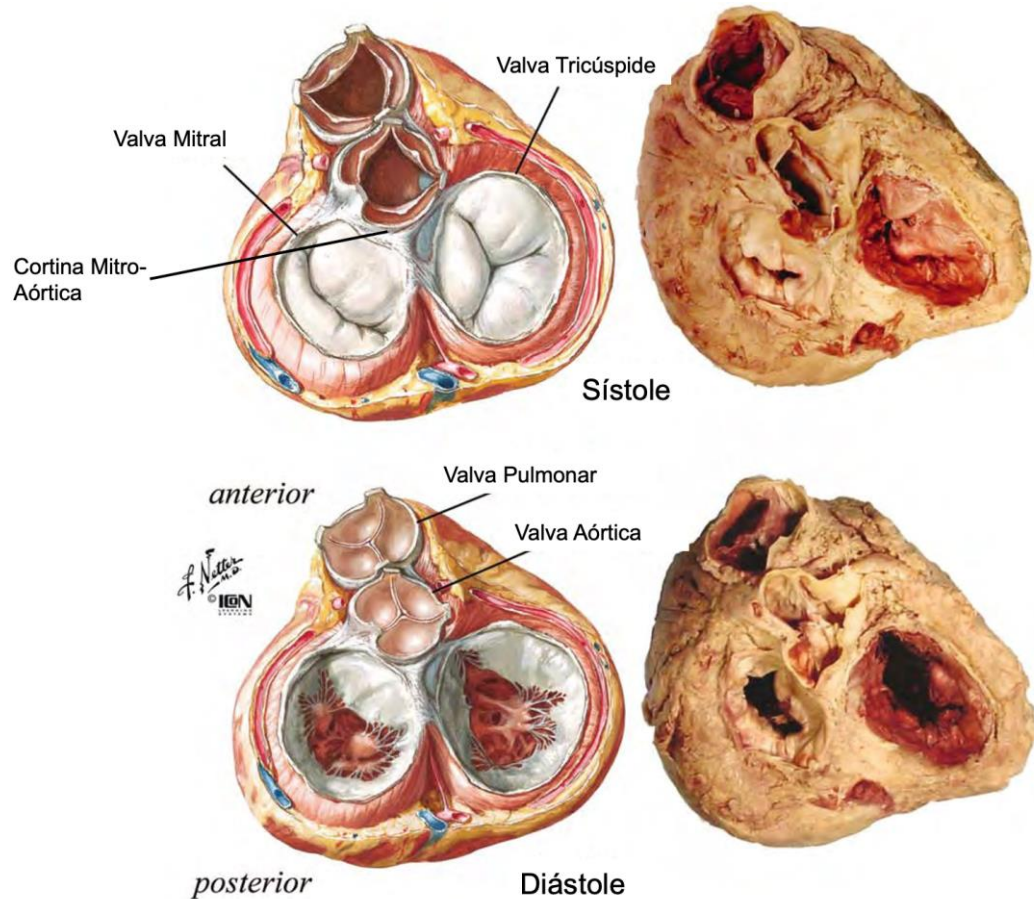


Figura 2. Anatomia das valvas cardíacas.

Modificado de: Weinhaus AJ et al. (19)

2.2 Anel Valvar Aórtico Pequeno

Considera-se anel valvar aórtico pequeno aquele cuja mensuração através de exame de imagem (Ecocardiograma, TC ou RMN) ou por medição direta intraoperatória for ≤ 23 mm. Outra definição inclui aqueles pacientes nos quais não pode ser implantada uma prótese valvar aórtica maior do que 21 mm (20-25).

2.3 Estenose valvar aórtica

A estenose valvar aórtica é a obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo devida a uma abertura valvar incompleta ou estreitamento do orifício valvar aórtico, por espessamento, calcificação e/ou fusão dos seus folhetos, existe uma obstrução fixa na via de saída do ventrículo esquerdo o que gera um gradiente pressórico

sistólico entre o ventrículo esquerdo e a raiz da aorta, incrementando a pressão sistólica e diastólica e tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (1).

A estenose valvar aórtica pode ser de etiologia congênita, (por valva aórtica monovalvular, bivalvular ou anormalidade trivalvular) (26) ou adquirida, secundária a febre reumática ou degenerativa em relação ao envelhecimento (27).

Aproximadamente 1% da população nasce com valva aórtica bivalvular, apresentando estenose valvar em até 1/3 destes pacientes, geralmente começando o quadro clínico entre os 40 e 70 anos de idade (26,28).

A doença valvar aórtica adquirida secundária a febre reumática, é causa de estenose valvar em populações mais jovens em países subdesenvolvidos, frequentemente acompanhada de comprometimento valvar mitral (27).

A prevalência da estenose valvar aórtica está aumentando rapidamente em consequência da maior expectativa de vida e o envelhecimento da população, a estenose valvar aórtica é uma das doenças cardíacas valvares mais comuns. A forma mais comum de doença valvar nos países desenvolvidos é a estenose valvar aórtica calcificada senil ou degenerativa (Figura 3), que compartilha muitos dos fatores de risco da aterosclerose, incluindo tabagismo, hipertensão arterial sistêmica; dislipidemia, e, mais importante, a idade avançada, está presente em 4,5% da população acima de 75 anos e em 10 % da população acima de 80 anos (1,3,26-30).

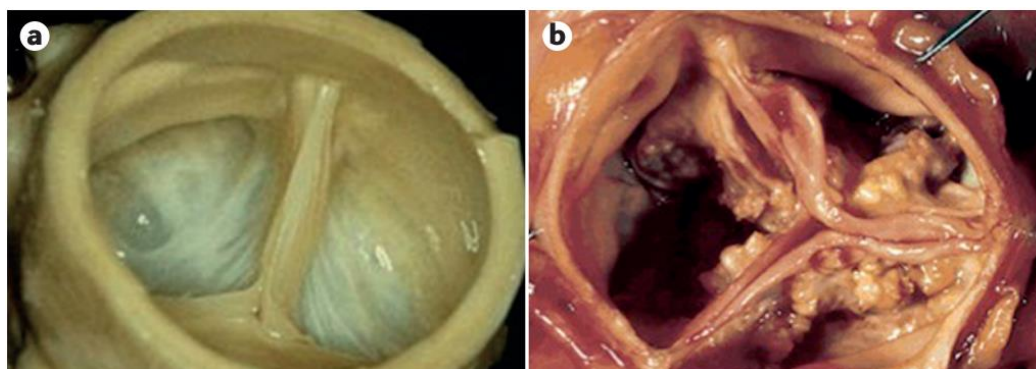


Figura 3. Aparência da valva aórtica normal e anormal.

a. Valva aórtica normal b. uma valva aórtica com estenose aórtica calcificada grave. Modificado de: Lindman BR et al. (31)

Para confirmar o diagnóstico da estenose valvar aórtica e gravidade, a ecocardiografia é fundamental, permite avaliar o gradiente transvalvar aórtico médio (o parâmetro mais robusto), velocidade transvalvar de pico ($V_{máx}$) e a área valvar (32,34).

Em casos discordantes, outros parâmetros devem ser avaliados, como estado funcional, volume sistólico ejetivo indexado pela superfície corpórea (VSi), índice de velocidade Doppler, grau de calcificação valvar, a função do ventrículo esquerdo, a espessura da parede, presença ou ausência de hipertrofia do ventrículo esquerdo, condições de fluxo e adequação do controle da pressão arterial sistêmica. A avaliação deve ser realizada quando a pressão arterial (PA) estiver bem controlada para evitar os efeitos de fluxo de confusão do aumento da pós-carga (32,34).

Através do ecocardiograma também é detectada a presença de doença valvar concomitante ou patologia aórtica associada, que vai influenciar de forma direta na tomada de decisões e na escolha do tipo de tratamento ou via de abordagem a ser implementada (tratamento cirúrgico ou transcáteter) (32-34).

Em casos incertos, como na estenose valvar aórtica de baixo gradiente, a medida do volume sistólico ejetivo indexado mostrando valores reduzidos (VSi abaixo de 35 mL/m^2) definem como estenose aórtica de baixo fluxo (32-34).

Quando existe queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o ecocardiograma com stress pode evidenciar estenose importante, se na presença de reserva contrátil se mantém com área valvar abaixo de 1 cm^2 , e para aqueles pacientes sem reserva contrátil, baixo volume sistólico e fração de ejeção preservada a realização da Tomografia Computadorizada Cardíaca (TCC) e a medida do escore de cálcio da valva aórtica fornecem informações adjuvantes importantes, permitindo a confirmação da estenose valvar importante (30,35-37).

A área normal da valva aórtica é de 3 a 4 cm^2 , quando a valva aórtica com lesão apresenta uma área menor de que $1,0 \text{ cm}^2$ (ou $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), gradiente transvalvar sistólico médio acima de 40 mmHg e velocidade de fluxo transvalvar aórtico de 4 m/s ou mais é classificado pelo ecocardiograma com Doppler como uma estenose grave, independentemente da função do ventrículo esquerdo e das condições de fluxo, apesar que geralmente nesta fase o paciente torna-se sintomático e relaciona-se com piora da função ventricular e aumento da mortalidade (2,38). As recomendações (1) para a classificação da gravidade da estenose valvar aórtica estão no Quadro 1.

Quadro 1. Recomendações para Classificação da gravidade da Estenose valvar aórtica

	Discreta	Moderada	Grave
Velocidade pico (m/s)	2,0-2,9	3,0-4,0	≥4,0
Gradiente médio(mmHg)	<20	20-39	≥40
AVA (cm ²)	>1,5	1,0-1,5	<1,0
AVA indexada (cm ² /m ²)	>0,85	0,60-0,85	<0,6

AVA= Área valvar aórtica

Modificado de: Tarasoutchi F et al. (1).

Deste modo a estenose valvar aórtica se classifica em 4 estágios de importância prognóstica, com base na presença ou ausência de sintomas, achados no ecocardiograma com Doppler em relação a área valvar aórtica, gradiente de pressão transvalvar aórtico médio, velocidade de fluxo transvalvar aórtico, e das consequências da obstrução valvar no ventrículo esquerdo o acometimento ou não da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (39-41). São os seguintes:

- Estágio A (em risco): paciente assintomático, com fatores de risco para o desenvolvimento de cardiopatia valvar como valva aórtica bicúspide ou esclerose aórtica, velocidade de fluxo transvalvar aórtico máximo < 2 m/s.
- Estágio B (progressivo): o paciente é assintomático, mas atende os critérios para cardiopatia valvar leve a moderada.
 - *Leve*: velocidade de fluxo transvalvar aórtico máximo de 2 a 2,9 m/s ou gradiente de pressão transvalvar aórtico médio < 20 mmHg.
 - *Moderada*: velocidade de fluxo transvalvar aórtico máximo de 3 a 3,9 m/s ou gradiente de pressão transvalvar aórtico médio de 20 a 39 mmHg.
- Estágio C (assintomático/grave): o paciente é assintomático, mas atende aos critérios para cardiopatia valvar grave.

C1

- *Grave*: velocidade de fluxo transvalvar aórtico máximo ≥ 4 m/s ou gradiente de pressão transvalvar aórtico médio ≥ 40 mmHg.
- *Muito grave*: velocidade de fluxo transvalvar aórtico máximo ≥ 5 m/s ou gradiente de pressão transvalvar aórtico médio ≥ 60 mmHg.

C2

○ *Grave com disfunção ventricular esquerda*: velocidade de fluxo transvalvar aórtico máximo ≥ 4 m/s ou gradiente de pressão transvalvar aórtico médio ≥ 40 mmHg; fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 50\%$.

• Estágio D (sintomático / grave): o paciente é sintomático e atende aos critérios para cardiopatia valvar grave.

- D1: velocidade de fluxo transvalvar aórtico máximo ≥ 4 m/s ou gradiente de pressão transvalvar aórtico médio ≥ 40 mm Hg; área valvar aórtica tipicamente ≤ 1 cm². A mortalidade é de 50% em 1 ano, e 70% -80% em 2 anos sem a substituição valvar aórtica.

Ao contrário da estenose aórtica típica que resulta em alta velocidade de fluxo, 2 subgrupos são caracterizados por baixa velocidade de fluxo e/ou gradiente (a área valvar aórtica deve ser medida para categorizar esses estágios):

- D2: estenose aórtica grave de baixo fluxo/baixo gradiente com FEVE reduzida; área valvar aórtica ≤ 1 cm² com velocidade aórtica máxima em repouso < 4 m/s ou gradiente de pressão média < 40 mmHg.

O ecocardiograma sob estresse com dobutamina mostra área valvar aórtica ≤ 1 cm² com velocidade aórtica máxima ≥ 4 m/segundo a qualquer vazão.

- D3: estenose aórtica grave de baixo gradiente com FEVE normal ou estenose aórtica grave de baixo fluxo paradoxal; área valvar aórtica ≤ 1 cm² com velocidade aórtica máxima < 4 m/s ou gradiente de pressão média < 40 mm Hg; a FEVE é de 50% ou mais com baixo volume sistólico (41).

Neste sentido, quatro grandes categorias são definidas, na estenose valvar grave (30):

1. Estenose aórtica de alto gradiente ou clássica [gradiente médio ≥ 40 mmHg, velocidade de pico $\geq 4,0$ m/s, área valvar ≤ 1 cm² (ou $\leq 0,6$ cm²/m²)]. Corresponde ao 50-70% dos pacientes com estenose aórtica.

2. Estenose aórtica de baixo gradiente e baixo fluxo com fração de ejeção reduzida (gradiente médio < 40 mmHg, área valvar ≤ 1 cm², FEVE $< 50\%$, VSi ≤ 35 mL/m²). Corresponde 5 a 10 % dos pacientes, devem ser submetidos a ecocardiograma com stress farmacológico para diagnóstico diferencial entre estenose aórtica verdadeira e pseudo estenose aórtica.

3. Estenose aórtica de baixo gradiente e baixo fluxo com fração de ejeção preservada (gradiente médio <40 mmHg, área valvar $\leq 1 \text{ cm}^2$, FEVE $\geq 50\%$, VSi $\leq 35 \text{ mL/m}^2$). Normalmente encontrado em idosos hipertensos com VE pequeno e hipertrofia acentuada. Corresponde a 10-25% dos pacientes.

4. Estenose aórtica de baixo gradiente e fluxo normal com fração de ejeção preservada (gradiente médio <40 mmHg, área valvar $\leq 1 \text{ cm}^2$, FEVE $\geq 50\%$, VSi $> 35 \text{ mL/m}^2$).

2.4 Tratamento da estenose valvar aórtica

O tratamento definitivo da estenose valvar aórtica grave é a substituição valvar aórtica por prótese valvar através da abordagem cirúrgica ou transcáteter. A substituição da valva aórtica ainda é a única terapêutica efetiva a longo prazo, que além de melhorar sintomas e qualidade de vida, muda o prognóstico melhorando a sobrevida, é indicado principalmente para os pacientes com estenose valvar aórtica estágio D, com algumas exceções para estágio C, como naqueles pacientes com estenose grave assintomáticos com FEVE <50%, para preservação da função ventricular esquerda (1,38,40-42).

Segundo as Diretrizes da ESC/EACTS (*The European Society of Cardiology / The European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) de 2021 (30), a intervenção valvar esta indicada em pacientes sintomáticos com estenose grave, quando estiverem:

- Alto gradiente (Classe I, nível de evidência B)
- Baixo fluxo, baixo gradiente, com FEVE reduzida e evidência de reserva de fluxo (contrátil). (Classe I, nível de evidência B)
- Deve ser considerada em pacientes sintomáticos com estenose aórtica de baixo fluxo, baixo gradiente com FEVE normal após cuidadosa confirmação de que a estenose aórtica é grave (Classe IIa, nível de evidência C)
- Deve ser considerada em pacientes sintomáticos com estenose aórtica grave de baixo fluxo, baixo gradiente e FEVE reduzida sem reserva de fluxo (contrátil), principalmente quando o escore de cálcio e TCC confirmar estenose aórtica grave. (Classe IIa, nível de evidência C)

A intervenção é recomendada em pacientes assintomáticos quando estiverem com estenose aórtica grave:

- E disfunção do VE (FEVE <50%) sem outra causa. (Classe I, nível de evidência B)
- Sintomas demonstráveis no teste ergométrico. (Classe I, nível de evidência C)
- Deve ser considerada em pacientes assintomáticos com estenose aórtica grave e disfunção sistólica do VE (FEVE <55%) sem outra causa.

(Classe IIa, nível de evidência B)

- Deve ser considerada em pacientes assintomáticos com estenose aórtica grave e queda sustentada da PA (>20 mmHg) durante o teste de esforço. (Classe IIa, nível de evidência C)

A intervenção deve ser considerada em pacientes assintomáticos com FEVE >55% e teste de esforço normal se o risco do procedimento for baixo e um dos seguintes parâmetros estiver presente (Classe IIa, nível de evidência B):

- Estenose aórtica muito grave (gradiente médio ≥ 60 mmHg ou $V_{max} > 5$ m/s).
- Calcificação valvar grave (idealmente avaliada por TCC) e progressão $V_{max} \geq 0,3$ m/s/ano.
- Níveis do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) acentuadamente elevados (>3 vezes o valor normal corrigido por idade e sexo) confirmados por medições repetidas e sem outra explicação.

De acordo a última atualização da Diretriz Brasileira de Valvopatias (3), a substituição valvar cirúrgica é primeira escolha para pacientes com estenose aórtica importante com menos de 70 anos e sem contraindicação ou risco cirúrgico elevado. Pode ser indicada em pacientes com risco intermediário ou idosos com baixo risco a depender da decisão do Heart Team e da disponibilidade do procedimento transcáteter.

As indicações para intervenção valvar, com substituição valvar cirúrgica ou TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*), é classe IA de indicação para pacientes com estenose grave é sintomática, classe IB para assintomáticos com FEVE <50%, classe IIa B com teste ergométrico positivo, Classe IIa C em pacientes assintomáticos com valvopatia crítica: AVA < 0,7 cm², Velocidade máxima do jato > 5,0 m/s, Gradiente médio VE/Aorta > 60 mmHg. Comtempla situações especiais: estenose aórtica importante de baixo-fluxo/baixo-gradiente com FEVE reduzida, com reserva

contrátil IIa B e sem reserva contrátil mais escore de cálcio elevado IIa C, e estenose aórtica importante paradoxal sintomática IIa C (3).

Segundo as últimas diretrizes da ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) (43), a substituição valvar cirúrgica é Classe I para pacientes adultos com estenose grave e:

- Alto gradiente (estágio D1), nível de evidência A

Com nível de evidência B:

- Em pacientes assintomáticos e uma FEVE < 50% (Estágio C2)
- Em pacientes assintomáticos (Fase C1) com indicação de cirurgia cardíaca por outras condições.
- Em pacientes sintomáticos de baixo fluxo e baixo gradiente com FEVE reduzida (estágio D2)
- Em pacientes sintomáticos de baixo fluxo e baixo gradiente com FEVE normal (estágio D3), se a estenose aórtica for a causa mais provável dos sintomas.

A substituição valvar cirúrgica é razoável, indicação Classe IIa e nível de evidência B em pacientes com estenose aórtica grave e:

- Aparentemente assintomáticos (estágio C1) e baixo risco cirúrgico, quando um teste de esforço demonstra diminuição da tolerância ao exercício (normalizado para idade e sexo) ou uma queda PA sistólica ≥ 10 mmHg desde a linha de base até o pico do exercício.
- Em pacientes assintomáticos com estenose aórtica muito grave (definido como uma Vmax de ≥ 5 m/s) e baixo risco cirúrgico.
- Em pacientes aparentemente assintomáticos (estágio C1) e baixo risco cirúrgico, quando o nível de BNP é > 3 vezes o valor normal
- Em pacientes assintomáticos com alto gradiente (estágio C1) e baixo risco cirúrgico, quando o teste em série mostra um aumento da Vmax $\geq 0,3$ m/s por ano.

A substituição valvar cirúrgica é razoável, Indicação Classe IIb em pacientes com estenose aórtica grave e:

- Assintomáticos, alto gradiente (estágio C1) e diminuição da FEVE em pelo menos 3 imagens seriadas para $< 60\%$. Nível de evidência B
- Em pacientes com estenose valvar aórtica moderada (estágio B) que estão passando por cirurgia cardíaca por outras indicações. Nível de evidência C.

Em pacientes com estenose valvar aórtica grave sintomático o tratamento precoce é determinante, com impacto na taxa de mortalidade e complicações decorrentes da evolução natural da estenose valvar aórtica, já foi bem consolidado que o principal marcador para intervenção valvar é o aparecimento dos sintomas clássicos, insuficiência cardíaca, síncope ou angina, após o início dos sintomas 50% dos pacientes evoluem para óbito em 2, 3 e 5 anos respectivamente se mantidos em tratamento clínico (Figura 4) (44).

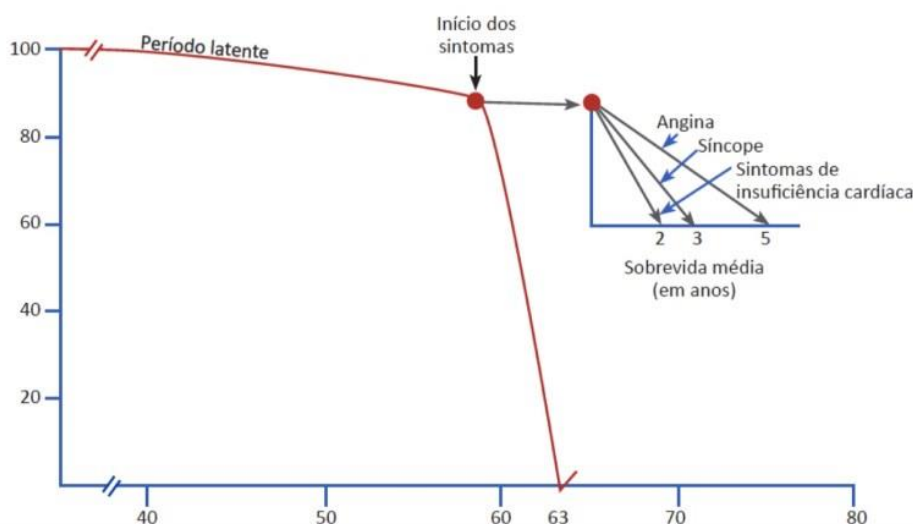


Figura 4. História Natural da Estenose Aórtica sem intervenção cirúrgica.
Modificado de: Ross J Jr et al. (44)

Até o momento, na ausência de características prognósticas adversas, a espera vigilante tem sido geralmente recomendada com intervenção imediata no início dos sintomas.

Entretanto, em relação aos pacientes assintomáticos, recentemente, os resultados publicados no estudo AVATAR (*Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis*) em 157 pacientes com estenose aórtica assintomática grave [com teste de esforço negativo, sem a queda da PA > 20 mmHg, sem alteração isquêmica no eletrocardiograma ou ecocardiograma, e o STS score (*Society of Thoracic Surgeons score*) < 8%] que foram alocados aleatoriamente para cirurgia precoce ou tratamento conservador, o grupo cirúrgico teve uma incidência significativamente menor do desfecho composto primário (mortalidade por todas as causas, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização não planejada por insuficiência cardíaca), 15,2%

no grupo cirúrgico versus (vs) 34,7% no grupo conservador com HR (*Hazard ratio*), 0,46 [IC (Intervalo de confiança) 95%, 0,23-0,90]; P=0,02. Resultados que sugerem que nos pacientes com cirurgia valvar precoce, com estenose aórtica grave, realmente assintomáticos, sem fatores agravantes, e em centros com grande experiência e baixas taxas de mortalidade a indicação cirúrgica seria factível, segura e benéfica nesse grupo de pacientes de baixo a moderado risco cirúrgico (45).

Nas diretrizes atuais de manejo das valvopatias da ESC/EACTS (30), os limiares em que a intervenção deve ser considerada (recomendação de Classe IIa) em pacientes assintomáticos com estenose aórtica grave foram reduzidos para FEVE<55% e $V_{\text{máx}} \geq 5$ m/s em cirurgias de baixo risco. No entanto não foi diminuído para pacientes sem fatores agravantes, características avaliadas no estudo AVATAR (45) que poderiam apoiar a modificação da classe de indicação cirúrgica para IIa em diretrizes futuras neste subgrupo de pacientes.

A escolha do tipo de abordagem para a substituição valvar aórtica cirúrgica vs transcáteter deve ser com base em vários fatores, incluindo risco cirúrgico, anatomia, fragilidade, comorbidades, preferências do paciente; sobrevida esperada após o procedimento e presença de doença cardíaca associada com necessidade de correção cirúrgica, no qual a abordagem cirúrgica convencional poderia ser mais adequada. Para pacientes nos quais a abordagem transcáteter está sendo considerada, é recomendada a discussão por uma equipe multidisciplinar de profissionais de saúde com experiência em valvopatias, conhecida como “*Heart Team*”, composta por especialistas em Cardiologia Clínica e Intervencionista, Imagem Cardiovascular e Cirurgia Cardiovascular, possibilitando através de um processo de decisão partilhada a escolha de uma melhor estratégia de tratamento (3,30,43).

Neste sentido, as recomendações segundo as diretrizes da ESC/EACTS (2021) (30) para o tipo de intervenção são:

- A substituição valvar aórtica cirúrgica é recomendada em pacientes mais jovens com baixo risco para cirurgia [<75 anos e STS-PROM (*Society of Thoracic Surgeons -predicted risk of mortality*)/EuroSCORE II (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) $<4\%$] ou em pacientes operáveis e inadequados para TAVI transfemoral. (Classe I, nível de evidência B).
- TAVI é recomendado em pacientes mais velhos (>75 anos), ou naqueles de alto risco (STS-PROM/EuroSCORE II $>8\%$) ou inadequado para cirurgia. (Classe I, nível de evidência A).

- A substituição valvar aórtica cirúrgica ou TAVI são recomendados para pacientes de acordo com a clínica individual, características anatômicas e procedimentais. (Classe I, nível de evidência B).
- TAVI não transfemoral pode ser considerado em pacientes inoperáveis e inadequados para o TAVI transfemoral. (Classe IIb, nível de evidência C)
- A valvotomia aórtica por balão pode ser considerada como uma ponte para substituição valvar aórtica cirúrgica ou TAVI em pacientes hemodinamicamente instáveis e (se viável) naqueles com estenose aórtica grave que requerem cirurgia não cardíaca urgente de alto risco. (Classe IIb, nível de evidência C).

Por fim, a substituição valvar aórtica cirúrgica é recomendada em pacientes com estenose aórtica grave submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica ou intervenção cirúrgica na aorta ascendente ou outra valva (Classe I, nível de evidência C). A substituição valvar aórtica cirúrgica deve ser considerada em pacientes com estenose aórtica moderada submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica ou intervenção cirúrgica na aorta ascendente ou outra valva após discussão do *Heart Team* (Classe IIa, nível de evidência C) (30).

2.5 Desproporção prótese-paciente

Pacientes com doença valvar aórtica, podem apresentar um diâmetro do anel valvar aórtico nativo pequeno (≤ 23 mm) (46). Esta população tem maior risco de desproporção prótese-paciente (DPP), pelo que se recomenda a escolha de um tamanho de prótese adequado à superfície corpórea (SC). Em alguns casos, é necessário a ampliação cirúrgica do anel aórtico, com o intuito de implantar uma prótese de maior tamanho e assim evitar o risco de DPP (47-49).

A DPP é uma complicação associada à substituição da valva aórtica e ocorre quando a área do orifício efetivo (AOE) da prótese implantada é insuficiente ou pequena para a SC do paciente, gerando gradiente de pressão transvalvar aórtico sistólico no pós-operatório, anormalmente elevado (49-52).

Para o cálculo da DPP é utilizada a área do orifício efetivo indexada (AOEi) obtida pela divisão entre a AOE pela área de SC do paciente ($AOEi = AOE/SC$). A área do orifício efetivo é calculada a partir do diâmetro anatômico interno da prótese fornecida pelos fabricantes de acordo a estudos realizados *in vitro* e *in vivo* (50,53),

ou com a ecocardiografia com Doppler no pós-operatório, através da equação de continuidade. A AOE da prótese depende do tamanho da mesma, porém próteses do mesmo tamanho e de diferentes fabricantes eventualmente podem não ter a mesma AOE (50,54).

A área de SC é calculada pela fórmula de Dubois e DuBois: $ASC(m^2) = (\text{Peso } 0,425 \times \text{Altura } 0,725) \times 0,007184$, sendo Peso em quilogramas (Kg) e Altura em centímetros (cm) (55-57).

Considera-se DPP quando a AOEi é menor que $0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (52,53). A DPP é leve se a AOEi for maior que $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, moderada se for $>0,65$ e $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e importante quando for $\leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (9,50,53,54,58-60).

A DPP foi descrita pela primeira vez por Rahimtoola SH em 1978, e destacava o possível impacto da DPP com os resultados não favoráveis a longo prazo na classe funcional (CF) da *New York Heart Association* (NYHA), FEVE e na sobrevida dos pacientes submetidos a substituição valvar (49). Atualmente estudos tem demonstrado que pacientes com DPP após substituição valvar aórtica têm pior CF, insatisfatória redução da hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento do risco de mortalidade hospitalar e tardia em comparação com pacientes que não tem DPP (61). Com maior impacto clínico nos pacientes com FEVE reduzida, hipertrofia ventricular esquerda importante e cirurgia de revascularização miocárdica concomitante (62).

A prevalência de DPP moderada varia de 20% a 70% e DPP grave de 2% a 10% após substituição valvar aórtica ou mitral (61,63). A DPP está mais comumente associada ao implante de próteses valvares pequenas com diâmetro ≤ 21 mm, no entanto, outros fatores foram relacionados com maior risco de desenvolvimento de DPP, entre estes o gênero feminino, obesidade, faixa etária avançada, hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica, diabetes, uso de bioprótese, assim como maior incidência de DPP nos pacientes com prótese cirúrgica convencional do que prótese transcáteter (63-67).

Neste sentido, estudo em centro assistencial brasileiro em 101 pacientes com estenose valvar aórtica, submetidos a troca valvar aórtica por biopróteses tamanho 19 ou 21 mm, mostrou uma AOEi média de $0,82 \pm 0,08 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (DPP moderado) e gradiente de pressão transvalvar aórtico médio residual no pós-operatório imediato de $20,54 \pm 7,55$ mmHg, apesar da substituição valvar, 16,86% dos pacientes com AOEi valvar aórtica $<0,75 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (47).

A única intervenção eficaz para o tratamento da DPP com repercussão clínica e hemodinâmica é a reoperação com implante de uma prótese valvar maior e/ou ampliação do anel valvar aórtico. Portanto, o foco precisa estar na prevenção (63). A ampliação do anel valvar aórtico se associa com aumento do tempo cirúrgico, principalmente quando realizada em pacientes com anéis aórticos calcificados, achado frequente em pacientes idosos, considerados um subgrupo de maior risco cirúrgico, essa abordagem geralmente é tecnicamente desafiadora e pode resultar em aumento da morbidade (68,69).

2.6 Tipos de próteses valvares

As próteses para a substituição valvar aórtica podem ser mecânicas ou biológicas. A prótese mecânica mais usada é a de duplo disco, em razão do bom desempenho hemodinâmico e alta confiabilidade do funcionamento. A principal vantagem das valvas mecânicas é não sofrerem alterações degenerativas, com uma vida útil que excede a expectativa de vida do paciente. A principal desvantagem é a necessidade de anticoagulação, pelo risco de trombose, sendo que existem pacientes com contraindicações clínicas e sociais que impedem o seu uso, por risco aumentado de sangramento (70,71). (Figura 5)



Figura 5. Algumas Próteses Mecânicas Aórticas disponíveis no Brasil.

A. Regent™ Fonte: <https://www.cardiovascular.abbott/int/en/hcp/products/structural-heart/surgical-valve-solutions/regent-valve.html>.

B. On-X, Fonte: https://www.cryolife.com/wp-content/uploads/2017/03/OnX-Heart-Valves-Product-Header_600x200-1.png

C. Carbomedics standard, Fonte: <https://www.corcym.com/devices/aortic/carbo-medics>.

Por outro lado, as próteses valvares biológicas podem ser xenoenxertos (derivados de animais, como por exemplo a valva porcina ou de pericárdio bovino), ou

aloenxertos (geralmente, valvas cardíacas humanas criopreservadas). Em razão de sua disponibilidade limitada, aloenxertos são raramente utilizados. Em relação aos xenoenxertos estes podem ser com suporte ou *stent* (próteses *stented*) ou sem suporte (próteses *stentless*) (70).

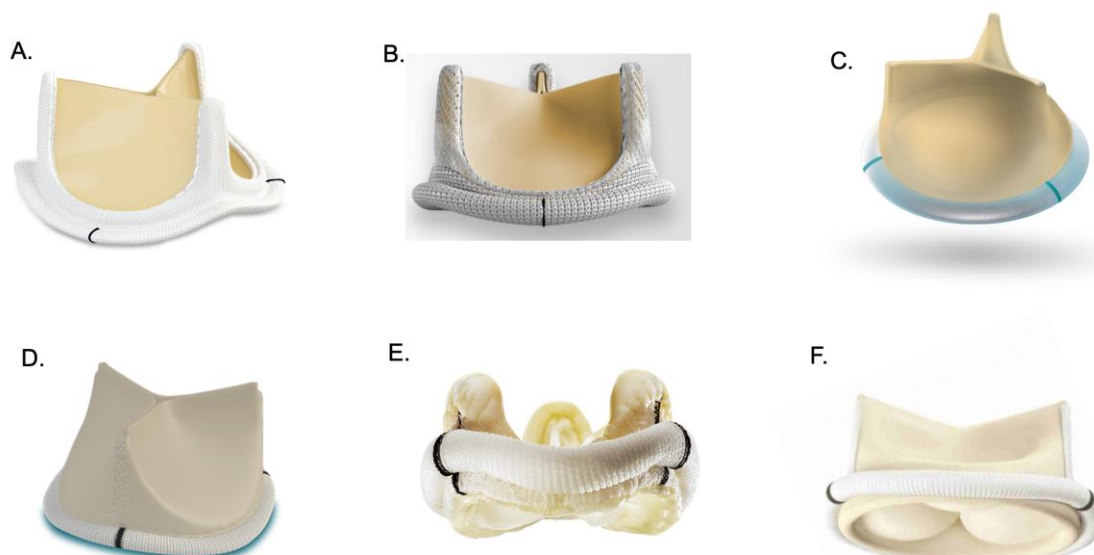


Figura 6. Algumas Próteses Biológicas Aórticas disponíveis no Brasil.

A. Válvula aórtica Inspiris Resilia Fonte: <https://www.edwards.com/br/devices/heart-valves/inspiris-resilia>; B. Válvula aórtica Magna Ease Fonte: <https://www.edwards.com/br/devices/heart-valves/aortic-pericardial>; C. Crown PRT Fonte: <https://www.corcym.com/devices/aortic/crown-prt>; D. Trifecta™ Fonte: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/surgical-valve-solutions/trifecta-valve.html>; E. Epic™ aórtica Fonte: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/epic-tissue-valve.html>; F. Vivere Fonte: <https://braile.com.br/en/especialidades/cirurgiacardiaca/viverebovinepericardiumorganicvalvularbioprosthesis>.

A principal vantagem das próteses biológicas é o baixo risco de tromboembolismo, o que torna a anticoagulação a longo prazo desnecessária (59). Sua principal desvantagem é serem sujeitas a calcificação degenerativa, no longo prazo podem necessitar de reoperação (72,73).

Uma opção cirúrgica para pacientes com anel aórtico pequeno seria o uso de próteses biológicas *stentless*, que têm demonstrado melhor desempenho hemodinâmico quando comparadas as próteses convencionais *stented*, gerando gradientes transvalvares aórticos menores (74). Contudo, apresenta algumas desvantagens, a técnica para o implante de próteses *stentless* é mais complexa em relação às próteses *stented*; assim como maior taxa de obstrução coronária nos pacientes com próteses *stentless* degeneradas que foram submetidos ao implante de

prótese valvar aórtica transcáteter *valve in valve* (valva dentro da valva), quando comparadas as próteses *stented* (11).

Nos últimos anos, TAVI surgiu como uma abordagem minimamente invasiva para tratar esses pacientes. Os estudos PARTNER 1 e 2 demonstraram a superioridade do TAVI sobre a terapia medicamentosa em pacientes considerados inoperáveis, e a não inferioridade do TAVI em pacientes de risco alto e intermediário quando comparados a substituição valvar cirúrgica (75,76).

O implante de prótese valvar aórtica transcáteter está associado com menor incidência de DPP (77), pela maior área de orifício efetivo da prótese quando comparada a prótese cirúrgica convencional, no entanto, a TAVI tem sido associada com maiores taxas de refluxo paraprotético em anéis valvares aórticos muito calcificados, complicações vasculares, trombose de folhetos, assim como distúrbios da condução elétrica com maiores taxas de bloqueios atrioventriculares e interventriculares. Além disso, a impossibilidade de extirpar a valva nativa, levantou preocupações sobre a durabilidade dessa abordagem (76, 78-82).

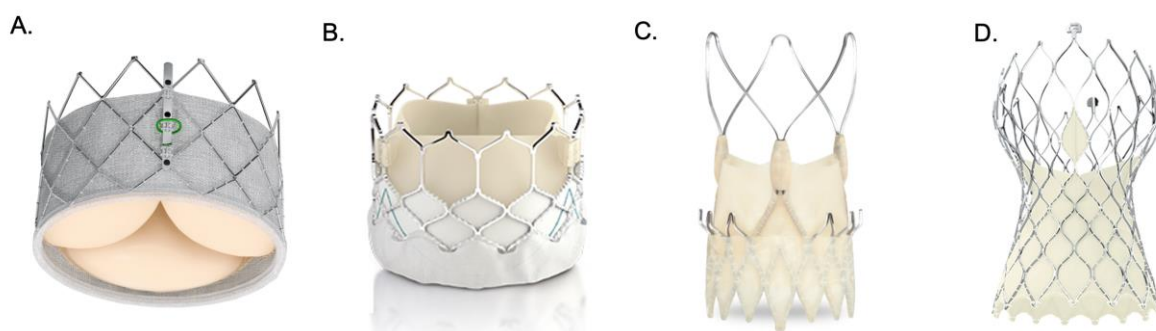


Figura 7. Algumas Próteses Biológicas Aórticas transcáteter disponíveis no Brasil.

