
ANTÔNIO FERNANDO DINIZ FREIRE

**Planejamento e execução do implante transcater de
bioprótese valvar aórtica sem a utilização de contraste iodado
em portadores de doença renal crônica: validação de uma nova
estratégia**

**São Paulo
2024**

ANTÔNIO FERNANDO DINIZ FREIRE

**Planejamento e execução do Implante transcater de
bioprótese valvar aórtica sem a utilização de contraste iodado
em portadores de doença renal crônica: validação de uma nova
estratégia**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio Sandoli de
Brito Júnior

**São Paulo
2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Freire, Antonio Fernando Diniz
Planejamento e execução do implante transcaterter
de bioprótese valvar aórtica sem a utilização de
contraste iodado em portadores de doença renal
crônica : validação de uma nova estratégia / Antonio
Fernando Diniz Freire. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Fábio Sandoli de Brito Júnior.

Descritores: 1.Substituição da valva aórtica
transcaterter 2.Estenose da valva aórtica 3.Injúria
renal aguda 4.Contraste 5.Insuficiência renal
crônica 6.Doenças das valvas cardíacas

USP/FM/DBD-370/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese, antes de tudo, a Deus, cuja presença constante me proporcionou força e clareza nos momentos mais desafiadores desta jornada. Sua orientação foi fundamental para que eu pudesse trilhar os melhores caminhos, sempre fundamentados na fé.

À minha esposa, Thaísa, cuja parceria inabalável e apoio incondicional foram essenciais. Você foi meu pilar e meu incentivo constante, acreditando em meu potencial mesmo quando eu duvidava. Aos meus filhos amados, Laura, Davi e Helena, que iluminam minha vida diariamente e me inspiram a ser melhor. Vocês são minha motivação e a razão de todo o meu empenho.

Aos meus pais, Adelino e Selma, que me ensinaram, através de seus exemplos de vida, que a persistência e o esforço são os alicerces de qualquer conquista. Seus conselhos foram fundamentais para que eu pudesse chegar até aqui.

Aos meus irmãos, Adelino Jr, Ina e João Paulo, por me mostraram que juntos somos mais fortes e que podemos enfrentar qualquer desafio.

À família da minha esposa Thaísa, que sempre me acolheu com carinho e me fez acreditar que tudo é possível quando se tem apoio e amor.

AGRADECIMENTOS

Manifesto minha mais profunda gratidão ao Dr. Fábio Sândoli de Brito Jr, meu orientador e mentor, cuja dedicação ao ensino e à prática médica serviram de exemplo e inspiração. Agradeço por sua orientação perspicaz, pelas oportunidades que me proporcionou e por me permitir explorar um tema que tanto contribuiu para o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao Dr. Alexandre Abizaid, por sua liderança visionária no InCor, que não apenas trouxe inúmeras oportunidades, mas também recursos que elevaram nossa especialidade a novos patamares de excelência.

Ao Dr. Marco Perin, cuja amizade e conselhos foram inestimáveis. Seus ensinamentos diários enriqueceram minha formação e me proporcionaram uma nova perspectiva sobre a prática médica.

Agradeço a todo o time de intervenção em cardiopatias estruturais do InCor, em especial, aos amigos Pedro Nicz, Henrique Ribeiro e Carlos Campos pela parceria e incentivo contínuo no seguimento do caminho acadêmico. Aos fellows Fillippi Fillippini, Gabriel Kanhouche, Maurício Marchini, Bruno Sessa e Guilherme Bratz, que trabalharam incansavelmente para que este projeto fosse possível, meu sincero agradecimento.

Ao amigo Ricardo Cavalcante, cuja habilidade em "segurar as pontas" permitiu que eu pudesse me dedicar integralmente a esta tese. Sua compreensão e apoio foram fundamentais.

Agradeço também ao time de imagem cardiovascular do Instituto do Coração, incluindo as equipes de ecocardiografia, tomografia e ressonância, pelo trabalho excepcional que desempenharam, enriquecendo significativamente os resultados desta pesquisa.

Agradecimentos

À equipe de pesquisa do InCor, que nos apoiou em todas as fases deste projeto, meu muito obrigado. Seu profissionalismo e dedicação foram cruciais para o sucesso deste estudo.

Por fim, às empresas Medtronic e Invasive, cujo suporte técnico e logístico beneficiaram não apenas este estudo, mas também muitos pacientes do SUS, contribuindo para a melhoria da saúde pública.

“Never, never, never, never give up”.
(Winston Churchi)

NORMALIZAÇÕES ADOTADAS

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

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

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

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

Nomes das estruturas anatômicas: Terminologia Anatômica Internacional da Federative Committee on Anatomical Terminology aprovada em 1998 e traduzida pela Comissão de Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia. 1ed. São Paulo: Editora Manole, 2001.

Vocabulário ortográfico da língua portuguesa, 5ed, 2009, elaborado pela Academia Brasileira de Letras, em consonância com o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, promulgado pelo decreto no 6583/2008.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	6
2.1	Objetivo primário	6
2.2	Objetivos secundários	6
3	MÉTODOS	8
3.1	Desenho do estudo	8
3.1.1	Critérios de inclusão.....	8
3.1.2	Critérios de exclusão.....	9
3.1.3	Procedimentos do estudo.....	10
3.2	Procedimento de TAVI “zero contraste”	12
3.3	Etapas de segurança	13
3.4	Fluxograma	14
3.5	Desfechos	15
3.5.1	Desfecho primário.....	16
3.5.2	Desfechos secundários.....	16
3.6	Análise estatística	16
3.7	Seguimento clínico	17
3.8	Considerações éticas	17
3.9	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	17
4	RESULTADOS	19
4.1	Características clínicas	19
4.2	Detalhes do procedimento	21
4.3	Desfecho primário	22
4.4	Desfechos secundários	23
4.5	Seguimento clínico	26
4.6	Comparação entre métodos de imagem	27

5	DISCUSSÃO.....	37
6	CONCLUSÕES.....	41
7	REFERÊNCIAS.....	43
8	ANEXOS.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aco	Anticoagulação oral
ACD	Artéria coronária direita
AFD	Artéria femoral direita
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CO ₂	Dióxido de Carbono
DRC	Doença Renal Crônica
DAPT	Dupla antiagregação plaquetária
EAO	Estenose Aórtica
ECG	Eletrocardiograma
ETE	Ecocardiograma Transesofágico
ETE 3D	Ecocardiograma Transesofágico 3D
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
FEVE	Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
HIT	Trombocitopenia Induzida por Heparina
HITTS	Trombocitopenia Induzida por Heparina com Trombose
InCor	Instituto do Coração
LPV	<i>Leak Paravalvar</i>
IRA	Injúria Renal Aguda
TCMS	Tomografia Computadorizada <i>Multi-Slice</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RM	Ressonância Magnética
SAPT	Simple antiagregação plaquetária
SOV	Seio de Valsalva
SSFP	<i>Steady State Free Precession</i>
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
TAVI	Implante Transcateter da Válvula Aórtica
TCE	Tronco da Artéria Coronária Esquerda

Lista de Abreviaturas e Siglas

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TF	Transfemoral
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
VCT	Válvula Cardíaca Transcater
VSVE	Via de Saída do Ventrículo Esquerdo
WH	<i>Whole Heart</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Fisiopatologia da nefropatia induzida por contraste.....	3
Figura 2	– Próteses Evolut R e Evolut Pro.....	10
Figura 3	– Fluxograma fase piloto.....	15
Figura 4	– Casos ilustrativos em que foram implantadas próteses sobredimensionadas.....	25
Figura 5	– Perímetro anulo valvar.....	27
Figura 6	– Área anulo valvar.....	28
Figura 7	– Diâmetro médio do seio de Valsalva.....	28
Figura 8	– Altura da artéria coronária esquerda e direita.....	29
Figura 9	– Diâmetro da artéria femoral comum.....	29
Figura 10	– Relação do perímetro do anulo valvar entre métodos sem contraste e TCMS com contraste com correlação de Pearson e análises de Bland-Altman – A e B.....	30
Figura 11	– Relação do área do anulo valvar entre métodos sem contraste e TCMS com contraste com correlação de Pearson e análises de Bland-Altman – C e D.....	31
Figura 12	– Relação entre as avaliações de métodos sem contraste e TCMS com contraste com correlação de Pearson e análises de Bland-Altman – E e F.....	32
Figura 13	– Relação entre as avaliações de métodos sem contraste e TCMS com contraste com correlação de Pearson e análises de Bland-Altman – G e H.....	33
Figura 14	– Relação entre as avaliações de métodos sem contraste e MSCT com contraste com correlação de Pearson e análises de Bland-Altman – I e J.....	34
Figura 15	– Relação entre as avaliações de métodos sem contraste e TCMS com contraste com correlação de Pearson e análises de Bland-Altman – K.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tamanho da prótese <i>Evolut R/Pro</i> , com base no diâmetro médio do seio de <i>Valsalva</i> (SOV), conforme avaliado pela TCMS sem contraste.....	12
Tabela 2 – Características clínicas e ecocardiográficas da população do estudo.....	20
Tabela 3 – Características do procedimento.....	22
Tabela 4 – Desfechos.....	23
Tabela 5 – Desfecho combinado de segurança em pacientes que receberam prótese sobredimensionada e prótese normodimensionada.....	24
Tabela 6 – Desfecho secundário em pacientes que receberam prótese sobredimensionada e normodimensionada.....	25
Tabela 7 – Seguimento clínico em 30 dias.....	26

RESUMO

Freire AFD. Planejamento e execução do implante transcater de bioprótese valvar aórtica sem a utilização de contraste iodado em portadores de doença renal crônica: validação de uma nova estratégia [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: A injúria renal aguda (IRA) é frequentemente observada após o implante transcater da válvula aórtica (TAVI) e está associada a um aumento da mortalidade. **Objetivos:** Avaliar a exequibilidade e a segurança de uma nova estratégia de execução e planejamento do TAVI que dispensa a utilização de contraste iodado e pode ser especialmente valiosa para pacientes com estenose aórtica (EAo) e doença renal crônica (DRC), para prevenir a ocorrência de IRA. **Métodos:** Pacientes com EAo importante, sintomáticos, portadores de DRC estágio $\geq 3a$ e não dialíticos, foram avaliados para o TAVI usando quatro modalidades de imagem não contrastadas para planejamento do procedimento: ecocardiograma transesofágico (ETE), ressonância magnética cardíaca, tomografia computadorizada *multislice* (TCMS) e angiografia aorto-ilíaca com CO₂. Os pacientes foram submetidos ao TAVI transfemoral (TF), usando a bioprótese autoexpansível *Evolut®* (Medtronic, USA) e os procedimentos foram guiados por fluoroscopia e ETE. Em todas as etapas do estudo foram realizadas verificações pela técnica padrão, para garantir a segurança do paciente. **Resultados:** Vinte e cinco pacientes foram submetidos ao TAVI via transfemoral com a estratégia zero contraste. A média de idade foi de $79,9 \pm 6,1$ anos, 72% em classe funcional NYHA III/IV com STS-PROM médio de $3,0 \pm 1,5\%$ e taxa de filtração glomerular estimada (eGRF) de 49 ± 7 mL/min. As próteses *Evolut R* e *Pro* foram implantadas em 80% e 20% dos pacientes, respectivamente. Em 36% dos casos, a válvula cardíaca transcater (VCT) escolhida com base nos métodos sem contraste foi de tamanho maior do que a aquela definido pela TCMS contrastada, mas nenhum desses casos apresentou eventos adversos maiores. O sucesso do dispositivo e o desfecho combinado de segurança (aos 30 dias) atingiram 92%. A implantação de marca-passo permanente foi necessária em 17% dos casos. **Conclusão:** Este estudo piloto demonstrou que a utilização dessa nova estratégia que dispensa a utilização de contraste iodado para o planejamento e execução do TAVI com prótese autoexpansível foi segura e exequível e pode se tornar a estratégia preferencial para uma população significativa de pacientes com DRC submetidos ao TAVI. Estudos futuros com um número maior de pacientes são necessários para confirmar tais achados.