A. Inovare alpha Fonte: <https://braile.com.br/produtos/biologica/inovarealpha/protesevalvularbiologica>; B. Sapien 3 Fonte: <https://www.edwards.com/br/devices/heart-valves/transcatheter-Sapien-3>; C. Acurate Neo 2 Fonte: <https://www.bostonscientific.com/pt-BR/especialidades-medicas/doencas-estruturais-do-coracao/produtos-relacionados.html>; D. CoreValve Evolut R Fonte: <https://www.medtronic.com/me-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/transcatheter-aortic-heart-valves/evolut-r.html>.

Outro subgrupo de próteses valvares são as próteses de rápido implante, entre estas a próteses valvares biológicas de rápida liberação como a Intuity (Edwards) e a prótese autoexpansível sem sutura Perceval S (LivaNova, London, UK).

Estas próteses foram desenhadas com o objetivo de facilitar o implante cirúrgico e melhorar o funcionamento hemodinâmico (83).

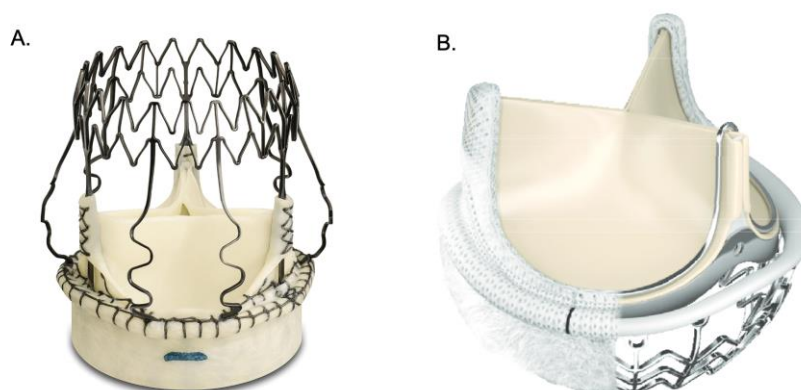


Figura 8. Próteses Biológicas Aórticas cirúrgicas de rápido implante disponíveis no Brasil. A. Perceval Fonte: <https://www.corcym.com/devices>; B. Intuity Fonte: <https://www.edwards.com/br/devices/heart-valves/intuity>.

A idade avançada e comorbidades estão associados ao aumento do risco cirúrgico, o que incentivou o desenvolvimento de procedimentos valvares aórticos minimamente invasivos com o objetivo de reduzir a mortalidade e morbidade em pacientes idosos. É sabido que pacientes idosos representam um desafio à cirurgia cardíaca, mesmo na ausência de características de alto risco cirúrgico, nesses pacientes, procedimentos menos invasivos permitiriam uma redução do risco global e ofereceriam um melhor resultado cirúrgico. Uma prótese sem suturas permitiria também uma abordagem minimamente invasiva (84,85).

A prótese valvar Perceval S é uma bioprótese colapsável e sem suturas, com componente tecidual construído a partir de pericárdio bovino, circundado por um “*stent*” de Nitinol flexível, autoexpansível, que suporta a prótese valvar e a ancora no interior do anel valvar aórtico, na sua base contém um colar de vedação perianelar para ajudar a reduzir o vazamento paraprótico e estabilização da prótese, disponível em 4 tamanhos pequeno ou S (*small*), médio ou M (*medium*), grande ou L (*large*) e extra-grande ou XL (*extralarge*), correspondentes aos diâmetros de prótese valvar biológica 21, 23, 25 e 27 mm respectivamente (86,87).

O implante da prótese valvar Perceval difere da prótese valvar aórtica cirúrgica convencional, pois foi projetada para um implante rápido semelhante ao implante de prótese transcater, mas através de aortotomia. Depois da descalcificação e retirada dos folhetos da valva aórtica nativa procede-se à passagem de três pontos de sutura

guia temporários, no ponto mais baixo do anel valvar aórtico nativo (correspondente aos fundos de seios de valsalva) e nos ilhós do anel da prótese, estes fios guia servem de orientação para um adequado posicionamento da prótese no anel aórtico nativo, sendo removidos antes do fechamento da aortotomia, ao contrário do implante de prótese valvar cirúrgica convencional que requer a colocação de 15 a 18 suturas permanentes no anel aórtico para ancorar a prótese (86,88).

Este mecanismo faz com que seja mais fácil e rápido o seu implante, trazendo como benefícios a diminuição do tempo de pinçamento aórtico, do tempo de circulação extracorpórea, assim como dos riscos relacionados a passagem de pontos em um anel aórtico calcificado, de rotura do anel e embolização sistêmica (84,86,89).

A prótese valvar Perceval S tem se mostrado segura, eficaz e de fácil implante em pacientes idosos com anel aórtico pequeno, o desempenho da prótese de tamanho menor foi satisfatório e o tamanho da prótese não afetou o resultado do paciente em estudo comparando prótese Perceval S tamanho S como os tamanhos M e L (68,69,90), oferece facilidade e segurança no implante, sendo realizada sob visualização direta, apresenta menor risco de obstrução coronariana neste grupo de pacientes (11). Além disso, permite uma adequada descalcificação do anel antes do implante, o que facilita a escolha de uma prótese de tamanho adequado somado ao seu desenho de duplo colar de vedação intra-anular e supra-anular, a prótese Perceval S, diminui os riscos de refluxo paraprotético e de DPP (90, 91) Pacientes com uso de prótese Perceval S mostraram uma AOE significativamente maior quando comparadas a biopróteses convencionais sendo considerada uma boa opção para reduzir o risco de DPP (92).

Estudo em pacientes idosos e anel valvar pequeno comparando o uso de prótese Perceval S vs uso de bioprótese convencional com ampliação do anel não mostrou diferença significativa entre ambos os grupos em relação a AOEi e a incidência de DPP, o implante de prótese sem sutura é uma alternativa à prótese convencional para tratar o anel aórtico pequeno e evitar a DPP, especialmente em pacientes geriátricos que se beneficiam do processo de implantação rápida (68)

Assim, pacientes com anéis aórticos pequenos calcificados seriam bons candidatos para substituição valvar aórtica com a prótese Perceval S, o desenho sem sutura permite um implante mais fácil e rápida na raiz calcificada, dispensando a necessidade de passagem de sutura através de um anel calcificado, pacientes com raízes aórticas pequenas têm alto risco de DPP, especialmente aqueles com alto

índice de massa corporal. Isso é particularmente importante, pois a DPP tem sido associada a piores resultados clínicos e diminuição da sobrevida (58,93)

A ampliação da raiz aórtica pode reduzir o risco de DPP, no entanto, esta abordagem é muitas vezes tecnicamente desafiadora e pode resultar em aumento da morbidade, especialmente em raízes fortemente calcificadas. Portanto, pacientes com anéis aórticos pequenos e calcificados podem se beneficiar de uma prótese sem sutura, uma vez que demonstrou diminuir o risco de DPP nessa população. Além disso, o desenho da prótese Perceval S permite implantação rápida e reprodutível, mesmo em raízes muito calcificadas (83,92).

A técnica para implante da prótese valvar Perceval S é altamente reprodutível, no entanto requer uma curva de aprendizado específica, como toda nova técnica, contudo, se ocorrer uma má posição da prótese, devido a uma falha técnica, liberação muito rápida ou visualização incompleta do anel valvar aórtico, a prótese Perceval pode ser removida com segurança mesmo após dilatação do balão com o auxílio de uma pinça anatômica realizando um movimento em “X”, se a prótese não apresentar malformação após o procedimento poderá ser reimplantada na posição correta (94).

Os primeiros implantes de prótese Perceval S em humanos foram realizados no ano 2007 em Hannover na Alemanha, em 16 pacientes com idade acima de 75 anos e de alto risco, os tempos de CEC e pinçamento aórtico foram marcadamente reduzidos, não houve refluxo aórtico nem paraprotético em nenhum dos pacientes, 1 óbito durante a internação hospitalar não relacionado a prótese valvar (95).

A primeira experiência de implante de prótese valvar Perceval S no Brasil, foi em Porto Alegre em maio de 2016, em 2 pacientes do sexo masculino, de 73 e 63 anos idade, com estenose aórtica grave sintomática, o tempo de CEC foi de 47 e 38 minutos e o tempo de pinçamento aórtico foi de 38 e 30 minutos, houve uma diminuição significativa nos gradientes de pressão médios de 41 e 75 mmHg no pré-operatório a 7 e 8 mmHg no pós-operatório, com resultado pós-operatório favorável, sem refluxo paraprotético, sem complicações (12).

Estudos comparando o implante de prótese valvar Perceval S vs próteses biológicas *stented* convencionais evidenciam tempo de CEC e tempo de pinçamento aórtico significativamente menores com Perceval, representando uma boa alternativa às biopróteses *stented* convencionais, principalmente em pacientes idosos com perfil de alto risco e, se forem planejados procedimentos cirúrgicos concomitantes (96-98).

Estudos também evidenciam a superioridade da prótese valvar Perceval S quando comparada a prótese convencional em termos de tempo de intubação, permanência na unidade de terapia intensiva (UTI), incidência de fibrilação atrial (FA) paroxística pós-operatória, derrame pleural, sangramento no pós-operatório, necessidade de reabertura, necessidade de transfusões de hemoderivados (11,99-101).

O implante de prótese valvar Perceval S isolado, em pacientes com estenose valvar aórtica também foi associada com uma regressão significativa da massa ventricular esquerda (102,103). A hipertrofia ventricular esquerda é um fator de risco reconhecido para morbimortalidade cardíaca (104,105).

Estudo comparando bioprótese aórtica convencional vs prótese Perceval S vs prótese transcáteter, em 163 pacientes consecutivos com risco cirúrgico intermediário e alto evidenciou que o uso de prótese transcáteter estava associado a uma maior taxa de complicações perioperatórias (necessidade de implante de marca-passo definitivo e complicações vasculares periféricas) e menor sobrevida no seguimento de 24 meses em comparação com o uso de prótese convencional ou prótese Perceval S (106). Biancari F et al., em estudo retrospectivo multicêntrico em 773 pacientes idosos de risco intermediário comparando a substituição valvar por prótese Perceval S vs transcáteter a mortalidade hospitalar foi significativamente maior no grupo transcáteter 1,4% vs 6,9% $P=0,0035$, a prótese transcáteter foi associada a uma taxa significativamente alta de refluxo paraprotético leve, bem como maior necessidade de implante de marcapasso permanente (107).

Neste sentido, o implante de prótese Perceval S é considerada de grande utilidade em pacientes com anéis aórticos calcificados e pequenos, procedimento concomitante, idosos, e durante as operações realizadas através de uma abordagem minimamente invasiva, com durabilidade favorável no médio prazo (83).

2.7 Resposta inflamatória

A inflamação é a resposta protetora do corpo a reações imunológicas, lesões agudas ou infecções que busca alcançar um equilíbrio homeostático (108).

A inflamação aguda é o processo desencadeado rapidamente após lesão ou invasão por microrganismos estranhos, caracterizado por aumento da permeabilidade vascular, edema e resposta celular dominada por neutrófilos. Os insultos que podem

desencadear a resposta inflamatória aguda incluem infecções (bacterianas, virais, fúngicas, parasitárias), trauma, necrose e isquemia tecidual, corpos estranhos e reações de hipersensibilidade (109).

A inflamação crônica é quando a resposta inflamatória se prolonga no tempo, mais do que semanas a meses, ocorre como uma resposta persistente e anormal a estímulos, levando à ativação crônica do sistema imunológico. Pode ocorrer de novo ou como continuação da resposta inflamatória aguda. Os estados inflamatórios crônicos são uma combinação variável de inflamação, reparo tecidual e lesão, ocorrendo simultaneamente. A ativação imune crônica pode levar a várias alterações fisiológicas, alterar os requisitos metabólicos de células individuais e predispor a comorbidades crônicas (108,110).

2.7.1 Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica

A síndrome de resposta inflamatória sistêmica (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS), entidade clínica específica reconhecida a partir do ano 1992, termo utilizado para descrever uma resposta inflamatória sistêmica, que se desenvolve perante a diversos agentes agressores infecciosos ou traumáticos, que ativa especialmente o sistema imunológico inato, levando à produção de grandes quantidades de mediadores inflamatórios, especialmente citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF) e as interleucinas 1, 6 e 8 (IL-1, IL-6 e IL-8), com o objetivo de limitar os danos e restaurar a homeostase.

As manifestações clínicas descritas nesta síndrome são decorrentes da ação destes mediadores em diferentes órgãos.

A SIRS é definida pela presença de duas ou mais das seguintes manifestações:

- Hipertermia ou hipotermia: temperatura de 38 ° C ou superior ou de 36 ° C ou inferior.
- Taquicardia: frequência cardíaca de 90 batimentos por minuto ou superior.
- Taquipneia ou hiperventilação: frequência respiratória de 20 respirações por minuto ou mais, pressão parcial de CO₂ (PaCO₂) no sangue arterial de 32 mmHg ou menos.
- Leucocitose ou leucopenia com contagem de glóbulos brancos de 12,000/mm³ ou mais, 4000/mm³ ou menos ou 10% ou mais formas de banda (111).

Os dois componentes gerais da SIRS incluem uma resposta pró-inflamatória aguda mediada por um aumento na expressão de genes da imunidade inata e uma resposta anti-inflamatória que modula a fase pró-inflamatória para alcançar a restauração da homeostase. É provável que ambos os componentes da resposta ocorram simultaneamente e não sequencialmente após lesão traumática grave. O grau de SIRS após o trauma é proporcional à gravidade da lesão e é um preditor independente de disfunção de órgãos e mortalidade (111).

Nos pacientes com estenose valvar aórtica, submetidos a intervenção valvar, a resposta inflamatória é um fenômeno presente, tanto na patogênese da doença valvar aórtica calcificada, como após a intervenção cirúrgica no período pós-operatório imediato (nas primeiras 48 horas), com elevada incidência de SIRS em relação direta com o trauma cirúrgico e o uso da CEC.

No que se refere a patogênese da estenose valvar aórtica calcificada, fatores pro-inflamatórios estão envolvidos no início e progressão da doença valvar, induzindo um fenótipo osteogênico nas células intersticiais da valva aórtica, promovendo a calcificação, estimulação não observada nas outras valvas cardíacas (112,113).

Entretanto, o tratamento da estenose valvar aórtica com substituição valvar por abordagem transcáteter foi relacionado com melhora do perfil inflamatório no seguimento pós-operatório a médio prazo (15).

A CEC é um potente indutor da resposta inflamatória sistêmica, que pode levar à lesão de órgãos e morbidade pós-operatória. A passagem de sangue através do sistema da CEC e o contato com a superfície estranha ao endotélio vascular são os principais ativadores imunológicos dos glóbulos brancos, monócitos e plaquetas (6,7). Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias são detectáveis no sangue do paciente em níveis variados. O trauma cirúrgico, a hipotermia, a indução de isquemia e de reperfusão, e a endotoxemia causada por isquemia intestinal são fatores contribuintes importantes para a SIRS (8,114)

Estudo observacional prospectivo com 25 pacientes comparando o implante de prótese valvar aórtica transcáteter por via transapical vs o tratamento cirúrgico com bioprótese convencional, houve aumento de interleucinas pro-inflamatórias (IL-6, IL-8, e IL-10) durante e após o procedimento em ambos os grupos, no entanto com aumento maior no grupo de cirurgia convencional, o procedimento transcáteter transapical mostrou significativa redução, mas não eliminação da resposta inflamatória, refletindo a natureza menos invasiva deste procedimento (115).

Neste mesmo sentido, estudos em pacientes com estenose valvar aórtica submetidos à tratamento cirúrgico convencional de substituição valvar aórtica, implante de prótese transcáteter por via transapical e transfemoral, evidenciaram resposta inflamatória em todos os grupos, com maiores níveis de leucócitos plasmáticos, Proteína C Reativa (PCR), IL-6 e IL-8 nos grupos cirúrgico convencional e transcáteter transapical quando comparado com a via transfemoral, resultados que sugerem menos inflamação após procedimentos transfemorais (116,117).

Os picos de elevação dos marcadores inflamatórios ocorrem mais precocemente no grupo cirúrgico convencional, permanecendo elevados por mais tempo quando comparados ao grupo transcáteter (117).

As abordagens cirúrgicas e intervencionistas da substituição da valva aórtica resultam em modulação inflamatória que difere de acordo com a invasividade do procedimento. Como esperado, a CEC está associada à ativação pró-inflamatória mais acentuada, enquanto a via transfemoral surge como a abordagem com a resposta inflamatória mais atenuada (117).

Estudo na Espanha avaliando a resposta inflamatória em pacientes submetidos a substituição valvar aórtica por cirurgia com prótese convencional vs próteses sem suturas, observaram tempos de pinçamento aórtico e de CEC menores no grupo da prótese sem sutura associada à níveis pós-operatórios significativamente mais baixos de IL-6 (13).

Por outro lado, o desenvolvimento de SIRS é um preditor de morbimortalidade. Estudo avaliando o impacto de SIRS na sobrevida de pacientes após implante valvar aórtico transcáteter, a ocorrência de SIRS foi relacionada à mortalidade em 30 dias e em 1 ano (18,0 vs. 1,1% e 52,5 vs. 9,9%, respectivamente; $P < 0,001$) e previu independentemente o risco de mortalidade em 1 ano (HR 4,3 IC 95% 1,9-9,9; $P < 0,001$). A ocorrência de SIRS foi caracterizada por uma liberação significativamente elevada de IL-6 e IL-8, com subsequente aumento na contagem de leucócitos, PCR e procalcitonina (PCT) (118).

Estudo relata desenvolvimento de SIRS grave definido pela presença de 4 critérios diagnósticos para SIRS, evidenciando a presença de SIRS grave em 6% dos pacientes com procedimento transcáteter e 11% dos pacientes com cirurgia convencional, ($P = 0,02$). A mortalidade no pós-operatório após 6 meses foi maior nos pacientes com SIRS grave (HR 2,77, IC 95% 2,04 a 3,76, $P < 0,001$). Embora tenha havido uma menor taxa de SIRS grave no grupo transcáteter, o impacto na taxa de

mortalidade do efeito adverso de SIRS grave foi independente do procedimento realizado, quando presente o impacto foi similar em ambos os grupos (119).

Em outro estudo, SIRS grave foi definida pelos critérios clínicos padrão mais uma concentração sérica de IL-6 maior ou igual a 1000 pg/mL. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo a concentração de IL-6, 6 horas após CEC (IL-6 <1000 pg/mL ou IL-6 ≥1000 pg/mL). Foi evidenciado SIRS grave em 32% dos pacientes, com diferenças significativas entre a idade, FEVE pré-operatória, duração da CEC e tempo de pinçamento aórtico entre os grupos de estudo. Observaram que uma duração da CEC de pelo menos 97 minutos e FEVE abaixo de 40% foram fatores de risco de SIRS grave no período pós-operatório (120).

2.7.2 Disfunção Endotelial

A disfunção endotelial é um dos indicadores de disfunção cardiovascular e subsequentemente a sua avaliação pode contribuir na estratificação de risco cardiovascular (121).

A estenose valvar aórtica grave está relacionada também com disfunção endotelial (pela tensão de cisalhamento causada pelo orifício valvar constrito), tendo como consequência o aumento dos processos pró-trombótico e pró-inflamatório (4).

O aumento do estresse de cisalhamento causado pelo orifício aórtico constrito na estenose valvar aórtica, ocasiona ativação das células sanguíneas circulantes e em consequência geração de micropartículas (MP) circulantes que contribuem para a manutenção de um estado de pró-inflamatório sistêmico (4). A lesão das células endoteliais é refletida pela liberação de micropartícula endotelial (MPE) (10).

Embora na fisiologia do fluxo sanguíneo, o sangue é exposto a forças físicas ou mecânicas (estresse de cisalhamento) durante a circulação normal dentro da vasculatura sanguínea, favorecendo a liberação de Oxido Nítrico do endotélio, efeito desejável, por outro lado fatores que provoquem um estresse de cisalhamento excessivo podem causar danos aos constituintes do sangue e ativar a resposta inflamatória (122).

Na doença valvar aórtica, a ativação de plaquetas gera MP de plaquetas, que por sua vez interagem com leucócitos para ativá-los e provocar liberação de MP de leucócitos e MP de monócitos. Esses MP pro-coagulantes e inflamatórias, juntamente com os monócitos, pode induzir lesão endotelial no revestimento da valva cardíaca,

estabelecendo assim um “ciclo vicioso”, levando a mais estenose calcificada das válvulas aórticas (4,10).

A ativação endotelial e liberação de MP endotelial, por sua vez, pode ativar novamente leucócitos. Finalmente, sabe-se que MP de leucócitos, provocado por MP plaquetárias ou por outra MP é prejudicial para as células endoteliais (4,10).

Estudos medindo MP de plaquetas, leucócitos e endoteliais em pacientes com estenose valvar aórtica, relatam aumento significativo em relação aos controles, paralelamente à elevação das MP foi observada inflamação com elevação de P-selectina solúvel, IL-6 e ativação de monócitos (4,10).

A disfunção endotelial em pacientes com estenose aórtica eleva o número de MPe circulantes promovendo a resposta inflamatória e o aumento do risco para eventos cardiovasculares (117,123,124).

Tramontano et al. relataram que as estatinas inibem efetivamente a liberação de MP das células endoteliais. O benefício putativo de estatinas para a estenose valvar aórtica pode derivar em parte da inibição da liberação de MP (125).

As MPe e derivadas de monócitos, além de mediadoras da inflamação estão envolvidas nas ações pró-coagulantes das plaquetas. As MPe possuem em sua superfície moléculas como a Glicoproteína P-selectina ligante-1 (PSGL-1), que podem ligar-se a Selectina P na superfície de plaquetas ativadas, incorporando-se ao coágulo e participando diretamente na formação do coágulo e trombose (14).

Na atualidade, vesículas extracelulares, como as MP e exossomas, estão sendo consideradas, mediadores e biomarcadores de várias doenças, por ser um processo mais precoce quando comparado a produção de proteínas como a PCR ou do pró-hormônio PCT (5,14).

De forma similar ao que acontece na estenose valvar aórtica, durante a intervenção cirúrgica, altos níveis de tensão de cisalhamento gerada durante a CEC especialmente ao longo da cânula arterial, diminui a deformabilidade dos eritrócitos, aumenta a hemólise, promovem aumento da adesividade leucocitária, ruptura mecânica, degranulação de neutrófilos, liberação de produtos citotóxicos, aumento da ativação plaquetária, processos todos que levam ao aumento do dano endotelial. Pelo que no pós-operatório imediato após cirurgia de substituição valvar, níveis elevados de MP podem ser encontrados (126-130).

2.7.3 Características da Micropartículas Endoteliais

As MP são fragmentos de membrana (100nm a 1µm de diâmetro) capazes de transferir proteínas e ácidos nucleicos, incluindo os microRNA (miRNA) de uma célula para outra, desta maneira regulam expressão gênica e eventos celulares, carregando consigo receptores e proteínas de superfície específicas das células das quais foram liberadas. Portanto, as subpopulações de MP podem ser discriminadas de acordo com a expressão de antígenos de superfície estabelecidos, por exemplo: CD31+/CD41-, CD144+ e CD62E+ como MPe, e CD41+ como MP derivadas de plaquetas (73). As MP derivadas de plaquetas são as mais abundantes. As MPe expressam altos níveis de fosfatidilserina, e em culturas celulares, a liberação das MPe foi aumentada pelo fator de necrose tumoral α (TNF- α), trombina, toxinas urêmicas, inibidor 1 do ativador do plasminogênio e espécies reativas de oxigênio (121).

As MPe são estruturas vesiculares complexas desprendidas de células endoteliais ativadas ou apoptóticas, que exercem um papel importante na coagulação, inflamação, função endotelial e angiogênese, contribuindo para a progressão de doenças cardiovasculares. Níveis elevados de MPe foram encontrados no plasma de pacientes com doenças cardiovasculares, onde servem como um marcador substituto da função endotelial. Os papéis específicos desempenhados pelas MP dependerão de sua origem, concentração, estímulo de liberação e doença subjacente (121).

As MP contribuem para a patogênese de diversas doenças cardiovasculares, participando de eventos de disfunção endotelial e aterotrombose. Tanto os estudos *in vitro* quanto os *in vivo* demonstraram que MP não endoteliais derivadas de condições patológicas podem prejudicar a vasodilatação endotelial Oxido Nítrico-dependente e aumentar a permeabilidade endotelial, o estresse oxidativo e a liberação de citocinas pró-inflamatórias por células endoteliais, aumentam a apoptose de células endoteliais e prejudicam a angiogênese. MPe que expõem fator tecidual são capazes de ligar e ativar a cascata de coagulação, promovendo formação de trombos em locais de lesão endotelial (121,131).

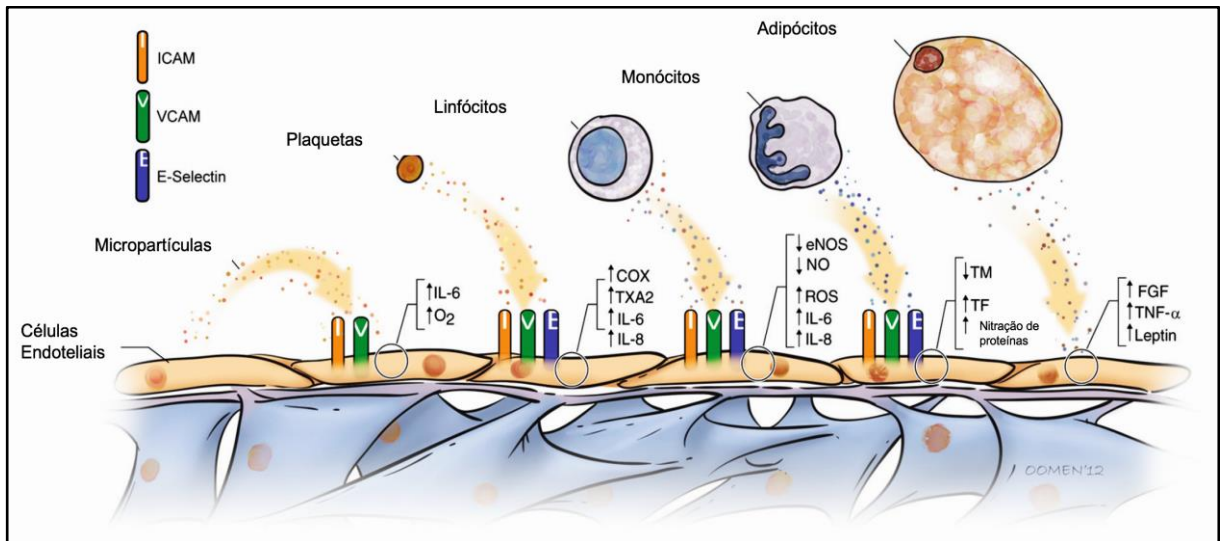


Figura 9. Implicação das MP circulantes na disfunção endotelial

Modificado de: Lovren F et al. (132)

Níveis elevados de MPE, especificamente CD31+ CD41- CD144+ foram encontrados em pacientes com doença arterial coronária com obstrução coronária grave; em pacientes com infarto agudo do miocárdio como preditores de insuficiência cardíaca e de maiores taxas de re-internação hospitalar, assim com eventos cardiovasculares futuros; em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e alto risco cardiovascular, naqueles com maiores distúrbios metabólicos, e em pacientes de risco intermediário com placas coronárias não calcificadas; em tabagistas ativos; em pacientes com hipertensão pulmonar como preditores de maior severidade hemodinâmica; na síndrome metabólica correlacionados com anormalidades metabólicas individuais e estresse oxidativo; na doença vascular cerebral, relacionada com eventos isquêmicos recentes e maior grau de comprometimento cerebral após acidente vascular cerebral; na insuficiência cardíaca como preditor de eventos cardiovasculares futuros, incluindo morte cardíaca e em pacientes com apneia obstrutiva do sono com doença arterial coronária com níveis maiores de MPE quando comparado ao grupo doença arterial coronária isolado (121, 133-144).

Em pacientes portadores de estenose aórtica submetidos à substituição valvar, o aumento de MPE circulantes está ligado ao desencadeamento da SIRS (117). Portanto, o uso de técnicas que diminuem o tempo de CEC também podem reduzir o impacto e as consequências inflamatórias dessa técnica para o paciente.

O implante de uma prótese que não necessite da colocação de suturas para sua fixação, permite um implante mais rápido, diminui o impacto da CEC e por conseguinte do procedimento cirúrgico global, por outro lado o melhor desempenho hemodinâmico, com gradiente transvalvar menor, contribui com a diminuição no estresse de cisalhamento, conseqüentemente menor resposta inflamatória que deverá ser caracterizada pela diminuição das MPE circulantes, diferentemente do que quando se usa uma prótese biológica convencional.

Uma vez que a concentração plasmática dessas MP aumenta na disfunção endotelial, o uso de MPE como biomarcadores moleculares pode constituir uma ferramenta útil tanto para o diagnóstico precoce em processos inflamatórios, como a SIRS, quanto para avaliar a evolução pós-cirúrgica a médio e longo prazo. O tratamento da estenose valvar aórtica com o implante de prótese valvar transcáteter foi associada com melhora da função e integridade endotelial, sendo descrita uma redução significativa de MPE no pós-operatório a médio prazo (5).

Assim, sendo certo que as MPE estão relacionadas a resposta inflamatória no pós-operatório de pacientes submetidos a substituição valvar aórtica, se espera que o implante da prótese valvar Perceval S diminua o tempo de pinçamento aórtico, de CEC e cirúrgico total, tenha um melhor desempenho hemodinâmico, com gradientes transvalvares aórticos residuais menores, com maior AOE valvar aórtica, o qual contribuirá para a diminuição da resposta inflamatória e melhora da função endotelial, com níveis inferiores de MPE no pós-operatório quando comparado ao uso de prótese valvar biológica convencional.

2.8 Análise econômica e dos resultados clínicos

Nos últimos anos a expectativa de vida melhorou globalmente trazendo o aumento do número de pacientes com doenças degenerativas, entre estas a doença valvar aórtica calcificada. Desta forma os aspectos clínicos e econômicos do tratamento da doença valvar aórtica adquirem maior relevância. Nos últimos anos, várias tecnologias surgiram como métodos alternativos de tratamento para a doença valvar aórtica, conseqüentemente vem mudando a escolha do tipo de procedimento a ser realizado. Como exemplo estão as próteses valvares transcáteter, com a demonstração de bons resultados, tornou-se parte da diretrizes no manejo de pacientes cirúrgicos inclusive de risco intermediário, vem sendo considerada

tratamento de escolha principalmente para pacientes idosos, com maior risco cirúrgico, frágeis e sem contraindicações anatômicas para a abordagem transfemoral, no entanto a substituição cirúrgica da valva aórtica continua sendo uma terapia comprovada, mais acessível e disponível no nosso meio (83).

A substituição cirúrgica da valva aórtica geralmente é realizada por meio de suturas de próteses valvares mecânicas ou biológicas ao anel nativo, neste sentido surge como alternativa o uso das próteses de rápido implante, dentre elas, a Perceval (LivaNova, Londres, Reino Unido) é uma prótese valvar sem sutura que vem sendo utilizada na prática clínica há mais de 12 anos, seu mecanismo de implante sem necessidade de suturas permite diminuir o tempo cirúrgico, com potencial de reduzir a morbidade associada ao longo tempo operatório, enquanto ainda permite um implante sob visão direta, além disso, a ausência de anel de sutura pode resultar em melhora hemodinâmica quando comparada com as prótese convencionais, e facilitar a realização de procedimentos com abordagens minimamente invasivas (83).

Sua utilidade em vários contextos foi relatada, embora dados de estudos randomizados ainda sejam escassos. Conseqüentemente, quais pacientes se beneficiam mais ainda é desconhecido, assim como o impacto econômico da tecnologia de prótese sem suturas (145).

Devido ao maior custo destas próteses em comparação as próteses convencionais com suturas, as próteses de rápido implante não estão disponíveis como opção de tratamento de uso rotineiro nas instituições de saúde pública no Brasil.

Estudos com o uso da prótese valvar Perceval S, tem demonstrado tempos cirúrgicos significativamente menores, e menores taxas de complicações pós-operatórias quando comparados ao uso de próteses convencionais, o que pode impactar de forma direta nos custos, visto que maiores tempo de pinçamento aórtico tem sido correlacionado com piora dos resultados clínicos, o uso desta ferramenta que reduz o tempo de implante cirúrgico poderia trazer benefícios nos resultados cínicos e econômicos (146,147)

Torna-se necessário comparar o desempenho clínico e custos hospitalares entre os pacientes submetidos a substituição valvar aórtica com implante prótese biológica convencional (de uso rotineiro) e com implante de prótese Perceval S.

3 OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Primário: Comparar a concentração plasmática das MPE entre pacientes submetidos à troca valvar aórtica com implante de prótese biológica convencional e com implante de prótese Perceval S e avaliar a sua relação com o surgimento da SIRS no pós-operatório.

3.2. Objetivos Secundários:

3.2.1 Avaliar o impacto na resposta inflamatória e na evolução a curto e médio prazo entre pacientes submetidos à troca valvar aórtica com implante de prótese biológica convencional e com implante de prótese Perceval S.

3.2.2 Avaliar o gradiente transvalvar aórtico sistólico médio no pós-operatório entre pacientes submetidos à troca valvar aórtica com implante de prótese biológica convencional e com implante de prótese Perceval S.

3.2.3 Avaliar custo-efetividade entre pacientes submetidos à troca valvar aórtica com implante de prótese biológica convencional e com implante de prótese Perceval S.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo e casuística:

Trata-se de um estudo prospectivo randomizado não cego realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, Brasil, em pacientes portadores de estenose valvar aórtica ou dupla lesão valvar aórtica, que apresentam anel valvar aórtico menor ou igual a 23 mm; e que foram submetidos à troca valvar aórtica isolada. Os pacientes foram divididos em dois grupos:

- *Grupo P*: 12 pacientes com implante de prótese valvar Perceval *Sutureless* (S), LivaNova.
- *Grupo C*: 12 pacientes com implante de prótese valvar biológica convencional (St. Jude medical Epic™ (4 pacientes) e St. Jude Medical Trifecta™ (8 pacientes).

4.1.1. Critérios de inclusão:

- ✓ Pacientes Adultos com idade ≥ 65 anos.
- ✓ Pacientes com Estenose Valvar Aórtica ou Dupla Lesão Valvar Aórtica.
- ✓ Diâmetro do anel valvar aórtico nativo ≥ 19 mm e ≤ 23 mm, com indicação para o implante de prótese valvar biológica convencional tamanhos 21 e 23 mm e para prótese valvar *Sutureless* Perceval tamanho S e M.
- ✓ Pacientes que serão submetidos à troca valvar aórtica isolada.
- ✓ Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.1.2. Critérios de exclusão:

- ✓ Insuficiência valvar aórtica pura.
- ✓ Valva aórtica bicúspide congênita.
- ✓ Dilatação da raiz da aorta (relação junção sinotubular/diâmetro do anel valvar aórtico $> 1,3$).
- ✓ Procedimento cirúrgico associado.
- ✓ Cirurgia de Emergência.
- ✓ Endocardite infecciosa.
- ✓ Uso de imunossupressor ou doenças imunossupressoras.
- ✓ Reoperação.

- ✓ Diabetes Mellitus.
- ✓ Doenças Autoimunes.
- ✓ Doença Renal Crônica dialítica.
- ✓ Fibrilação atrial.
- ✓ Neoplasias malignas.
- ✓ Não preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Para os pacientes incluídos no estudo, no pré-operatório são analisadas as características demográficas, os dados clínicos e os achados ecocardiográficos, assim como o cálculo do risco cirúrgico através do *EuroScore II* e *STS score*.

4.2. Técnica Cirúrgica

O procedimento cirúrgico realizado através de esternotomia mediana com uso de CEC, canulação de aorta ascendente e aurícula direita, hipotermia moderada 30°C, pinçamento aórtico, proteção miocárdica com cardioplegia na raiz da aorta ou nos óstios coronários se insuficiência valvar aórtica associada mais do que discreta, aortotomia transversa (no caso da prótese Perceval a 1 cm acima da junção sinotubular), com retirada dos folhetos da valva aórtica nativa e descalcificação do anel quando necessário para posterior implante de prótese valvar Perceval ou prótese valvar biológica convencional.

No grupo Convencional foram implantadas as próteses de uso rotineiro do serviço de Cirurgia Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia para o momento da realização da cirurgia, sendo as próteses valvares aórtica biológicas St Jude Medical (SJM) Epic™ (4 pacientes) e SJM Trifecta™ (8 pacientes).

SJM-Epic™ (Figura 10) é a prótese valvar biológica de composição tripla, fabricada com as cúspides de valvas porcinas selecionadas para posição aórtica, as cúspides são combinadas para a obtenção de uma ótima hemodinâmica e coaptação dos folhetos. Após a esterilização química em solução esterilizante multicomponente contendo glutaraldeído, formaldeído e etanol, é submetida a um tratamento anti-calcificação estéril com etanol (Linx™). Com suporte (*stent*) com polímero flexível, revestido de pericárdio que proporciona proteção tecido a tecido para ajudar a prevenir o risco de abrasão, com anel de sutura revestido de tecido de poliéster com inserção de silicone, que permite o implante supraanelar, permitindo melhor adaptação a

anatomia do anel nativo, diminuindo risco de refluxo paraprotético, e com elemento radiopaco no anel, com altura baixa do poste do stent, considerada de baixo perfil. Modelo E100 com 5 tamanhos disponíveis: 21, 23, 25, 27 e 29; (E100-21A, E100-23A, E100-25A, E100-27A, E100-29A Marca St. Jude Medical Epic, Abbott), para efeitos do estudo foram usados os tamanhos 21 e 23. As características da prótese SJM Epic™ modelos, numeração e dimensões estão descritos no quadro 2.



Figura 10. Prótese valvar aórtica convencional, Epic™.

Fonte: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/epic-tissue-valve.html>.