Palavras-chave: Substituição da valva aórtica transcater. Estenose da valva aórtica. Injúria renal aguda. Contraste. Insuficiência renal crônica. Doenças das valvas cardíacas

ABSTRACT

Freire AFD. Planning and execution of the transcatheter implantation of bioprosthetic aortic valve without the use of iodinated contrast in patients with chronic kidney disease: validation of a new strategy [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

Background: Acute kidney injury (AKI) is frequently observed after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). Of note, it is associated with increased mortality. **Objective:** We propose a new non-contrast strategy for planning and performing the TAVI procedure that can be especially valuable for patients with aortic stenosis (AS) and chronic kidney disease (CKD) to prevent AKI. **Methods:** Patients with severe symptomatic AS and non-dialytic CKD stage $\geq 3a$ were evaluated for TAVI using four non-contrast imaging modalities for procedural planning: Transesophageal Echocardiogram (TEE), cardiac magnetic resonance, Multidetector Computed Tomography (MDCT) and aortoiliac CO₂ angiography. Patients underwent transfemoral (TF) TAVI using the self-expandable transcatheter heart valve (THV) *Evolut® (Medtronic, USA)*, and the procedures were guided by fluoroscopy and TEE. Contrast MDCT and contrast injection at certain checkpoints during the procedure were used to guarantee patient safety. **Results:** Twenty-five patients underwent TF-TAVI with the non-contrast technique. The mean age was 79.9 ± 6.1 years, 72% in NYHA class III/IV, with a mean STS-PROM of $3.0 \pm 1.5\%$ and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 49 ± 7 mL/min. The self-expandable *Evolut R* and *Pro THV* were used in 80% and 20% of patients, respectively. In 36%, the THV chosen was larger than the one selected by contrast MDCT, but none of these cases presented adverse events. Device success and the combined safety endpoint (at 30-days) both achieved 92%. Permanent pacemaker implantation was needed in 17%. **Conclusion:** This pilot study demonstrated that the non-contrast technique for procedural planning and a self-expandable THV implantation was feasible and safe and might become the preferable strategy for a significant population of CKD patients undergoing TAVR. Future studies with a larger number of patients are needed to confirm such findings.

Keywords: Transcatheter aortic valve replacement. Aortic valve stenosis. Acute kidney injury. Contrast. Chronic kidney disease. Heart valve diseases.

1. INTRODUÇÃO

Antônio Fernando Diniz Freire

1. INTRODUÇÃO

A Estenose Aórtica (EAo) representa uma das valvopatias mais prevalentes, especialmente em populações idosas, e está intrinsecamente associada a um aumento substancial da morbimortalidade cardiovascular⁽¹⁾.

De acordo com o Global Burden of Disease (GBD) de 2021, a prevalência global da estenose aórtica em adultos de 70 anos ou mais é estimada em 4,3%, com uma prevalência mais alta em países de alta renda devido à maior expectativa de vida e melhor detecção da doença⁽²⁾.

Neste contexto, o advento do procedimento de implante transcaterter da válvula aórtica (TAVI) representou um marco paradigmático na abordagem desta patologia. O tratamento transcaterter iniciou como uma alternativa terapêutica à trocar valvar cirúrgica em paciente frágeis e de alto risco e expandiu ao longo dos anos para os outros extratos de paciente de risco cirúrgico intermediário e baixo. Tanto no planejamento, quanto na execução do procedimento TAVI, é rotineiramente utilizado contraste. Durante o planejamento, o exame de Tomografia Computadorizada MultiSlice (TCMS) com contraste é o padrão ouro para a análise das características anatômicas do paciente e certificar-se da factibilidade técnica do procedimento, além de identificar características de risco para complicações⁽³⁾. Já durante o procedimento, alíquotas de contraste são administradas por cateter durante o posicionamento e liberação da prótese transcaterter e ao final do procedimento, para checagem do resultado final e identificação de possíveis complicações.

A nefropatia induzida por contraste (NIC) é uma complicação renal que pode ocorrer após a administração de agentes de contraste⁽⁴⁾.

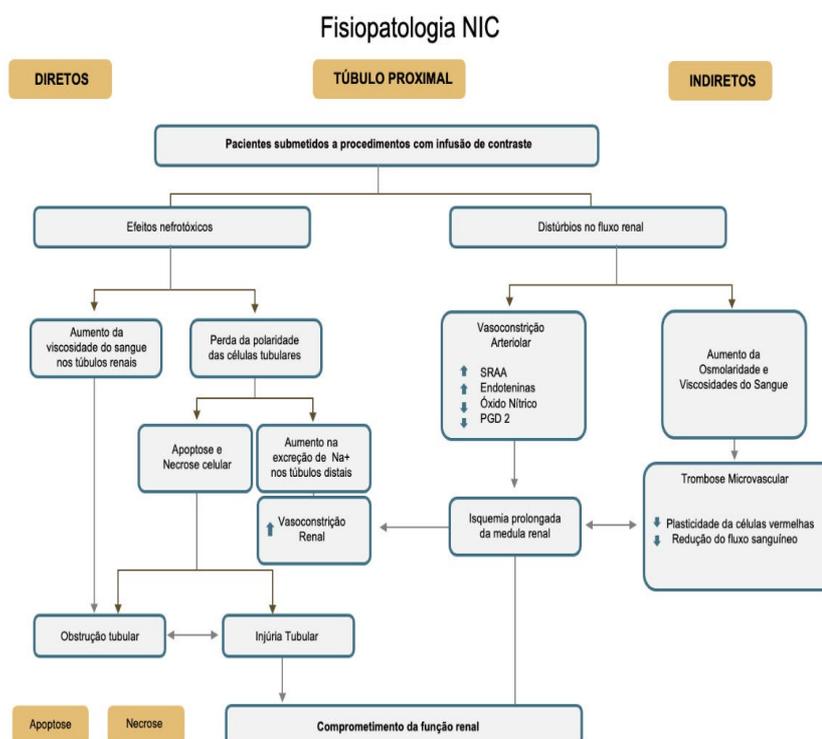
A fisiopatologia da NIC envolve diversos mecanismos diretos e indiretos, que estão inter-relacionados e que podem causar danos aos rins⁽⁵⁾. O contraste pode ocasionar mudanças no fluxo sanguíneo renal, resultando em uma redução temporária da perfusão dos rins. Isso, por sua vez, diminui a quantidade de oxigênio e nutrientes fornecidos às células renais. Além disso, podem induzir a formação de radicais livres intracelular, que são moléculas instáveis e que podem causar danos às células renais e ao tecido adjacente, por meio do

estresse oxidativo⁽⁶⁾. A resposta inflamatória é outro componente importante na fisiopatologia da NIC. A administração do agente de contraste pode desencadear uma resposta imunológica local, levando à liberação de mediadores inflamatórios. Esses mediadores podem agravar os danos celulares, resultando em uma progressão da lesão renal. As células do epitélio tubular renal, que são responsáveis por reabsorver substâncias importantes da urina, são particularmente sensíveis aos efeitos nocivos dos agentes de contraste^(5,6). A lesão dessas células pode levar a distúrbios na filtração e na reabsorção de substâncias pelos rins, resultando na excreção de nutrientes e eletrólitos essenciais pela urina. A combinação desses mecanismos pode levar a uma redução da função renal, resultando em uma diminuição da TFG e acúmulo de resíduos e toxinas no organismo (**Figura1**)^(5,7).

A injúria renal aguda (IRA) é frequentemente observada após o implante transcaterter de válvula aórtica (TAVI), com taxas variando entre 3% e 50%, dependendo da definição utilizada⁽⁷⁻¹¹⁾. Importante ressaltar que a IRA também pode ocorrer na avaliação pré-TAVI, devido a realização da tomografia com contraste. A ocorrência dessa complicação tem sido relacionada à administração de meios de contraste e à presença de comorbidades, como doença renal crônica (DRC), comumente observada em candidatos ao TAVI (77,1% no registro brasileiro de TAVI, incluindo 18,5% com taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min)⁽¹²⁾.

A IRA após o TAVI está associada a uma evolução clínica desfavorável, ao prolongamento da permanência hospitalar e, conseqüentemente, ao aumento dos custos para o sistema de saúde^(11,13,14). No registro brasileiro de TAVI, a incidência de IRA após o TAVI foi de 18% (de acordo com a definição do VARC-2 AKIN), sendo 4,5% com necessidade de diálise. Essa complicação foi associada maior mortalidade e também maior mortalidade por causa cardiovascular, com um aumento gradual da mortalidade com a maior gravidade da IRA^(12,15).

Figura 1 – Fisiopatologia da nefropatia induzida por contraste



Fonte: Adaptado de Mehran et al. (2019)⁽⁵⁾

Legenda: SRAA=Sistema Renina Angiotensina Aldosterona; PGD2 = Prostaglandina 2; Na+= Sódio Acredita-se que os mecanismos diretos de lesão renal decorrentes da exposição a agentes de contraste sejam devidos a efeitos nefrotóxicos no epitélio tubular, levando à perda de função, apoptose e, eventualmente, necrose. Tais efeitos estão relacionados com as propriedades bioquímicas do meio de contraste específico. No nível do néfron individual, a lesão epitelial tubular precoce é caracterizada pela perda de polaridade celular devido à redistribuição de Na⁺/K⁺-ATPase da superfície basolateral para a superfície luminal das células tubulares, resultando em transporte anormal de íons através as células e aumento da entrega de sódio aos túbulos distais. Este fenômeno leva a maior vasoconstrição renal através do feedback tubuloglomerular. Com a progressão da lesão celular, as células epiteliais se desprendem das membranas basais e causam obstrução luminal, aumento da pressão intratubular e, finalmente, diminuição da taxa de filtração glomerular. Os efeitos indiretos dos agentes de contraste envolvem lesão isquêmica devido à diminuição da perfusão regional ou global. Os agentes de contraste podem levar à vasoconstrição intrarrenal mediada localmente por substâncias vasoativas, como endotelina, óxido nítrico e prostaglandina, resultando na redução do fluxo sanguíneo glomerular e na redução do fornecimento de oxigênio às partes metabolicamente ativas do néfron. Além disso, os agentes de contraste aumentam a viscosidade sanguínea, levando a uma redução adicional do fluxo microcirculatório e a alterações na osmolalidade sanguínea, que por sua vez prejudicam a plasticidade dos eritrócitos e podem aumentar o risco de trombose microvascular.

Dentre as medidas de prevenção contra a ocorrência de IRA após o TAVI, faz sentido crer que uma das mais relevantes e efetivas é limitar o uso de meios de contraste iodado na avaliação pré-procedimento e durante o procedimento de TAVI, especialmente em pacientes com DRC prévia⁽⁵⁾.

No entanto, nenhum estudo avaliou especificamente uma estratégia para realizar o procedimento de TAVI, incluindo o planejamento pré-intervenção, usando uma técnica totalmente sem contraste. A presente investigação se propôs a avaliar a exequibilidade e a segurança de uma nova estratégia para o TAVI, que dispensa a utilização de contraste iodado tanto para o planejamento quanto para a realização do procedimento (estratégia "zero contraste").

2. OBJETIVOS

Antônio Fernando Diniz Freire

2. OBJETIVOS

1.1 Objetivo primário

Avaliar a exequibilidade e a segurança da estratégia “zero contraste” para o planejamento e execução do TAVI em pacientes com DRC.

1.2 Objetivos secundários

- Definir o papel de cada uma das modalidades de imagem sem contraste na avaliação pré-procedimento do TAVI.
- Avaliar a incidência de IRA após o TAVI em pacientes com DRC, utilizando a estratégia “zero contraste”.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se um estudo piloto, prospectivo, unicêntrico, de braço único, iniciado pelo investigador e realizado no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Estudamos pacientes com DRC e estenose valvar aórtica com indicação para o TAVI por acesso transfemoral selecionados aleatoriamente em uma lista de espera do sistema público de saúde brasileiro. A bioprótese autoexpansível *Evolut®* (Medtronic, USA), modelos R ou Pro, foi utilizada para o TAVI.

Foram selecionados pacientes com estenose aórtica (EAo) anatomicamente importante, definida ecocardiograficamente com área valvar aórtica (AVA) $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ e/ou AVA indexada $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, na presença de gradiente médio do ventrículo esquerdo (VE)/aorta $\geq 40 \text{ mmHg}$ ou velocidade máxima do jato aórtico $\geq 4,0 \text{ m/s}^{(1)}$. Pacientes com EAo baixo fluxo e baixo gradiente (AVA $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ e gradiente médio VE/aorta $< 40 \text{ mmHg}$) quando confirmada a gravidade anatômica, também foram selecionados. Foram incluídos EAo de etiologia degenerativa/calcifica e bicúspide. Todos os pacientes apresentavam sintomas (dispneia e/ou síncope e/ou angina) secundários à valvopatia aórtica e DRC estágio $\geq 3a$ (TFG $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) não dialítico.

3.1.1 Critérios de inclusão

- Pacientes portadores de EAo importante diagnosticados de acordo com os critérios da diretriz brasileira de valvopatias.
- DRC em estágio $\geq 3a$ (TFG $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$), utilizando as fórmulas de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) e CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), considerado o menor valor.
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) **(Anexo 1)**.

3.1.2 Critérios de exclusão

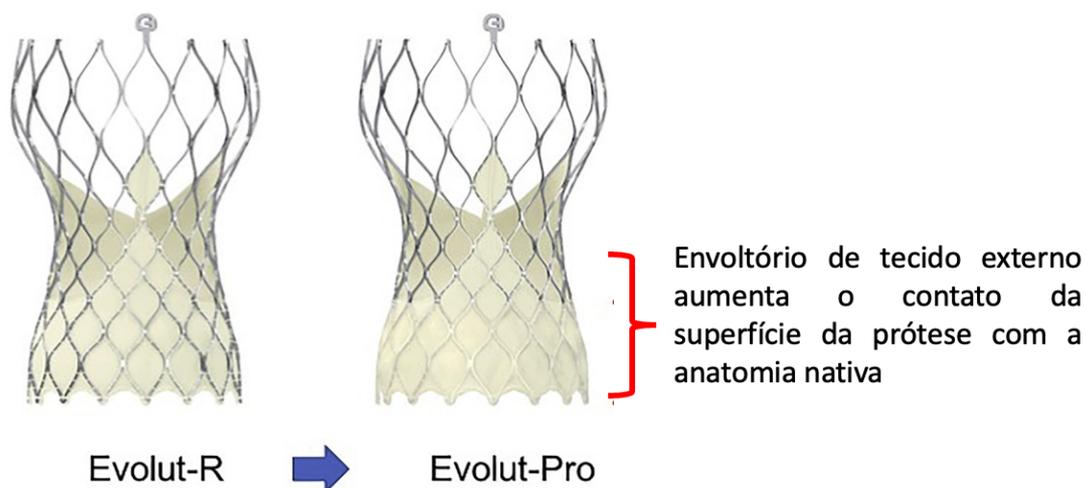
- Qualquer condição considerada uma contraindicação para o implante de uma prótese valvar biológica (por exemplo, o paciente tem indicação de prótese valvar mecânica);
- Hipersensibilidade ou contraindicação conhecida a qualquer um dos seguintes itens, que não possam ser adequadamente pré-medicados:
 - Aspirina, clopidogrel ou heparina (trombocitopenia induzida por heparina – HIT/, trombocitopenia induzida por heparina com trombose – HITTS);
 - Nitinol (titânio ou níquel);
 - Meio de contraste;
- Discrasias sanguíneas: leucopenia (contagem de glóbulos brancos < 1000/mm³), trombocitopenia (contagem de plaquetas < 50.000 células/mm³), história de diátese hemorrágica, coagulopatia ou estados de hipercoagulabilidade;
- Infecção ativa, incluindo endocardite ativa;
- Choque cardiogênico manifestado por baixo débito cardíaco, dependência de vasopressores ou suporte hemodinâmico mecânico;
- AVC recente (até dois meses da avaliação do *Heart team*) ou ataque isquêmico transitório;
- Sangramento gastrointestinal que impeça a anticoagulação ou antiagregação plaquetária;
- Recusa para transfusão de sangue;
- Demência grave (resultando na incapacidade de fornecer consentimento informado para o estudo/procedimento);
- Expectativa de vida estimada menor de 12 meses;
- Outras condições médicas, sociais ou psicológicas que, na opinião do investigador, impeçam o paciente de consentir ou aderir adequadamente ao protocolo;
- Válvula cardíaca protética pré-existente na posição aórtica (biológica ou mecânica);

- Presença de estenose ou regurgitação mitral importante;
- Presença de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva;
- Indicação clínica para angiografia coronariana ou intervenção coronária percutânea no período incluindo os 30 dias anteriores e os 30 dias após o procedimento de TAVI.
- Doença renal crônica dialítica.

3.1.3 Procedimentos do estudo

No presente estudo utilizou-se a bioprótese *Evolut®* (Medtronic, USA), que possui seus folhetos de pericárdio suíno e a estrutura metálica de sustentabilidade composta de nitinol. Apresenta as características de ser autoexpansível, com funcionamento dos folhetos em posição supra anular, ou seja, acima do anulo valvar, e de ser recapturável antes de sua liberação por completa. A principal diferença entre os modelos R e Pro da prótese Evolut, é que este último possui um envoltório de tecido externo, o qual denominamos de “saia”, para que exista um aumento do contato da superfície da prótese com a anatomia nativa, reduzindo a ocorrência de insuficiência aórtica periprotética (Figura 02).

Figura 2 – Próteses Evolut R e Evolut Pro



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Após a inclusão no presente estudo, quatro modalidades de imagem sem contraste foram utilizadas para a avaliação dos pacientes e planejamento do TAVI.

- a) TCMS sem contraste;
- b) Angiografia aorto-iliaca com CO₂;
- c) Ecocardiograma transesofágico 3D (ETE 3D);
- d) Ressonância nuclear magnética (RM) de coração sem contraste, com duas técnicas de avaliação; 3D *whole heart* (WH) e cine *Steady State Free Precession* (SSFP). Sobre a técnica WH realizada na RM, é um método que realiza a reconstrução da estrutura a ser analisada de forma tridimensional (coronal, sagital e transversal) e, através de um sensor, a movimentação do diafragma é identificada, com o objetivo de excluir a variabilidade respiratória, aumentando a acurácia na aquisição das imagens e, conseqüentemente, nas medidas a serem realizadas.

As contribuições de cada uma dessas modalidades de imagem sem contraste no planejamento do procedimento foram:

- a) A viabilidade da via femoral e o local de punção arterial foram determinados pela TCMS sem contraste e pela angiografia aórtica e ilíaca com CO₂,
- b) O tamanho da prótese *Evolut R/Pro* foi definido com base no diâmetro médio do SOV, conforme avaliado pela TCMS sem contraste (**Tabela 1**). Foi escolhida a maior prótese que pudesse ser acomodada no SOV e, em situações limítrofes, o perímetro do anel valvar por ETE 3D e RM 3D WH e cine SSFP foram utilizados para a definição do tamanho da prótese;
- c) A distribuição e intensidade da calcificação da valva aórtica e da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) foram avaliadas pela TCMS sem contraste;
- d) A altura dos óstios coronários esquerdo e direito foi avaliada pela TCMS sem contraste e ETE 3D;
- e) A projeção ideal de implante da prótese foi definida pela TCMS sem contraste.

Nesta fase piloto, os pacientes foram excluídos se não fossem considerados adequados para a abordagem transfemoral (TF), ou se estivessem em alto risco de ruptura do anel, grande *leak* paravalvular (LPV) ou oclusão coronariana.