Quadro 2. Características da prótese valvar St. Jude medical Epic, Abbott

Número de Encomenda	Marca	Tamanho (mm)	Diâmetro Externo (mm)	Diâmetro Interno (mm)	Protrusão Aórtica (mm)	Altura Total (mm)
E100-21A	St. Jude Medical	21	21	19	9	14
E100-23A	St. Jude Medical	23	23	21	9	15
E100-25A	St. Jude Medical	25	25	23	10	16
E100-27A	St. Jude Medical	27	27	25	11	17
E100-29A	St. Jude Medical	29	29	27	12	19

SJM Trifecta™ (Figura 11) é uma prótese valvar pericárdica com suporte de titânio revestido de poliéster de três folhetos projetada para colocação supra anelar na posição aórtica. O suporte, excluindo o anel de sutura, é então recoberto com

tecido pericárdico suíno. Esta cobertura oferece proteção contra desgaste mecânico, permitindo apenas o contato tecido a tecido durante o funcionamento da prótese. No anel de sutura de poliéster há uma inserção de silicone ligeiramente contorneada para se adequar ao formato do anel nativo. Os folhetos valvares são confeccionados em pericárdio bovino. Os pericárdios suíno e bovino são preservados e reticulados em glutaraldeído. Glutaraldeído, formaldeído e etanol são usados no processo de esterilização das próteses. A prótese Trifecta é processada com o tratamento anticalcificação Linx™. Neste estudo foram usados os tamanhos 21 e 23. As características da prótese Trifecta™ modelos, numeração e dimensões estão descritos no quadro 3.



Figura 11. Prótese valvar aórtica convencional, Trifecta™

Fonte: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/surgical-valve-solutions/trifecta-valve.html>

Quadro 3. Características da prótese valvar St. Jude Medical Trifecta™, Abbott

Número de Encomenda	Marca	Tamanho (mm)	Diâmetro Externo do anel(mm)	Altura Total (mm)	Protrusão Aórtica (mm)	Altura Média Implantada* (mm)
TFGT-19A	St. Jude Medical	19	24	15	12	14
TFGT-21A	St. Jude Medical	21	26	16	13	15
TFGT-23A	St. Jude Medical	23	28	17	13	16
TFGT-25A	St. Jude Medical	25	31	18	14	17
TFGT-27A	St. Jude Medical	27	33	19	15	18
TFGT-29A	St. Jude Medical	29	35	20	16	19

*A altura implantada difere da altura total, pois o anel de sutura da Trifecta GT é comprimido quando é suturado no lugar. Fonte: <https://www.cardiovascular.abott/us/en/hcp/products/structural-heart/surgical-valve-solutions/trifecta-valve.html>

O implante da prótese convencional após a medição do anel e a escolha do tamanho da prótese, é fixada no anel valvar aórtico com pontos em “U” de fios de poliéster trançado (entre 15 ou 18 pontos) e realização de 6 nós em cada ponto de sutura para sua fixação. (Figura 12, Figura 13)

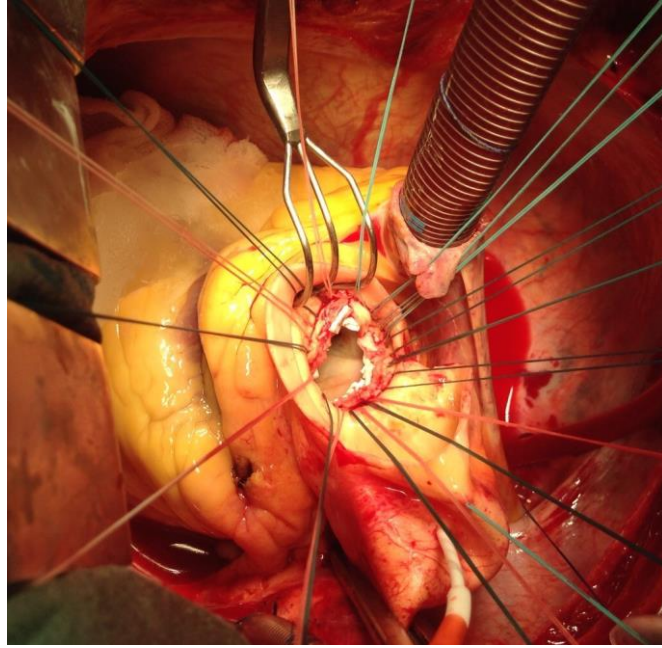


Figura 12. Implante de prótese valvar convencional, pontos de suturas no anel valvar aórtico. Foto de procedimento cirúrgico realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

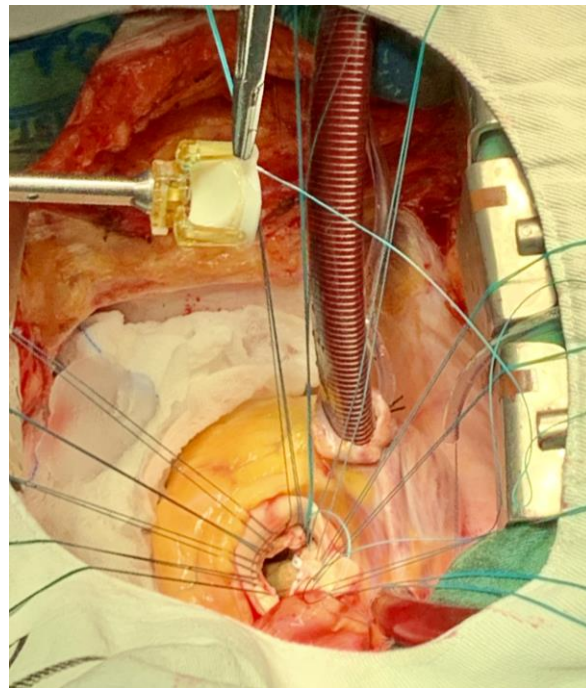


Figura 13. Implante de prótese valvar Convencional, passagem dos pontos de sutura no anel da prótese. Foto de procedimento cirúrgico realizado no instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

No grupo Perceval, foi utilizada prótese valvar Perceval *Sutureless* (S) (LivaNova) (Figura 14), é uma prótese biológica de pericárdio bovino fixado em glutaraldeído, neutralizado com ácido homocisteínico, parabens como solução de armazenamento sem necessidade de enxágue (com base no projeto de tecido da família de biopróteses Pericarbon introduzido em 1985) (148), com desenho de dupla folha, com suporte (*stent*) flexível de Nitinol (liga de Níquel-Titanium) autoexpansível que permite adaptação aos ciclos cardíacos e redução do estresse no nível das comissuras valvares, com geometria de anel duplo (de entrada com duplo colar de vedação em relação ao anel nativo e de saída afunilado em relação a junção sinotubular), revestido de Carbofilm (hemocompatível), com ilhós na sua base para o posicionamento de suturas guias, dispositivo para colapsar a prótese (diminuição do diâmetro da prótese, sem acometimento do folhetos da prótese) sobre o dispositivo de liberação, o que facilita a visualização ao momento do implante. Os tamanhos disponíveis são S, M, L e XL. Neste estudo foram usados os tamanhos S e M. (Quadro 4)

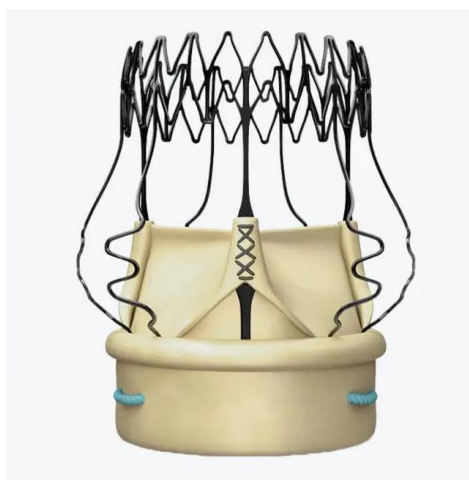


Figura 14. Prótese valvar Perceval S

Fonte: <https://www.corcym.com/devices>.

Quadro 4. Características de prótese valvar Perceval *Sutureless* (LivaNova) em relação as características anatômicas pré-operatórias do paciente

Nome Comercial	Marca	Código	Tamanho	Diâmetro Anel nativo (mm)	Altura Anel-Junção-Sinotubular(mm)	Diâmetro da Junção-Sinotubular (mm)
Válvula Aórtica Sutureless Perceval S - S	LivaNova	ICV1208	S	19-20	<21	≤24,7-27,3
Válvula Aórtica Sutureless Perceval S - M	LivaNova	ICV1209	M	21-22	< 22,5	≤27,3-29,9
Válvula Aórtica Sutureless Perceval S - L	LivaNova	ICV1210	L	23-25	< 24,0	≤29,9-32,5
Válvula Aórtica Sutureless Perceval S - XL	LivaNova	ICV1211	XL	25-27	< 25,0	≤32,5-35,1

Para o implante da prótese valvar Perceval S, com mecanismo de liberação autoexpansível, após mensurado o tamanho do anel aórtico nativo e escolhido o tamanho da prótese, são passados 3 fios de sutura de polipropileno 5-0 nos fundos de seios que funcionam de orientação para o correto posicionamento da prótese, eles são passados nos ilhós correspondentes no anel da prótese e após o implante são retirados, não sendo necessário a realização de nós para a fixação.

Antes do implante a prótese é colapsada no dispositivo de liberação o que permite a melhor visualização do anel aórtico nativo e um melhor posicionamento, após liberação da mesma é realizada uma dilatação com balão para uma total expansão.

Posteriormente é realizada a aortorrafia em dois planos de sutura contínua de polipropileno 4-0 ou 5-0, retirada da pinça da aorta, em normotermia, e, após, recuperação dos batimentos cardíacos, saída de circulação extracorpórea, revisão de hemostasia, passagem de marca-passo epicárdico provisório, drenagem do mediastino e síntese do tórax por plano anatômico. (Figura 15)

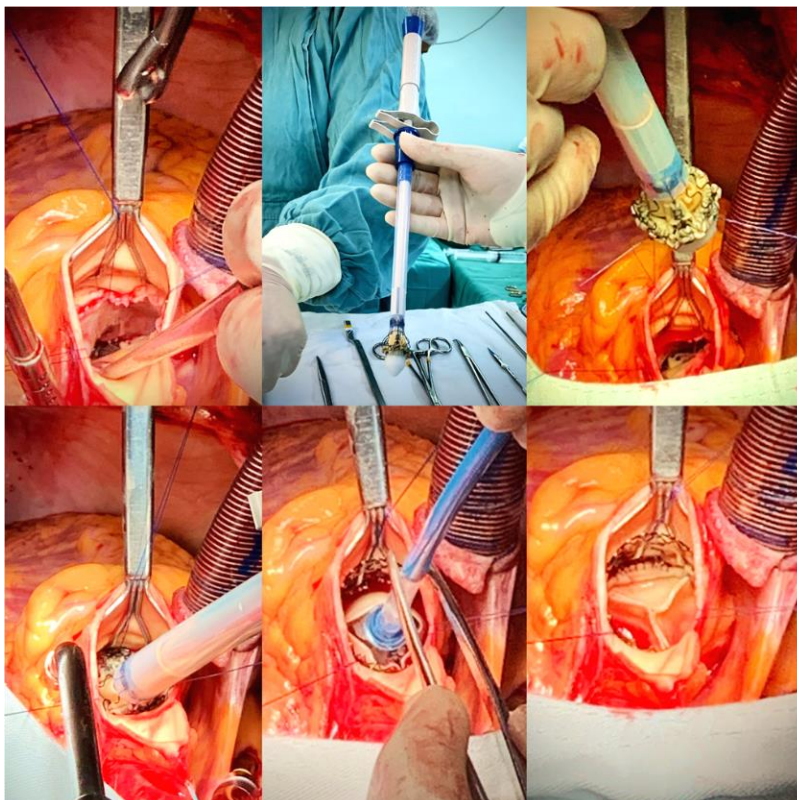


Figura 15. Implante da prótese valvar Perceval S.

Foto de procedimento cirúrgico realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

4.3. Avaliação do estado clínico

A ocorrência de SIRS foi definida quando apresentar pelo menos dois dos seguintes critérios, durante as primeiras 48 horas após a intervenção cirúrgica:

- Temperatura $<36,0$ ou $>38,0^{\circ}\text{C}$
- Frequência Cardíaca >90 bpm
- Frequência Respiratória >20 rpm ou $\text{PaCO}_2 >32$ mmHg,
- Contagem de Leucócitos >12 ou <4 ($10^9/\text{L}$).

4.4. Ecocardiograma Transtorácico

Nos tempos 30 dias e 6 meses pós-operatório foi realizado o Ecocardiograma Transtorácico com Doppler Colorido para avaliar os parâmetros correlacionados ao funcionamento hemodinâmico das próteses, função e dimensões do ventrículo esquerdo, dimensões do átrio esquerdo e pressão sistólica de artéria pulmonar.

Em relação ao funcionamento das próteses foi investigado:

- Presença de estenose e/ou desproporção prótese-paciente; gradiente de pressão transvalvar aórtico sistólico médio, velocidade do fluxo transvalvar aórtico máximo, área de orifício efetivo,
- Presença de insuficiência; cálculo da área do orifício regurgitante, volume regurgitante; presença de refluxo paraprotético,
- Presença de trombos e/ou vegetações.

Para avaliação da Função e Dimensões do ventrículo esquerdo e do átrio esquerdo:

- Função sistólica do ventrículo esquerdo (Fração de ejeção do ventrículo esquerdo),
- Função diastólica do ventrículo esquerdo,
- Diâmetro e volume do átrio esquerdo,
- Espessura diastólica do septo interventricular e da parede inferolateral do ventrículo esquerdo,
- Diâmetro diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo, volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo,
- Massa indexada do ventrículo esquerdo,
- Espessura relativa do ventrículo esquerdo,
- Presença e grau de hipertrofia ventricular esquerda,
- Tipo de geometria do ventrículo esquerdo,
- Pressão sistólica de artéria pulmonar.

Avaliação foi realizada na Seção Médica de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, com o equipamento Vivid S6 (General Electric Company, GE Healthcare). (Figura 16)



Figura 16. Vivid S6 (General Electric Company, GE Healthcare)

Fonte: <https://www.gehealthcare.com.br/products/vivid-s60>

4.5. Perfil de liberação de micropartículas endoteliais

Para avaliar a relação com a resposta inflamatória no pós-operatório e seu impacto na evolução a curto e médio prazo do paciente, o perfil de liberação de MPe determinado por citometria de fluxo (figura 17) (disponível no Laboratório do Instituto de Ciências da Atividade Física e Esporte-ICAFE da Universidade Cruzeiro do Sul) no pré-operatório, 24 horas e três meses após o implante das próteses.

Realizada a aquisição dos anticorpos, controles de isotipos e esferas de calibração para a citometria de fluxo e realizadas as etapas de padronização tanto para a técnica em si quanto para a escolha do tubo de coleta de sangue e da metodologia de processamento da amostra (antes do congelamento) mais adequados.

Com base nos resultados de padronização (APÊNDICE), para uma melhor recuperação de MPe, as amostras de sangue venoso total dos pacientes foram coletadas:

- Utilizando tubo contendo anticoagulante CITRATO.

- Imediatamente após a coleta, foram centrifugadas a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outras duas consecutivas a 3000 x g por 15min a 4°C.
- Após incubação com a mistura de anticorpos, (anticorpos monoclonais anti-CD144, anti-CD31 e anti-CD42 conjugado com PE)
- Realizada uma lavagem centrifugando a amostra a 20000xg por 10min antes da leitura no citômetro.
- MPE foram definidas como vesículas rotuladas **CD31+CD42-CD144+**



Figura 17. Citômetro de fluxo pessoal BD Accuri™ C6

Foto realizada no Laboratório do Instituto de Ciências da Atividade Física e Esporte-ICAFE da Universidade Cruzeiro do Sul

4.6. Concentração plasmática de marcadores inflamatórios

A concentração plasmática de marcadores inflamatórios foi determinada no pré-operatório, no pós-operatório após 24 horas e 3 meses.

Para a dosagem dos marcadores IL-6, IL-8, PCT, foram utilizadas amostras de plasma obtidas a partir do sangue total periférico colhido em tubo contendo anticoagulante EDTA. Os tubos foram centrifugados, sob refrigeração a 4° C, no

máximo 30 minutos após a coleta para a separação do plasma que foi armazenado imediatamente a -20°C até o momento do uso.

A concentração plasmática de IL-6 e IL-8 (pg/dL) foi determinada através de tecnologia multiplex, utilizando o sistema de detecção Luminex® 100™ (Luminex Corporation, Austin, TX, EUA), disponível no Laboratório de Biologia Molecular Aplicado ao Diagnóstico na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Os ensaios analisados no programa xPONENT 3.1. As proteínas foram dosadas com o *kit* customizado *Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel* (HCYTOMAG-60K) para dosar IL-6 e IL-8 (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, USA). As concentrações de PCT (pg/dL) foram determinadas utilizando o *kit* para ELISA *Human Procalcitonin ELISA Kit* (ab100630) da Abcam®, seguindo instruções dos fabricantes. A quantificação foi realizada por espectrofotometria, por meio da leitura de absorbância utilizando a plataforma Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA). As leituras realizadas em duplicata e monitoradas utilizando a curva padrão fornecida pelos fabricantes.

As determinações de Proteína C Reativa ultrasensível (PCRus) foram realizadas pelo método de imunoensaio-turbidimétrico automatizado no Laboratório Clínico do Instituto Dante Pazzanese em colaboração com a Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP).

A determinação dos Leucócitos plasmáticos foi realizada por sistema ótico a laser automatizado, aparelho Cell-Dyn Ruby da marca Abbott no Laboratório Clínico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

4.7. Avaliação dos Custos e Desfechos Clínicos no Pós-operatório Imediato

Os custos considerados na análise foram os custos intra-hospitalares relacionados à hospitalização pela cirurgia de troca valvar aórtica, incluindo custos da cirurgia (anestesia, honorários médicos e da equipe cirúrgica, perfusionista, material cirúrgico, excluindo os custos das próteses valvares implantadas), custos da internação em UTI e da internação na enfermaria.

Para o cálculo dos custos foram utilizadas as tarifas do Sistema Único de Saúde (SUS) em relação ao procedimento de troca valvar aórtica.

O período pós-operatório imediato (POI) foi considerado desde o momento da saída do paciente da sala de cirurgia até a alta hospitalar.

Para avaliação dos desfechos clínicos no POI foram realizadas comparações em relação a: Mortalidade Hospitalar (mortalidade até 30 dias após o procedimento cirúrgico), Tempo de internação hospitalar total(dias), Tempo de internação na UTI(dias), Tempo de internação na enfermaria, Débito pelo dreno, Tempo de ventilação mecânica (horas), Ventilação mecânica >12 horas, Ventilação mecânica >24 horas, Taxa de Complicações no POI, Presença de SIRS, frequência de critérios SIRS (3-4 critérios), Insuficiência renal aguda, necessidade de Hemodiálise, Choque, Acidente vascular cerebral ou déficit neurológico, Sangramento maior, necessidade de transfusão de hemoderivados, presença de Bloqueio atrioventricular e/ou necessidade de Marcapasso definitivo, FAARV, Pneumonia, Plaquetopenia, Crise Hipertensiva, Doença Diarreica Aguda, Refluxo paraprotético, DPP, Grau de DPP, Classe Funcional NYHA ao momento da alta hospitalar e Ritmo ao momento da alta hospitalar .

4.8. Análise estatística

Realizados os cálculos do tamanho amostral estimando o desvio padrão a partir da amplitude, tamanho amostral do estudo de Jansen et al (88), e distribuição suposta de Laplace (DP=693), com alfa de 5, poder de 80 para uma diferença de 700, seria um tamanho amostral de 22 (11 em cada grupo). Por fim, foi escolhido um tamanho de 12 em cada grupo mantendo uma margem de segurança.

Quadro 5. Cálculo do tamanho amostral

Distribuição	DP	Alfa	Poder	Diferença Detectada	N
Laplace	693	5	80	700	22

Uma vez selecionados os pacientes, foi realizada randomização por pareamento ajustado por idade, sexo e superfície corpórea.

Realizou-se uma análise descritiva das características sociodemográficas da amostra, com apresentação das médias ou medianas e desvio-padrão ou intervalos interquartis para as variáveis contínuas e frequências absolutas e relativas no caso das variáveis categóricas. As variáveis foram comparadas segundo o tipo de prótese com uso de testes de hipóteses não paramétricos: Mann-Whitney no caso das variáveis contínuas e Fisher no caso das variáveis categóricas. Construíram-se

gráficos de perfis médios segundo o tipo de prótese e tempo para as variáveis do ecocardiograma ou laboratoriais. Para as medidas de ecocardiograma e laboratoriais, foram utilizados modelos lineares mistos, o efeito fixo foi dado pelo tipo de prótese e o efeito aleatório pelo tempo. Apresentou-se o valor de P do teste de interação, além das comparações múltiplas que foram utilizadas para avaliar o efeito da variável de interesse entre as próteses em cada tempo, além do efeito médio do tempo. As estimativas dos modelos lineares foram as diferenças entre as duas próteses para a variável de interesse. Apresentaram-se também os IC 95% das diferenças e valores de P. Os desfechos de interesse foram apresentados segundo os tipos de prótese. A variável número de critérios SIRS foi categorizada em 2 versus 3-4 e construiu-se um modelo de regressão logístico, tendo como variável explicativa o tipo de prótese. Os gastos e tempos de uti/cirurgia/enfermaria foram apresentados segundo os tipos de prótese e a comparação realizada com uso do teste de hipóteses Mann-Whitney. Construíram-se gráficos aluviais para mostrar a frequência de NYHA e ritmo sinusal nos períodos de estudo, segundo os tipos de próteses. As análises foram realizadas com auxílio do software R (versão 4.1.2). Foi adotada uma significância estatística com valores de $P < 0,05$.

4.9. Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto Dante Pazzanese com número CAAE 56150516.5.0000.5462. (Anexo A, Anexo B, Anexo C), com assinatura do TCLE (Anexo D)

4.10. Financiamento da Pesquisa

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2016/18760-0

Também recebeu o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, através da verba PROAP (Programa de Apoio à Pós-Graduação)

5 RESULTADOS

5. RESULTADOS

De 4 de setembro de 2018 até 15 de dezembro de 2020, foram submetidos a cirurgia de troca valvar aórtica 24 pacientes, foi realizada randomização por pareamento ajustado por idade, sexo e superfície corpórea, 12 pacientes no grupo Convencional (4 pacientes prótese valvar aórtica biológica Epic™ St. Jude Medical, 8 pacientes prótese valvar aórtica biológica Trifecta™ St. Jude Medical) e 12 pacientes no grupo Perceval (prótese valvar biológica Perceval Sutureless LivaNova). 20(83,33 %) pacientes eram do sexo feminino, idade média $69,92 \pm 5,17$ anos, a maioria dos pacientes encontravam-se na classe funcional NYHA II 15(62,50%). Na tabela 1 as características clínicas e demográficas pré-operatórias da amostra.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas pré-operatórias da amostra

Variáveis	População total n=24	
Idade (anos)	69,92±5,17	
Sexo Feminino	20(83,33%)	
Superfície corpórea (m ²)	1,72±0,12	
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	27,71±5,01	
EuroScore II (%)	1,85±0,98	
STS score (%)	1,73±1,04	
Hipertensão arterial sistêmica	17(70,83%)	
Dislipidemia	15(62,50%)	
Arteriopatia extracardíaca	1(4,16%)	
Ex-Tabagismo	9(37,5%)	
Ritmo sinusal	24(100%)	
Classe Funcional NYHA	I	3(12,50%)
	II	15(62,50%)
	III	5(20,83%)
	IV	1(4,16%)
Angina	14(58,33%)	
Sincope	2(8,33%)	

STS= *Society of Thoracic Surgeons*, NYHA=*New York Heart Association*; n=número de indivíduos.

Dados apresentados em média e desvio padrão nas variáveis quantitativas e em número absoluto e porcentagem nas variáveis categóricas.

Todos os pacientes apresentavam diagnóstico de estenose valvar aórtica grave (estágio D1) 24(100%), 17(70,83%) apresentavam dupla lesão valvar aórtica sendo a estenose maior do que a insuficiência, quando presente a insuficiência foi discreta em

9(37,50%) pacientes, mínima em 7(29,16%) e moderada em 1(4,17%) paciente. Na tabela 2 os achados no ecocardiograma transtorácico com Doppler colorido pré-operatório da amostra.

Tabela 2. Características do ecocardiograma pré-operatório da amostra

Variáveis	População total n=24
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	38,5±4,4
Volume do átrio esquerdo mL/m ²	41,9±9,1
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	46,3±4,5
Volume diastólico final do VE (mL)	100,3±24,2
Fração de ejeção do VE	64,92±6,75
Septo (mm)	11,5±1,6
Parede lateral do VE (mm)	11,0±1,5
Relação septo/parede lateral do VE	1,1±0,1
Massa do VE indexada (g/m ²)	139,8±32,7
Espessura relativa da parede	0,5±0,1
Pressão sistólica de artéria pulmonar (mmHg)	35,4±9,5
Gradiente transvalvar aórtico médio (mmHg)	63,0±17,3
Relação área valvar aórtica/SC (cm ² /m ²)	0,4±0,1
Diâmetro do anel valvar aórtico (mm)	22,5±1,1
Diâmetro da junção sinotubular (mm)	26,2±2,9
Disfunção diastólica	
grau I	1(4,2%)
grau II	23(95,8%)
Tipo de geometria	
remodelamento concêntrico	3(12,5%)
hipertrofia concêntrica	19(79,2%)
hipertrofia excêntrica	2(8,3%)
Grau de Hipertrofia do VE	
discreta	3(14,3%)
moderada	1(4,8%)
severa	17(81%)
Hipertensão pulmonar	10(41,7%)
Grau de Hipertensão Pulmonar	
discreta	9(37,5%)
severa	1(4,16%)
Estenose valvar aórtica grave pura	7(29,2%)
Dupla lesão valvar aórtica	17(70,8%)

VE= ventrículo esquerdo; SC=superfície corpórea; n= número de indivíduos.

Dados apresentados em média e desvio padrão nas variáveis contínuas e em número absoluto e porcentagem nas variáveis categóricas

Ambos os grupos eram semelhantes nas suas características clínicas e demográficas pré-operatórias, sem diferença estatisticamente significativa nas variáveis estudadas. (tabela 3)

Tabela 3. Características clínicas e demográficas pré-operatórias dos grupos Convencional e Perceval

Variáveis	Grupo Convencional n=12	Grupo Perceval n=12	P valor
Idade (anos)	70,2±4,4	69,58±6,02	0,76
Sexo Feminino	10(83,3%)	10(83,33%)	1,00
Superfície corpórea (m ²)	1,73±0,11	1,71±0,13	1,00
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	29,3±5	26,13±4,67	0,13
EuroScore II (%)	1,8±0,7	1,9±1,2	0,85
STS score (%)	1,7±0,7	1,7±1,3	0,96
Hipertensão arterial sistêmica	9(75,0%)	8(66,66%)	1,00
Dislipidemia	8(66,7%)	7(58,33%)	1,00
Arteriopatia extracardíaca	0(0,0%)	1(8,3%)	1,00
Ex-Tabagismo	5(41,7%)	4(33,33%)	1,00
Ritmo sinusal	12(100%)	12(100%)	-
Classe Funcional NYHA	I	2(16,7%)	0,66
	II	7(58,3%)	
	III	2(16,7%)	
	IV	1(25%)	
Angina	2(50%)	7(58,33%)	1,00
Sincope	0(0,0%)	2(16,7%)	0,48

STS= *Society of Thoracic Surgeons*; n= número de indivíduos

Dados apresentados em média e desvio padrão nas variáveis contínuas e em número absoluto e porcentagem nas variáveis categóricas.

Teste de Mann-Whitney nas variáveis contínuas e Teste de Fisher nas variáveis categóricas

Quando comparadas as variáveis ecocardiográficas pré-operatórias nos grupos Convencional e Perceval, também não houve diferenças estatísticas significativas. (tabela 4)

Tabela 4. Características do ecocardiograma pré-operatório dos grupos Convencional e Perceval

Variáveis	Grupo Convencional n=12	Grupo Perceval n=12	P valor
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	39,3±4,7	37,7±4,2	0,47
Volume do átrio esquerdo mL/m ²	43,2±11,5	41,0±7,0	0,93
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	47,9±5,6	44,8±3,0	0,19
Volume diastólico final do VE (mL)	108,8±29,5	91,8±14,1	0,19
Fração de ejeção do VE	62,5 ± 9,1	67,0 ± 3,0	0,43
Septo (mm)	11,2±1,9	11,8±1,3	0,26
Parede lateral do VE (mm)	10,8±1,8	11,3±1,2	0,49
Relação septo/parede lateral do VE	1,1±0,1	1,0±0,1	0,51
Massa do VE indexada (g/m ²)	143,6±37,5	139,0±29,0	0,83
Espessura relativa da parede	0,5±0,1	0,5±0,1	0,08
Pressão sistólica de artéria pulmonar (mmHg)	38,9±11,7	31,8±6,0	0,1
Gradiente transvalvar aórtico médio (mmHg)	62,3±15,8	63,8±19,3	0,85
Relação área valvar aórtica/SC (cm ² /m ²)	0,3±0,1	0,4±0,1	1,00
Diâmetro do anel valvar aórtico (mm)	22,4±1,3	22,5±1,0	0,82
Diâmetro da junção sinotubular (mm)	26,5±3,6	26,1±2,4	0,62
Disfunção diastólica			
grau I	1(8,3%)	0(0,0%)	1,00
grau II	11(91,7%)	12(100,0%)	
Tipo de geometria			
remodelamento concêntrico	2(16,7%)	1(8,3%)	0,3
hipertrofia concêntrica	8(66,7%)	11(91,7%)	
hipertrofia excêntrica	2(16,7%)	0(0,0%)	
Hipertrofia do VE	10(83,3%)	11(91,7%)	1,00
Grau de Hipertrofia do VE			
discreta	2(16,7,0%)	1(8,3%)	0,51
moderada	0(0,0%)	1(8,3%)	
severa	8(66,7%)	9(75%)	
Hipertensão pulmonar	7(58,3%)	3 (25,0%)	0,21
Grau de Hipertensão Pulmonar			
discreta	6(50%)	3(25,0%)	0,63
severa	1(8,33%)	0(0,0%)	
Estenose valvar aórtica grave pura	2(16,7%)	5(41,7%)	0,37
Dupla lesão valvar aórtica	10(83,3%)	7(58,3%)	0,37

VE= ventrículo esquerdo; SC=superfície corpórea.

Dados apresentados em média e desvio padrão nas variáveis contínuas e em número absoluto e porcentagem nas variáveis categóricas.

Teste de Mann-Whitney nas variáveis contínuas e Teste de Fisher nas variáveis categóricas

Em relação aos dados intra-operatórios, houve diferença estatisticamente significativa nas seguintes variáveis: tempo cirúrgico total $P < 0,001$, tempo de circulação extracorpórea $P = 0,001$ e tempo de pinçamento aórtico (tempo de anóxia) $P < 0,001$, com menores tempos no grupo Perceval do que no grupo Convencional. O volume de perda sanguínea e necessidade de transfusão intra-operatória foi similar em ambos os grupos. (Tabela 5).

Tabela 5. Características intra-operatórias dos grupos Convencional e Perceval

Variáveis	Grupo Convencional n=12	Grupo Perceval n=12	P valor
Tempo cirúrgico total (minutos)	228 [206,2;242,2]	180 [163,5;183,8]	< 0,001
Tempo de CEC (minutos)	80 [66,5;91,2]	57,5 [55;60]	0,001
Tempo de anoxia (minutos)	60 [48,5;68,8]	40 [37,8;42,2]	<0,001
Volume de perda sanguínea (mL)	252,5 [168,8;308,8]	255 [215;315,5]	0,69
Transfusão intra-operatória	6 (50,0%)	7 (58,3%)	1,00
Ampliação do anel valvar aórtico	1(8,3%)	0(0,0%)	1,00

CEC= Circulação extracorpórea; n=número de indivíduos.

Dados apresentados em mediana e intervalo interquartis [$1^{\circ}q, 3^{\circ}q$] nas variáveis contínuas e número absoluto e porcentagem nas variáveis categóricas.

Teste de Mann-whitney nas variáveis contínuas e Teste de Fisher nas variáveis categóricas

O tempo médio de internação na unidade de terapia intensiva foi de $3,0 \pm 1,3$ dias vs $2,83 \pm 1,03$ dias $P = 0,90$ nos grupos Convencional e Perceval respectivamente, a SIRS foi evidenciada em 22 (91,7%) dos pacientes da amostra, sem diferença entre os grupos $P = 1,00$. No grupo Convencional houve maior taxa de fibrilação atrial de alta reposta ventricular 3(25%) vs 1(8,33%) no grupo Perceval $P = 0,59$, no entanto sem diferença estatística significativa. Crise Hipertensiva com necessidade de uso de anti-hipertensivo parenteral foi observado em 7 (58,3%) pacientes do grupo Convencional e em nenhum do grupo Perceval, com significância estatística $P = 0,005$. O débito do dreno total e o tempo de ventilação mecânica na UTI foi similar em ambos os grupos (Tabela 6).

Tabela 6. Complicações pós-operatórias na unidade de terapia intensiva dos grupos Convencional e Perceval

Variáveis	Grupo Convencional n=12	Grupo Perceval n=12	P valor
Tempo de internação na UTI (dias)	2,9±1,3	2,8±1,0	0,90
Débito do dreno total (mL)	421,2 ± 200,0	387,5±157,9	0,62
Tempo de Ventilação mecânica (horas)	11,8 ± 6,2	10,08±4,9	0,64
Ventilação mecânica > 12 horas	3(25%)	2(16,7%)	1,00
Ventilação mecânica > 24 horas	1(8,33%)	0	1,00
Complicações na UTI	12(100,0%)	11(91,7%)	1,00
SIRS	11(91,7%)	11(91,7%)	1,00
Número de Critérios de SIRS			
2	3(25%)	5(41,66%)	
3	5(41,66%)	1(8,33%)	0,70
4	3(25%)	5(41,66%)	
FAARV na UTI	3(25%)	1(8,33%)	0,59
Necessidade de cardioversão	2(75%)	0	0,48
Crise hipertensiva	7(58,3%)	0	0,005
Plaquetopenia	2(16,66%)	3(25%)	1,00

UTI=Unidade de terapia intensiva; SIRS= *Systemic Inflammatory Response Syndrome*; FAARV= Fibrilação atrial de alta resposta ventricular; n= número de indivíduos.

Dados apresentados em média e desvio padrão nas variáveis contínuas e em número absoluto e porcentagem nas variáveis categóricas.

Teste de Mann-whitney nas variáveis contínuas e Teste de Fisher nas variáveis categóricas.

O tempo de internação na enfermaria foi de 6 [5,8;7,5] dias vs 4,0 [4,0;5,0] dias P=0,02 nos grupos Convencional e Perceval respectivamente, com maior tempo de internação na enfermaria no grupo Convencional, diferença estatisticamente significativa. Houve maior taxa de complicações pós-operatórias durante a internação na enfermaria, sem significância estatística P=0,64. (Tabela 7)

Tabela 7. Complicações pós-operatórias na enfermaria dos grupos Convencional e Perceval

Variáveis	Grupo Convencional n=12	Grupo Perceval n=12	P valor
Tempo de internação na enfermaria (dias)	6[5,8;7,5]	4[4,0;5,0]	0,02
Complicações na enfermaria	4(33,3%)	2(16,7%)	0,64
FAARV na enfermaria	3(25%)	2(16,7%)	1,00
Pneumonia	1(8,3%)	0	1,00
Plaquetopenia	1(8,3%)	0	1,00
Doença Diarreica Aguda	1(8,3%)	0	1,00
Classe Funcional NYHA na alta hospitalar			
I	11(91,7%)	12(100%)	1,00
II	1(8,3%)	0	
Ritmo na alta hospitalar			
Sinusal	11(91,7%)	12(100%)	1,00
FA	1(8,3%)	0	
Uso de Antiarrítmicos na alta hospitalar	5(41,7%)	2(16,7%)	0,37

FAARV= Fibrilação atrial de alta resposta ventricular; NYHA= *New York Heart Association*; FA=Fibrilação atrial; n= número de indivíduos.

Dados apresentados em mediana e intervalos interquartis [1º,3qº] nas variáveis contínuas e em número absoluto e porcentagem nas variáveis categóricas.

Teste de Mann-whitney nas variáveis contínuas e Teste de Fisher nas variáveis categóricas.

5.1. Análise dos achados no Ecocardiograma transtorácico com doppler colorido, nos períodos pré-operatório e pós-operatório de 1 mês e 6 meses segundo os grupos

Na análise dos achados ecocardiográficos apresentam-se as médias dos desfechos segundo tipo de prótese (Convencional e Perceval) e tempo (pré-operatório, pós-operatório de 1 mês e 6 meses).

Em relação ao gradiente de pressão transvalvar aórtico médio, houve diferença significativa no tempo, com diminuição importante com 1 mês de pós-operatório $P < 0,001$, mantendo-se os valores no pós-operatório de 6 meses (Tabela 10). Não houve diferença significativa entre os grupos, com valores semelhantes entre os grupos nos períodos de 1 mês $P = 0,48$ e 6 meses de pós-operatório $P = 0,98$ (Tabela 9). A interação não foi estatisticamente significativa $P = 0,85$, assim os grupos Perceval

e Convencional se comportaram de maneira similar ao longo do tempo (Tabela 8, Figura 18).