Para entendimento do papel de cada uma das modalidades de imagem sem contraste na avaliação pré-procedimento do TAVI, foram realizadas análises comparativas entre os métodos sem contraste e o método padrão ouro, angiotomografia com contraste.

Tabela 1 – Tamanho da prótese *Evolut R/Pro*, com base no diâmetro médio do seio de *Valsalva* (SOV), conforme avaliado pela TCMS sem contraste

Seleção	Evolut R/Pro			Evolut R
				
Tamanho	23 mm	26 mm	29 mm	34 mm
SOV (médio)	<27 mm	27 - 28,9mm	29-30,9 mm	≥ 31 mm

Fonte: Arquivo pessoal do autor

3.2 Procedimento de TAVI “zero contraste”

Foi utilizado anestesia geral e ecocargrama transesofágico em todos os como primeira opção. O ETE foi obrigatório para orientar o implante da bioprótese e para a avaliação imediata do resultado, no que diz respeito ao posicionamento e à presença de *leak* paravalvar.

Todos os procedimentos foram realizados pela via transfemoral e o acesso arterial foi guiado por ultrassom, fluoroscopia e angiografia com CO₂. O acesso venoso jugular foi utilizado para colocação de marca-passo temporário em todos os casos. Para possibilitar o tratamento de possíveis complicações vasculares com agilidade, a proteção contralateral foi realizada com o posicionamento de um fio guia de 0,018" na artéria femoral superficial, inserida através do lado contralateral, nos pacientes de maior risco para complicação vascular. A decisão de realizar pré-dilatação ficou a critério do operador. O implante foi guiado por ETE e fluoroscopia, utilizando a projeção de sobreposição das cúspides, definida pela TCMS sem contraste.

Um cateter *pigtail* posicionado na cúspide não coronariana e marcadores de cálcio valvar foram utilizados como referências para o implante, com o objetivo de alcançar uma posição da prótese transcateter de 3 a 5 mm abaixo do ânulo valvar. A opção de recapturar e reposicionar a válvula foi usada para alcançar a posição pretendida. A pós-dilatação foi realizada para expansão adicional da bioprótese, em caso de *leak* paravalvar significativo, identificado exclusivamente pelo ETE. A hemostasia do sítio de punção foi efetuada com os dispositivos *Proglide* (Abbott Vascular, EUA) e confirmada por ultrassonografia e angiografia com CO₂ ao final da intervenção.

3.3 Etapas de segurança

A segurança do paciente foi garantida por importantes ações durante o estudo (*avaliação de segurança*). Nesta fase piloto, embora o planejamento do procedimento e a escolha do tamanho do dispositivo tenham sido baseadas em modalidades de imagem sem contraste, os participantes também foram avaliados da forma convencional por angiotomografia com contraste, que ficou indisponível para o operador do TAVI, mas não para outro membro experiente do *Heart team*. Essa tomografia contrastada foi utilizada apenas como medida de segurança para:

- 1) Assegurar a viabilidade do acesso TF (Avaliação de segurança 1);

- 2) Confirmar a exclusão de anatomias de alto risco para ruptura do anel e oclusão coronária (Avaliação de segurança 2);
- 3) Confirmar que o tamanho da prótese escolhida não era subdimensionado para o anel aórtico.

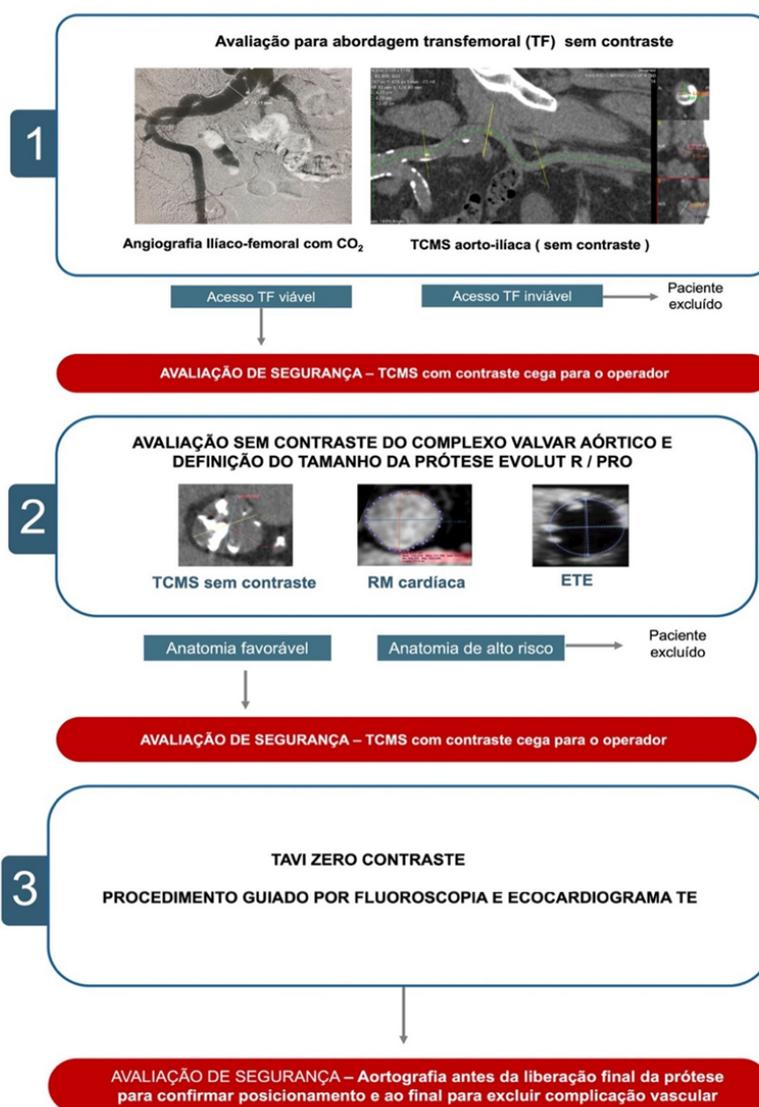
Os procedimentos de TAVI foram conduzidos usando a estratégia “zero contraste” e como medida adicional de segurança, quando a posição da bioprótese foi considerada ótima pelo operador, ainda antes da sua liberação final, uma aortografia padrão com contraste era realizada para garantir que, caso o dispositivo estivesse em uma posição incorreta (muito alta ou muito baixa), houvesse a possibilidade de reposicionamento (Avaliação de segurança 3).

Ao final do procedimento, após a arteriografia ilíaco-femoral com CO₂, era realizada mais uma avaliação de segurança, com o emprego de contraste iodado, para confirmar a ausência de complicações vasculares e a adequada hemostasia do sítio de punção. Importante mencionar que, a qualquer momento, o operador principal poderia usar contraste para identificar ou tratar qualquer complicação relacionada ao procedimento.

3.4 Fluxograma

A seleção dos pacientes e o desenvolvimento do estudo seguiram um fluxo sistemático e predefinido, conforme demonstrado nos fluxogramas a seguir (**Figura 3**).

Figura 3 – Fluxograma fase piloto



Fonte: Arquivo pessoal do autor

3.5 Desfechos

Todos os desfechos deste estudo tiveram por base as definições do *Valve Academic Research Consortium (VARC-2)*⁽¹⁶⁾.

3.5.1 Desfecho primário

Nesta fase piloto, avaliou-se o desfecho primário combinado de segurança (aos 30 dias), incluindo mortalidade por todas as causas, acidente vascular cerebral grave, sangramento com risco de morte, injúria renal aguda (estágios 2 ou 3), infarto periprocedimento, complicação vascular maior e disfunção relacionada à válvula que requeira intervenção repetida (valvoplastia aórtica, TAVI ou troca valvar cirúrgica), de acordo no *Valve Academic Research Consortium (VARC-2)*⁽¹⁵⁾.

3.5.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários avaliados na fase piloto estão listados abaixo:

- a) Precisão na escolha do tamanho da bioprótese: análise comparativa entre o tamanho da prótese escolhido por métodos sem contraste versus aquele definido com base no método padrão ouro, ou seja, a tomografia com contraste. A precisão foi definida como o número de casos em que existiu concordância, dividido pelo número total de casos tratados.
- b) Sucesso do dispositivo: definido como ausência de morte no procedimento e posicionamento correto de uma única bioprótese com o desempenho pretendido (gradiente médio < 20 mmHg e ausência de insuficiência aórtica moderada ou importante).

3.6 Análise estatística

O tamanho da amostra foi definido subjetivamente como uma série exploratória de casos para servir de referência para um estudo futuro maior. As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). As variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagens. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade da variável. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar duas variáveis categóricas. O teste de Bland-Altman foi utilizado para avaliar o nível

de concordância entre os métodos de imagem e o de Pearson para mensurar a força e o grau de correlação entre eles. Aplicação do teste de Wilcoxon, para verificar eventuais diferenças entre os métodos de imagem. A curva ROC foi utilizada para identificar pontos de corte ideais da relação entre SOV e ânulo e entender melhor os casos de sobredimensionamento. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. A análise estatística foi realizada usando o *software* SPSS versão 29.0.

3.7 Seguimento clínico

O seguimento clínico após o TAVI foi obtido 30 (\pm 5) dias após o procedimento. Nessa visita, foi realizada a avaliação clínica dos pacientes, assim como os seguintes exames: ECG, ETT e exames laboratoriais. Nesta consulta, a ocorrência de desfechos clínicos também foi avaliada. **(Anexo 2)**

3.8 Considerações éticas

O presente estudo foi submetido à Comissão Científica do Instituto do Coração e ao Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e aprovado em 08/07/2020 com o número do parecer consubstanciado do CAAE 33365520.0.0000.065 e SDC 5082/20/111 **(Anexo 3)**.

3.9 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Antes da realização dos primeiros procedimentos do estudo, foi aplicado um TCLE ao participante. No TCLE, foram descritos, em linguagem clara e de forma objetiva, todos os procedimentos do estudo e todas as informações disponíveis, incluindo os riscos associados. Uma via assinada do TCLE foi fornecida ao participante e uma outra via mantida em arquivo específico do centro coordenador.

4. RESULTADOS

Antônio Fernando Diniz Freire

4. RESULTADOS

4.1 Características clínicas

Entre dezembro de 2020 e dezembro de 2021, 29 pacientes com EAo importante sintomática foram inscritos no presente estudo. Dentre estes, quatro pacientes foram excluídos, devido ao acesso femoral inadequado, presença de membrana subaórtica, anatomia de alto risco com calcificação importante em VSVE e presença de regurgitação importante em prótese mitral, respectivamente.

A população final do estudo foi composta por 25 pacientes, com média de idade de 79 anos, 13 (52%) do sexo masculino, 72% em classe funcional da NYHA III/IV e a média da TFG estimada foi de 49 ± 7 mL/min. A média dos escores de risco STS (*Society of Thoracic Surgeons*) e o *Euroscore II* de mortalidade foi de $3,0 \pm 1,5\%$ e $3,7 \pm 3,2\%$, respectivamente. Em relação às características anatômicas, 20% apresentaram morfologia bicúspide, 32% calcificação em VSVE e escore de cálcio médio da valva aórtica de 3.728 ± 1400 (*Agatston*).

Em relação às características ecocardiográficas pré-intervenção, a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) média foi de $59,0 \pm 11,2\%$, com três (12%) pacientes com FEVE < 35%. A média da área do orifício da valva aórtica indexado foi de $0,38 \pm 0,08$ cm²/m² e a média do gradiente médio transvalvar foi de $54,0 \pm 19,7$ mmHg. As características demográficas e clínicas, além dos dados de exames de ecocardiograma e eletrocardiograma na condição basal encontram-se detalhados na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Características clínicas e ecocardiográficas da população do estudo

Variáveis clínicas	Pacientes (n = 25)
Masculino	13 (52%)
Idade (anos)	79,9 ± 6,1
IMC (kg/m ²)	26,0 ± 3,7
NYHA – Classe funcional III/IV	18 (72%)
STS – PROM	3,0 ± 1,5
Euroscore II	3,7 ± 3,2
ClCr (ml/min)	49 (44-56)
EFT escore	1,1 ± 1,3
Hospitalização nos últimos 3 meses	11 (44%)
Hipertensão	20 (80%)
Diabetes	9 (36%)
Doença pulmonar crônica	12 (48%)
AVC prévio	2 (8%)
Doença arterial coronariana	14 (56%)
CRVM prévia	2 (8%)
ICP prévia	6 (24%)
Válvula bicúspide	5 (20%)
Calcificação na VSVE	8 (32%)
Escore de cálcio valvar aórtico (Agatston)	3728 ± 1400
Variáveis ecocardiográficas	
FEVE	59 ± 11
FEVE < 35%	3 (12%)
Área valvar aórtica (cm ²)	0,67 ± 16,0
Área valvar aórtica indexada (cm ² /m ²)	0,38 ± 0,08
Gradiente valvar aórtico médio (mmHg)	54,0 ± 19,7
PSAP (mmHg)	34,0 ± 9,5
Regurgitação mitral moderada/importante	1 (4%)
Ritmo basal	
Ritmo sinusal	20 (80%)
Fibrilação atrial/Flutter	3 (12%)
Ritmo de marca-passo	2 (8%)
Distúrbios de condução	
BRE	2 (8%)
BRD	2 (8%)
BAV de primeiro grau	4 (16%)

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: Os valores são n (%), média (±DP) ou mediana [IQR]; IMC = índice de massa corporal; NYHA = *New York Heart Association*; STS-PROM = Risco de mortalidade previsto pela *Society of Thoracic Surgeons*; eGFR = filtração glomerular estimada; EFT = conjunto de ferramentas de fragilidade essencial; CRVM = Cirurgia de revascularização miocárdica; ICP = intervenção coronária percutânea; VSVE = via de saída do ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; BRE = Bloqueio de Ramo Esquerdo; BRD = Bloqueio de ramo direito

4.2 Detalhes do procedimento

A prótese autoexpansível *Evolut R* e *PRO* foi implantada em 80% e 20% dos pacientes, respectivamente, com altas taxas de pré-dilatação (68%) e de pós-dilatação (75%). A prótese de tamanho 29 mm foi implantada na maioria dos pacientes (52%). Houve necessidade de recaptura/reposicionamento da prótese em 64% dos casos. Nenhuma recaptura foi necessária após a aortografia de segurança, realizada antes da liberação final da prótese. A técnica de sobreposição de cúspides (plano de implantação escolhido pela TCMS sem contraste) foi a utilizada para a implantação da prótese em todos os casos, e a profundidade média de implantação foi de $6,0 \pm 2,3$ mm, quando medida pela angiografia, e $4,5 \pm 1,8$ mm, quando avaliada por ETE ($p=0.134$). O volume médio de contraste utilizado para as avaliações de segurança foi de 45 ± 35 ml. Houve necessidade de implantar marcapasso permanente em 4 (16%) pacientes (17,4% dos pacientes em risco). A mediana de internação hospitalar foi de 5 (3-9) dias. Os detalhes do procedimento estão apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Características do procedimento

Variáveis	n = 25
Tamanho da prótese implantada	
23 mm	1 (4%)
26 mm	6 (24%)
29 mm	13 (52%)
34 mm	5 (20%)
Modelo da prótese implantada	
Evolut R	20 (80%)
Evolut Pro	5 (20%)
Profundidade de implante da prótese	
Fluoroscopia (mm)	6,0 ± 2,3
ETE (mm)	4,5 ± 1,8
Recaptura	16 (64%)
Núm. recaptura	1 (0-3)
Pré-dilatação	17 (68%)
Pós-dilatação	19 (75%)
Contraste (ml)	45,0 ± 35,2
<i>Rapid pacing</i>	22 (88%)

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: Os valores são n (%), média (±DP) ou mediana [IQR]; ETE = Ecocardiograma transesofágico

4.3 Desfecho primário

O desfecho primário combinado de segurança foi alcançado em 92%. Não houve mortalidade ou AVC no presente estudo. Um paciente (4%) desenvolveu um sangramento maior, devido a uma complicação vascular que ocorreu no local de acesso contralateral e um (4%) apresentou infarto pós procedimento secundário a embolização de cálcio para a artéria coronária, sem necessidade de intervenção. Seis (24%) pacientes apresentaram injúria renal aguda, cinco (20%) estágio I e um (4%) estágio II (**Tabela 4**).

4.4 Desfechos secundários

O sucesso do dispositivo foi alcançado em 92% (**Tabela 4**). Todas as válvulas foram escolhidas e liberadas conforme o previsto e nenhuma precisou de reposicionamento, pós-dilatação ou qualquer modificação no procedimento após o teste de segurança com contraste. Uma embolização de prótese valvar que exigiu o implante de uma segunda prótese ocorreu, provavelmente, devido à falta de pré-dilatação em um paciente com válvula aórtica bicúspide severamente calcificada e septo interventricular sigmoide. Cabe destacar que uma posição de liberação perfeita foi confirmada pela aortografia de segurança imediatamente antes da liberação final da prótese que embolizou, descartando, portanto, o malposicionamento como causa da embolização.

Tabela 4 – Desfechos

Desfecho primário combinado de segurança em 30 dias (Livre de eventos)	(23) 92%
Sucesso do dispositivo (VARC-2)	(23) 92%
Mortalidade por todas as causas	0
AVC maior	0
Sangramento com risco de morte	0
Obstrução coronariana com necessidade de intervenção	0
Complicação vascular maior	1 (4%)
Sangramento maior	1 (4%)
Disfunção relacionada à válvula que requeira reintervenção	0
IRA	6 (24%)
IRA estágio 1	5 (20%)
IRA estágio 2-3	1 (4%)
Necessidade de diálise	0
Infarto do miocárdio	1 (4%)
Novo BRE	7/19 (36%)
Novo marcapasso permanente	4/23 (17%)

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: Os valores estão expressos como n (%); Os valores são n (%), média (\pm DP) ou mediana [IQR]; IRA = injúria renal aguda; AVC = acidente vascular cerebral; BRE = bloqueio de ramo esquerdo

Com relação ao dimensionamento da prótese, houve sobredimensionamento (um tamanho maior) em 9 (36%) casos, em comparação ao dimensionamento padrão definido por TCMS com contraste. Pacientes mais propensos a receber uma prótese sobredimensionada foram aqueles com um perímetro anular limítrofe (2/9; 23%), próximo ao limite que define a transição entre dois tamanhos de prótese e, também, aqueles com um SOV grande em relação ao tamanho do ânulo valvar (7/9; 77%; relação SOV/ânulo > 1,37; AUC: 0,819; $p = 0,009$) (**Figura 4**). Nestes nove casos em que houve sobredimensionamento do dispositivo, não ocorreu nenhum evento adverso, embora uma taxa numericamente maior de necessidade de implante de marcapasso permanente tenha sido observada (22% vs. 12%; $p = 0,5$) (**Tabelas 5 e 6**). Não foram detectados casos de prótese subdimensionada com a técnica empregada no presente estudo; portanto, em 64% dos casos, o tamanho escolhido correspondeu exatamente àquele recomendado nas instruções de uso da prótese.

Tabela 5 – Desfecho combinado de segurança em pacientes que receberam prótese sobreerdimensionada e prótese normodimensionada

Desfecho combinado de segurança (30 dias)	Sobredimensionada (n= 09)	Normodimensionada (n= 16)
Mortalidade por todas as causas	0	0
AVC (incapacitante e não incapacitante)	0	0
Sangramento com risco de morte	0	0
IRA (estágio 2 ou 3)	0	1 (6,2%)
Infarto periprocedimento com necessidade de intervenção	0	0
Complicação vascular maior	0	1 (6,2%)
Disfunção relacionada à válvula que requeira intervenção repetida	0	0
Total	0	2 (12,5%)

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: Os valores estão expressos como n (%); AVC = acidente vascular cerebral; IRA = injúria renal aguda

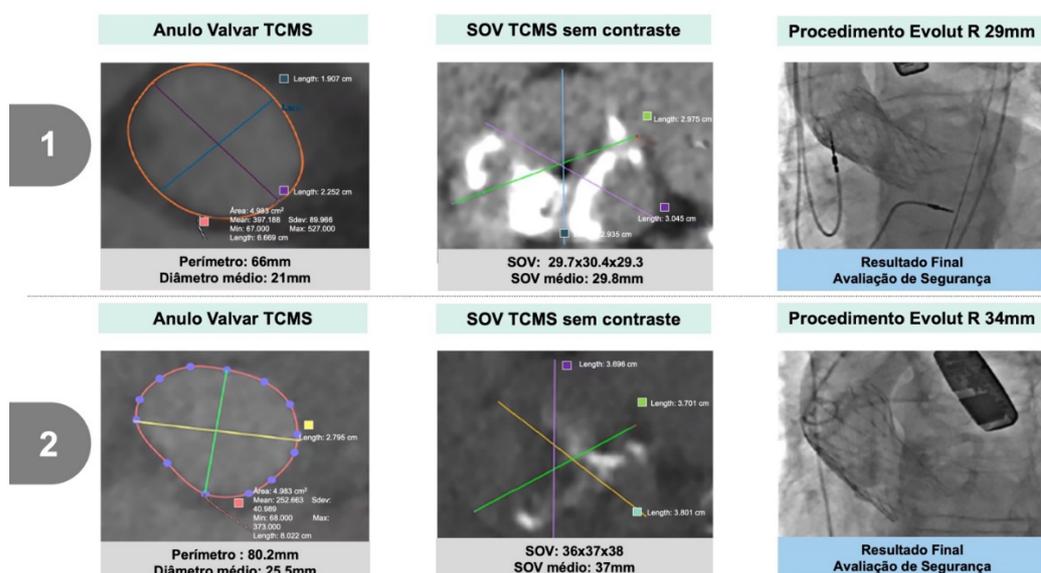
Tabela 6 – Desfecho secundário em pacientes que receberam prótese sobredimensionada e normodimensionada