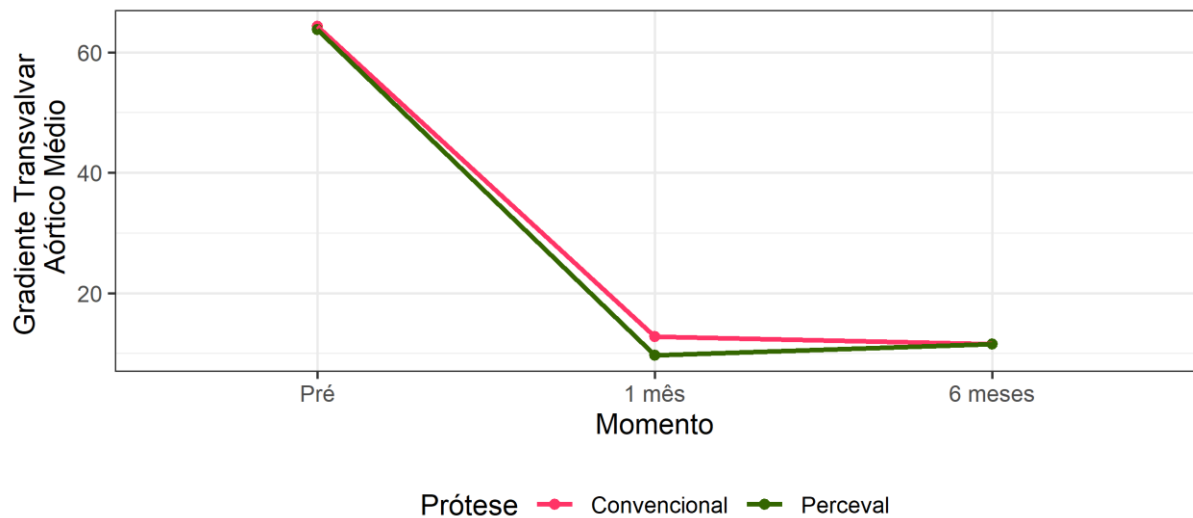


Figura 18. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação ao gradiente transvalvar aórtico médio. Pré=pré-operatório, 1 mês=pós-operatório de 1 mês, 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

Na AOEi valvar aórtica houve aumento importante no tempo pós-operatório de 1 mês $P < 0,001$ e pós-operatório de 6 meses $P < 0,001$ quando comparado ao tempo pré-operatório (Tabela 10). No tempo pós-operatório de 6 meses houve diferença significativa entre os grupos, com menor média da AOEi no grupo Convencional $-0,18$; IC 95% $(-0,32, -0,03)$; $P = 0,02$ quando comparado ao grupo Perceval. No pós-operatório de 1 mês, o aumento da AOEi foi maior no grupo Perceval ($P = 0,12$) no entanto sem diferença estatística (Tabela 9). Em relação ao comportamento entre os grupos ao longo do tempo a interação não foi significativa $P = 0,11$ (Figura 19).

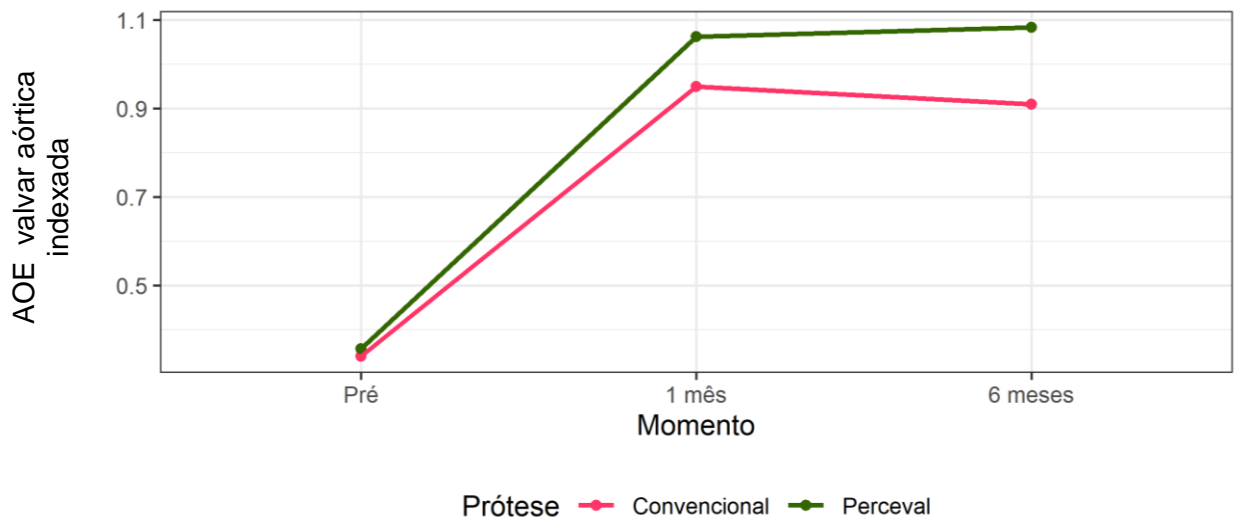


Figura 19. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação à área do orifício efetivo valvar aórtica indexada. AOE=área de orifício efetivo; Pré=pré-operatório; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

Em relação ao diâmetro do átrio esquerdo, a interação ao longo do tempo não foi estatisticamente significativa ($P=0,28$) (Tabela 8). Contudo, enquanto no pós-operatório de 1 mês houve diminuição no diâmetro do átrio esquerdo, em ambos os grupos, no pós-operatório de 6 meses, houve aumento no grupo Convencional e diminuição no grupo Perceval 4,85; IC 95% (0,75, 8,95); $P= 0,02$, com diferença estatística significativa (Tabela 9). As mudanças no tempo não foram significativas (Tabela 10, Figura 20)

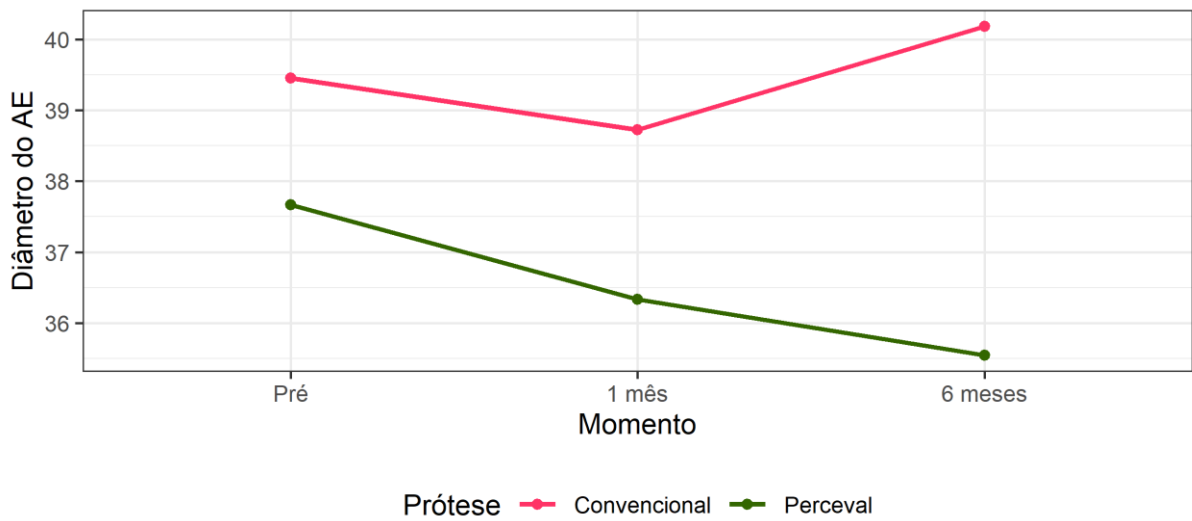


Figura 20. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação ao Diâmetro do Átrio Esquerdo. AE=Átrio esquerdo; Pré=pré-operatório; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

No mesmo sentido, quando analisado o volume do átrio esquerdo, a interação ao longo do tempo não foi estatisticamente significativa ($P=0,39$) (Tabela 8). No pós-operatório de 1 mês houve diminuição no volume do átrio esquerdo em ambos os grupos, com maior diminuição no grupo Perceval no entanto sem diferença estatística significativa. No pós-operatório de 6 meses, houve ligeiro aumento no grupo Perceval e diminuição no grupo Convencional, diferenças não significativas (Tabela 9). Quando comparado o tempo pós-operatório de 6 meses, com o pré-operatório, foi evidenciada diferença significativa $P=0,01$, com diminuição importante do volume do átrio esquerdo no tempo (Tabela 10, Figura 21).

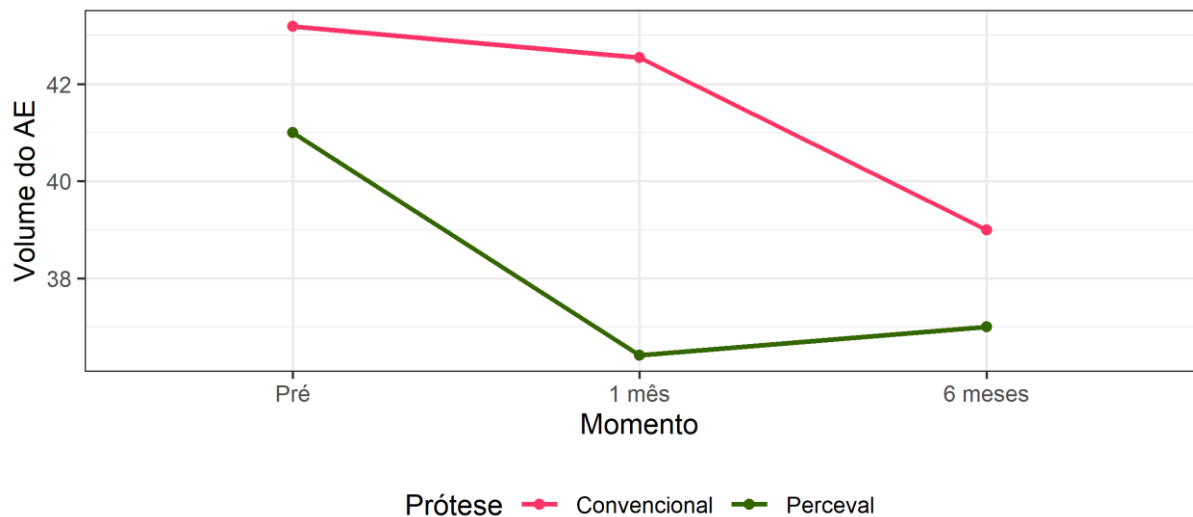


Figura 21. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação ao Volume do Átrio Esquerdo. AE=Átrio esquerdo; Pré=pré-operatório; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

Em relação ao Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, a interação não foi estatisticamente significativa ($P=0,84$) assim os grupos Convencional e Perceval se comportaram de maneira similar ao longo do tempo (Tabela 8). No pós-operatório de 1 mês ($P=0,17$) e de 6 meses ($P=0,14$) houve diminuição no Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, sem significância estatística entre os grupos (Tabela 9). Por fim, foi observada diminuição importante no Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo no tempo pós-operatório de 6 meses quando comparado com o tempo pré-operatório $P=0,04$ (Tabela 10, Figura 22).

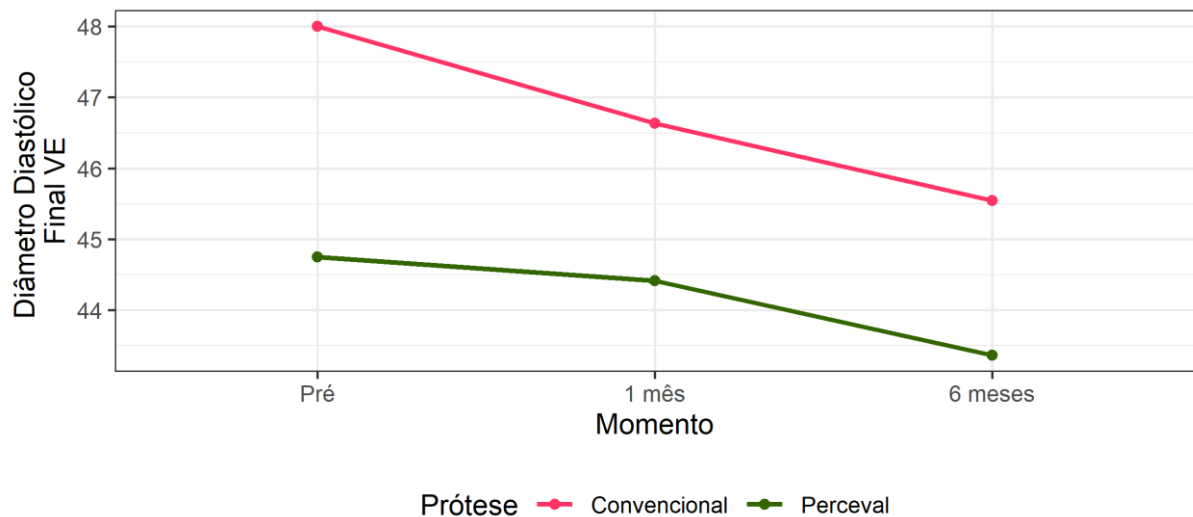


Figura 22. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação ao Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo. VE=Ventrículo esquerdo; Pré=pré-operatório; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

Assim no Volume diastólico final do ventrículo esquerdo, a interação não foi estatisticamente significativa ($P=0,58$) ambos os grupos se comportaram de forma similar ao longo do tempo (Tabela 8). No pós-operatório de 1 mês ($P=0,28$) e de 6 meses ($P=0,28$) houve diminuição no volume diastólico final do ventrículo esquerdo, em ambos os grupos, sem significância estatística entre os grupos (Tabela 9, Figura 23)

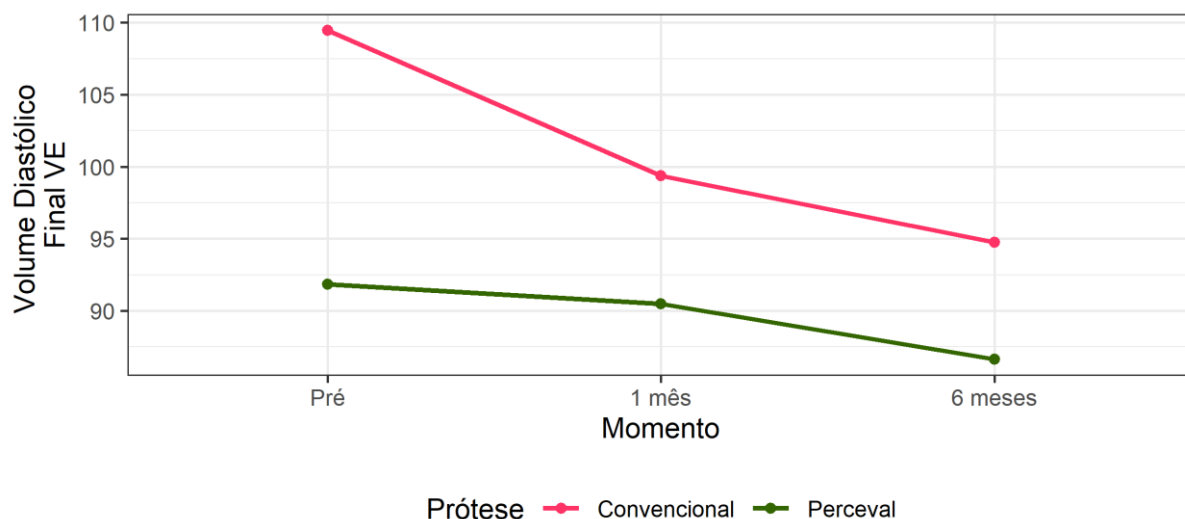


Figura 23. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação ao Volume diastólico final do VE. VE=Ventrículo esquerdo; Pré=pré-operatório; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

No que respeita a Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a interação não foi significativa quando comparado o comportamento desta variável ao longo do tempo ($P=0,30$) (Tabela 8). No grupo Convencional houve leve aumento da fração de ejeção no período pós-operatório de 1 mês e de 6 meses. No grupo Perceval houve leve descenso no pós-operatório de 1 mês e posterior aumento no pós-operatório de 6 meses, sem significância estatística. Nenhum dos pacientes da amostra apresentava disfunção sistólica do ventrículo esquerdo no período pré-operatório (Tabela 9). Foi evidenciado aumento da Fração de ejeção do ventrículo esquerdo próximo da significância no tempo pós-operatório de 6 meses quando comparado ao tempo pré-operatório $P=0,05$ (Tabela 10, Figura 24).

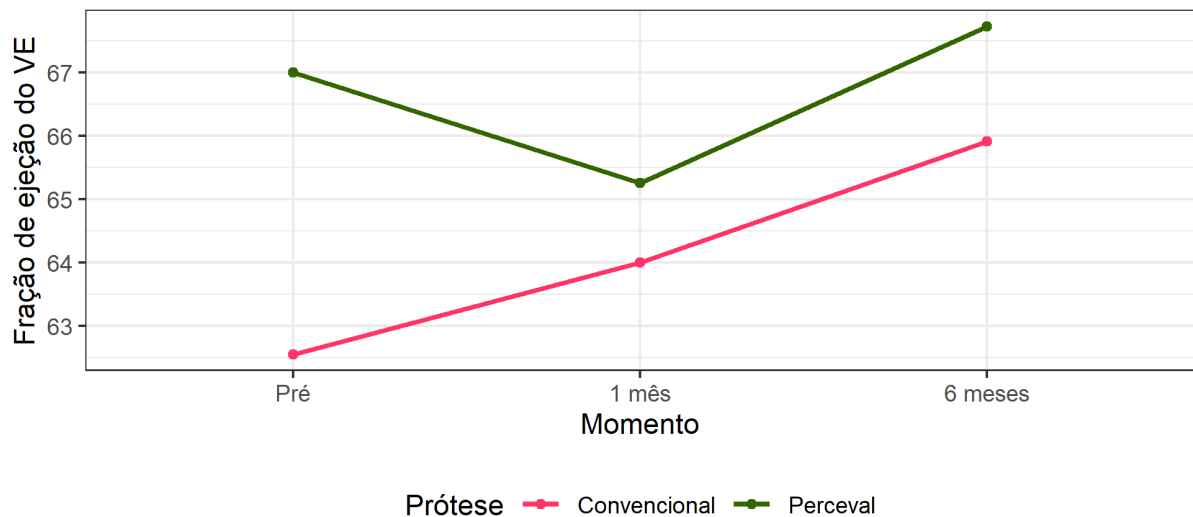


Figura 24. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Fração de ejeção do VE. VE=Ventrículo esquerdo; Pré=pré-operatório; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

Quanto a espessura diastólica do septo a interação não foi significativa ($P=0,73$) (Tabela 8). Sem diferenças significativas no pós-operatório de 1 mês ($P=0,54$), e de 6 meses ($p=0,19$) entre os grupos (Tabela 9). Apresentou diminuição importante no tempo pós-operatório de 1 mês $P<0,001$ e de 6 meses $P<0,001$, em relação ao tempo pré-operatório, mantendo diminuição significativa no tempo de 6 meses em relação ao tempo de 1 mês de pós-operatório $P=0,002$ (Tabela 10, Figura 25).

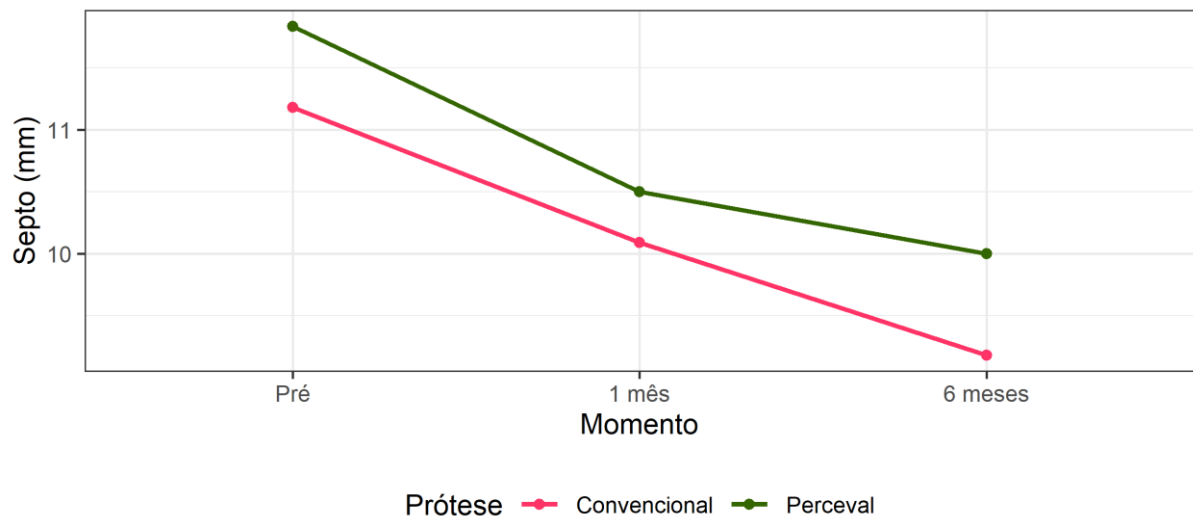


Figura 25. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Espessura diastólica do septo. Pré=pré-operatório; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

Sincronicamente foi observada diminuição da espessura de parede lateral do ventrículo esquerdo, comportamento similar ao longo do tempo em ambos os grupos, interação não significativa ($P=0,81$) (Tabela 8). Também não houve diferenças significativas entres os grupos no pós-operatório de 1 mês de 6 meses ($P=0,38$ e $P=0,15$ respectivamente) (Tabela 9). Com diminuição importante no tempo pós-operatório de 1 mês e 6 meses em relação aos valores basais, $P<0,001$ e $P<0,001$ respectivamente, mantendo diminuição importante no pós-operatório de 6 meses $P=0,03$ em relação a 1 mês (Tabela 10, Figura 26).

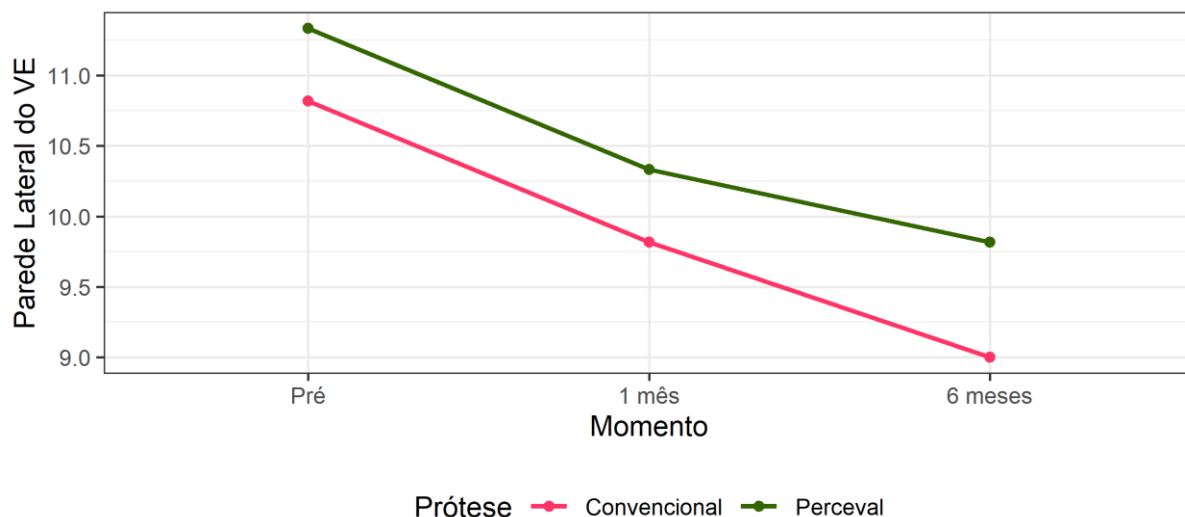


Figura 26. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Espessura diastólica da parede lateral do VE. VE=Ventrículo esquerdo; Pré=pré-operatório; 1 mês =pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

Da mesma maneira quando avaliada a Relação septo/parede lateral do VE, apresentou diminuição no pós-operatório não significativa (Tabela 10), sem diferença significativa entre os grupos (Tabela 9), sem interação significativa ($P=0,93$) (Tabela 8, Figura 27).

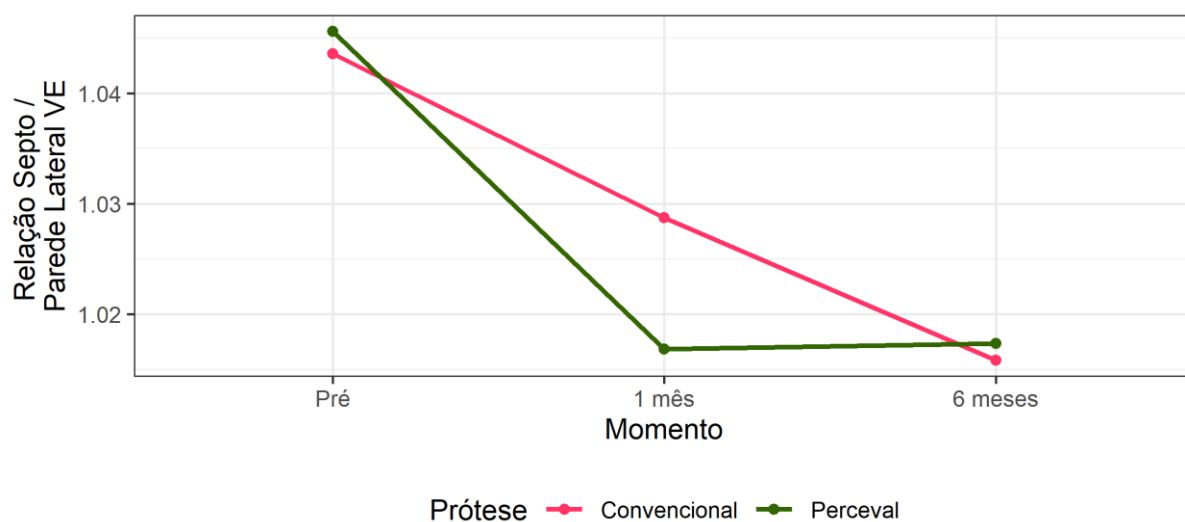


Figura 27. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval da Relação septo/parede lateral do VE. VE=Ventrículo esquerdo; Pré=pré-operatório; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

Na massa do ventrículo esquerdo indexada a interação não foi significativa ($P=0,78$), o comportamento dos grupos foi similar ao longo do tempo (Tabela 8).

Houve diminuição significativa da massa do ventrículo esquerdo indexada no tempo, com diferenças entre os períodos de 1 mês e 6 meses em relação aos dados basais, $P < 0,001$ e $P < 0,001$ respectivamente, assim como diferença significativa entre os tempos de 6 meses e 1 mês, $P = 0,02$ (Tabela 10). Não houve diferenças significativas com 1 mês e 6 meses de pós-operatório entre os grupos $P = 0,66$ e $P = 0,88$ respectivamente (Tabela 9, Figura 28).

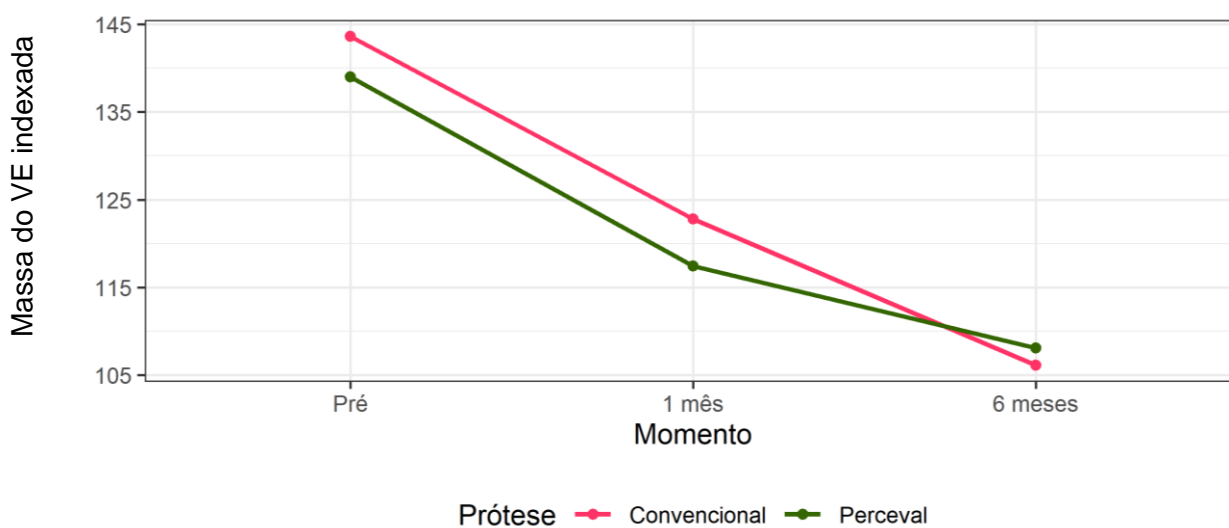


Figura 28. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval da Massa do VE indexada pela superfície corpórea. VE=Ventrículo esquerdo; Pré=pré-operatório; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

Igualmente quando comparados ambos os grupos em relação a espessura relativa da parede, houve diminuição ao longo do tempo de forma similar em ambos os grupos, interação não significativa $P = 0,76$ (Tabela 8). No entanto, no momento pós-operatório de 6 meses, a diferença foi significativa entre os grupos, com maior diminuição da espessura relativa da parede no grupo Convencional $-0,007$; IC 95% $(-0,13, -0,001)$; $P = 0,03$, (Tabela 9, Figura 29).

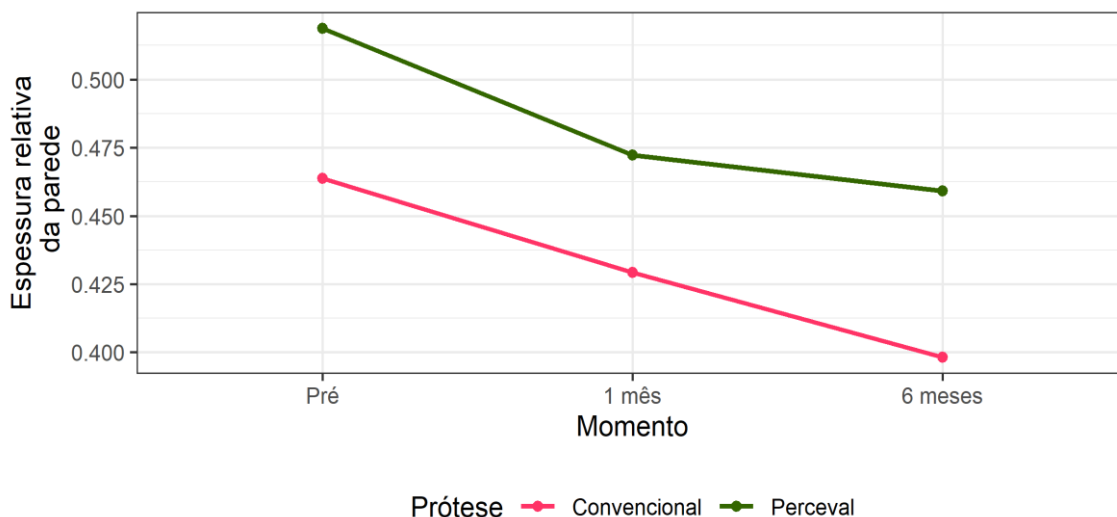


Figura 29. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Espessura relativa da parede. Pré=pré-operatório; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

Do mesmo modo, quando comparados ambos os grupos em relação a Pressão sistólica da artéria pulmonar, evidenciamos que houve diminuição significativa da Pressão sistólica de artéria pulmonar no tempo pós-operatório de 1 mês ($P=0,04$) e 6 meses ($P<0,001$) quando comparados ao tempo pré-operatório (Tabela 10). No entanto a interação não foi significativa $P=0,56$, o comportamento de ambos os grupos foi similar ao longo do tempo (Tabela 8). Sem diferença significativa entre os grupos $P=0,18$ e $P=0,25$ no pós-operatório de 1 mês e 6 meses respectivamente, (Figura 30, Tabela 8, Tabela 9).

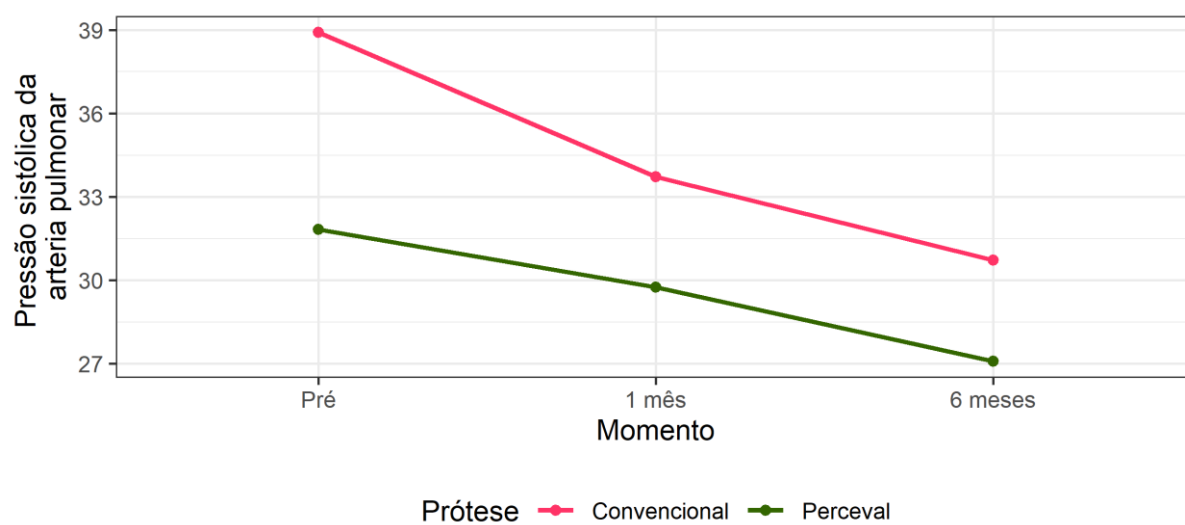


Figura 30. Gráfico de Interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Pressão sistólica da artéria pulmonar. Pré=pré-operatório; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses.

Tabela 8. Médias e Desvios Padrão das variáveis ecocardiográficas nos grupos Convencional e Perceval nos períodos pré-operatório, pós-operatório 1 mês e 6 meses

Variáveis	Convencional Pré n=12	Perceval Pré n=12	Convencional 1 mês n=12	Perceval 1 mês n=12	Convencional 6 meses n=12	Perceval 6 meses n=11	P Int.
Gradiente transvalvar Ao médio (mmHg)	64,3±15	63,8 ±19,3	12,8±4,8	9,7±4,4	11,5±3,8	11,5±3,7	0,852
AOEi valvar aórtica (cm ² /m ²)	0,3±0,1	0,4±0,1	0,9±0,2	1,1±0,2	0,9±0,2	1,1±0,3	0,114
Diâmetro do AE(mm)	39,5±4,7	37,7±4,2	38,7±7	36,3±3,6	40,2±4,9	35,5±3,7	0,283
Volume do AE (mL/m ²)	43,2±11,5	41±7	42,5±11,9	36,4±4,1	39,1±7,6	37±8,8	0,391
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	48±5,6	44,8±3	46,6±3,4	44,4±3,6	45,5±3,2	43,4±3,6	0,841
Volume diastólico final do VE (mL)	109,5±30,8	91,8±14,1	99,4±18,2	90,5±17,7	94,8±14,5	86,6±16,9	0,579
Fração de ejeção do VE	62,5±9,1	67±3	64 ±5,6	65,2 ±2,8	65,9±3,9	67,7±1,8	0,300
Septo (mm)	11,2±1,9	11,8±1,3	10,1±1,9	10,5±1,1	9,2±2	10±1	0,732
Parede lateral do VE (mm)	10,8±1,8	11,3±1,2	9,8±1,8	10,3±1	9±1,6	9,8±0,8	0,811
Relação septo/parede lateral do VE	1±0,1	1±0,1	1±0,1	1±0,1	1±0,1	1±0	0,934
Massa do VE indexada (g/m ²)	143,6±37,5	139±29	122,8±36,3	117,4±17,6	104,1±32,2	108,1±15,1	0,781
Espessura relativa da parede	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1	0,762
Pressão sistólica de AP (mmHg)	38,9±11,7	31,8±6	33,7±7,4	29,8±4,1	30,7±7,4	27,1±3,4	0,561

VE= ventrículo esquerdo; AP=Artéria pulmonar; Ao=Aórtico; AOEi=área do orifício efetivo indexada; SC=superfície corpórea; Pré= pré-operatório; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses= Pós-operatório de 6 meses; n= número de indivíduos; P int.= P valor da interação. Dados apresentados em média e desvio padrão. Valor de P do teste de interação do modelo linear misto.

Tabela 9. Comparações entre os grupos Convencional e Perceval em cada tempo, em relação as variáveis ecocardiográficas

Variáveis	Tempo	Diferenças Convencional - Perceval	IC 95% inferior	IC 95% superior	P valor
Gradiente transvalvar Aórtico médio	Pré	0,52	-8,38	9,43	0,9070
	1 mês	3,11	-5,8	12,02	0,4877
	6 meses	-0,11	-9,22	8,99	0,9803
AOE valvar aórtica indexada	Pré	-0,02	-0,16	0,13	0,8096
	1 mês	-0,11	-0,26	0,03	0,1196
	6 meses	-0,18	-0,32	-0,03	0,0188
Diâmetro AE	Pré	1,79	-2,26	5,83	0,3774
	1 mês	2,39	-1,65	6,44	0,239
	6 meses	4,85	0,75	8,95	0,0216
Volume AE	Pré	2,18	-5,28	9,64	0,5568
	1 mês	6,13	-1,33	13,59	0,1044
	6 meses	2,4	-5,15	9,94	0,5238
Diâmetro diastólico final VE	Pré	3,25	0,05	6,45	0,0467
	1 mês	2,22	-0,98	5,42	0,1701
	6 meses	2,38	-0,88	5,64	0,1497
Volume diastólico final VE	Pré	17,62	1,33	33,91	0,0346
	1 mês	8,86	-7,43	25,15	0,28
	6 meses	9,03	-7,56	25,63	0,28
FEVE	Pré	-4,45	-8,62	-0,29	0,0367
	1 mês	-1,25	-5,42	2,92	0,5484
	6 meses	-2,1	-6,33	2,13	0,3224
Septo	Pré	-0,65	-1,98	0,67	0,3257
	1 mês	-0,41	-1,74	0,92	0,5355
	6 meses	-0,88	-2,22	0,47	0,194
Parede lateral VE	Pré	-0,52	-1,7	0,67	0,3836
	1 mês	-0,52	-1,7	0,67	0,3836
	6 meses	-0,86	-2,05	0,34	0,1561
Relação septo/parede lateral VE	Pré	0,00	-0,07	0,06	0,9523
	1 mês	0,01	-0,05	0,08	0,7228
	6 meses	0,00	-0,07	0,07	0,9557
Massa do VE indexada	Pré	4,63	-20,12	29,38	0,7066
	1 mês	5,39	-19,36	30,14	0,6616
	6 meses	-1,82	-26,85	23,21	0,8838
Espessura relativa da parede	Pré	-0,05	-0,11	0	0,0674
	1 mês	-0,04	-0,1	0,02	0,1499
	6 meses	-0,07	-0,13	-0,01	0,0314
Pressão sistólica de artéria pulmonar	Pré	7,08	1,08	13,07	0,0216
	1 mês	3,98	-2,02	9,97	0,189
	6 meses	3,51	-2,6	9,62	0,2548

IC 95%=Intervalo de confiança de 95%; AOE=Área de orifício efetiva; AE=Átrio esquerdo; VE=Ventrículo esquerdo; FEVE= Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. O valor de P se refere à comparação múltipla entre os grupos, em cada momento

Tabela 10. Comparações dos efeitos médios dos grupos Convencional e Perceval no tempo em relação as variáveis ecocardiográficas

Variáveis	Comparações	Diferenças	IC 95% inferior	IC 95% superior	P valor
Gradiente transvalvar aórtico médio	1 mês - 6 meses	-0,34	-6,47	5,79	0,9118
	1 mês - Pré	-52,75	-58,80	-46,69	<0,001
	6 meses - Pré	-52,41	-58,54	-46,28	<0,001
AOE valvar aórtica indexada	1 mês - 6 meses	0,01	-0,07	0,09	0,8358
	1 mês - Pré	0,66	0,58	0,73	<0,001
	6 meses - Pré	0,65	0,57	0,73	<0,001
Diâmetro AE	1 mês - 6 meses	-0,23	-2,28	1,83	0,8242
	1 mês - Pré	-1,03	-3,05	0,99	0,3097
	6 meses - Pré	-0,80	-2,86	1,25	0,4340
Volume AE	1 mês - 6 meses	1,68	-1,63	4,99	0,3115
	1 mês - Pré	-2,61	-5,87	0,65	0,1135
	6 meses - Pré	-4,29	-7,60	-0,98	0,0123
Diâmetro diastólico final VE	1 mês - 6 meses	1,17	-0,75	3,09	0,2265
	1 mês - Pré	-0,85	-2,75	1,05	0,3719
	6 meses - Pré	-2,02	-3,94	-0,09	0,0402
FEVE	1 mês - 6 meses	-2,33	-4,52	-0,15	0,0372
	1 mês - Pré	-0,15	-2,31	2,01	0,8907
	6 meses - Pré	2,19	0,00	4,37	0,0502
Septo	1 mês - 6 meses	0,68	0,08	1,27	0,0273
	1 mês - Pré	-1,21	-1,80	-0,62	0,0002
	6 meses - Pré	-1,89	-2,48	-1,29	<0,001
Parede lateral VE	1 mês - 6 meses	0,65	0,03	1,26	0,0391
	1 mês - Pré	-1,00	-1,60	-0,40	0,0018
	6 meses - Pré	-1,65	-2,26	-1,03	<0,001
Relação septo/parede lateral VE	1 mês - 6 meses	0,01	-0,04	0,05	0,7842
	1 mês - Pré	-0,02	-0,07	0,02	0,3158
	6 meses - Pré	-0,03	-0,07	0,02	0,2083
Massa do VE indexada	1 mês - 6 meses	13,09	1,76	24,42	0,0246
	1 mês - Pré	-21,17	-32,34	-10,01	0,0004
	6 meses - Pré	-34,26	-45,60	-22,93	<0,001
Espessura relativa da parede	1 mês - 6 meses	0,02	-0,01	0,05	0,2199
	1 mês - Pré	-0,04	-0,07	-0,01	0,0124
	6 meses - Pré	-0,06	-0,09	-0,03	0,0004
Pressão sistólica de artéria pulmonar	1 mês - 6 meses	2,77	-0,90	6,43	0,1356
	1 mês - Pré	-3,63	-7,25	-0,01	0,0492
	6 meses - Pré	-6,40	-10,07	-2,73	0,0011

IC 95%=Intervalo de confiança de 95%; AOE=Área de orifício efetiva; AE=Átrio esquerdo; VE=Ventrículo esquerdo; FEVE= Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Pré=pré-operatório; 1 mês= 1 mês de pós-operatório; 6 meses= 6 meses de pós-operatório O valor de P se refere à comparação dos efeitos médios dos grupos no tempo.

5.2 Análise dos achados nos exames laboratoriais, nos períodos pré-operatório e pós-operatório de 24 horas e 1 mês segundo os grupos

Na concentração plasmática de MP mistas (MP endoteliais e/ou mistas) (MP CD31+ CD42b-), houve modificação significativa no tempo, desta maneira evidenciou-se aumento significativo no período pós-operatório de 24 horas e diminuição no pós-operatório de 3 meses (Tabela 13). Não houve interação estatisticamente significativa entre os grupos ($P=0,74$) (Tabela 11), deste modo o comportamento foi similar em ambos os grupos ao longo do tempo. A concentração plasmática foi menor no grupo Convencional no momento pré-operatório e pós-operatório de 24 horas e 3 meses, sem diferença estatística significativa $P=0,67$, $P=0,22$ e $P= 0,38$ respectivamente (Tabela 12, Figura 31).

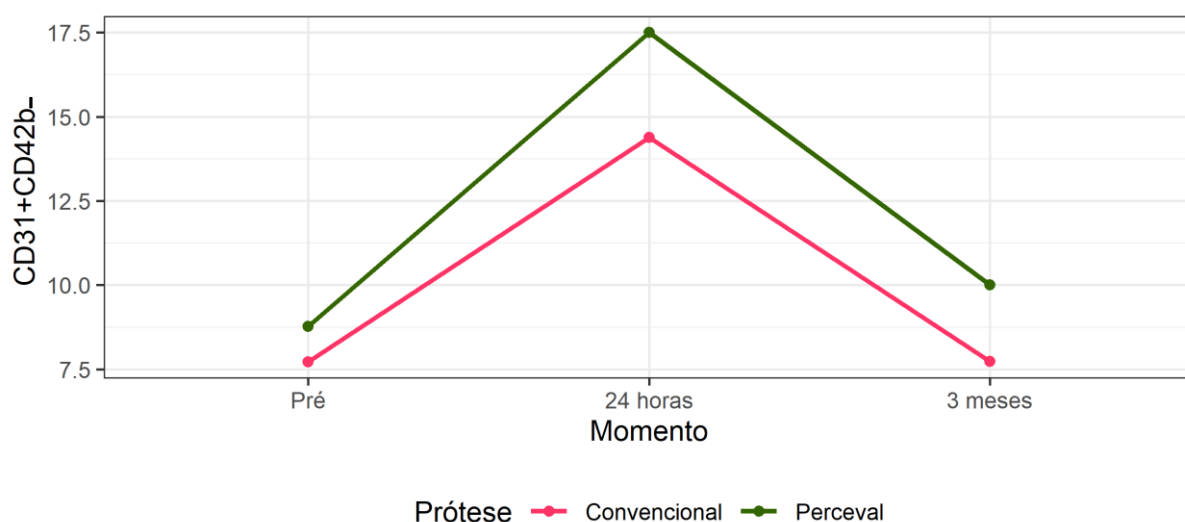


Figura 31. Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação as Micropartículas CD31+ CD42b- (Micropartículas mistas). Pré=pré-operatório; 24 horas=pós-operatório de 24 horas; 3 meses=pós-operatório de 3 meses.

Na concentração plasmática de MPe (MP CD31+ CD42b- CD144+), houve aumento importante no pós-operatório de 24 horas $P < 0,001$, quando comparado aos valores basais, e posterior diminuição no pós-operatório de 3 meses $P = 0,57$, com valores similares aos do momento pré-operatório (Tabela 13). A média de concentração foi significativamente menor no grupo Convencional $-3,29$; IC 95% $(-5,60, -0,98)$; $P = 0,006$ (Tabela 12), sem interação significativa entre os grupos Perceval e Convencional ao longo do tempo $P = 0,11$, os grupos se comportaram de maneira similar ao longo do tempo (Tabela 11, Figura 32).

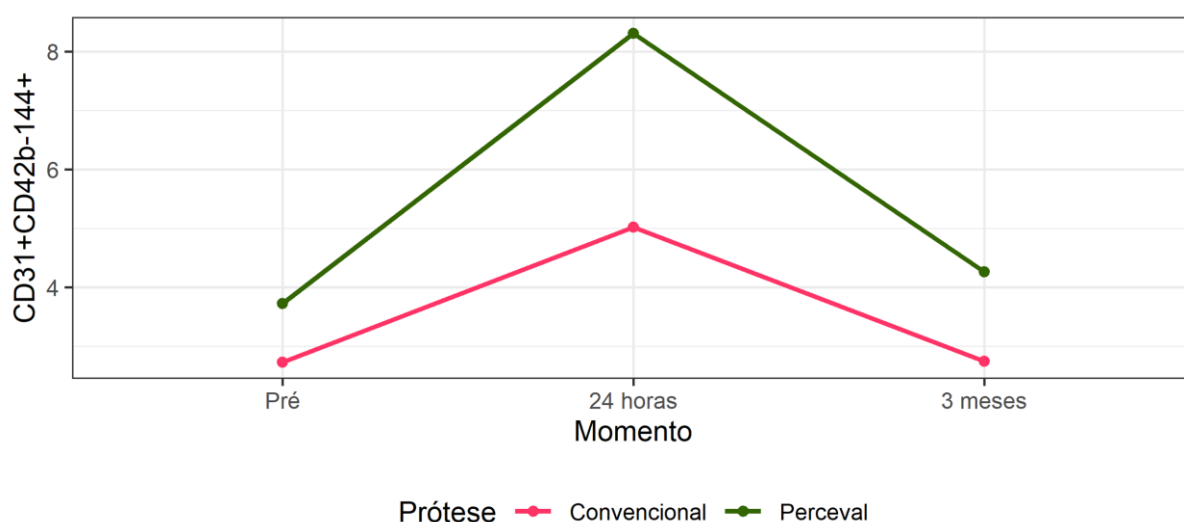


Figura 32. Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação as Micropartículas CD31+ CD42b- CD144+ (Micropartículas endoteliais). Pré=pré-operatório; 24 horas=pós-operatório de 24 horas; 3 meses=pós-operatório de 3 meses.

A IL- 6 caracterizou-se por elevação importante no pós-operatório de 24 horas $P < 0,001$ e diminuição no pós-operatório de 3 meses $P = 0,99$ (Tabela 13), a concentração plasmática de IL- 6 foi significativamente maior no grupo Convencional no período pós-operatório de 24 horas $75,11$; IC 95% $(12,23, 138,11)$; $P = 0,02$ (Tabela 12), sem interação significativa entre os grupos no comportamento ao longo do tempo $P = 0,21$. (Tabela 11, Figura 33)

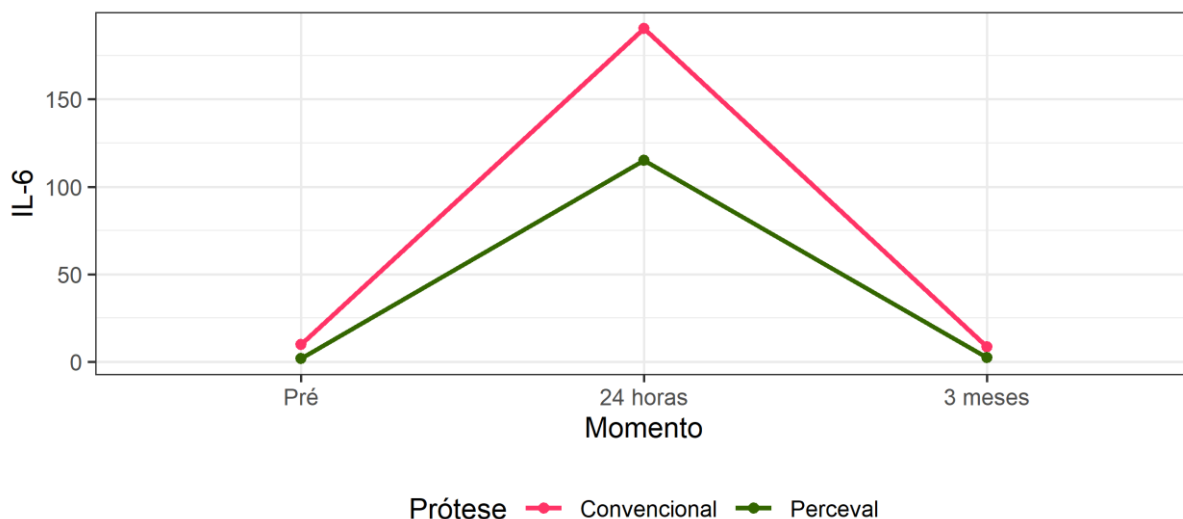


Figura 33. Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Interleucina 6. Pré=pré-operatório; 24 horas=pós-operatório de 24 horas; 3 meses=pós-operatório de 3 meses.

Em relação a IL- 8 foi observada interação estatisticamente significativa ao longo do tempo entre os grupos ($P=0,0006$), com aumento importante no pós-operatório de 24 horas e diminuição no pós-operatório de 3 meses, no entanto aumento maior no grupo Convencional (Tabela 11), assim quando comparadas as concentrações plasmáticas entre os grupos no pós-operatório de 24 horas houve diferença significativa, com maiores níveis no grupo Convencional 22,30; IC 95% (9,53,35,08); $P=0,0009$, (Tabela 12, Figura 34)

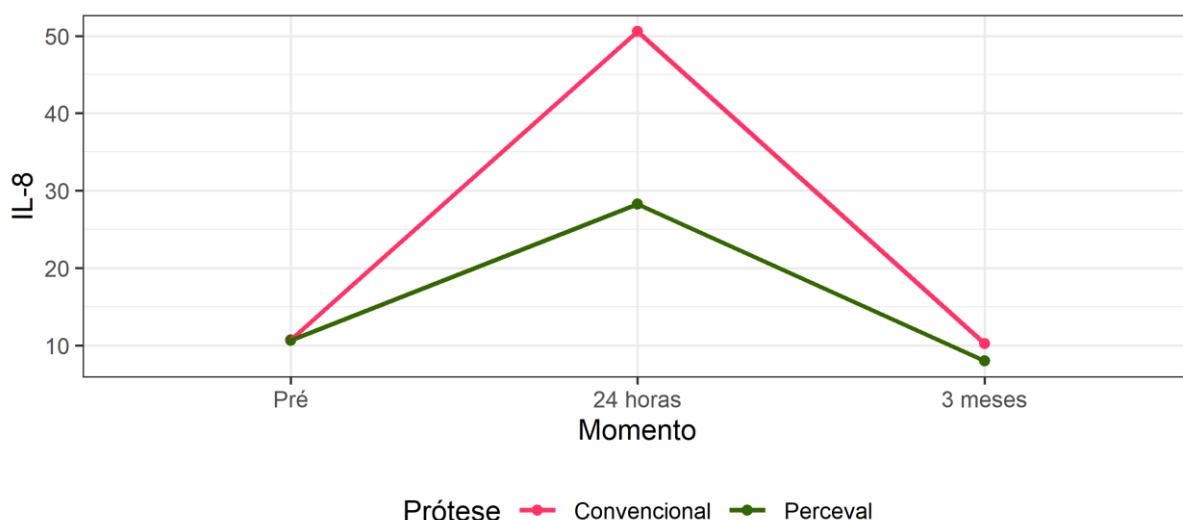


Figura 34. Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Interleucina 8. Pré=pré-operatório; 24 horas=pós-operatório de 24 horas; 3 meses=pós-operatório de 3 meses.

A PCT mostrou elevação significativa no pós-operatório de 24 horas $P < 0,001$, e posterior diminuição no pós-operatório de 3 meses (Tabela 13), com interação significativa entre os grupos $P = 0,04$ ao longo do tempo, no grupo Convencional houve maior aumento quando comparado ao grupo Perceval (Tabela 11). As médias de concentração plasmática mais elevada no grupo Convencional no pós-operatório de 24 horas 159,74; IC 95% (-24,11,343,60); $P = 0,08$, ainda quando apresentava menores níveis no pré-operatório, (Tabela 12, Figura 35).

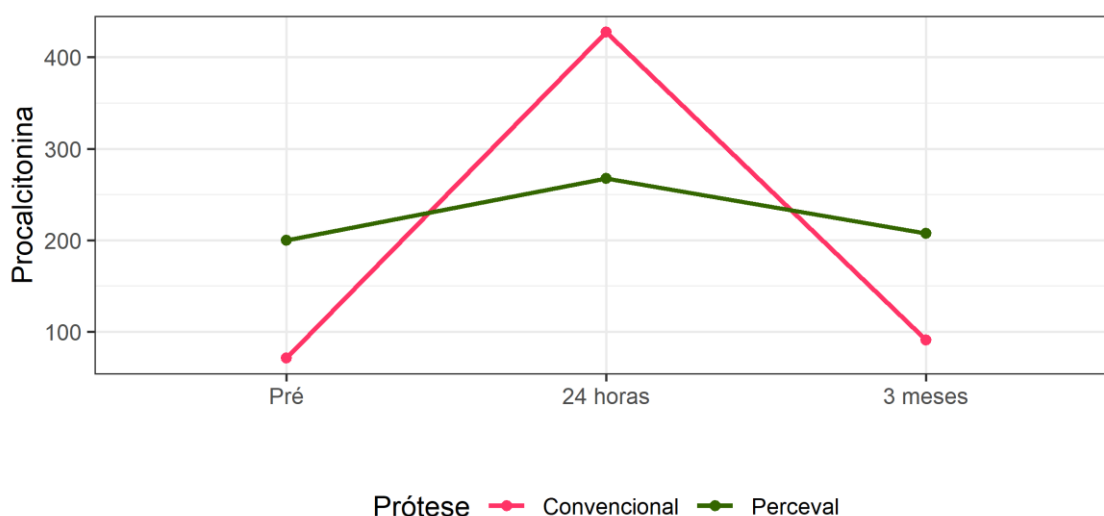


Figura 35. Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Procalcitonina. Pré=pré-operatório; 24 horas=pós-operatório de 24 horas; 3 meses=pós-operatório de 3 meses.

A concentração plasmática de leucócitos teve elevação importante no período pós-operatório de 24 horas $P < 0,001$) e posterior diminuição no pós-operatório de 3 meses (Tabela 13), não houve interação estatisticamente significativa $P = 0,06$ (tabela 11), a concentração plasmática foi menor no grupo Convencional no pós-operatório de 24 horas -3001,97; IC 95% (-5773,51, -230,43); $P = 0,03$, (Tabela 12, Figura 36)

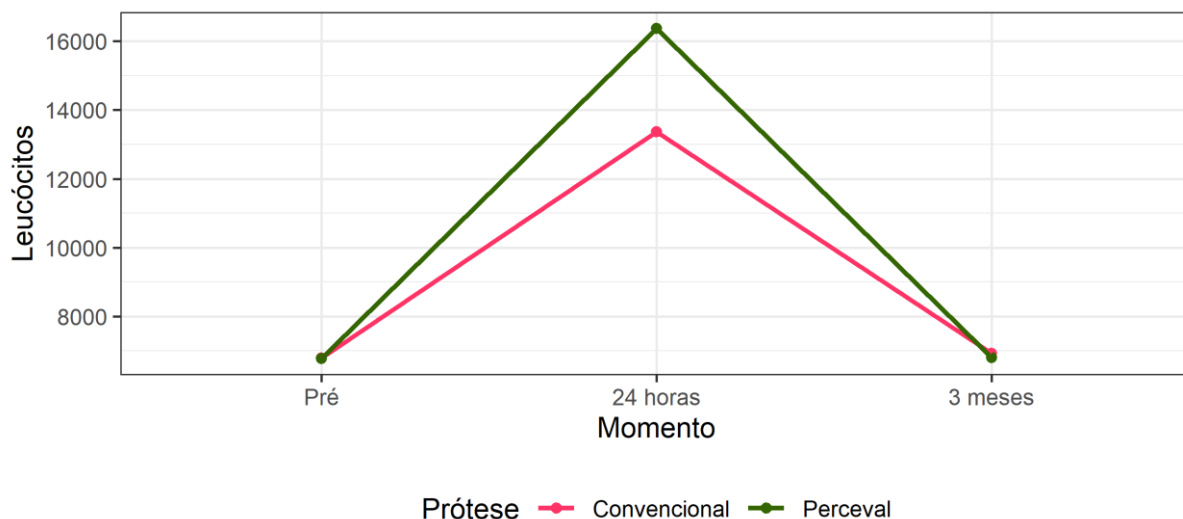


Figura 36. Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação aos Leucócitos. Pré=pré-operatório; 24 horas=pós-operatório de 24 horas; 3 meses=pós-operatório de 3 meses.

A PCR apresentou elevação importante no pós-operatório de 24 horas ($P < 0,001$) e posterior diminuição no pós-operatório de 3 meses, comportamento similar em ambos os grupos ao longo do tempo, sem interação significativa, $P = 0,86$ (Tabela 11). Também não houve diferenças entre os grupos Convencional e Perceval nos níveis de PCR no pós-operatório de 24 horas e 3 meses $P = 0,52$ e $P = 0,95$ respectivamente (Tabela 12, Figura 37)

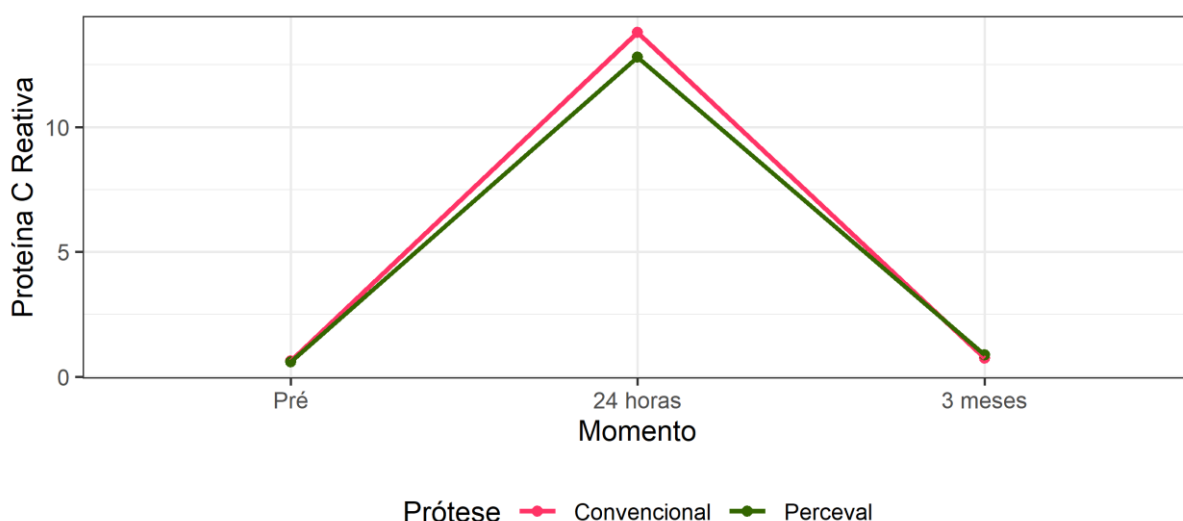


Figura 37. Gráfico de interação entre o grupo Convencional e Perceval em relação a Proteína C Reativa. Pré=pré-operatório; 24 horas=pós-operatório de 24 horas; 3 meses=pós-operatório de 3 meses.

Tabela 11. Variáveis Laboratoriais nos grupos Convencional e Perceval nos períodos pré-operatório, pós-operatório 24 horas e 3 meses.

Variáveis	Convencional Pré n=12	Perceval Pré n=12	Convencional 24 horas n=12	Perceval 24 horas n=12	Convencional 3 meses n=12	Perceval 6 meses n=11	P int.
MP CD31+ CD42b- (%)	7,7±4	8,8±5,1	14,4±9,1	17,5±6,8	7,7±3,9	10±5,5	0,742
MP CD31+ CD42b-144+ (%)	2,7±1,9	3,7±2,4	5±2,8	8,3±4	2,7±2	4,3±2,7	0,112
Interleucina 6 pg/dL	9,8±15	1,9±2,5	190,3±162,5	115,2±88,2	8,6±9,1	2,5±2,4	0,212
Interleucina 8 pg/dL	10,8±13,1	10,7±4,9	50,6±32,2	28,3±9,6	10,3±10,1	8±2,8	0,006
Procalcitonina pg/dL	71,4±43,6	200±145,9	427,4±393,2	267,6±281,3	91±68,3	207,6±171,5	0,043
Leucócitos/mm ³	6786,4±2116,4	6773,3±2043,6	13366,4±5183	16368,3±4563,7	6920,9±2147,9	6794,5±1304,6	0,062
Proteína C reativa mg/L	0,6±0,5	0,6±0,2	13,2±6,3	12,8±6,5	0,8±0,4	0,9±0,4	0,963

Pré= pré-operatório; 24 horas=24 horas de pós-operatório; 3 meses= 3 meses de pós-operatório, n= número de indivíduos; P int.= P valor da interação.

Dados apresentados em média e desvio padrão.

Valor de P do teste de interação do modelo linear misto

Tabela 12. Comparações entre os grupos Convencional e Perceval em cada tempo, em relação as variáveis laboratoriais.

Variáveis	Tempo	Diferenças Convencional - Perceval	IC 95% inferior	IC 95% superior	P valor
MP CD31+ CD42b-	Pré	13,03	-6,09	3,98	0,6746
	24 horas	-3,12	-8,15	1,92	0,2188
	3 meses	-2,25	-7,36	2,87	0,3809
MP CD31+ CD42b- 144+	Pré	-1	-3,3	1,31	0,3875
	24 horas	-3,29	-5,60	-0,98	0,0063
	3 meses	-1,62	-3,95	0,72	0,1706
IL - 6	Pré	7,96	-54,98	70,9	0,8012
	24 horas	75,17	12,23	138,11	0,02
	3 meses	6,13	-58,25	70,51	0,8496
IL - 8	Pré	0,09	-12,69	12,86	0,9892
	24 horas	22,3	9,53	35,08	0,0009
	3 meses	2,28	-10,73	15,3	0,7264
Procalcitonina	Pré	-128,64	-312,49	55,22	0,1669
	24 horas	159,74	-24,11	343,6	0,0874
	3 meses	-116,4	-304,47	71,66	0,2206
leucócitos	Pré	13,03	-2758,51	2784,57	0,9925
	24 horas	-3001,97	-5773,51	-230,43	0,0344
	3 meses	-295,72	-3107,2	2515,75	0,8331
PCR	Pré	0,05	-3,08	3,17	0,9765
	24 horas	0,99	-2,14	4,12	0,5292
	3 meses	-0,11	-3,31	3,09	0,947

IC=Intervalo de confiança; MP=Micropartículas; IL=Interleucina; PCR=Proteína C reativa. Pré= pré-operatório; 24 horas=24 horas de pós-operatório; 3 meses= 3 meses de pós-operatório; IL-6=Interleucina 6; IL-8= interleucina 8; PCR= Proteína C reativa. O valor de P se refere à comparação múltipla entre os grupos, em cada momento

Tabela 13. Comparações dos efeitos médios dos Grupos Convencional e Perceval no Tempo em relação a variáveis laboratoriais

Variáveis	Comparações	Diferenças	IC 95% inferior	IC 95% superior	P valor
MP CD31+ CD42b-	24 horas - 3 meses	7,09	4,34	9,83	<0,001
	24 horas - Pré	7,69	4,99	10,40	<0,001
	3 meses - Pré	0,61	-2,14	3,35	0,6585
MP CD31+ CD42b- 144+	24 horas - 3 meses	3,11	1,95	4,27	<0,001
	24 horas - Pré	3,44	2,29	4,58	<0,001
	3 meses - Pré	0,33	-0,83	1,49	0,5722
IL-6	24 horas - 3 meses	147,19	101,73	192,64	<0,001
	24 horas - Pré	146,92	101,96	191,87	<0,001
	3 meses - Pré	-0,27	-45,73	45,19	0,9905
IL-8	24 horas - 3 meses	30,27	22,50	38,05	<0,001
	24 horas - Pré	28,69	21,02	36,36	<0,001
	3 meses - Pré	-1,58	-9,35	6,19	0,6839
Procalcitonina	24 horas - 3 meses	198,26	65,94	330,59	0,0043
	24 horas - Pré	211,75	80,89	342,61	0,0022
	3 meses - Pré	13,49	-118,84	145,81	0,8380
Leucócitos	24 horas - 3 meses	7798,58	6363,65	9233,50	<0,001
	24 horas - Pré	8087,50	6673,11	9501,89	<0,001
	3 meses - Pré	288,92	-1,146,00	1723,85	0,6864
PCR	24 horas - 3 meses	12,49	10,26	14,72	<0,001
	24 horas - Pré	12,66	10,46	14,87	<0,001
	3 meses - Pré	0,18	-2,05	2,40	0,8743

IC=Intervalo de confiança; MP=Micropartículas; IL=Interleucina; PCR=Proteína C reativa; Pré=pré-operatório; 24 horas= 24 horas de pós-operatório; 3 meses=3 meses de pós-operatório O valor de P se refere à comparação dos efeitos médios dos grupos Convencional e Perceval no tempo

5.3. Avaliação dos Custos e Desfechos Clínicos no Pós-operatório Imediato

O gasto com material cirúrgico e de CEC foi o mesmo para todos os pacientes (2311,2 reais), assim como os gastos com perfusionista (60,0 reais). Outros gastos, segundo o tipo de prótese, estão descritos na Tabela 14.

Tabela 14. Comparação dos Custos da Cirurgia e Internação hospitalar nos grupos Convencional e Perceval.

Variáveis	Grupo Convencional n=12	Grupo Perceval n=12	P Valor
Custo Anestesia (R\$)	1211,2 ± 34,6	1208,1 ± 22,9	0,804
Honorários médicos/equipe cirúrgica (R\$)	2422,4 ± 69,3	2416,3 ± 45,9	0,804
Custo total da cirurgia (R\$)	6004,8 ± 103,9	5995,6 ± 68,8	0,804
Tempo de internação na UTI (dias)	2,9 ± 1,3	2,8 ± 1,0	1
Valor Total UTI (R\$)	1483,5 ± 667,0	1441,1 ± 523,8	1
Tempo de internação na enfermaria (dias)	7,0 ± 2,9	5,0 ± 2,0	0,017
Valor Total enfermaria (R\$)	2989,7 ± 198,3	2785,5 ± 176,0	0,006
Tempo Total Internação (dias)	9,9 ± 3,2	7,8 ± 2,3	0,07
Valor total (R\$)	10478,0 ± 805,6	10222,2 ± 598,4	0,312

R\$=Reais; UTI=Unidade de terapia intensiva; n=número de indivíduos. Dados apresentados em média e desvio padrão. Teste

Os custos hospitalares no grupo Convencional são ligeiramente superiores aos do grupo Perceval, (excluindo custos das próteses valvares), O principal fator que influenciou na diferença foi a valor total na enfermaria. estatisticamente maior para o grupo Convencional ocasionado por maior tempo na enfermaria. (Tabela 14).

O impacto econômico é afetado pelos custos do dispositivo (prótese valvar) que não foram considerados neste estudo, o que compensaria a diferença dos custos em relação ao tempo de internação hospitalar.

O tempo de internação hospitalar total foi de 8,5 [8,0;12,2] dias vs 7,0 [6,8;8,2] dias P=0,08 nos grupos Convencional e Perceval respectivamente, com maior tempo de internação total no grupo Convencional, no entanto sem significância estatística. Não houve mortalidade durante a internação hospitalar relacionada ao procedimento cirúrgico da troca valvar aórtica em nenhum dos grupos. No seguimento de até 6 meses após alta hospitalar, apresentou-se 1 óbito no grupo Perceval (8,3%) por Endocardite Bacteriana com 3 meses de pós-operatório, e nenhum no grupo Convencional (0%) P=1,000.

A presença de SIRS foi igual entre os grupos, e para o número de critérios SIRS, observamos maior frequência no grupo Convencional quando comparado ao grupo Perceval, no entanto sem significância estatística, com 3-4 critérios em 8(66,7%) vs 6(50,0%) P=0,68.

Utilizando-se como desfecho o número de critérios SIRS binário (2 critérios e 3-4 critérios), no modelo regressão múltiplo para avaliar o efeito da prótese, embora a razão de chance de 0,5 mostre que a chance de desenvolver SIRS com 3-4 critérios é 50% menor no grupo Perceval comparado ao grupo Convencional, o valor de $P=0,410$ não foi significativo (Tabela 15).

Tabela 15. Comparação entre número de Critérios de SIRS categorizado e tipo de prótese

Variáveis	Razão de Chances	2.5 %	97.5 %	P valor
(Intercept)	-			
Prótese (Perceval vs Convencional)	0,5	0,09	2,56	0,410

Nenhum paciente da amostra apresentou complicações maiores tais como insuficiência renal aguda, necessidade de hemodiálise, choque, acidente vascular cerebral ou déficit neurológico, sangramento maior, necessidade de transfusão de hemoderivados, presença de bloqueio atrioventricular e/ou necessidade de marcapasso definitivo no pós-operatório imediato.

A DPP foi evidenciada em 6 (50%) pacientes do grupo Convencional e em 2 (16,7%) pacientes do grupo Perceval, $P=0,19$, houve maior ocorrência de DPP no grupo Convencional, sem significância estatística. Não houve DPP grave em nenhum dos grupos.

Por outro lado, apresentou-se refluxo paraprotético somente no grupo Perceval 2 (16,7%) pacientes $P=0,48$. Em ambos os pacientes foi refluxo paraprotético de grau discreto.

Os pacientes do grupo Convencional permaneceram mais tempo internados na enfermaria 6,0 [5,8;7,5] dias vs 4,0 [4,0;5,0] dias $P=0,06$ quando comparado ao grupo Perceval, diferença próxima da significância estatística.

Embora a frequência de complicações durante a internação hospitalar tenha sido similar em ambos os grupos, explicado pela presença de SIRS, no grupo Convencional houve maiores taxas de FAARV 5 (41,7%) vs 3 (25%) $P=0,67$, pneumonia 1 (8,3%) vs 0 (0,0%) $P=1,000$, doença diarreica aguda 1 (8,3%) vs 0 (0,0%) $P=1,000$ e crise hipertensiva com diferença estatisticamente significativa 7 (58,3%) vs 0 (0,0%) $P=0,005$, nos grupos Convencional e Perceval respectivamente.

Em relação a plaquetopenia, apresentou-se com frequência levemente maior no grupo Perceval quando comparado ao grupo Convencional, 3 (25%) vs 2 (16,7%),

no entanto sem diferença estatística significativa $P=1,000$. Nenhum dos pacientes precisou de transfusões de hemoderivados durante a internação hospitalar após o procedimento cirúrgico.

Em ambos os grupos houve aumento da AOEi valvar aórtica e diminuição do gradiente transvalvar aórtico médio quando comparados com os valores basais (Tabela 9, Tabela 10).

Em relação a classe Funcional NYHA, comparando o pré-operatório com o pós-operatório imediato houve melhora da classe funcional em ambos os grupos. Ao momento da alta hospitalar 83,3% estavam na CF I e 16,7% na CF II no grupo Convencional e 91,7% na CF I e 8,3% na CF II no grupo Perceval, sem diferença significativa $P=1,000$.

Quando avaliado o Ritmo cardíaco, 91% estavam em ritmo sinusal e 8,3% em ritmo FA ao momento da alta hospitalar no grupo Convencional, e no grupo Perceval 100% em ritmo sinusal, $P=1,000$. Na Tabela 16 a comparação dos desfechos no pós-operatório imediato segundo os grupos.

Tabela 16. Comparações dos desfechos no pós-operatório imediato dos grupos Convencional e Perceval

Variáveis	Grupo Convencional n=12	Grupo Perceval n=12	P valor
Mortalidade Hospitalar	0	0	-
Tempo de internação total(dias)	8,5[8,0;12,2]	7[6,8;8,2]	0,082
Tempo de internação na UTI(dias)	2,5[2,0;3,0]	2,5[2,0;3,2]	0,864
Tempo de internação na enfermaria	6,0[5,8;7,5]	4,0[4,0;5,0]	0,06
Débito pelo dreno	415,0[306,2;550,0]	362,5[325,0;431,2]	0,651
Tempo de ventilação mecânica (horas)	10,0[7,8;13,0]	9,5[6,0;12,0]	0,45
Ventilação mecânica >12 horas	3(25%)	2(16,7%)	1
Ventilação mecânica >24 horas	1(8,3%)	0	1
Complicações no POI	12(100%)	12(100%)	-
SIRS	11(91,7%)	11(91,7%)	1
SIRS (3-4 critérios)	8(66,7%)	6(50,0%)	0,68
FAARV no POI	5(41,7%)	3(25%)	0,66
Pneumonia no POI	1(8,3%)	0	1
Plaquetopenia no POI	2(16,7%)	3(25%)	1
Crise Hipertensiva	7(58,3%)	0	0,005
Doença Diarreica Aguda no POI	1(8,3%)	0	1
Refluxo paraprotético discreto	0	2(16,7%)	0,478
DPP	6(50,0%)	2(16,7%)	0,193
Grau de DPP			
discreta	2(16,66%)	1(8,33%)	1
moderada	4(33,33%)	1(8,33%)	
Classe Funcional NYHA ao momento da alta hospitalar			
1	10(83,3%)	11(91,7%)	1
2	2(16,7%)	1(8,3%)	
Ritmo ao momento da alta hospitalar			
Sinusal	11(91,7%)	12(100%)	1
FA	1(8,3%)	0	

UTI= Unidade de terapia intensiva; POI=pós-operatório imediato; SIRS=*Systemic inflammatory response syndrome*; FAARV= Fibrilação atrial de alta resposta ventricular; DPP=desproporção prótese-paciente; NYHA=*New York Heart Association*; FA=Fibrilação atrial; n=número de indivíduos.

Dados apresentados em mediana e intervalo interquartil [$1^{\circ}, 3^{\circ}$] nas variáveis quantitativas e em número absoluto e porcentagem nas variáveis categóricas.

Teste Man-Whitney nas variáveis contínuas e Teste de Fisher nas variáveis categóricas.