Desfecho secundário	Sobredimensionada (n= 9)	Normodimensionada (n= 16)	p*
Sucesso do dispositivo			
Ausência de mortalidade	9 (100%)	16 (100%)	1
Posicionamento correto de uma única prótese	9 (100%)	15 (93,8%) (1 Embolização)	0,91
Desempenho pretendido da VCT (gradiente médio < 20 mmHg e sem RA moderada ou grave)	8 (88,9%) (1 RA moderada)	15 (93,8%) (1 RA moderada)	0,93
Outros			
Novo marcapasso	2/9 (22%)	2/16 (12%)	0,59
Novo BRE	3/9 (33%)	4/16 (25%)	0,74

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: p*= teste chi-quadrado. RA= Regurgitação aórtica; VTC = Valvula cardíaca transcaterter; BRE= Bloqueio de ramo esquerdo

Figura 4 – Casos ilustrativos em que foram implantadas próteses sobredimensionadas



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: Caso 1: paciente com SOV grande em relação ao tamanho do anel (relação SOV/anel > 1,37); Caso 2: paciente com perímetro anular limítrofe, entre dois tamanhos da prótese *Evolut* (29 e 34 mm)

4.5 Seguimento clínico

Aos 30 dias, todos os pacientes estavam vivos, em classe I/II de NYHA e dois pacientes (8%) com válvulas extremamente calcificadas apresentaram LPV moderada (*Evolut R* implantada). Os achados ecocardiográficos revelaram um gradiente médio da válvula aórtica de $7,0 \pm 3,8$ mmHg, área efetiva de orifício de $1,90 \pm 0,34$ cm² (**Tabela 7**).

Tabela 7 – Seguimento clínico em 30 dias

Mortalidades por todas as causas	0
AVC/AIT	0
IAM	0
Readmissão hospitalar	0
NYHA – Classe funcional n. (%)	
I	21 (84%)
II	3 (12%)
III	1 (4%)
SAPT	17 (68%)
DAPT	5 (20%)
OAC	3 (12%)
Creatinina	$1,1 \pm 0,2$
Hemoglobina	$11,6 \pm 1,5$
Gradiente valvar aórtico médio (mmHg)	$7,0 \pm 3,8$
Área do orifício efetivo (cm ²)	$1,9 \pm 0,3$
Regurgitação aórtica	
Nenhum/Traço	15 (60%)
Leve	8 (32%)
Moderada	2 (8%)
Importante	0

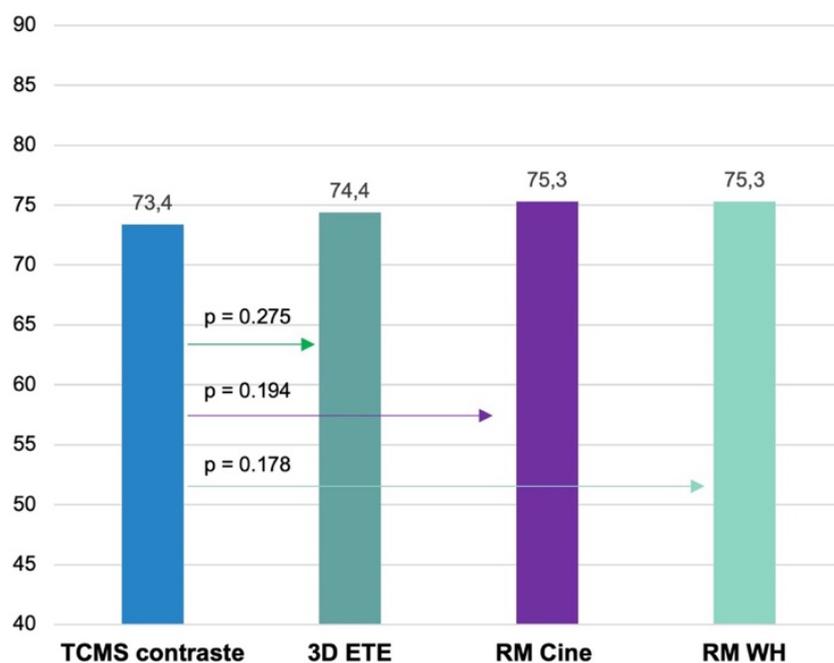
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: AVC = acidente vascular cerebral; AIT = ataque isquêmico transitório; SAPT=simples antiagregação plaquetária; DAPT = dupla agregação plaquetária

4.6 Comparação entre métodos de imagem

Em relação ao entendimento do papel de cada uma das modalidades de imagem sem contraste na avaliação pré-procedimento do TAVI, não foram encontradas diferenças significativas entre o perímetro do anel valvar medido pela TCMS com contraste e pelo ETE 3D e pela ressonância magnética cardíaca 3D *whole heart*. Em relação ao seio de valsalva (SOV), o tamanho medido pela TCMS com contraste foi menor do que pelo TCMS sem contraste, maior do que pela ETE 3D e equivalente ao dimensionamento pela RM. A altura do óstio coronário pelo TCMS com contraste foi maior do que pelo TCMS sem contraste e ETE 3D. Não houve diferença no tamanho dos vasos femorais quando avaliados por TCMS com contraste ou angiografia por CO₂ (Figuras 5 a 9).

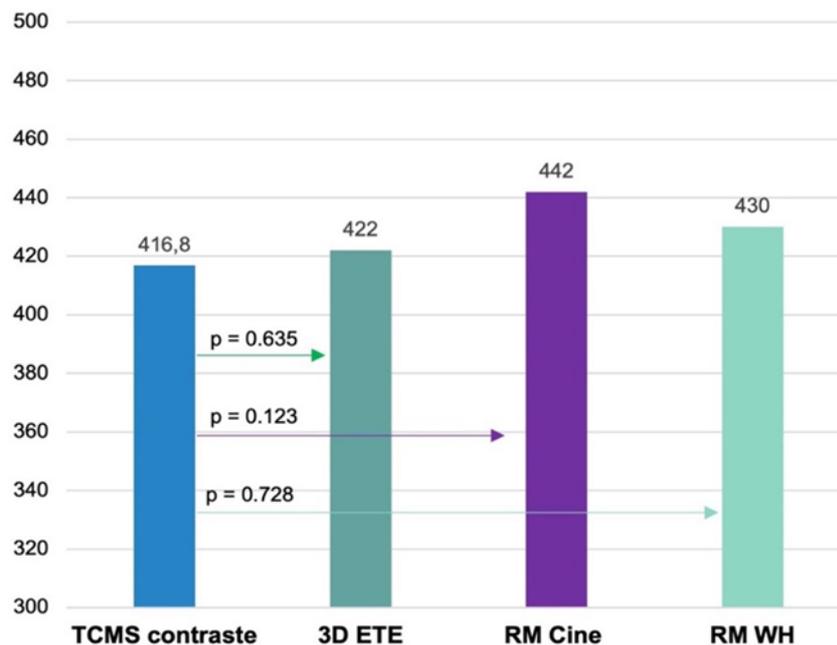
Figura 5 – Perímetro anulo valvar



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: Valores expressos em mm. p=wilconson rank tests

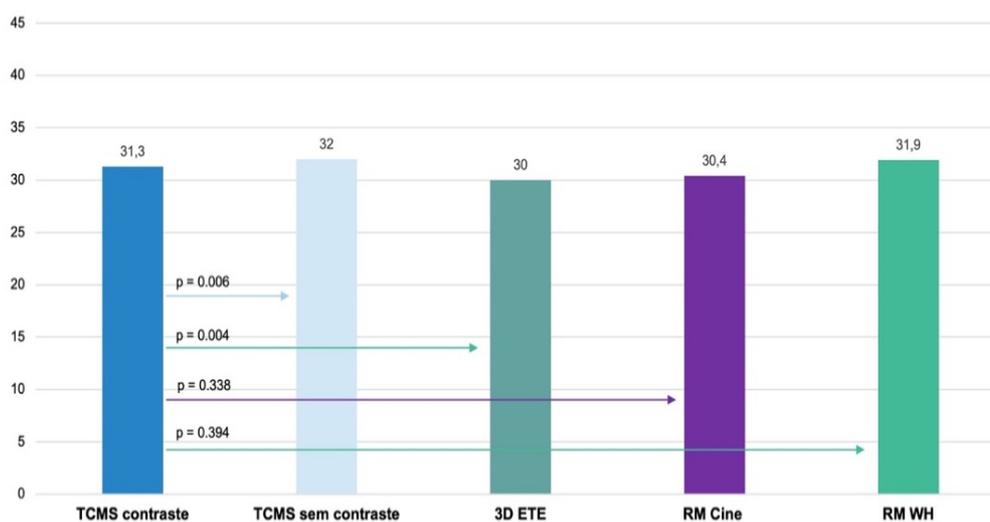
Figura 6 – Área anulo valvar



Fonte: Arquivo pessoal do autor

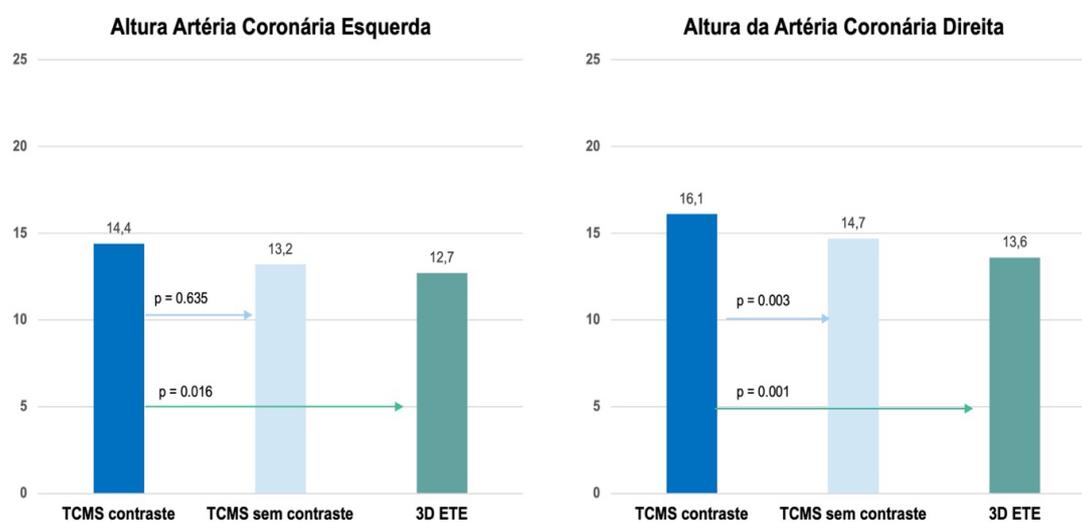
Legenda: Valores expressos em mm. p=wilconson rank tests

Figura 7 – Diâmetro médio do seio de Valsalva



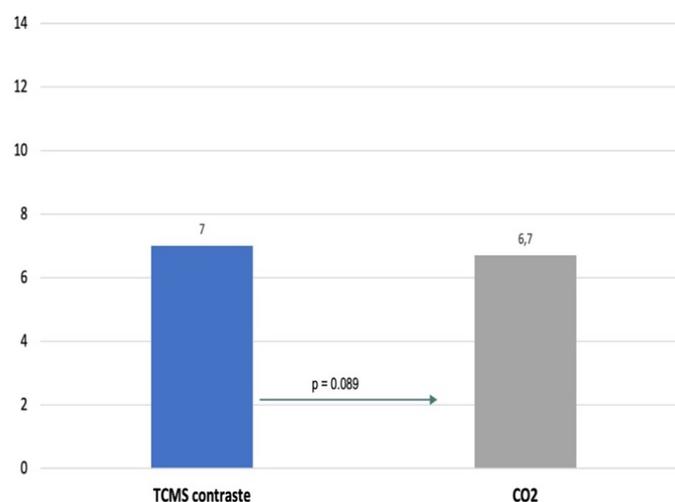
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: Valores expressos em mm. p=wilconson rank tests

Figura 8 – Altura da artéria coronária esquerda e direita

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: Valores expressos em mm. p=wilconson rank tests

Figura 9 – Diâmetro da artéria femoral comum

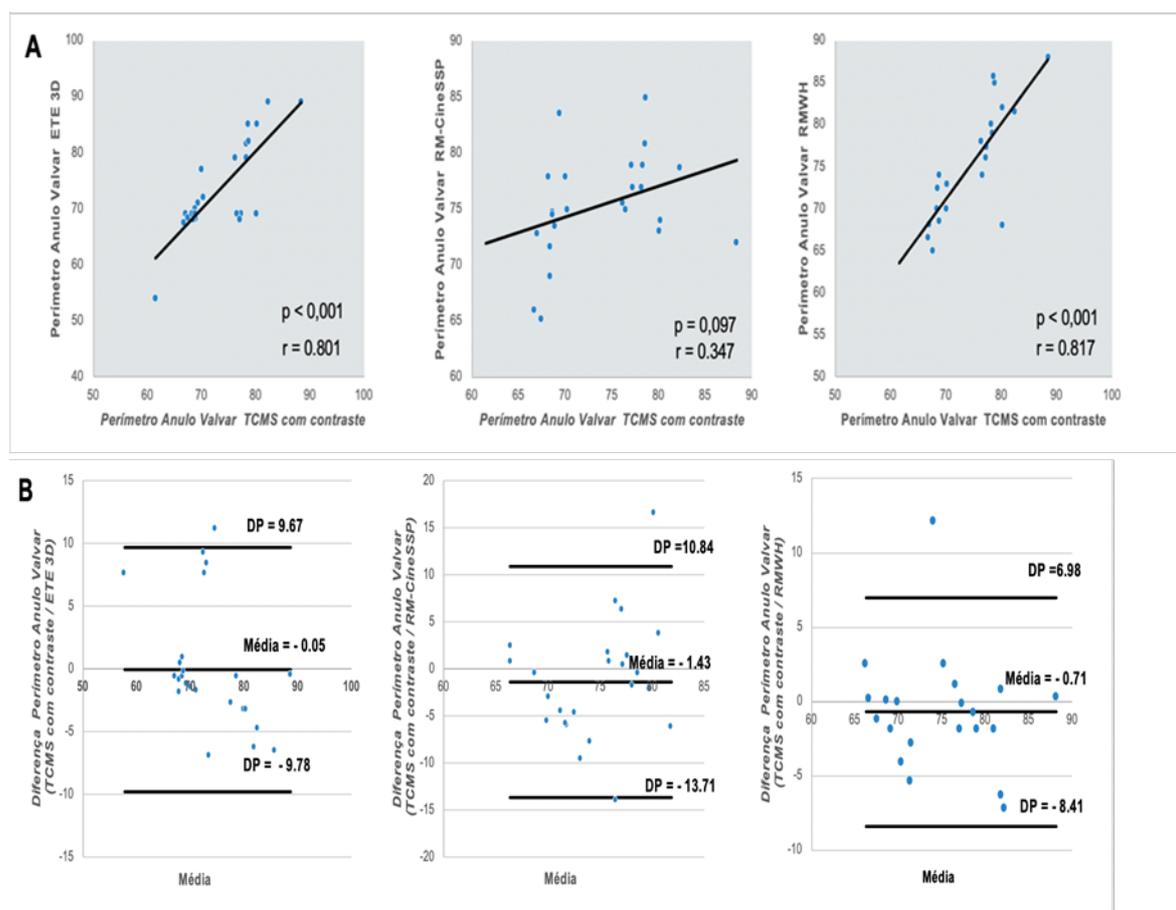
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: Valores expressos em mm. p=wilconson rank tests

Além disso, foi observada uma boa correlação do plano de implantação de sobreposição das cúspides obtido pelo TCMS sem contraste e com contraste.

A relação de cada medida entre avaliações com os métodos sem contraste e TCMS com contraste usando gráficos de correlação e *Bland-Altman plots* é mostrada nas **Figuras 10 a 15**.

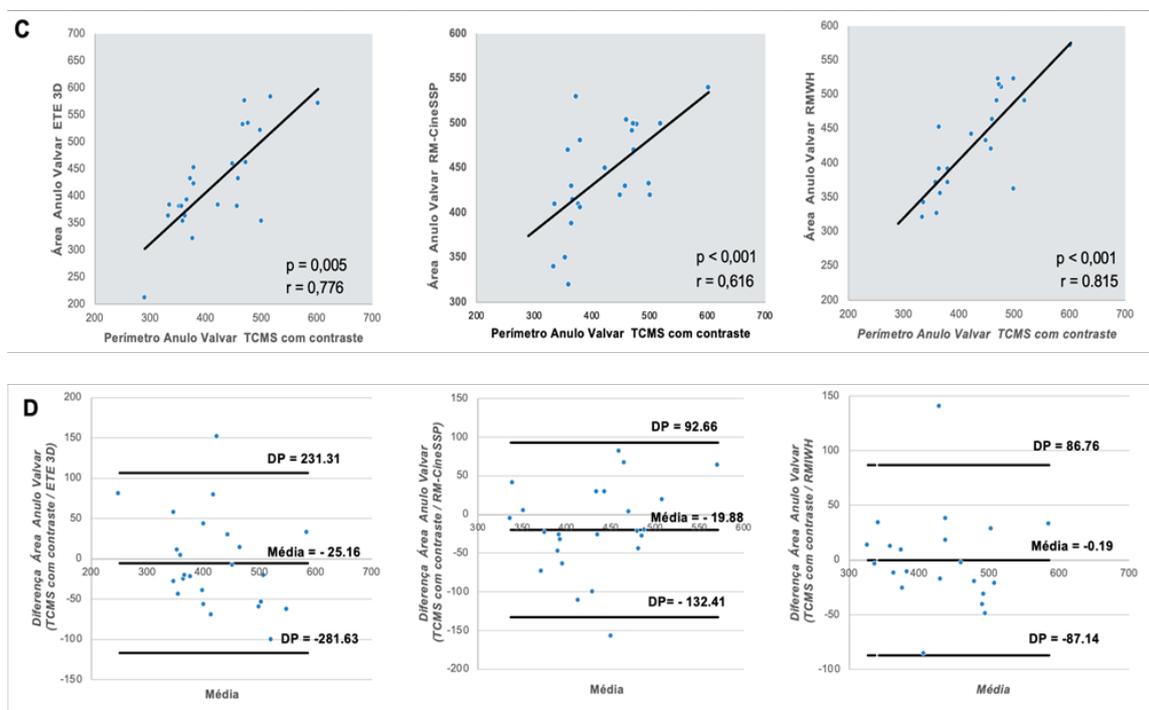
Figura 10 – Relação do perímetro do anulo valvar entre métodos sem contraste e TCMS com contraste com correlação de Pearson e análises de *Bland-Altman* – A e B



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: A) Correlação de Pearson entre o perímetro do anulo valvar na TCMS com contraste com ETE 3D, RMCineSSP e RMWH; B) *Bland-Altman* entre o perímetro do anulo valvar na TCMS com contraste com ETE 3D, RMCineSSP e RMWH

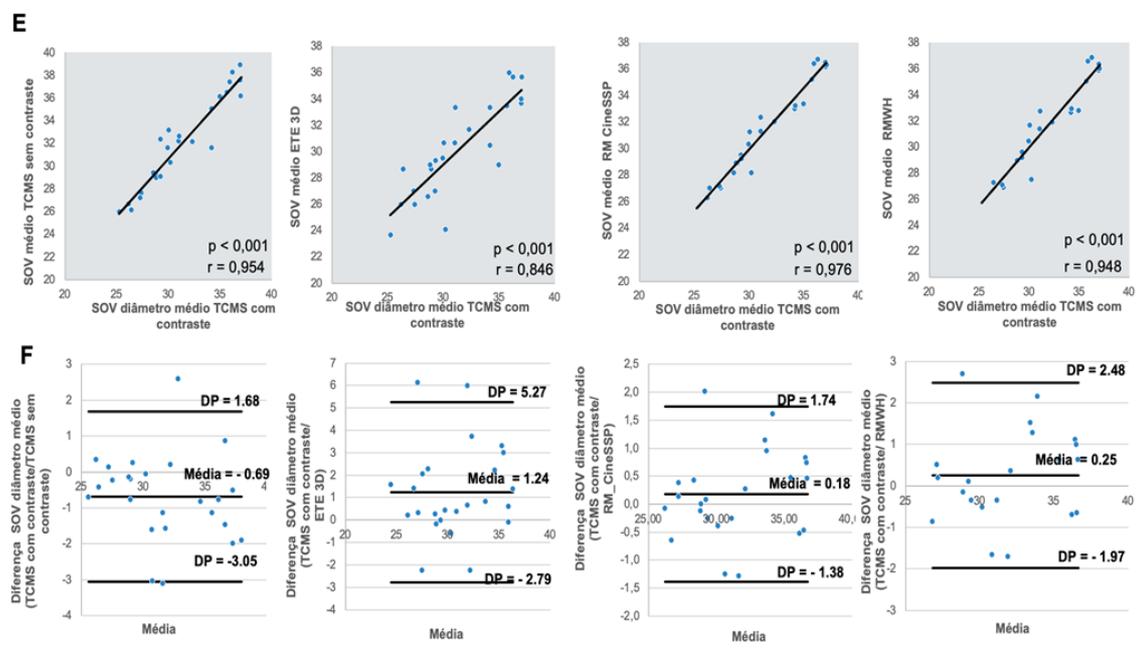
Figura 11 – Relação do área do anulo valvar entre métodos sem contraste e TCMS com contraste com correlação de Pearson e análises de Bland-Altman – C e D