5.4. Classe Funcional NYHA e Ritmo no seguimento pós-operatório de até 6 meses

Em relação a Classe Funcional NYHA, mostra-se a melhora da classe funcional no período pós-operatório em relação ao momento pré-operatório. A maioria dos pacientes 58,3% estavam na Classe funcional II antes da cirurgia, ao momento da alta hospitalar, com 1 mês de pós-operatório e 6 meses de pós-operatório a maioria estava na Classe Funcional I em 83,3%, 91,7% e 100% respectivamente, no grupo Convencional. (Figura 38)

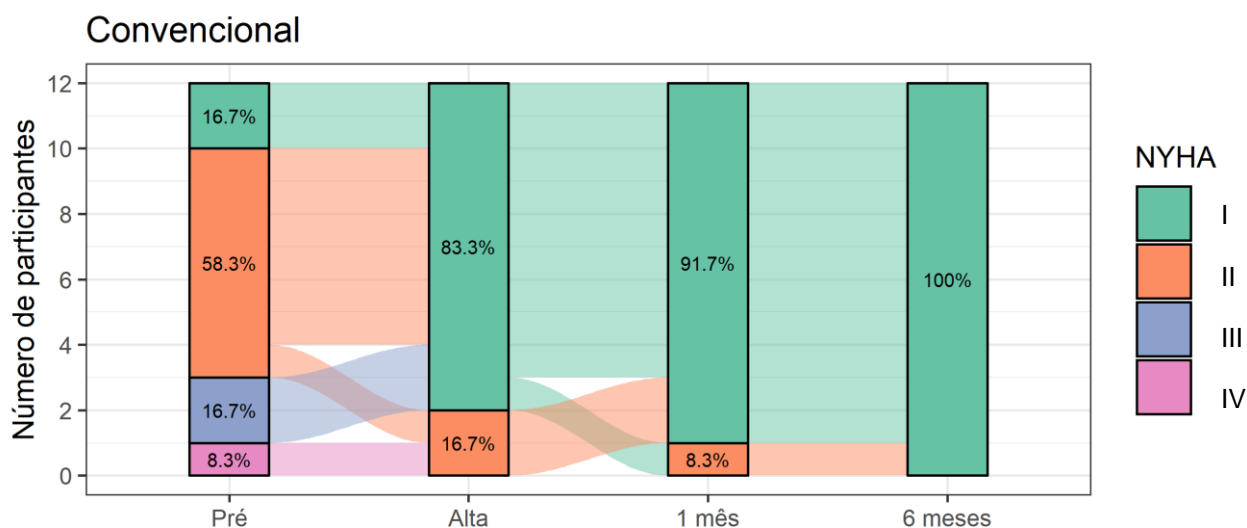


Figura 38. Gráfico Aluvial da Classe Funcional NYHA no tempo para o grupo Convencional. Pré=pré-operatório; Alta= ao momento da alta hospitalar; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses. Nas barras as proporções das categorias da Classe funcional NYHA em cada momento, no eixo o número de pacientes.

No grupo Perceval, também houve melhora da Classe Funcional NYHA, com 66,7% e 25% nas Classes Funcionais II e III respectivamente, evoluindo para a Classe Funcional NYHA I em 91,7%, 100% e 90,9% dos pacientes ao momento da alta hospitalar, com 1 mês e 6 meses de pós-operatório respectivamente. (Figura 39)

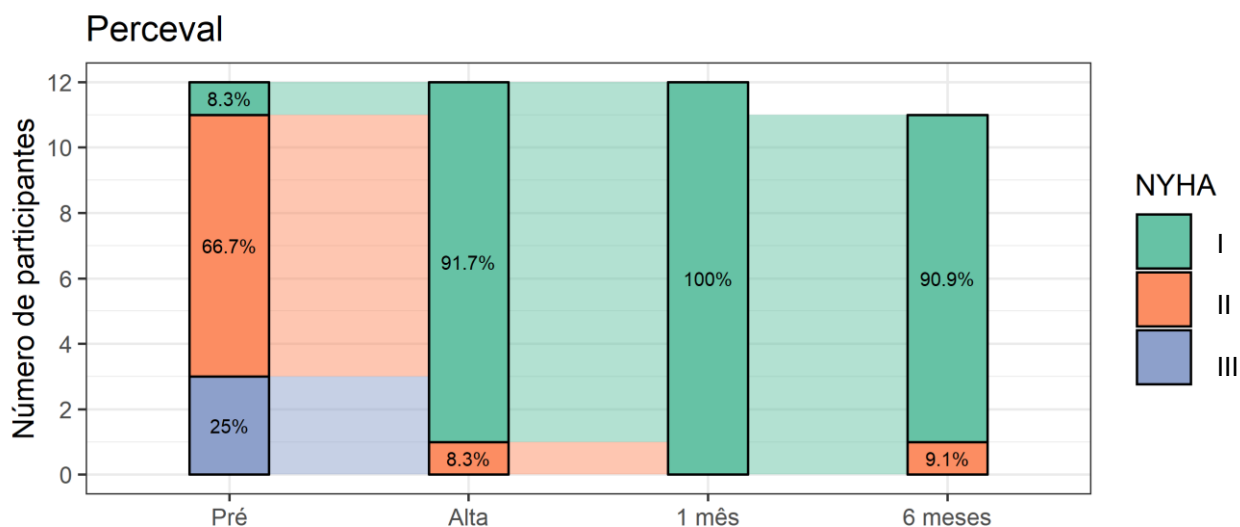


Figura 39. Gráfico Aluvial da Classe Funcional NYHA no tempo para o grupo Perceval. Pré=pré-operatório; Alta= ao momento da alta hospitalar; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses. Nas barras as proporções das categorias da Classe funcional NYHA em cada momento, no eixo o número de pacientes.

Mesmo que, 8,3% dos pacientes do grupo Convencional tiveram alta hospitalar com FA, no controle pós-operatório de 1 mês e 6 meses evidenciou-se ritmo sinusal em 100% dos pacientes neste grupo. 5 (41,7%) dos pacientes do grupo Convencional tiveram alta fazendo uso de antiarrítmico por via oral, mantendo medicação no seguimento pós-operatório de 6 meses. (Figura 40)

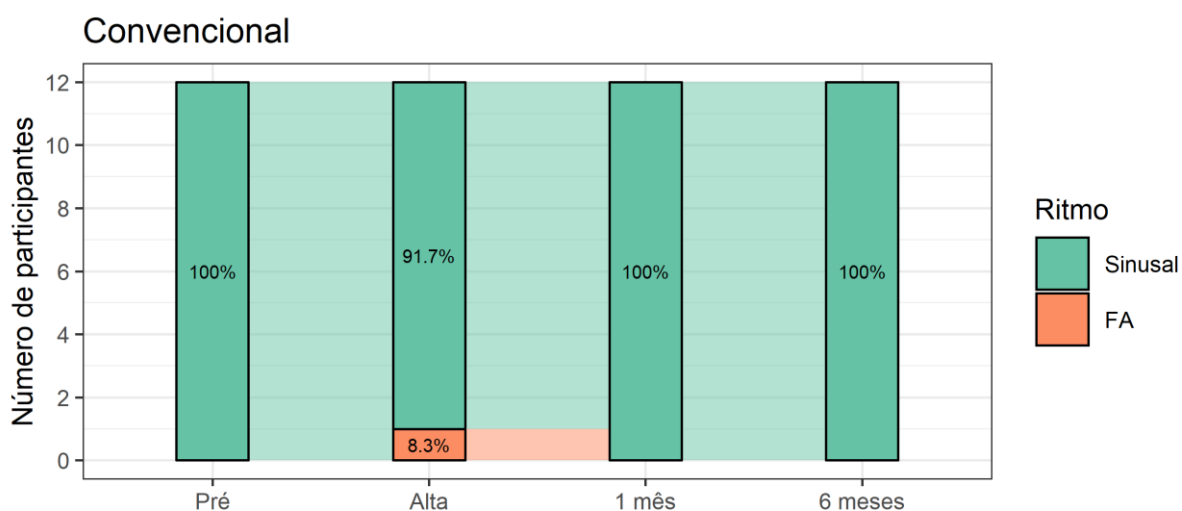


Figura 40. Gráfico Aluvial do Ritmo no tempo para o grupo Convencional. Pré=pré-operatório; Alta= ao momento da alta hospitalar; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses; FA=Fibrilação atrial. Nas barras as proporções das categorias do Ritmo em cada momento, no eixo o número de pacientes.

Todos os pacientes do grupo Perceval tiveram alta hospitalar com ritmo sinusal, mantendo ritmo sinusal no controle pós-operatório de 1 mês e 6 meses. 2 (16,7%) dos pacientes do grupo Perceval tiveram alta fazendo uso de antiarrítmico por via oral, mantendo medicação no seguimento pós-operatório de 6 meses. (Figura 41)

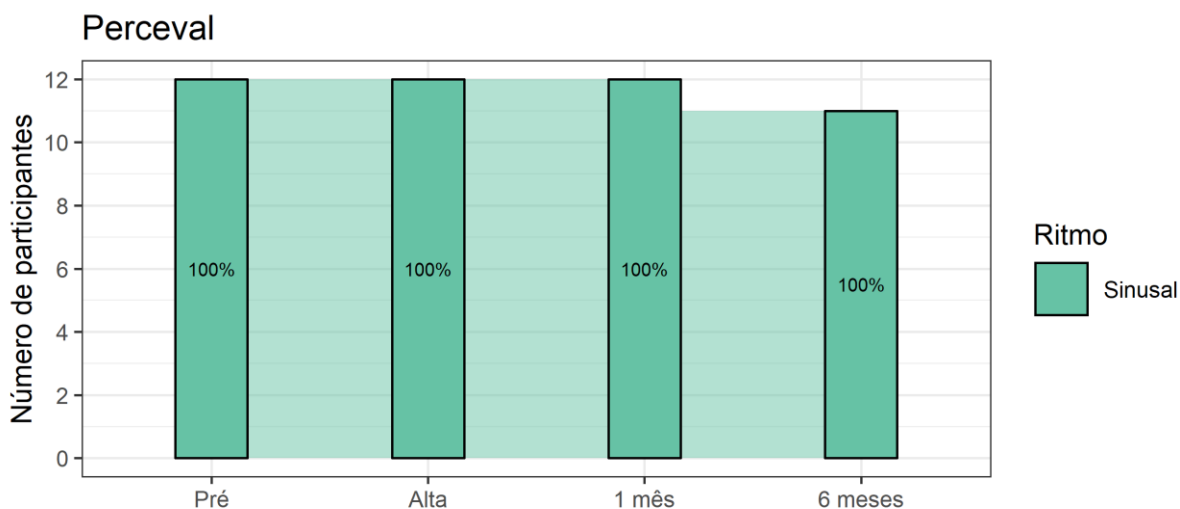


Figura 41. Gráfico Aluvial do Ritmo no tempo para o grupo Perceval. Pré=pré-operatório; Alta= ao momento da alta hospitalar; 1 mês=pós-operatório de 1 mês; 6 meses=pós-operatório de 6 meses; FA=Fibrilação atrial. Nas barras as proporções das categorias do Ritmo em cada momento, no eixo o número de pacientes.

6 DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Estudos relatam elevada incidência de SIRS no pós-operatório imediato de substituição valvar cirúrgica, tendo relação direta com o trauma cirúrgico e o uso de CEC (117,119,123), em nosso estudo houve uma alta incidência de SIRS em 91,66%, com frequência de 3-4 critérios em 58,33 % da amostra.

Com efeito, nosso estudo mostrou diferenças significativas entre o grupo Convencional e Perceval em relação aos tempos cirúrgico total, tempos de CEC e anoxia, sendo significativamente menores no grupo Perceval ($P < 0,001$, $P = 0,001$, $P < 0,001$ respectivamente) quando comparados ao grupo Convencional, isto não se refletiu em menor incidência de SIRS. No grupo Convencional, observamos maior frequência de critérios de SIRS (3-4 critérios) em 66,3% vs 50% no grupo Perceval, no entanto sem diferença significativa $P = 0,70$. Embora a razão de chance de 0,5 mostre 50% menor chance de desenvolver SIRS com 3-4 critérios no grupo Perceval, não foi estatisticamente significativo.

Quando avaliada a concentração plasmática de MPe CD31+ CD42b- 144+ observamos um aumento significativo após 24 horas do procedimento cirúrgico $P < 0,0001$, em relação aos valores pré-operatórios, coincidindo com o desenvolvimento de SIRS neste período, sugerindo associação com a resposta inflamatória.

Não obstante, dados observados no estudo de Jansen (14) em 50 pacientes submetidos a TAVI, onde evidenciaram níveis de MPe mais altos no subgrupo que desenvolveu SIRS, com pico 6 horas após o procedimento. Em nosso estudo a concentração plasmática de MPe no pós-operatório de 24 horas foi significativamente maior no grupo Perceval $P = 0,006$, sendo que o grupo Convencional apresentou maior frequência de critérios para SIRS, medidas em tempos mais precoces após o procedimento cirúrgico poderia mostrar resultados diferentes.

Em relação ao efeito do tratamento da estenose aórtica no seguimento a médio prazo, estudo prospectivo em 56 pacientes com estenose valvar aórtica importante sintomáticos submetidos a TAVI, com determinação de MPe e plaquetárias por citometria de fluxo, no seguimento pós-operatório de 3 meses houve diminuição dos níveis de MP em comparação ao pré-operatório, o tratamento da estenose valvar aórtica pelo TAVI foi associada à melhora da função e integridade endotelial, indicando efeitos benéficos do TAVI na função arterial sistêmica (15).

Por outro lado, em nosso estudo, na avaliação dos níveis de MPE (MP CD31+ CD42b- 144+), no pós-operatório de 3 meses, evidenciamos diminuição significativa em relação ao pós-operatório de 24 horas $P < 0,001$, no entanto sem diferença estatística significativa entre os tempos pós-operatório de 3 meses e pré-operatório $P = 0,57$, os níveis retornaram aos valores basais.

Em relação aos níveis de IL-6, estudo na Espanha avaliando a resposta inflamatória em pacientes submetidos a substituição valvar aórtica cirúrgica com prótese convencional vs próteses sem suturas, observaram tempos de pinçamento aórtico e de CEC menores no grupo da prótese sem sutura associados à níveis pós-operatórios significativamente mais baixos de IL-6 (92). Dados compatíveis com a nossa experiência onde foi observado tempo de pinçamento aórtico e de CEC menores no grupo Perceval com diferença estatisticamente significativa com menores níveis de IL-6 e IL-8 no grupo Perceval, na nossa experiência houve interação significativa no comportamento ao longo do tempo entre os grupos Convencional e Perceval em relação a IL-8 $P = 0,006$, ainda que a IL-6 a interação não foi significativa ao longo do tempo, quando analisado o tempo pós-operatório de 24 horas a concentração plasmática de IL-6 foi significativamente maior no grupo Convencional $P = 0,02$.

Maiores níveis de Interleucinas no pós-operatório de 24 horas no Grupo convencional, podem estar correlacionados com SIRS, compatíveis com a maior frequência de critérios para SIRS no grupo Convencional. No estudo de Jansen, o pico de elevação de interleucinas foi no período de 24 horas (14).

Dados apoiados por Goetzenich A, et al (115), em estudo observacional prospectivo com 25 pacientes comparando o TAVI por via transapical vs o tratamento cirúrgico com bioprótese Convencional, evidenciou aumento de Interleucinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8 e IL-10) após o procedimento em ambos os grupos. Com aumento maior no grupo de cirurgia Convencional, o procedimento transcáteter transapical mostrou significante redução, mas não eliminação da resposta inflamatória, refletindo a natureza menos invasiva deste procedimento.

Estudos em pacientes com estenose valvar aórtica submetidos troca valvar aórtica com cirurgia Convencional, TAVI por via Transapical e Transfemoral, evidenciaram resposta inflamatória em todos os grupos, com maiores níveis de leucócitos plasmáticos, PCR, IL-6 e IL-8 nos grupos cirurgia Convencional e

Transcatéter Transapical quando comparado com a via transfemoral. Resultados que sugiram menos inflamação após procedimentos transfemorais (5,117).

As abordagens cirúrgicas e intervencionistas da valva aórtica resultam em modulação inflamatória que difere de acordo com a invasividade do procedimento. Como esperado, a CEC está associada à ativação pró-inflamatória mais acentuada, enquanto a via transfemoral surge como a abordagem com a resposta inflamatória mais atenuada (117).

Sinning JM et. al, em estudo de 152 pacientes idosos e de alto risco cirúrgico, com estenose aórtica grave sintomática submetidos a TAVI, evidenciou 40% de ocorrência de SIRS durante as primeiras 48 horas após o procedimento, caracterizada por uma liberação significativamente elevada de IL-6 e IL-8, com subsequente aumento na contagem de leucócitos, Proteína C Reativa e Procalcitonina (118).

Dados semelhantes aos achados no nosso estudo, onde evidenciamos alta incidência de SIRS, e em relação aos níveis de IL-6, IL-8, leucócitos plasmáticos, Proteína C Reativa e Procalcitonina, houve elevação importante no tempo pós-operatório de 24 horas, quando comparados ao período pré-operatório.

Nossos resultados mostram uma incidência de SIRS semelhante entre os grupos Convencional e Perceval nas primeiras 48 horas de pós-operatório, com maior frequência de critérios no grupo Convencional, associados a uma elevação importante dos níveis de MPe (maior concentração plasmática no grupo Perceval) e biomarcadores inflamatórios no pós-operatório de 24 horas em ambos os grupos. Após 3 meses de pós-operatório, diminuição dos níveis de MPe e biomarcadores inflamatórios, aproximando-se dos valores basais sem diferenças significativas entre os grupos e sem diferenças entre os valores de 3 meses e pré-operatórios.

Em relação aos outros biomarcadores inflamatórios analisados, observou-se interação significativa na Interleucina 8, e Procalcitonina, o comportamento entre os grupos foi diferente ao longo do tempo, com maiores níveis no grupo Convencional. Em relação a IL-6 a interação não foi significativa, mas evidenciamos níveis plasmáticos da IL-6 significativamente elevados no pós-operatório de 24 horas no grupo Convencional quando comparados ao grupo Perceval.

Com respeito ao uso de prótese Perceval em pacientes com anel aórtico pequeno, estudos demonstram melhor desempenho hemodinâmico em comparação com as biopróteses convencionais em pacientes idosos, proporcionando melhor

regressão da hipertrofia ventricular esquerda e diminuição das taxas de desproporção prótese-paciente (150).

As próteses sem sutura e de rápido implante tem sido sugeridas como tratamento alternativo para pacientes na zona cinzenta de risco intermediário a alto, para preencher a lacuna entre o TAVI e a substituição valvar cirúrgica convencional. A ausência de um anel de sutura tem o potencial de atingir uma AOE maior favorecendo assim, um melhor desempenho hemodinâmico para qualquer tamanho de prótese. Um recente consenso internacional de especialistas recomenda o uso de prótese de rápido implante em pacientes idosos com comorbidades que requerem procedimentos concomitantes, incluindo aqueles com anel valvar aórtico pequeno. Demonstraram um bom perfil hemodinâmico e de segurança em pacientes com anel valvar aórtico pequeno (11,69)

O anel valvar aórtico pequeno é mais prevalente no sexo feminino, estudos relatam que podem representar até 91% dos pacientes que recebem próteses de tamanho 19 mm ou 21 mm (47,151-154). Em nossa casuística a maioria dos pacientes também eram do sexo feminino em 83,33%.

A prevalência de desproporção prótese-paciente moderada varia na literatura de 20 a 70% (61,63), estudo no Brasil com 101 pacientes 80,19% do sexo feminino, com anel aórtico pequeno e submetidos a implante de prótese biológica 19 e 21 mm, mostrou uma taxa de DPP moderada de 16,83% (12). No nosso estudo houve DPP moderada em 5 (20,83%) pacientes da amostra, com maior taxa no grupo Convencional 4 (33,33%) vs 1 (8,33%) pacientes (47).

Nesse ponto de vista, estudo em Israel comparando pacientes com uso de prótese sem suturas vs prótese convencional, o gradiente transvalvar aórtico pico pós-operatório foi menor no grupo sem sutura (15 ± 7 mmHg versus 20 ± 11 mmHg; $P=0,02$) e a área de orifício efetiva indexada foi maior no grupo sem sutura ($1,12\pm 0,2$ cm²/m² versus $0,82\pm 0,1$ cm²/m²; $P<0,05$), demonstrando melhor desempenho hemodinâmico (150).

Em nosso estudo no pós-operatório de 1 mês, evidenciamos queda importante do gradiente transvalvar aórtico médio $P<0,0001$, com manutenção no pós-operatório de 6 meses, sem diferenças significativas no pós-operatório de 1 mês entre os grupos Convencional ($12,8\pm 4,8$ mmHg) e Perceval ($9,7\pm 4,4$ mmHg), apesar de que no grupo Perceval o gradiente foi menor, a diferença não foi significativa, $P=0,48$. O comportamento ao longo do tempo foi similar entre os grupos $P=0,85$. A área de

orifício efetiva valvar aórtica foi de $0,9 \pm 0,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ no grupo Convencional e $1,1 \pm 0,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ no grupo Perceval, observamos maior área de orifício efetivo no grupo Perceval no pós-operatório de 1 mês $P=0,12$, sem diferença estatística significativa.

Estudo comparando 4 abordagens cirúrgicas, substituição cirúrgica com prótese convencional, com prótese convencional e ampliação do anel valvar aórtico, com próteses sem stent, e com próteses sem suturas, em 311 pacientes 89% do sexo feminino, com anel valvar aórtico pequeno, os pacientes do grupo sem stent apresentaram os menores gradientes médios da valva aórtica ($10,9 \pm 6,2 \text{ mmHg}$; $P < 0,001$). No grupo com stent, os que implantaram a prótese Trifecta apresentaram o menor gradiente transaórtico médio pós-operatório ($10,3 \pm 3,6$; $P < 0,001$) sem desproporção prótese-paciente grave. Os gradientes pós-operatórios do grupo sem sutura foram comparáveis com as próteses com stent (155).

Estudo em 128 pacientes com anel valvar aórtico pequeno, idosos, comparando o implante de prótese convencional com ampliação do anel valvar aórtico e prótese Perceval, destacando que o grupo Perceval teve maior taxa de procedimentos concomitantes, e eram mais idosos, os tempos cirúrgico total, de CEC e pinçamento aórtico foram significativamente menores no grupo Perceval, as taxas de mortalidade e sobrevida foram similares em ambos os grupos, a AOE indexado valvar aórtico foi um pouco menor no grupo Perceval, com maiores taxas de DPP não significativas quando comparado ao grupo Convencional com ampliação do anel valvar aórtico, sugerindo o benefício do implante de prótese sem suturas na população de pacientes idosos com anel aórtico pequeno, para evitar a realização de ampliação de aorta, neste grupo de pacientes que poderiam se beneficiar de procedimentos mais rápidos(68).

Estudo na Itália, comparando a incidência de DPP entre os grupos prótese Convencional e Perceval, a área do orifício efetivo indexado do grupo Perceval foi significativamente maior do que no grupo Convencional. A incidência de DPP com a bioprótese convencional foi de 61,3%, e 0% no grupo Perceval, desta forma concluem que prótese Perceval representa a uma boa opção para reduzir o risco de DPP (92).

Estudo controlado randomizado na Grécia, com 50 pacientes, divididos em dois grupos, com prótese convencional Soprano e sem suturas Perceval, evidenciaram AOE valvar aórtica indexada significativamente maior no grupo Perceval (90).

No nosso estudo, o grupo Convencional apresentou menor AOE indexado valvar aórtico e maiores taxas de DPP, no entanto, sem diferença significativa.

Shrestha et. al, em estudo com pacientes idosos com anéis aórtico pequenos (<22 mm) 70 pacientes com prótese convencional e 50 pacientes com Perceval, evidenciou maior mortalidade hospitalar no grupo Convencional 4,3% vs 0, sem diferença significativa, a abordagem minimamente invasiva foi mais frequente no grupo Perceval (51). No nosso estudo não houve mortalidade hospitalar em nenhum dos grupos, 1 óbito no grupo Perceval 3 meses após o procedimento (91).

Em relação ao impacto do uso de próteses sem suturas na regressão da massa do ventrículo esquerdo, estudo na Alemanha comparando as prótese Perceval (45 pacientes grupo P) e Enable (19 pacientes grupo E), com substituição valvar aórtica isolada, em 2 centros hospitalares, a massa do VE indexada diminuiu de 146,6 (78) g/m² na linha de base para 123,3 (63) g/m² no acompanhamento (P<0,001) no grupo P, e de 146,1 (47,6) g/m² para 118,1 (39,8) g/m² (P=0,003) no grupo E, sem diferença significativa entre os dois grupos (P=0,315). Este efeito foi acompanhado por uma melhora clínica significativa (102).

Da mesma forma, Santarpino et al, estudo realizado em 78 pacientes com estenose aórtica importante submetidos a substituição valvar aórtica isolada com prótese Perceval, evidenciou regressão significativa na massa do ventrículo esquerdo no acompanhamento de 1 ano P=0,02, associados com diminuição importante dos gradientes transvalvares aórticos na alta hospitalar e seguimento de 1 ano. Não observou diferenças significativas na fração de ejeção. Resultados comparáveis com o presente estudo, onde foi evidenciada diminuição importante do gradiente transvalvar aórtico no pós-operatório de 1 mês e 6 meses, e regressão significativa da massa do ventrículo esquerdo indexada, no pós-operatório de 1 mês P<0,001, e de 6 meses P<0,001, com comportamento similar entre os grupos Convencional e Perceval ao longo do tempo (103).

No que se refere a análise econômica e impacto clínico, no nosso estudo evidenciou-se maiores custos hospitalares no grupo Convencional, com diferença significativa nos custos de internação na enfermaria P=0,006, em consequência de maior tempo de internação na enfermaria do grupo Convencional 6 dias [5,8; 7,5] vs 4 dias [4; 5] no grupo Perceval P=0,002, com maiores taxas de complicações durante a internação na enfermaria, 33,3% vs 16,7%, P=0,64, embora a taxa de complicações não apresentou diferença estatística, impactou de forma significativa nos custos.

Dados similares foram encontrados em estudo na França, de 65 pacientes submetidos a troca valvar aórtica isolada, com Perceval e bioprótese convencional, excluindo os custos do dispositivo, a média de permanência na unidade de terapia intensiva e enfermaria em ambos os grupos foi de $4,2 \pm 5,9$ e $11,9 \pm 6,5$ dias versus $3,8 \pm 4,7$ e $10 \pm 4,5$ dias, respectivamente ($P=0,68$ e $P=0,05$), com menores custos no grupo Perceval, principalmente devido aos custos de internação, no entanto sem diferença estatística ($P=0,13$) (156).

Dados apoiados pelo estudo de Panagiotopoulos, em análise retrospectiva, comparando dados pré-operatórios, resultados hospitalares e custos em 29 pacientes submetidos à troca valvar aórtica isolada com a prótese valvar aórtica Crown PRT e 35 pacientes com Perceval, onde observaram redução dos tempos de pinçamento aórtico, circulação extracorpórea e permanência na UTI que resultou na redução dos custos hospitalares no grupo Perceval, e melhores resultados clínicos (157).

Também estudo de Minami et. al, com 104 pacientes submetidos a substituição valvar com prótese Perceval vs prótese cirúrgica Convencional, com pacientes de maior risco cirúrgico no grupo Perceval, os tempos de UTI ($P<0,01$), tempos de intubação ($P<0,01$) e tempo de internação geral ($P=0,05$), e custos Hospitalares ($P=0,01$) foram significativamente menores no grupo Perceval, com bons resultados clínicos e hemodinâmicos (158).

No mesmo sentido Villa et. al, em estudo retrospectivo de análises de resultados e custos, comparando Perceval com outras biopróteses, em pacientes com idade acima de 65 anos, de igual maneira evidenciou menores tempos de CEC $79,4 \pm 20,3$ vs. $92,7 \pm 18,2$ min, $P<0,001$ e de pinçamento aórtico $52,9 \pm 12,6$ vs. $69 \pm 15,3$ min, $P<0,001$ com diferença significativa, no entanto com custos hospitalares totais sem diferença estatística significativa, $P=0,055$, destacando que no grupo Perceval os pacientes apresentavam um perfil de risco maior, a ocorrência de complicações foi similar em ambos os grupos, a mortalidade, morbidade e custos não diferiram (159).

O nosso estudo teve algumas limitações, foi realizado em um único centro, avaliados pacientes de baixo risco cirúrgico, não avaliamos o efeito do uso de estatinas na resposta inflamatória, estudo relata que as estatinas inibem efetivamente a liberação de micropartículas das células endoteliais, com isto o benefício putativo de estatinas no tratamento da estenose valvar aórtica pode derivar em parte da inibição da liberação de MPe (125).

As MPE possuem antígenos de superfície específicos entre estes, CD144, CD146, CD62E (121), em nosso estudo somente foi determinado o CD144.

No nosso estudo encontramos maiores valores de MPE no pós-operatório imediato, sugerindo associação com o impacto do procedimento cirúrgico e desenvolvimento de SIRS, no pós-operatório de 3 meses não evidenciamos diferenças em relação aos valores basais, cortes com maior número de pacientes e análise de outro subtipo de micropartículas endoteliais deveriam ser realizadas para avaliar o efeito no seguimento a médio prazo.

Em relação ao pico de elevação de MPE, estudo de Jansen et. al (14), mostrou maior elevação das MPE com 6 horas após realização de TAVI, e em outra publicação de Erdoes et. al, os picos de elevação dos marcadores inflamatórios ocorreram mais precocemente no grupo cirúrgico convencional, permanecendo elevado por mais tempo quando comparados a TAVI, em nosso estudo foi avaliado somente o momento 24 horas, não podendo estabelecer as diferenças com outros momentos no pós-operatório imediato.

Outra limitação é que as técnicas para determinação dos níveis MPE não estão estandarizadas, encontrando diferentes metodologias na literatura (121), além disso os resultados são operador-dependente, motivo pelo qual para o nosso estudo foram realizados experimentos com diferentes técnicas para padronização escolhendo a técnica que ofereceu melhores resultados permitindo uma melhor recuperação de MPE (Apêndice).

Na análise custo, foram utilizados os dados de custos macroeconômicos para cada paciente, fornecidos pelo setor Financeiro e de Faturamento SUS (Sistema único de Saúde) e da Fundação Adib Jatene do Instituto Dante Pazzanese, de acordo as tarifas SUS, não estavam discriminados os gastos microeconômicos, por outro lado o valor dos dispositivos (prótese valvares) não foram incluídos, e os gastos do procedimento cirúrgico por hora de procedimento também não foram discriminados, pelo que não foi evidenciado o impacto de menores tempos cirúrgicos e de circulação extracorpórea do grupo Perceval nos custos do procedimento cirúrgico, estudos com uma coorte maior, com detalhes de dados microeconômicos, que inclua os valores de mercado devem ser futuramente realizados.

7 CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes apresentaram SIRS nas primeiras 48 horas de pós-operatório, sem diferença entre os grupos Convencional e Perceval. O grupo Convencional apresentou maior frequência de critérios de SIRS, o que sugere maior impacto na resposta inflamatória neste grupo.

A concentração plasmática de micropartículas endoteliais foi maior no grupo Perceval no pós-operatório de 24 horas, sem diferença significativa em relação ao comportamento ao longo do tempo nos grupos Convencional e Perceval, em ambos os grupos houve aumento da concentração plasmática de micropartículas endoteliais no pós-operatório de 24 horas e posterior diminuição no pós-operatório de 3 meses até os valores basais, o que sugere o impacto de procedimento cirúrgico no pós-operatório imediato no desenvolvimento de SIRS.

Na concentração plasmática dos marcadores inflamatórios, a IL-8 e Procalcitonina, mostraram níveis significativamente superiores no grupo Convencional quando comparado ao grupo Perceval no pós-operatório de 24 horas.

O gradiente transvalvar aórtico médio mostrou diminuição importante no período pós-operatório em até 6 meses de seguimento em ambos os grupos, o comportamento foi similar em ambos os grupos ao longo do tempo, sem diferenças significativas entre os grupos nos períodos de 1 mês e 6 meses de pós-operatório.

No grupo Convencional os custos hospitalares foram superiores, devido a maior tempo de internação na enfermaria, em consequência de maior taxa de complicações pós-operatórias neste período. Ambos os grupos apresentaram melhora da Classe Funcional NYHA ao momento da alta hospitalar, diminuição do gradiente transvalvar aórtico médio e aumento da área do orifício efetiva valvar aórtica, quando comparados ao período pré-operatório, sem mortalidade em até 30 dias após a cirurgia em nenhum dos grupos, o que sugere efetividade similar.

8. ANEXOS

Anexo A Carta de aprovação do projeto de tese de doutorado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil de Biomarcadores moleculares relacionados com a resposta inflamatória no perioperatório de pacientes com anel aórtico pequeno após implante de Prótese Valvar Perceval e seu impacto na sobrevida a curto e médio prazo

Pesquisador: Jenny Lourdes Rivas de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 56150516.5.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.612.667

Apresentação do Projeto:

A resposta inflamatória sistêmica está relacionada com aumento de Micropartículas circulantes, como marcadores de comprometimento

endotelial em pacientes com estenose aórtica e submetidos a troca valvar aórtica.

Hipótese: Biomarcadores moleculares estão relacionadas com a resposta inflamatória no perioperatório de pacientes com anel aórtico pequeno

submetidos a troca valvar aórtica. O uso de prótese valvar Perceval diminuirá o tempo de clampeamento aórtico e o tempo cirúrgico total,

apresentará melhor desempenho hemodinâmico, com gradientes transvalvares aórticos residuais menores, com isto a diminuição da resposta

inflamatória, evidenciando níveis inferiores de Micropartículas circulantes no pós-operatório quando comparado com uso de prótese valvar biológica

convencional. A síndrome de resposta inflamatória estará associada com pior evolução pós-operatória.

Objetivo: Determinar o Perfil de Biomarcadores circulantes e sua relação com a resposta inflamatória no perioperatório de pacientes com anel aórtico

pequeno submetidos ao implante de prótese valvar Perceval e seu impacto na sobrevida a curto e

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar

Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

**INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**



Continuação do Parecer: 1.612.667

médio prazo.

Metodologia: Estudo prospectivo randomizado de 60 pacientes com anel aórtico pequeno, com Estenose Valvar Aórtica ou Dupla Lesão Valvar que serão submetidos a Troca Valvar Aórtica Isolada divididos em dois grupos, 30 pacientes com implante de prótese valvar Perceval (Grupo P) e 30 pacientes com prótese valvar biológica convencional (Grupo C), no Instituto Dante Pazzanese, será avaliado o perfil de biomarcadores moleculares no pré e pós-operatório, e a sua relação coma resposta inflamatória, e os desfechos de mortalidade, morbidade, classe funcional NYHA, resultados hemodinâmicos das próteses através do ecocardiograma, no período de seguimento de 30 dias, 6 e 12 meses pós-operatório

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o perfil de biomarcadores moleculares e sua relação resposta inflamatória no perioperatório de pacientes com anel aórtico pequeno que serão submetidos ao implante de prótese valvar Perceval.

Objetivo Secundário:

Avaliar o impacto da resposta inflamatória na evolução a curto e médio prazo de pacientes submetidos a troca valvar aórtica por prótese valvar Perceval

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Inerentes as cirurgias cardiovasculares

Benefícios:

Espera-se uma melhor evolução a curto e médio prazo dos pacientes com anel aórtico pequeno submetidos a troca valvar aórtica por prótese valvar

Perceval, em consequência do melhor desempenho hemodinâmico da prótese, assim como menor resposta inflamatória no perioperatório devido a redução do tempo de anoxia e tempo de circulação extracorpórea.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

nenhum

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

**INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**



Continuação do Parecer: 1.612.667

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todas as declarações obrigatórias foram entregues adequadamente

Recomendações:

nenhum

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

projeto aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_716660.pdf	15/06/2016 12:39:23		Aceito
Outros	PendenciasProtocoloPercevalbiologiamolecularCEP.pdf	15/06/2016 12:38:13	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
Outros	Declaracoes.pdf	16/05/2016 12:04:50	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEProjetoPerceval.pdf	16/05/2016 12:03:17	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	16/05/2016 12:02:50	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TrabalhoDraJenny.pdf	16/05/2016 11:07:09	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

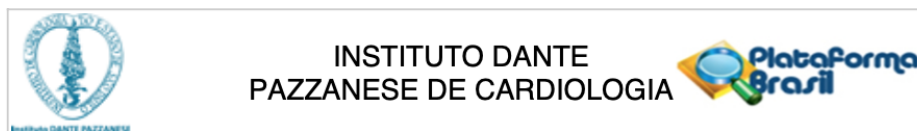
Não

SAO PAULO, 29 de Junho de 2016

**Assinado por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador)**

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

Anexo B Carta de aprovação da primeira emenda do projeto de tese de doutorado pelo comitê de ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NO PÓS-OPERATÓRIO DE PACIENTES COM ANEL AÓRTICO PEQUENO APÓS IMPLANTE DE PRÓTESE VALVAR PERCEVAL E SEU IMPACTO NA SOBREVIDA A CURTO E MÉDIO PRAZO

Pesquisador: Jenny Lourdes Rivas de Oliveira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 56150516.5.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.917.694

Apresentação do Projeto:

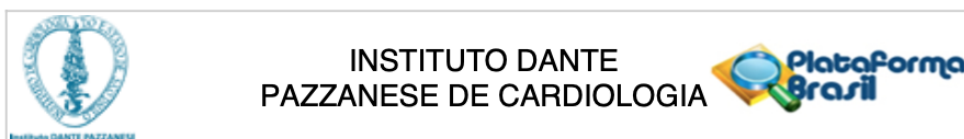
Nº DO PROTOCOLO DO CEP: 4678/2016

Trata-se de um estudo prospectivo randomizado através da análise de pacientes que serão submetidos a troca valvar aórtica isolada, divididos em dois grupos, com implante de prótese valvar Perceval (Grupo P) e prótese valvar biológica convencional (Grupo C), com 12 pacientes em cada grupo, no serviço de Cirurgia Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será fornecido a cada paciente precisando da sua assinatura para ser incluído no estudo. Serão analisadas as características demográficas, os dados clínicos e ecocardiográficos pré-operatórios, assim como cálculo do risco cirúrgico através do EuroScore II.

Será avaliado o perfil dos biomarcadores moleculares em relação a resposta inflamatória, assim como o seu impacto na evolução a curto (30 dias) e médio prazo (6 meses e 1 ano).

O procedimento cirúrgico se realizará através de esternotomia mediana, com uso de circulação extracorpórea, hipotermia moderada, cardioplegia cristalóide, e o implante de prótese valvar Perceval ou prótese valvar biológica convencional.

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br



Continuação do Parecer: 2.917.694

Será realizado o seguimento pós-operatório com 30 dias, 6 e 12 meses, com avaliação do estado clínico, ecocardiográfico para determinação do funcionamento hemodinâmico das próteses, função ventricular esquerda, diâmetros e volumes das câmaras cardíacas (átrio esquerdo e ventrículo esquerdo), pressão sistólica de artéria pulmonar. Através do preenchimento do banco de dados se realizará a análise estatística, as variáveis contínuas serão expressas como média, desvio padrão e mediana quando indicada e as variáveis categóricas como frequências relativas e absolutas, testes para avaliar a associação entre as variáveis e resposta inflamatória, curva de Kaplan-Meier para avaliar a sobrevida, teste de Log-Rank para avaliar a diferença entre as curvas, e a relação entre os biomarcadores moleculares e a resposta inflamatória a curto e médio prazo. Significância estatística para um valor de $P < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar a concentração plasmática das MPE entre pacientes submetidos à troca valvar aórtica com implante de prótese biológica convencional e com implante de prótese Perceval S e avaliar a sua relação com o surgimento da SIRS no pós-operatório

Objetivo Secundário:

- Avaliar o impacto na resposta inflamatória e na evolução a curto e médio prazo entre pacientes submetidos à troca valvar aórtica com implante de prótese biológica convencional e com implante de prótese Perceval S.
- Avaliar o gradiente transvalvar aórtico sistólico médio no pós-operatório entre pacientes submetidos à troca valvar aórtica com implante de prótese biológica convencional e com implante de prótese Perceval S.
- Avaliar custo-efetividade entre pacientes submetidos à troca valvar aórtica com implante de prótese biológica convencional e com implante de prótese Perceval S.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

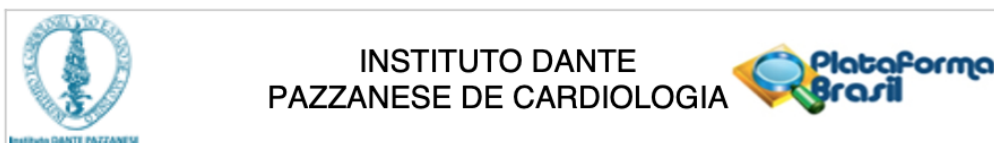
Riscos:

Inerentes as cirurgias cardiovasculares

Benefícios:

Espera-se uma melhor evolução a curto e médio prazo dos pacientes com anel aórtico pequeno submetidos a troca valvar aórtica por prótese valvar Perceval, em consequência do melhor desempenho hemodinâmico da prótese, assim como menor resposta inflamatória no perioperatório devido a redução do tempo de anoxia e tempo de circulação extracorpórea.

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br



Continuação do Parecer: 2.917.694

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem restrições do ponto de vista do comitê de ética em pesquisa

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem restrições do ponto de vista do comitê de ética em pesquisa

Recomendações:

Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido. Comunicar qualquer alteração no projeto e/ou no TCLE. Elaborar e apresentar ao CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa e Relatório Final do Estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem restrições do ponto de vista do comitê de ética em pesquisa

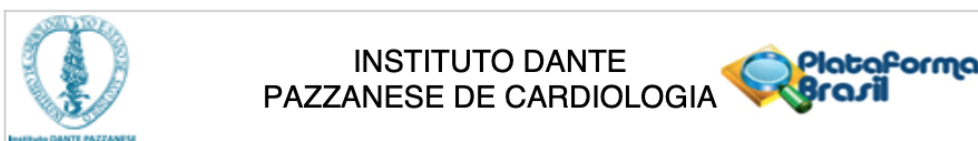
Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, em reunião ordinária de 18/09/2018 manifesta-se pela aprovação da emenda.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1218526_E1.pdf	11/09/2018 14:45:54		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PERCEVAL_DESTACADO_SETEMBRO_2018.doc	11/09/2018 14:41:59	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PERCEVAL_SETEMBRO_2018.doc	11/09/2018 14:41:40	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TESE_PERCEVAL_SETEMBRO_2018_DESTACADO.doc	11/09/2018 14:40:33	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TESE_PERCEVAL_EMENDA_CEP_SETEMBRO_2018.doc	11/09/2018 14:39:40	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
Outros	PendenciasProtocoloPercevalbiologiamolecularCEP.pdf	15/06/2016 12:38:13	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br



Continuação do Parecer: 2.917.694

Outros	Declaracoes.pdf	16/05/2016 12:04:50	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEProjetoPerceval.pdf	16/05/2016 12:03:17	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	16/05/2016 12:02:50	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TrabalhoDraJenny.pdf	16/05/2016 11:07:09	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

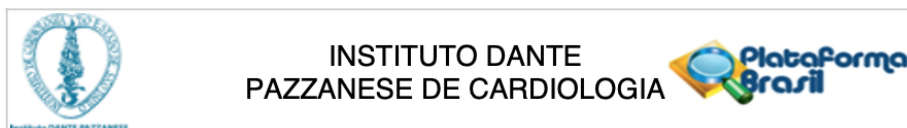
Não

SAO PAULO, 26 de Setembro de 2018

Assinado por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

Anexo C Carta de aprovação da segunda emenda do projeto de tese de doutorado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NO PÓS-OPERATÓRIO DE PACIENTES COM ANEL AÓRTICO PEQUENO APÓS IMPLANTE DE PRÓTESE VALVAR PERCEVAL E SEU IMPACTO NA SOBREVIDA A CURTO E MÉDIO PRAZO

Pesquisador: Jenny Lourdes Rivas de Oliveira

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 56150516.5.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

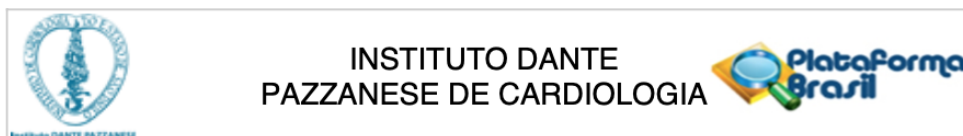
Número do Parecer: 4.422.197

Apresentação do Projeto:

Nº DO PROTOCOLO DO CEP: 4678/2016

De acordo com documento informações básicas do projeto: "A Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) está relacionada com aumento de micropartículas endoteliais circulantes, como marcadores de comprometimento endotelial em pacientes com estenose aórtica e/ou no pós-operatório de pacientes submetidos à troca valvar aórtica. O implante da prótese valvar Perceval S diminui o tempo de clampamento aórtico e cirúrgico total, apresenta melhor desempenho hemodinâmico, com gradiente transvalvar aórtico residual menor, pelo que contribuirá com a diminuição da resposta inflamatória, apresentando níveis inferiores de micropartículas circulantes no pós-operatório quando comparado ao uso de prótese valvar biológica convencional. O objetivo deste estudo será avaliar o impacto da resposta inflamatória na sobrevida a curto e médio prazo e sua relação com os níveis de micropartículas endoteliais no pós-operatório entre pacientes com anel aórtico pequeno submetidos ao implante de prótese biológica convencional e prótese Sutureless Perceval (Sorin Group). Será realizado um estudo prospectivo randomizado de 24 pacientes que serão

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br



Continuação do Parecer: 4.422.197

submetidos a Troca valvar aórtica isolada divididos em dois grupos: prótese valvar Perceval (Grupo P) e prótese valvar biológica convencional (Grupo C). Serão avaliados o perfil de liberação de micropartículas endoteliais, e concentração plasmática de marcadores inflamatórios; Interleucinas 6 e 8, Proteína C Reativa, Procalcitonina, no pré, 24 horas e 3 meses pós-operatório, e a sua relação com a resposta inflamatória, será realizado ecocardiograma transtorácico no período de seguimento de 30 dias, 6 e 12 meses pós-operatório."

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com documento informações básicas do projeto: "Objetivo Primário:

Comparar a concentração plasmática das MPE entre pacientes submetidos à troca valvar aórtica com implante de prótese biológica convencional e com implante de prótese Perceval S e avaliar a sua relação com o surgimento da SIRS no pós-operatório

Objetivo Secundário:

- Avaliar o impacto na resposta inflamatória e na evolução a curto e médio prazo entre pacientes submetidos à troca valvar aórtica com implante de prótese biológica convencional e com implante de prótese Perceval S.

-Avaliar o gradiente transvalvar aórtico sistólico médio no pós-operatório entre pacientes submetidos à troca valvar aórtica com implante de prótese biológica convencional e com implante de prótese Perceval S.

-Avaliar custo-efetividade entre pacientes submetidos à troca valvar aórtica com implante de prótese biológica convencional e com implante de prótese Perceval S."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com documento informações básicas do projeto: "Riscos:

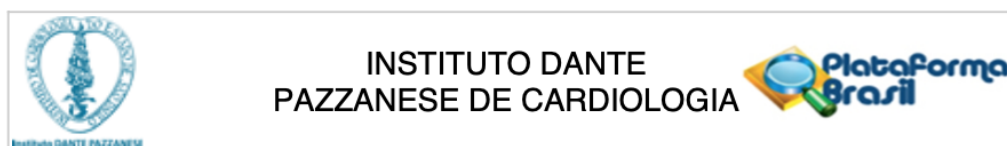
Inerentes as cirurgias cardiovasculares

Benefícios:

Espera-se uma melhor evolução a curto e médio prazo dos pacientes com anel aórtico pequeno submetidos a troca valvar aórtica por prótese valvar

Perceval, em consequência do melhor desempenho hemodinâmico da prótese, assim como menor resposta inflamatória no perioperatório devido a

Endereço:	Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º andar		
Bairro:	Ibirapuera	CEP:	04.012-909
UF:	SP	Município:	SAO PAULO
Telefone:	(11)5085-6040	Fax:	(11)5085-6040
		E-mail:	cep@dantepazzanese.org.br



Continuação do Parecer: 4.422.197

redução do tempo de anoxia e tempo de circulação extracorpórea."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

vide lista de pendencias

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

declarações entregues adequadamente

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendencia atendida. Emenda aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, em reunião ordinária de 25/11/2020 manifesta-se pela aprovação da emenda.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1652962_E2.pdf	16/11/2020 17:05:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PERCEVAL_NOVEMBRO_2020.pdf	16/11/2020 17:03:49	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PERCEVAL_DESTACADO_NOVEMBRO_2020.pdf	16/11/2020 17:02:35	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PENDENCIA_EMENDA_VERSAO_4_PROJETO_TESE_PERCEVAL_NOVEMBRO_2020.pdf	16/11/2020 17:01:42	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_Emenda_ao_Coordenador_assinada_outubro_2020.pdf	23/10/2020 17:00:59	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
Outros	CARTA_EMENDA_PROJETO_PERCEVAL_OUTUBRO_2020_ASSINADA.pdf	23/10/2020 16:58:45	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TESE_PERCEVAL_VERSAO_4_OUTUBRO_2020.pdf	23/10/2020 15:44:27	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_PERCEVAL_OUTUBRO_2020.pdf	23/10/2020 15:42:36	Jenny Lourdes Rivas de Oliveira	Aceito

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br



Continuação do Parecer: 4.422.197

SAO PAULO, 26 de Novembro de 2020

Assinado por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

Anexo D Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Avaliação da resposta inflamatória no pós-operatório de pacientes com anel aórtico pequeno após implante de prótese valvar Perceval e seu impacto na sobrevida a curto e médio prazo.

Nome do (a) Pesquisador (a): Dra. Jenny Lourdes Rivas de Oliveira

- 1. Natureza da pesquisa:** o(a) sr.(a) está sendo convidado (a) a participar desta pesquisa que tem como finalidade avaliar a resposta inflamatória no pós-operatório de pacientes com anel aórtico pequeno após implante de prótese valvar Perceval e seu impacto na sobrevida a curto e médio prazo.
 - 2. Participantes da pesquisa:** Serão avaliados 24 pacientes com diagnóstico de estenose valvar aórtica ou dupla lesão valvar (estenose e insuficiência) com indicação para realização de troca valvar aórtica por prótese biológica, 12 pacientes receberão prótese valvar biológica convencional e 12 pacientes prótese valvar biológica Perceval, ambas com aprovação pela Anvisa para o seu uso em cirúrgica da valva aórtica.
 - 3. Perceval:** trata-se de uma prótese valvar biológica de pericárdio bovino para uso cirúrgico convencional, com suporte (*stent*) flexível de níquel/titânio com sistema de liberação autoexpansível, que permite um implante mais rápido, indicada no tratamento da doença valvar aórtica.
 - 4. Envolvimento na pesquisa:** para participar deste estudo o(a) pesquisador (a) Jenny Lourdes Rivas de Oliveira realizará uma visita de seleção com revisão dados demográficos, clínicos e de exames laboratoriais e de imagem para determinar se tem as condições para ser incluído na pesquisa, será pedido que você leia e assine este termo de consentimento antes que seja feito qualquer teste ou procedimento relacionado ao estudo. Antes da intervenção cirúrgica serão coletadas amostras de sangue para determinação da resposta inflamatória, será realizada a Intervenção cirúrgica indicada para tratamento da sua doença de base, com coleta de novas amostras de sangue no pós-operatório imediato (24 horas) e 3 meses pós-operatório. Uma porção das amostras serão guardadas para realização de estudos futuros.
-



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



5. **Sobre as entrevistas e acompanhamento ambulatorial:** será realizado o seguimento pós-operatório diário enquanto estiver internado, e acompanhamento ambulatorial 30 dias e 6 meses, com avaliação clínica e realização de Ecocardiograma
6. **Participação Voluntária/Descontinuação:** a participação é voluntária, se depois de consentir em sua participação o(a) sr.(a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o(a) sr.(a) (...). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do (a) pesquisador (a) do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.
7. **Riscos e desconforto:** a participação nesta pesquisa não infringe as normas legais e éticas, os riscos estarão relacionados com os riscos que envolvem a cirurgia cardíaca e anestesia, podendo se apresentar complicações imediatas sangramento pós-operatório, infecções graves que podem exigir reoperações (mesmo tomando-se todas as medidas possíveis para a prevenção de infecções, tanto por parte do cirurgião e equipe, quanto por parte do hospital), arritmias cardíacas, acidente cerebral vascular, óbito, complicações tardias degeneração da prótese valvar, podendo precisar de troca. A cirurgia cardíaca exige seguimento rigoroso no pós-operatório e durante toda a vida do paciente. A realização dos exames laboratoriais não aumentará o risco cirúrgico. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.
8. **Confidencialidade:** todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o (a) pesquisador (a) e seu (sua) orientador (a) e a equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa.
9. **Benefícios:** os pacientes do grupo P serão submetidos ao implante da prótese valvar biológica Perceval, de liberação autoexpansível, diminuindo o tempo cirúrgico total.
10. **Pagamento:** o(a) sr.(a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem:



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Nome do Participante da Pesquisa- RG: _____

Assinatura do Participante da Pesquisa

Nome e Assinatura do Pesquisador

Pesquisadora: Dra. Jenny Lourdes Rivas de Oliveira Telefone: 11-50856407, e-mail: jennyrivas@outlook.com

Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 –Telefone 11 5085-6040.

O CEP é um grupo formado por cientistas e não-cientistas que fazem a revisão ética inicial e contínua do estudo de pesquisa para manter sua segurança e proteger seus direitos.

Apêndice

1. Padronização do isolamento e marcação das Micropartículas

A padronização realizada utilizando diferentes tubos de coleta para avaliar qual proporcionaria a melhor sensibilidade e especificidade na recuperação das micropartículas de origem endotelial. Os tubos testados foram:

- (A) Tubo contendo o anticoagulante EDTA;
- (B) Tubo contendo o anticoagulante CITRATO;
- (C) Tubo contendo o anticoagulante HEPARINA;
- (D) Tubo sem anticoagulante.

Além disso, também foi avaliado qual o melhor processamento da amostra para a obtenção de plasma pobre em plaquetas antes do congelamento. Avaliadas as seguintes condições:

- (A) Imediatamente após a coleta, amostras de sangue total obtida por punção venosa foram submetidas a duas centrifugações: uma inicial a 3000xg por 6 minutos a temperatura ambiente, seguida de UMA a 3.000xg por 15 minutos a 4°C.
- (B) Imediatamente após a coleta, amostras de sangue total obtida por punção venosa foram submetidas a duas centrifugações: uma inicial a 3000xg por 6 minutos a temperatura ambiente, seguida de DUAS sequenciais a 3000xg por 15 minutos a 4°C.

Após a separação do plasma/soro descrito acima todos os tubos passaram pelo mesmo processamento de isolamento das MP. O plasma/soro foi submetido a uma centrifugação a 20000xg por 70min a 4°C. Em seguida, o sobrenadante foi descartado e o *pellet* foi então eluído em 100uL de *Phosphate-Buffered Saline* contendo 1% albumina de soro bovino (PBS-BSA a 1%).

As MP recuperadas foram incubadas durante 30 minutos a temperatura ambiente com um *cocktail* contendo os seguintes anticorpos monoclonais: PE-CF594 Mouse Anti-Human CD31 (anti-CD31), APC Mouse Anti-Human CD42b (anti-CD42b) e PE Mouse anti-Human CD144 (anti-CD144).

As MP de origem endotelial são definidas como vesículas com tamanho <1µm e rotuladas CD144+, CD31+ e CD42b-.

Após a incubação com os anticorpos, as MP foram submetidas a quatro diferentes processos de lavagem para verificar qual possibilitaria a melhor recuperação. Os processos foram:

- (A) Leitura direta após incubação sem lavagem;
- (B) Centrifugação a 3000xg por 10 minutos, descarte do sobrenadante e ressuspensão com 100µL PBS-BSA a 1%;
- (C) Centrifugação a 20000xg por 10 minutos, descarte do sobrenadante e ressuspensão com 100µL PBS-BSA a 1%;
- (D) Centrifugação a 20000xg por 70 minutos, descarte do sobrenadante e ressuspensão com 100µL PBS-BSA a 1%.

A intensidade de fluorescência foi avaliada utilizando o Citômetro de Fluxo BD Accuri™ C6 (BD Biosciences) localizado no Instituto de Ciências da Atividade Física e Esporte (ICAFE) da Universidade Cruzeiro do Sul.

As MP foram adquiridas com aquisição de dez mil eventos por amostra. Os histogramas foram analisados através do BD-C6 Sampler Software (Becton Dickinson).

1.1 Tubo de coleta e tipos de lavagem

No primeiro momento foi avaliado de forma simultânea qual o melhor tubo de coleta e o melhor processo de lavagem após a incubação com os anticorpos. A figura 42 mostra a análise de fluorescência sem a incubação com os anticorpos (branco) com os quatro tubos de coleta. Essa etapa é importante para estabelecer o *threshold* de fluorescência para marcações positivas e negativas dos próximos experimentos.

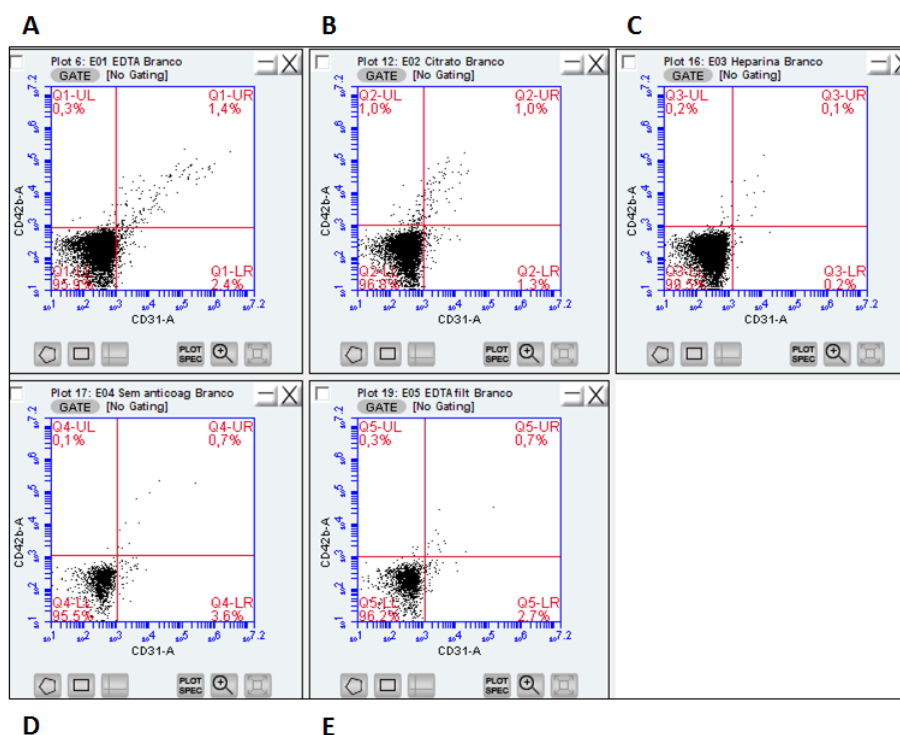


Figura 42: Controle negativo dos anticorpos. **A** – Tubo de coleta com anticoagulante EDTA; **B** - Tubo de coleta com anticoagulante CITRATO; **C** - Tubo de coleta com anticoagulante HEPARINA; **D** - Tubo de coleta sem anticoagulante; **E** - Tubo de coleta com anticoagulante EDTA- plasma filtrado (0,22 μ m) antes da centrifugação de isolamento das microvesículas.

Em seguida, para todas as comparações dos tipos de lavagem após incubação com os anticorpos e dos tubos de coleta foram selecionadas as MP com a marcação para CD31⁺ e CD42⁻ com o objetivo de excluir as MP de origem plaquetária (Figura 43 a 46 - A, B, C, G e H). A partir dessa seleção (*gate*) foram selecionadas aquelas que também possuíam marcação para CD144⁺ a fim de confirmar as vesículas de origem endotelial (Figura 43 a 46 - D, E, F, I e J).

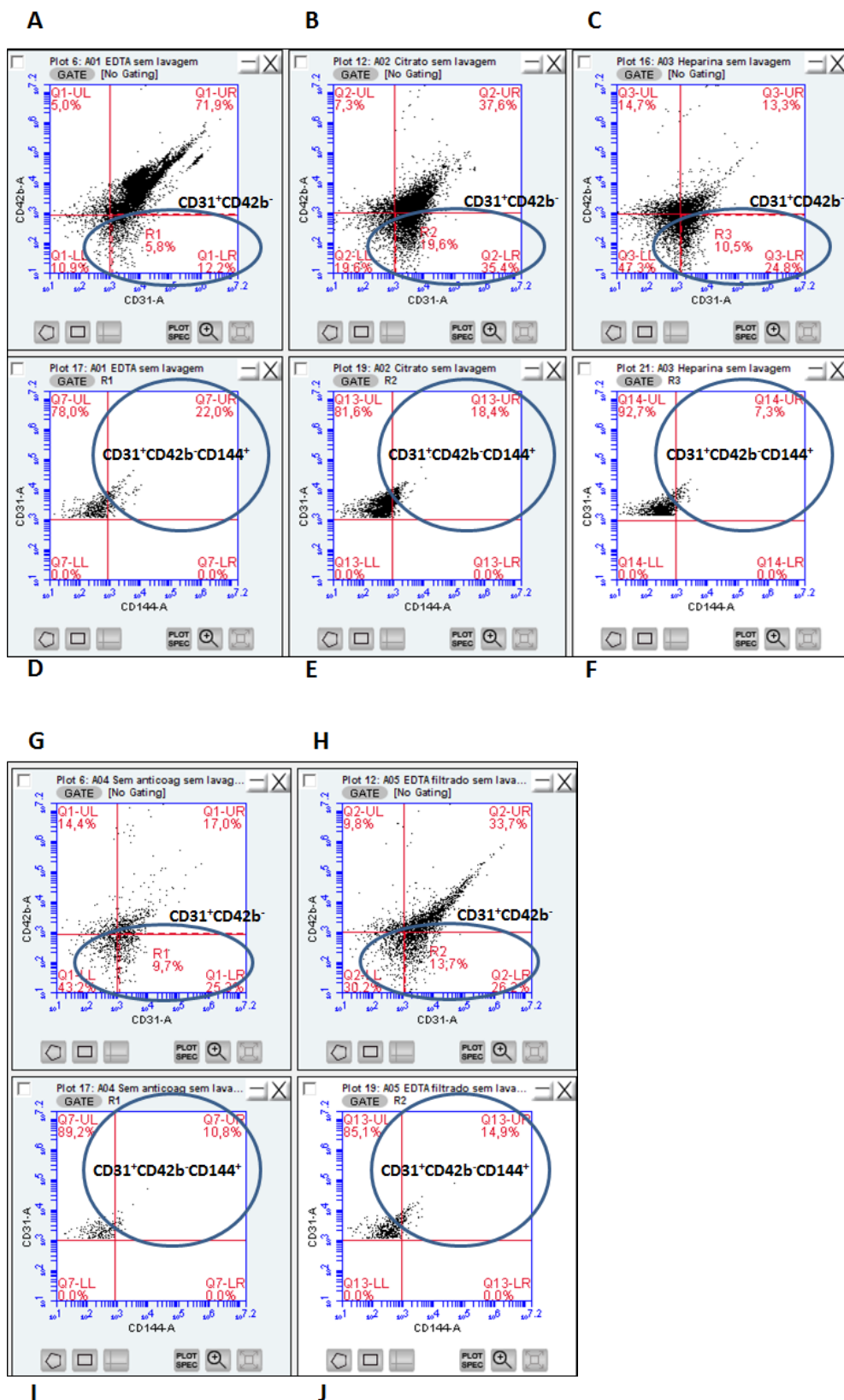


Figura 43: Análise de recuperação de micropartículas de origem endotelial em diferentes tubos de coleta **sem lavagem** após a incubação com os anticorpos. **A e D** – Tubo de coleta com anticoagulante EDTA; **B e E** - Tubo de coleta com anticoagulante CITRATO; **C e F** - Tubo de coleta com anticoagulante HEPARINA; **G e I** - Tubo de coleta sem anticoagulante; **H e J** - Tubo de coleta com anticoagulante EDTA- plasma filtrado (0,22µm) antes da centrifugação de isolamento das micropartículas.

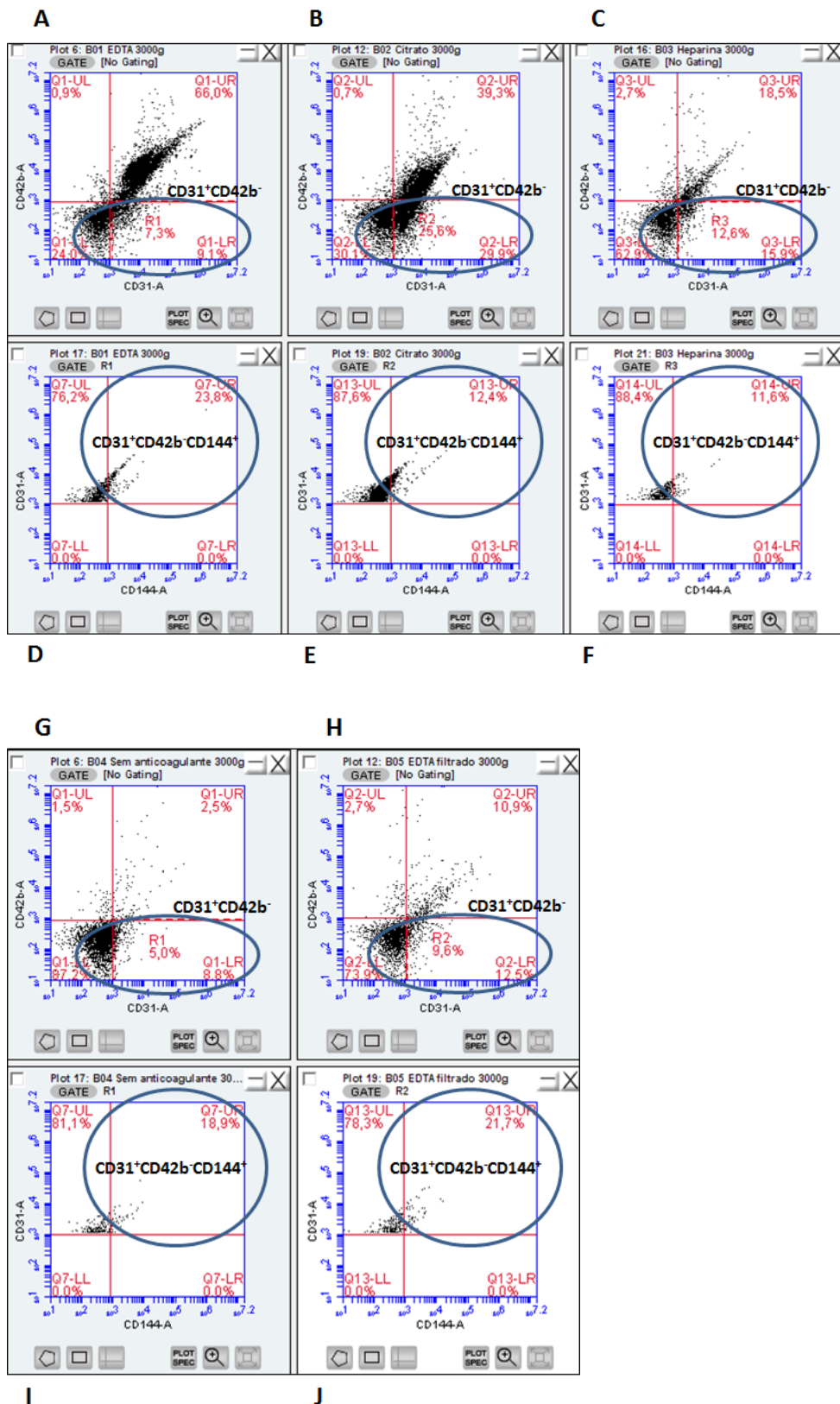


Figura 44: Análise de recuperação de micropartículas de origem endotelial em diferentes tubos de coleta **com lavagem (3000 x g por 10min)** após a incubação com os anticorpos. **A e D** – Tubo de coleta com anticoagulante EDTA; **B e E** - Tubo de coleta com anticoagulante CITRATO; **C e F** - Tubo de coleta com anticoagulante HEPARINA; **G e I** - Tubo de coleta sem anticoagulante; **H e J** - Tubo de coleta com anticoagulante EDTA- plasma filtrado (0,22µm) antes da centrifugação de isolamento das micropartículas.

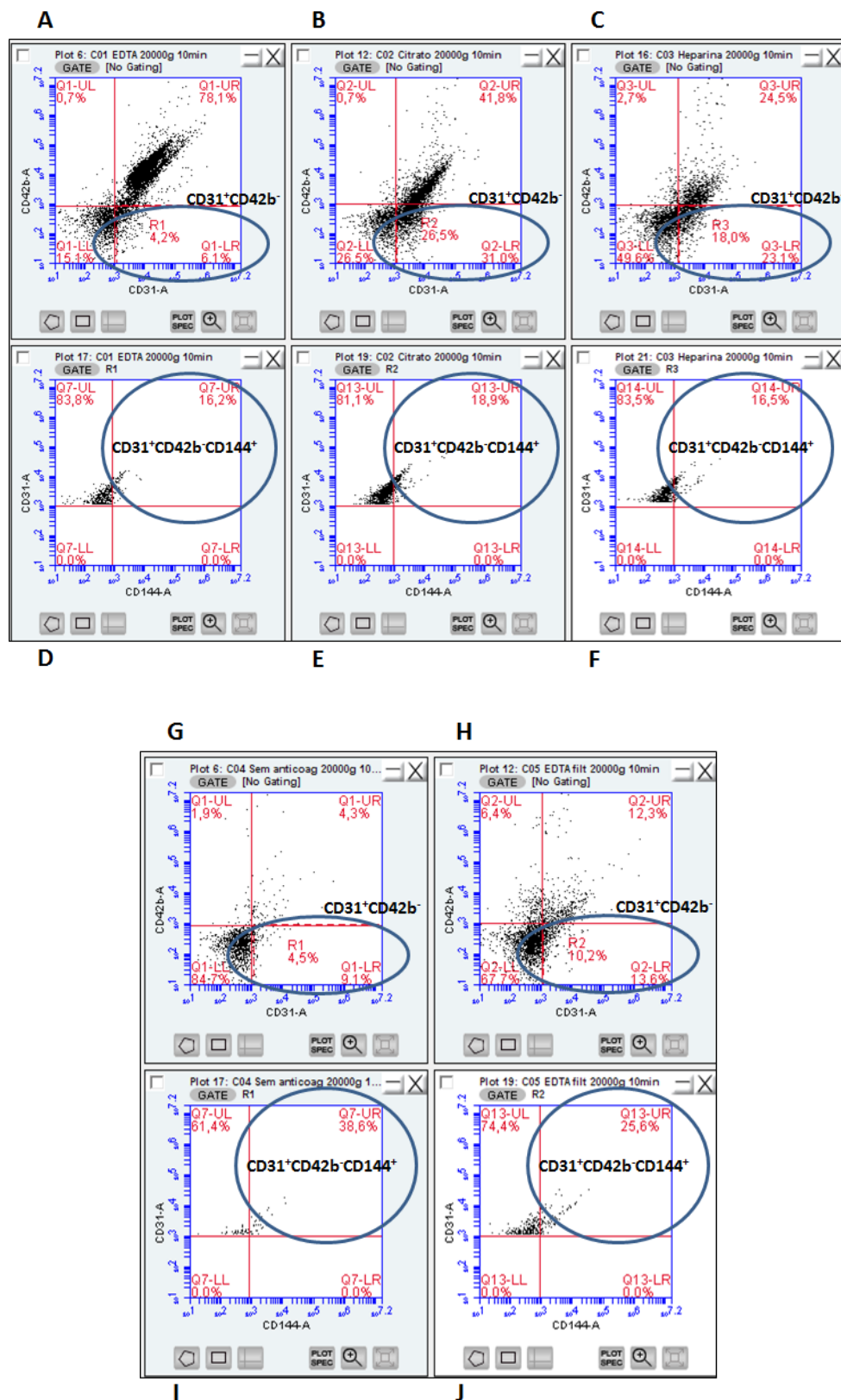


Figura 45: Análise de recuperação de micropartículas de origem endotelial em diferentes tubos de coleta com lavagem (20000 x g por 10min) após a incubação com os anticorpos. **A e D** – Tubo de coleta com anticoagulante EDTA; **B e E** - Tubo de coleta com anticoagulante CITRATO; **C e F** - Tubo de coleta com anticoagulante HEPARINA; **G e I** - Tubo de coleta sem anticoagulante; **H e J** - Tubo de coleta com anticoagulante EDTA- plasma filtrado (0,22µm) antes da centrifugação de isolamento das micropartículas.

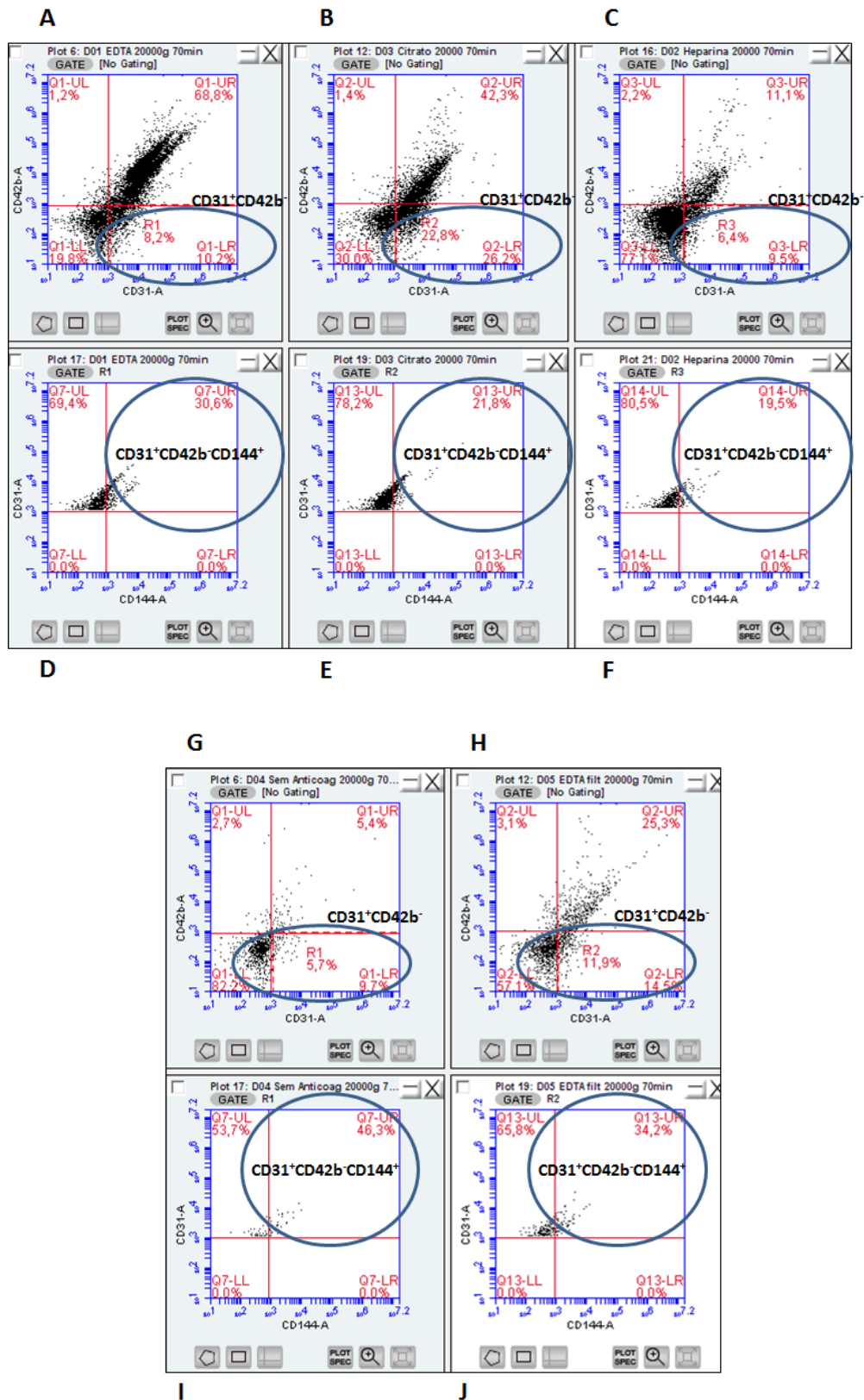


Figura 46: Análise de recuperação de micropartículas de origem endotelial em diferentes tubos de coleta **com lavagem (3000 x g por 70min)** após a incubação com os anticorpos. **A e D** – Tubo de coleta com anticoagulante EDTA; **B e E** - Tubo de coleta com anticoagulante CITRATO; **C e F** - Tubo de coleta com anticoagulante HEPARINA; **G e I** - Tubo de coleta sem anticoagulante; **H e J** - Tubo de coleta com anticoagulante EDTA- plasma filtrado (0,22µm) antes da centrifugação de isolamento das micropartículas.

O Quadro 6 apresenta um resumo do número de eventos obtidos para as MPE em cada tipo de tubo de coleta e tipo de lavagem após a incubação com anticorpos em 10.000 eventos analisados.

Quadro 6. Comparativos dos métodos de lavagem após incubação com anticorpos e tubos de coleta na recuperação de micropartículas endoteliais (Total de eventos analisados = 10.000)

Lavagem	População	Tubo de coleta				
		A	B	C	D	E
Sem lavagem	CD31 ⁺ CD42 ⁻	1220	3540	2480	2520	2620
	CD31 ⁺ CD42 ⁻ CD144 ⁺	268,4	651,4	181,0	272,2	390,4
3000xg 10min	CD31 ⁺ CD42 ⁻	910	2990	1590	880	1250
	CD31 ⁺ CD42 ⁻ CD144 ⁺	216,6	370,7	184,4	166,3	271,2
20000xg 10min	CD31 ⁺ CD42 ⁻	610	3100	2310	910	1360
	CD31 ⁺ CD42 ⁻ CD144 ⁺	98,8	585,9	381,2	82,8	185,0
20000xg 70 min	CD31 ⁺ CD42 ⁻	1020	2620	950	970	1450
	CD31 ⁺ CD42 ⁻ CD144 ⁺	312,1	571,2	185,2	449,1	495,9

Legenda: **A** – Tubo de coleta com anticoagulante EDTA; **B** - Tubo de coleta com anticoagulante CITRATO; **C** - Tubo de coleta com anticoagulante HEPARINA; **D** - Tubo de coleta sem anticoagulante; **E** - Tubo de coleta com anticoagulante EDTA- plasma filtrado (0,22µm) antes da centrifugação de isolamento das micropartículas.

1.2 Padronização de processamento antes do congelamento

Para a escolha do melhor método de processamento da amostra antes do congelamento foram comparados dois protocolos de centrifugação:

- Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outra a 3000 x g por 15min a 4°C (Figura 47 – A e C).
- Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outras **duas** consecutivas a 3000 x g por 15min a 4°C (Figura 47 – B).

Para o primeiro protocolo foram avaliados dois diferentes tempos de armazenamento a -80°C: após uma semana (Figura 47 – A) e após um ano (Figura

47 – C). A figura 47 mostra a análise de fluorescência sem a incubação com os anticorpos (branco) com os quatro tubos de coleta. Essa etapa é importante para estabelecer o *threshold* de fluorescência para marcações positivas e negativas das próximas comparações. A figura 48 mostra a recuperação das MPE CD31⁺CD42⁻CD144⁺.

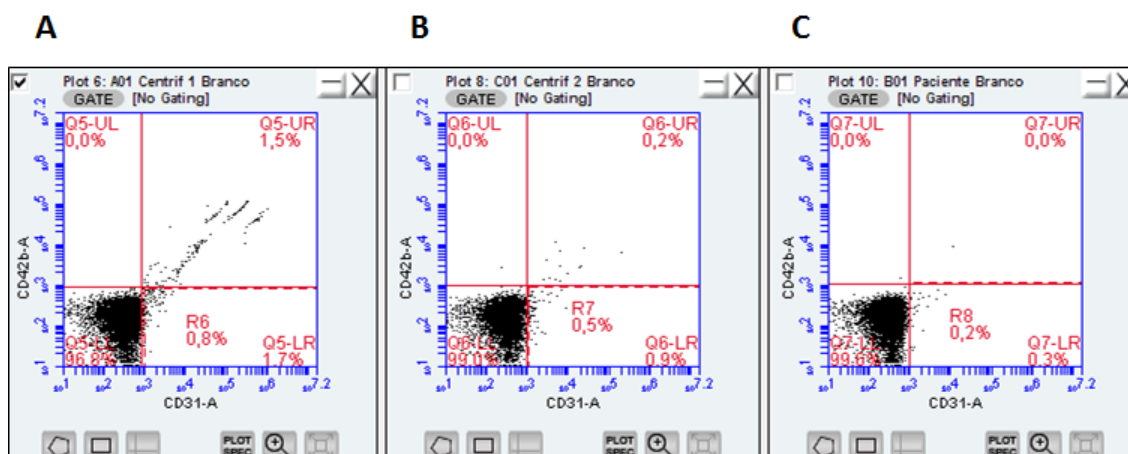


Figura 47: Controle negativo dos anticorpos na análise de comparação de processamento de amostra antes do congelamento. **A** – Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outra a 3000 x g por 15min a 4°C (amostra teste **congelada por uma semana**). **B** - Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outras **duas** consecutivas a 3000 x g por 15min a 4°C. **C** – Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outra a 3000 x g por 15min a 4°C (amostra teste **congelada por um ano**).

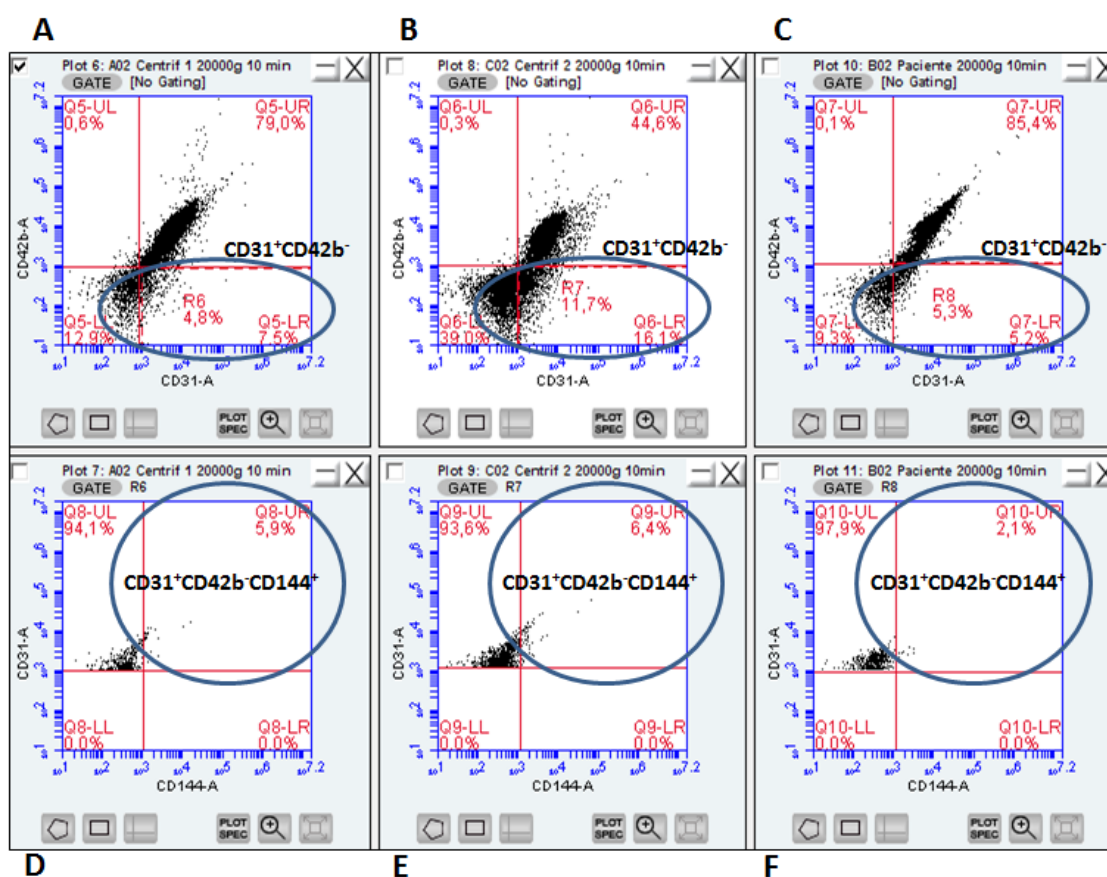


Figura 48: Análise de comparação de processamento de amostra antes do congelamento para a recuperação de micropartículas endoteliais. **A e D** – Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outra a 3000 x g por 15min a 4°C (amostra teste **congelada por uma semana**). **B e E** - Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outras **duas** consecutivas a 3000 x g por 15min a 4°C. **C e F** – Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outra a 3000 x g por 15min a 4°C (amostra teste **congelada por um ano**).

O quadro 7 apresenta um resumo do número de eventos obtidos para as MPE em cada tipo de tubo de processamento da amostra antes do congelamento em 10.000 eventos analisados.

Quadro 7. Comparativos dos métodos de processamento antes congelamento na recuperação de micropartículas endoteliais (Total de eventos analisados = 10.000)

Lavagem	População	Processamento de amostras		
		A	B	C
20000xg 10min	CD31 ⁺ CD42 ⁻	750	1610	520
	CD31 ⁺ CD42 ⁻ CD144 ⁺	44,2	103,0	10,9

Legenda: **A** – Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outra a 3000 x g por 15min a 4°C (amostra teste **congelada por uma semana**). **B** - Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outras **duas** consecutivas a 3000 x g por 15min a 4°C. **C** – Centrifugação a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outra a 3000 x g por 15min a 4°C (amostra teste **congelada por um ano**).

Com base nos resultados de padronização, para uma melhor recuperação de MPe, as amostras de sangue dos pacientes são coletadas:

- Utilizando tubo contendo anticoagulante CITRATO.
- Imediatamente após a coleta, são centrifugadas a 3000 x g por 6min a temperatura ambiente, seguida de outras duas consecutivas a 3000 x g por 15min a 4°C.
- Após incubação com a mistura de anticorpos, é realizada uma lavagem centrifugando a amostra a 20000xg por 10min antes da leitura no citômetro.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, Barbosa MM, Barbosa GV 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.
- 2 Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 suppl 2):1-34.
- 3 Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, Santis A, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. *Arq Bras. Cardiol*. 2020;115(4):720-75.
- 4 Diehl P, Nagy F, Sossong V, Helbing T, Beyersdorf F, Olschewski M, et al. Increased levels of circulating microparticles in patients with severe aortic valve stenosis. *Thromb Haemost*. 2008;99(4):711–9.
- 5 Horn P, Stern D, Veulemans V, Heiss C, Zeus T, Merx MW, et al. Improved endothelial function and decreased levels of endothelium-derived microparticles after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2015;10(12):1456–63.
- 6 Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: Pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2002;21(2):232–44.
- 7 Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2002;97(1):215–52.
- 8 Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1993;55(2):552-9.
- 9 Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1131-41.
- 10 Ahn YS, Jy W, Horstman LL, Jimenez JJ. Cell-derived microparticles: a mediator of inflammation in aortic valve stenosis? *Thromb Haemost*. 2008;99(4):657-8.
- 11 Gersak B, Fischlein T, Folliguet TA, Meuris B, Teoh KH, Moten SC, et al. Sutureless, rapid deployment valves and stented bioprosthesis in aortic valve replacement: recommendations of an International Expert Consensus Panel. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(3):709-18.
- 12 Tagliari AP, de Moura L, Dussin LH, Saadi EK. Sutureless Aortic Prosthesis Implantation: the First Brazilian Experience with Perceval Device. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31(4):334-336.

- 13 Estevez-Cid F, Serrano-Teruel ME, Fernandez-Rodriguez F, Bouzas-Mosquera A, Fernandez-Moreno M, Dieguez-Garcia P et al. Postoperative Plasma Mitochondrial DNA and Cytokine Profiles of Elderly Patients Undergoing Minimally Invasive Aortic Valve Replacement. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69(1):34-42.
- 14 Jansen F, Rohwer K, Vasa-Nicotera M, Mellert F, Grube E, Nickenig G, et al. CD-144 positive endothelial microparticles are increased in patients with systemic inflammatory response syndrome after TAVI. *Int J Cardiol.* 2016;204:172–4.
- 15 Sinning JM, Losch J, Walenta K, Böhm M, Nickenig G, Werner N. Circulating CD31 +/Annexin V + microparticles correlate with cardiovascular outcomes. *Eur Heart J.* 2011;32(16):2034–41.
- 16 Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1:74–81.
- 17 Anderson RH. The surgical anatomy of the aortic root. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2007 Jan 1;2007(102):mmcts.2006.002527.
- 18 Sutton JP 3rd, Ho SY, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(2):419-27.
- 19 Weinhaus AJ, Roberts KP. Anatomy of the Human Heart. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices.* Editor Laizzo PA. 1° Ed. 2005.
- 20 Freitas-Ferraz AB, Tirado-Conte G, Dagenais F, Ruel M, Al-Atassi T, Dumont E, et al. Aortic Stenosis and Small Aortic Annulus. *Circulation.* 2019;139(23):2685-2702.
- 21 Badano LP, Pavoni D, Musumeci S, Frassani R, Gianfagna P, Baldassi M, et al. Stented bioprosthetic valve hemodynamics: is the supra-annular implant better than the intra-annular? *J Heart Valve Dis.* 2006;15:238–246.
- 22 Tasca G, Stefano A, Giannico F, Lobiati E, Riva B, Galanti A et al. Early hemodynamic evaluation of Trifecta and Freestyle bioprostheses in patients with a small aortic root: preliminary results from a prospective randomized study. *J Heart Valve Dis.* 2014;23:633–641.
- 23 Repossini A, Di Bacco L, Passaretti B, Grubitzsch H, Schäfer C, Claus B et al. Early hemodynamics and clinical outcomes of isolated aortic valve replacement with stentless or transcatheter valve in intermediate-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:549–558.
- 24 Rogers T, Steinvil A, Gai J, Torguson R, Koifman E, Kiramijyan S et al. Choice of balloon-expandable versus self-expanding transcatheter aortic valve impacts hemodynamics differently according to aortic annular size. *Am J Cardiol.* 2017;119:900–904.
- 25 Mauri V, Kim WK, Abumayyaleh M, Walther T, Moellmann H, Schaefer U et al. Short-term outcome and hemodynamic performance of next-generation self-

- expanding versus balloon-expandable transcatheter aortic valves in patients with small aortic annulus: a multicenter propensity-matched comparison. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10:e005013.
- 26 Carabello BA. Valvular Heart Disease. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine*, 2-Volume Set. 26th ed. Elsevier Inc.; 2019. Chapter 66; p. 406-418.
- 27 Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med.* 2017;130(3):253–63.
- 28 Bakaeen FG, Rosengart TK, Carabello BA. Aortic Stenosis. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):ITC1–16.
- 29 Coffey S, Cairns BJ, Lung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart.* 2016;102(1):75–85.
- 30 Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632.
- 31 Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Lung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16006.
- 32 Rusinaru D, Bohbot Y, Djelaili F, Delpierre Q, Altes A, Serbout S et al. Normative Reference Values of Cardiac Output by Pulsed-Wave Doppler Echocardiography in Adults. *Am J Cardiol.* 2021;140:128-133.
- 33 Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation.* 2007;115(22):2856-64.
- 34 Rusinaru D, Bohbot Y, Ringle A, Marechaux S, Diouf M, Tribouilloy C. Impact of low stroke volume on mortality in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. 2018;39(21):1992-9.
- 35 Tastet L, Tribouilloy C, Marechaux S, Vollema EM, Delgado V, Salaun E et al. Staging cardiac damage in patients with asymptomatic aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:550-63.
- 36 Prihadi EA, Vollema EM, Ng ACT, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(7):740-48.
- 37 Ilardi F, Marchetta S, Martinez C, Sprynger M, Ancion A, Manganaro R et al. Impact of aortic stenosis on layer-specific longitudinal strain: relationship with symptoms and outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21:408-16.
- 38 Sato K, Seo Y, Ishizu T, Nakajima H, Takeuchi M, Izumo M, et al. Reliability of Aortic Stenosis Severity Classified by 3-Dimensional Echocardiography in the Prediction of Cardiovascular Events. *Am J Cardiol.* 2016;118(3):410-7.

- 39 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440-92.
- 40 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 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;135:1159–95
- 41 Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients with Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(4):488–508.
- 42 Everett RJ, Newby DE, Jabbour A, Fayad ZA, Dweck MR. The Role of Imaging in Aortic Valve Disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2016;9:21.
- 43 Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F et. Al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71.
- 44 Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61-67.
- 45 Banovic M, Putnik S, Penicka M, Doros G, Deja MA, Kockova R, et al. AVATAR Trial Investigators*. Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation*. 2022 Mar;145(9):648-658. Erratum in: *Circulation*. 2022 Mar;145(9):e761.
- 46 Solomon SD, Wu JC, Gillam L. Ecocardiography. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. *Braunwald's Heart Disease: A text book*. 11th ed. Elsevier Inc, 2018. Chapter 14; p.174-251.
- 47 de Oliveira JLR, Arnoni RT, dos Santos MA, Almeida AF, Issa M, Arnoni AS et al. Long-term Mortality Predictors in Patients with Small Aortic Annulus Undergoing Aortic Valve Replacement with a 19- or 21-mm Bioprosthesis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016 Jul-Sep;31(4):275-280.
- 48 Celiento M, Saccocci M, De Martino A, Nardi C, Faggioni L, Milano AD, et al. Stability of aortic annulus enlargement during aortic valve replacement using a bovine pericardial patch: An 18-year clinical, echocardiographic, and angio-computed tomographic follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(3):977–83.
- 49 Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation*. 1978;58(1):20–4.
- 50 Dotta F, Torres M, Manfroi W, Guaragna JCVC, Caramoni P, Albuquerque LC, et al. Desproporção prótese aórtica-paciente: definição, impacto e prevenção. *Rev*

- Bras Ecocardiogr. 2007;20(4):34–8.
- 51 Dumesnil JG, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch and clinical outcomes: The evidence continues to accumulate. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(5):952–5.
- 52 Rao V, Jamieson WRE, Ivanov J, Armstrong S, David TE. Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement. *Circulation.* 2000;102(19 Suppl 3):III5-9.
- 53 Howell NJ, Keogh BE, Barnet V, Bonser RS, Graham TR, Rooney SJ, et al. Patient-prosthesis mismatch does not affect survival following aortic valve replacement. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2006;30(1):10–4.
- 54 Howell NJ, Keogh BE, Ray D, Bonser RS, Graham TR, Mascaro J, et al. Patient-Prosthesis Mismatch in Patients with Aortic Stenosis Undergoing Isolated Aortic Valve Replacement Does Not Affect Survival. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(1):60–4.
- 55 Bailey BJR, Briars GL. Estimating the surface area of the human body. *Stat Med.* 1996;15(13):1325–32.
- 56 Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface area. *J Clin Anesth.* 1992;4(1):4–10.
- 57 Dubois D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1961;17:863–71.
- 58 Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation.* 2003;108(8):983–8.
- 59 Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RLJ, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJM, et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J.* 2012;33(12):1518–29.
- 60 Bleiziffer S, Eichinger WB, Hettich I, Guenzinger R, Ruzicka D, Bauernschmitt R, et al. Prediction of valve prosthesis-patient mismatch prior to aortic valve replacement: Which is the best method? *Heart.* 2007;93(5):615–20.
- 61 Pibarot P, Dumesnil JG. Valve prosthesis-patient mismatch, 1978 to 2011: From original concept to compelling evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1136–9.
- 62 Pibarot P, O'Gara PT. Prosthetic Heart Valves. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. *Braunwald's Heart Disease: A text book.* 11th ed. Elsevier Inc, 2018. Chapter 71; p.1383–8.
63. Bilkhu R, Jahangiri M, Otto CM. Patient-prosthesis mismatch following aortic valve replacement. *Heart.* 2019;105(2):S28–33.

- 64 Dayan V, Vignolo G, Soca G, Paganini JJ, Brusich D, Pibarot P. Predictors and Outcomes of Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):924–33.
- 65 Miyasaka M, Tada N, Taguri M, Kato S, Enta Y, Otomo T, et al. Incidence, Predictors, and Clinical Impact of Prosthesis–Patient Mismatch Following Transcatheter Aortic Valve Replacement in Asian Patients: The OCEAN-TAVI Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(8):771–80.
- 66 Dahou A, Mahjoub H, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18(11).
- 67 Astudillo LM, Santana O, Urbandt PA, Benjo AM, Elkayam LU, Nascimento FO, et al. Clinical predictors of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Clinics*. 2012;67(1):55–60.
- 68 Beckmann E, Martens A, Alhadi F, Hoeffler K, Umminger J, Kaufeld T et al. Aortic valve replacement with sutureless prosthesis: Better than root enlargement to avoid patient-prosthesis mismatch? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(6):744–9.
- 69 Villa E, Messina A, Laborde F, Shrestha M, Troise G, Zannis K, et al. Challenge for perceval: Aortic valve replacement with small sutureless valves-a multicenter study. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(4):1248–54.
- 70 Geißler HJ, Schlensak C, Südkamp M, Beyersdorf F. Herzklappenchirurgie heute: Indikationsstellung, OP-technik und ausgewählte aspekte der nachsorge bei erworbenen herzklappenvitien. *Dtsch Arztebl*. 2009;106(13):224–34.
- 71 Jaffer IH, Whitlock RP. A mechanical heart valve is the best choice. *Heart Asia*. 2016;8(1):62–4.
- 72 Maganti M, Rao V, Armstrong S, Feindel CM, Scully HE, David TE. Redo Valvular Surgery in Elderly Patients. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):521–5.
- 73 Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA*. 2014;312(13):1323–9.
- 74 van der Straaten EPJ, Rademakers LM, van Straten AHM, Houterman S, Tan MESH, Soliman Hamad MA. Mid-term haemodynamic and clinical results after aortic valve replacement using the Freedom Solo stentless bioprosthesis versus the Carpentier Edwards Perimount stented bioprosthesis. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2016;49(4):1174–80.
- 75 Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-607.
- 76 Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609-20.

- 77 Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Hahn RT, Lindman BR, McAndrew T, et al. Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: A PARTNER trial cohort-a analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(13):1323–34.
- 78 Fonseca P, Figueiredo B, Almeida C, Almeida J, Bettencourt N, Sampaio F, et al. Aortic Valve Calcium Volume Predicts Paravalvular Regurgitation and the Need for Balloon Post-Dilatation after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Interv Cardiol*. 2016;29(1):117–23.
- 79 Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;387:2218-25.
- 80 Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2477-84.
- 81 Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2012;366:1686-95.
- 82 Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-98.
- 83 Chauvette V, Mazine A, Bouchard D. Ten-year experience with the Perceval S sutureless prosthesis: lessons learned and future perspectives. *J Vis Surg*. 2018;4:87.
- 84 Santarpino G, Pfeiffer S, Concistre G, Fischlein T. Perceval sutureless aortic valve prosthesis: easy, fast, and safe. *Innovations (Phila)*. 2011;6(6):378-81
- 85 Berastegui García E, Camara Rosell ML, Estevez Cid F, Sanchez Dominguez E, Rios Barrera R, Sbraga F, et al. Perceval Less Invasive Aortic Replacement Register: Multicentric Spanish experience with the Perceval S bioprosthesis in moderate-high-risk aortic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(4):596–601.
- 86 Laborde F, Fischlein T, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, et al. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial)dagger. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Mar;49(3):978–86.
- 87 Vasanthan V, Kent W, Gregory A, Maitland A, Cutrara C, Bouchard D, et al. Perceval Valve Implantation: Technical Details and Echocardiographic Assessment. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(3):e223–5.
- 88 Dalia AA, Hunter C, Woodward E, Dudzinski D, Andritsos M, Essandoh M, et al.

- Transesophageal Echocardiographic Assessment of the Sutureless Perceval Aortic Valve. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(6):2592–8.
- 89 Gilmanov D, Miceli A, Bevilacqua S, Farneti P, Solinas M, Ferrarini M, et al. Sutureless implantation of the perceval s aortic valve prosthesis through right anterior minithoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(6):2101–8.
- 90 Dedeilias P, Baikoussis NG, Prappa E, Asvestas D, Argiriou M, Charitos C. Aortic valve replacement in elderly with small aortic root and low body surface area; the Perceval S valve and its impact in effective orifice area. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11(1):45–7.
- 91 Shrestha M, Maeding I, Höffler K, Koigeldiyev N, Marsch G, Siemeni T, et al. Aortic valve replacement in geriatric patients with small aortic roots: Are sutureless valves the future? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(5):778–82.
- 92 Belluschi I, Moriggia S, Giacomini A, Del Forno B, Di Sanzo S, Blasio A, et al. Can Perceval sutureless valve reduce the rate of patient-prosthesis mismatch? *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2017;51(6):1093–9.
- 93 Bleiziffer S, Eichinger WB, Hettich I, et al. Impact of patient-prosthesis mismatch on exercise capacity in patients after bioprosthetic aortic valve replacement. *Heart* 2008;94:637-41.
- 94 Santarpino G, Pfeiffer S, Concistrè G, Fischlein T. A supra-annular malposition of the Perceval S sutureless aortic valve: The “ χ -movement” removal technique and subsequent reimplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(2):280–1.
- 95 Shrestha M, Khaladj N, Bara C, Hoeffler K, Hagl C, Haverich A. A staged approach towards interventional aortic valve implantation with a sutureless valve: Initial human implants. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56(7):398–400.
- 96 Shrestha M, Folliguet TA, Pfeiffer S, Meuris B, Carrel T, Bechtel M, et al. Aortic valve replacement and concomitant procedures with the perceval valve: Results of european trials. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(4):1294–300.
- 97 Powell R, Pelletier MP, Chu MWA, Bouchard D, Melvin KN, Adams C. The perceval sutureless aortic valve review of outcomes, complications, and future direction. *Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg.* 2017;12(3):155–73.
- 98 König KC, Wahlers T, Scherner M, Wippermann J. Sutureless Perceval aortic valve in comparison with the stented Carpentier-Edwards Perimount aortic valve. *J Heart Valve Dis.* 2014;23(2):253–8.
- 99 Pollari F, Santarpino G, Dell’Aquila AM, Gazdag L, Alnahas H, Vogt F, et al. Better short-term outcome by using sutureless valves: A propensity-matched score analysis. *Ann Thorac Surg [Internet].* 2014;98(2):611–7.
- 100 Santarpino G, Pfeiffer S, Concistré G, Grossmann I, Hinzmann M, Fischlein T. The perceval S aortic valve has the potential of shortening surgical time: Does it also

- result in improved outcome? *Ann Thorac Surg.* 2013;96(1):77–82.
- 101 Mujtaba SS, Ledingham SM, Shah AR, Pillay T, Schueler S, Clark S. Aortic valve replacement with a conventional stented bioprosthesis versus sutureless bioprosthesis: A study of 763 patients. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2018;33(2):122–8.
- 102 Concistrè G, Chiaramonti F, Santarpino G, Pfeiffer S, Marchi F, Vogt F, et al. Left ventricular mass regression after two alternative sutureless aortic bioprostheses. *Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg.* 2015;10(2):114–9.
- 103 Santarpino G, Pfeiffer S, Pollari F, Concistrè G, Vogt F, Fischlein T. Left ventricular mass regression after sutureless implantation of the Perceval S aortic valve bioprosthesis: Preliminary results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(1):38–42.
- 104 Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: Preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J.* 2005;26(17):1790–6.
- 105 Mannacio V, Mannacio L, Mango E, Antignano A, Mottola M, Caparrotti S, et al. Severe prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement for aortic stenosis: Analysis of risk factors for early and long-term mortality. *J Cardiol.* 2017;69(1):333–9.
- 106 Muneretto C, Bisleri G, Moggi A, Di Bacco L, Tespili M, Repossini A, et al. Treating the patients in the “grey-zone” with aortic valve disease: A comparison among conventional surgery, sutureless valves and transcatheter aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(1):90–5.
- 107 Biancari F, Barbanti M, Santarpino G, Deste W, Tamburino C, Gulino S, et al. Immediate outcome after sutureless versus transcatheter aortic valve replacement. *Heart Vessels.* 2016;31(3):427–33.
- 108 Fitzpatrick M, Young SP. Europe PMC Funders Group Metabolomics – A novel window into inflammatory disease. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13743.
- 109 Shah PM, Dietch ZC, Sawyer RG. - The Inflammatory Response. In: Townsend CM. *Sabiston Textbook of Surgery.* 20th ed. Elsevier Inc.; 2016. Chapter 3; p. 25–43.
- 110 Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Inflammation and Repair. In: Kumar V. *Robbins and Cotran pathologic Basis of Disease.* 9th ed. Elsevier Inc; 2015. Chapter 3 . p. 69–111.
- 111 Maerz LL, Rosenbaum SH. Critical Illness. In: Marschall K. *Stoelting’s Anesthesia and Co-Existing Disease.* 7th ed. Elsevier Inc.; 2017. Chapter 4; p. 53–78.
- 112 Mathieu P, Bouchareb R, Boulanger MC. Innate and adaptive immunity in calcific aortic valve disease. *J Immunol Res.* 2015;2015:1–11.

- 113 Venardos N, Nadlonek NA, Zhan Q, Weyant MJ, Reece TB, Meng X, et al. Aortic valve calcification is mediated by a differential response of aortic valve interstitial cells to inflammation. *J Surg Res.* 2014;190(1):1–8.
- 114 Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:S715-20.
- 115 Goetzenich A, Roehl A, Spillner J, Haushofer M, Dohmen G, Tewarie L, et al. Inflammatory response in transapical transaortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(8):465–9.
- 116 Stähli BE, Grünenfelder J, Jacobs S, Falk V, Landmesser U, Wischnewsky MB, et al. Assessment of inflammatory response to transfemoral transcatheter aortic valve implantation compared to transapical and surgical procedures: A pilot study. *J Invasive Cardiol.* 2012;24(8):407–11.
- 117 Erdoes G, Lippuner C, Kocsis I, Schiff M, Stucki M, Carrel T, et al. Technical approach determines inflammatory response after surgical and transcatheter aortic valve replacement. *PLoS One.* 2015;10(11):1–14.
- 118 Sinning JM, Scheer AC, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Schueler R, et al. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2012;33(12):1459–68.
- 119 Lindman BR, Goldstein JS, Nassif ME, Zajarias A, Novak E, Tibrewala A, et al. Systemic inflammatory response syndrome after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *Heart.* 2015;101(7):537–45.
- 120 Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz AE, Reuter D et al. Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1068-74.
- 121 Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, Neves JS, Castro-Ferreira R, Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology.* 2020;71(5):397-410.
- 122 Macha M, Yamazaki K, Gordon LM, Watach MJ, Konishi H, Billiar TR, Borovetz HS, Kormos RL, Griffith BP, Hattler BG: The vasoregulatory role of endothelium derived nitric oxide during pulsatile cardiopulmonary bypass. *ASAIO J.*1996;42: M800–4.
- 123 Lawson C, Vicencio JM, Yellon DM, Davidson SM. Microvesicles and exosomes: New players in metabolic and cardiovascular disease. *J Endocrinol.* 2016;228(2):R57–71.
- 124 Marchini JF, Miyakawa AA, Tarasoutchi F, Krieger JE, Lemos P, Croce K. Endothelial, platelet, and macrophage microparticle levels do not change acutely

- following transcatheter aortic valve replacement. *J Negat Results Biomed.* 2016;15(1):1–5.
125. Tramontano AF, O'Leary J, Black AD, Muniyappa R, Cutaia M V., El-Sherif N. Statin decreases endothelial microparticle release from human coronary artery endothelial cells: Implication for the Rho-kinase pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;320(1):34–8.
- 126 De Somer D, Foubert L, Vanackere M, Dujardin D, Delanghe J, Van Nooten G: Impact of oxygenator design on hemolysis, shear stress, and white blood cell and platelet counts. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10:884–9
- 127 Kameneva MV, Undar A, Antaki JF, Watach MJ, Calhoon JH, Borovetz HS: Decrease in red blood cell deformability caused by hypothermia, hemodilution, and mechanical stress: Factors related to cardiopulmonary bypass. *ASAIO J.* 1999;45:307–10.
- 128 Butler J, Rocker GM, O'Brien JR, Etherington M, Pillai R, Westaby S. Platelet responses to cardiopulmonary bypass: Assessment by a shear stress activation technique. *J Cardiovasc Surg.*1992;33: 33–7.
- 129 Boyle EM, Lille ST, Allaire E, Clowes AW, Verrier ED: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: Atherosclerosis. *Ann Thorac Surg.*199;63: 885–94.
- 130 David C. Wartier, John G. Laffey, John F. Boylan, Davy C. H. Cheng; The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery: Implications for the Anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;97:215–52.
- 131 Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(1):27-33.
132. Lovren F, Verma S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. *Clin Chem.* 2013 Aug;59(8):1166-74.
- 133 Mobarrez F, Antoniewicz L, Bosson JA, Kuhl J, Pisetsky DS, Lundba"ck M. The effects of smoking on levels of endothelial progenitor cells and microparticles in the blood of healthy volunteers. *PLoS One.* 2014;9:e90314.
- 134 Amabile N, Heiss C, Real WM, et al. Circulating endothelial microparticle levels predict hemodynamic severity of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1268-75.
- 135 Helal O, Defoort C, Robert S, Marin C, Lesavre N, Lopez-Miranda J, et al. Increased levels of microparticles originating from endothelial cells, platelets and erythrocytes in subjects with metabolic syndrome: relationship with oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:665-71.
- 136 Jung KH, Chu K, Lee ST, Park HK, Bahn JJ, Kim DH et al. Circulating endothelial microparticles as a marker of cerebrovascular disease. *Ann Neurol.* 2009;66:191-9.

- 137 Nozaki T, Sugiyama S, Sugamura K, Ohba K, Matsuzawa Y, Konishi M et al. Prognostic value of endothelial microparticles in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1223-8.
- 138 Jia L, Fan J, Cui W, Liu S, Li N, Lau WB et al. Endothelial cell-derived microparticles from patients with obstructive sleep apnea hypoxia syndrome and coronary artery disease increase aortic endothelial cell dysfunction. *Cell Physiol Biochem.* 2017;43:2562-70.
- 139 Werner N, Wassmann S, Ahlers P, Kosiol S, Nickenig G. Circulating CD31p/annexin Vp apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:112-6.
- 140 Nozaki T, Sugiyama S, Koga H, Sugamura K, Ohba K, Matsuzawa Y et al. Significance of a multiple biomarkers strategy including endothelial dysfunction to improve risk stratification for cardiovascular events in patients at high risk for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:601-8.
- 141 Montoro-García S, Shantsila E, Tapp LD, López-Cuenca A, Romero AI, Hernández-Romero D et al. Small-size circulating microparticles in acute coronary syndromes: relevance to fibrinolytic status, reparative markers and outcomes. *Atherosclerosis.* 2013;227:313-22.
- 142 Bernard S, Loffroy R, Sérusclat A, Bousset L, Bonnefoy E, Thévenon C et al. Increased levels of endothelial microparticles CD144 (VE-cadherin) positives in type 2 diabetic patients with coronary noncalcified plaques evaluated by multidetector computed tomography (MDCT). *Atherosclerosis.* 2009;203:429-35.
- 143 Koga H, Sugiyama S, Kugiyama K, Watanabe K, Fukushima H, Tanaka T et al. Elevated levels of VEcadherin-positive endothelial microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1622-30.
- 144 Tushuizen ME, Nieuwland R, Rustemeijer C, Hensgens BE, Sturk A, Heine RJ, et al. Elevated endothelial microparticles following consecutive meals are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:728-30.
- 145 Di Eu, Phan K. Sutureless aortic valve replacement. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015; 4(2):123–30.
- 146 Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V, McGovern E. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low and high-risk cardiac patients. *Int J Surg.* 2011;9(1):104–09.
- 147 Pradelli L, Zaniolo O. Perceval Sutureless valves in isolated and concomitant AVR procedures: an economic model shows overall decrease of costs for isolated or combined operations. *Farmeconomia. Health Economics and Therapeutic Pathways.* 2012;13(4): 159.

- 148 Folliguet TA, Le Bret E, Bachet J, Laborde F. Pericarbon pericardial bioprosthesis: An experience based on the lessons of the past. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(5):3–6.
- 149 Goetzenich A, Roehl A, Spillner J, Haushofer M, Dohmen G, Tewarie L, et al. Inflammatory response in transapical transaortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(8):465–9.
- 150 Shalabi A, Spiegelstein D, Sternik L, Feinberg MS, Kogan A, Levin S et al. Sutureless Versus Stented Valve in Aortic Valve Replacement in Patients with Small Annulus. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(1):118-22.
- 151 Wilbring M, Alexiou K, Schumann E, Matschke K, Tugtekin SM. Isolated aortic valve replacement in patients with small aortic annulus-a high-risk group on long-term follow-up. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 61:379–85.
- 152 Rodés-Cabau J, Pibarot P, Suri RM, Kodali S, Thourani VH, Szeto WY et al. Impact of aortic annulus size on valve hemodynamics and clinical outcomes after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insights from the PARTNER Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7:701–11.
- 153 Franzen SF, Huljebrant IE, Konstantinov IE, Nylander E, Olin CL. Aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with small aortic root. *J Heart Valve Dis.* 1996; 5(suppl 3):S284–S288.
- 154 Botzenhardt F, Eichinger WB, Bleiziffer S, Guenzinger R, Wagner IM, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic comparison of bioprostheses for complete supra-annular position in patients with small aortic annulus. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:2054–60.
- 155 Ghoneim A, Bouhout I, Demers P, Mazine A, Francispillai M, El-Hamamsy I et al. Management of small aortic annulus in the era of sutureless valves: A comparative study among different biological options. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(4):1019-28.
- 156 Laborde F, Folliguet T, Ghorayeb G, Zannis K. Sutureless Valves Reduce Hospital Costs Compared to Traditional Valves. *J Heart Valve Dis.* 2017;26(1):1-8.
- 157 Panagiotopoulos I, Kotsopoulos N, Verras GI, Mulita F, Katinioti A, Koletsis E et al. Perceval S, sutureless aortic valve: cost-consequence analysis. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2022;19(1):22-27.
- 158 Minami T, Sainte S, De Praetere H, Rega F, Flameng W, Verbrugge P, Meuris B. Hospital cost savings and other advantages of sutureless vs stented aortic valves for intermediate-risk elderly patients. *Surg Today.* 2017;47(10):1268-1273.
- 159 Villa E, Dalla Tomba M, Messina A, Trenta A, Brunelli F, Cirillo M et al. Sutureless aortic valve replacement in high risk patients neutralizes expected worse hospital outcome: A clinical and economic analysis. *Cardiol J.* 2019;26(1):56-65.