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: C) Correlação de Pearson entre o área do anulo valvar na TCMS com contraste com ETE 3D, RMCineSSP e RMWH; D) *Bland-Altman* entre o perímetro do anulo valvar na TCMS com contraste com ETE 3D, RMCineSSP e RMWH

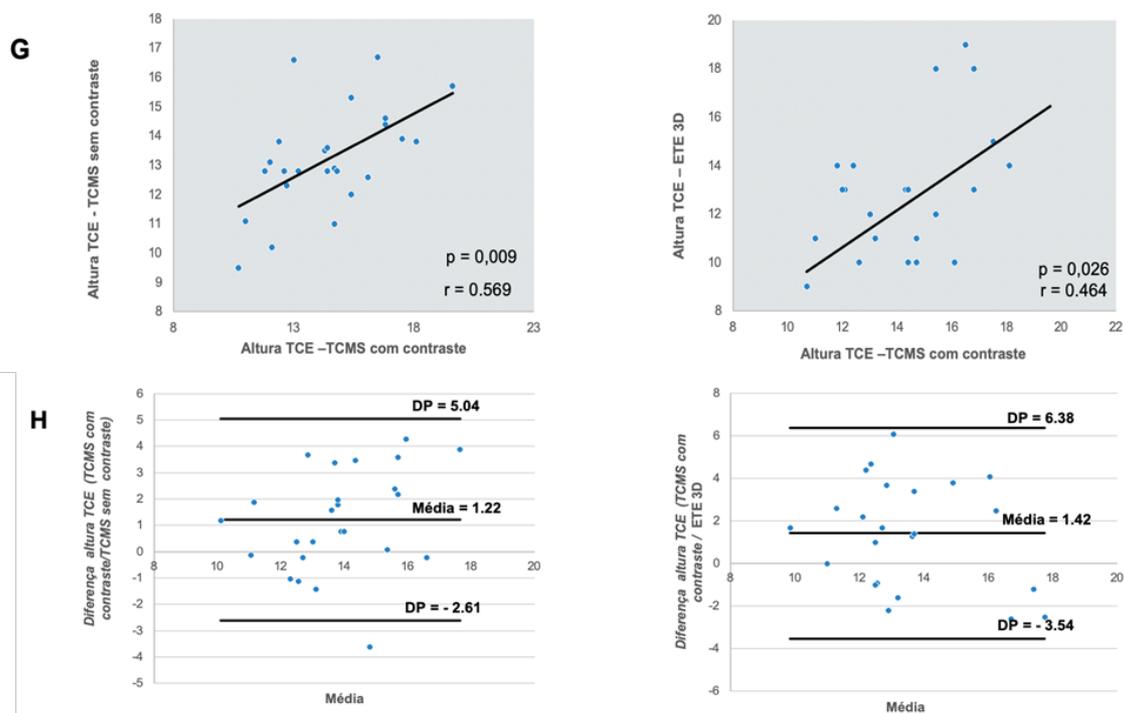
Figura 12 – Relação entre as avaliações de métodos sem contraste e TCMS com contraste com correlação de Pearson e análises de Bland-Altman – E e F



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: E) Correlação de Pearson entre SOV por TCMS com contraste e TCMS sem contraste, ETE 3D, RMCineSSP e RMWH; F) Bland-Altman entre perímetro SOV na TCMS com contraste e TCMS sem contraste, ETE 3D, RMCineSSP e RMWH

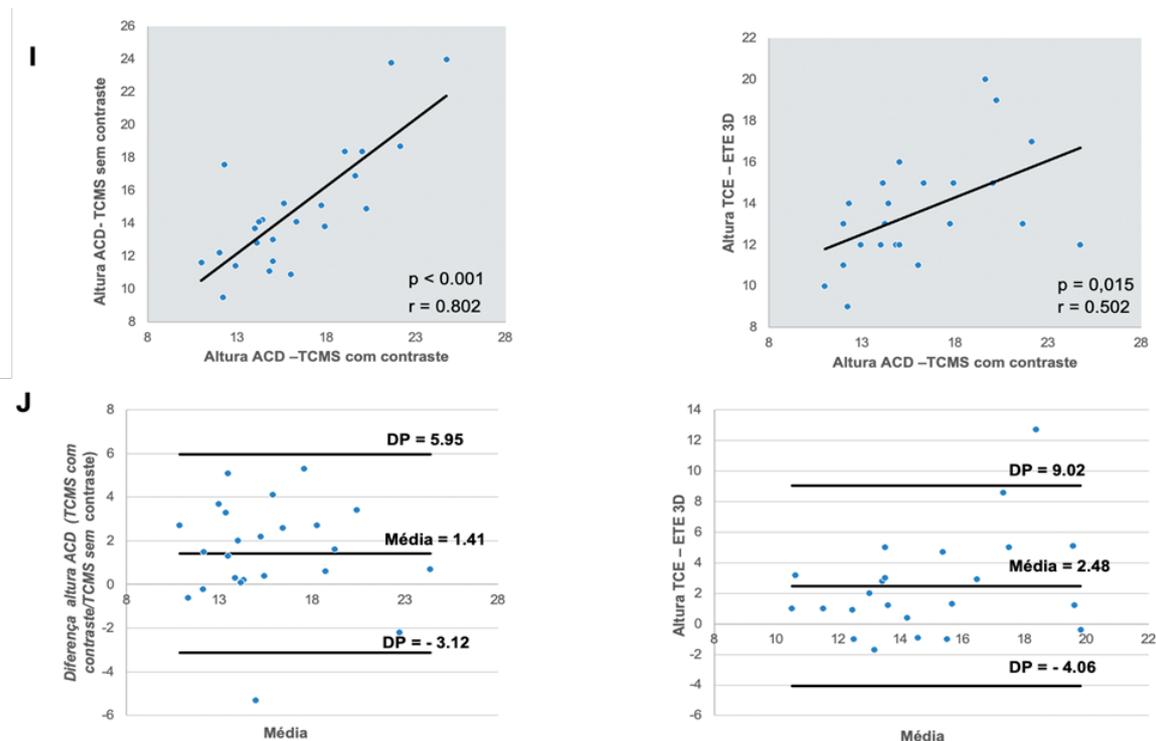
Figura 13 – Relação entre as avaliações de métodos sem contraste e TCMS com contraste com correlação de Pearson e análises de Bland-Altman – G e H



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: G) Correlação de Pearson entre a altura do TCE pela TCMS com contraste e TCMS sem contraste e ETE 3D; H) Bland-Altman analisa entre a altura do TCE por TCMS sem contraste e ETE 3D

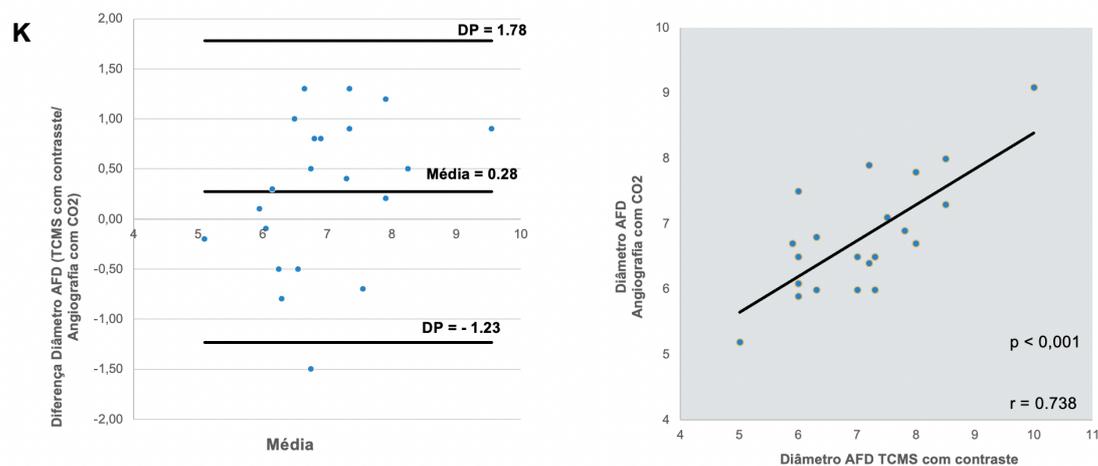
Figura 14 – Relação entre as avaliações de métodos sem contraste e MSCT com contraste com correlação de Pearson e análises de Bland-Altman – I e J



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: I) Correlação de Pearson entre altura da CD pela TCMS com contraste e TCMS sem contraste e ETE 3D; J) Bland-Altman analisa entre a altura de CD por TCMS sem contraste e ETE 3D

Figura 15 – Relação entre as avaliações de métodos sem contraste e TCMS com contraste com correlação de Pearson e análises de Bland-Altman – K



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Legenda: K) Correlação de *Pearson* entre diâmetro AFD na TCMS com contraste e angiografia de CO₂

5. DISCUSSÃO

Antônio Fernando Diniz Freire

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo prospectivo que avaliou uma abordagem completa sem contraste para TAVI transfemoral em pacientes sintomáticos com estenose aórtica anatomicamente importante e DRC. Neste estudo piloto, utilizando uma válvula autoexpansível, mostramos que esta nova estratégia sem contraste para planejamento do procedimento e implante da válvula é viável e segura, com resultados semelhantes aos estudos anteriores que utilizaram a técnica padrão com contraste^(17,18). No presente estudo, o sucesso do dispositivo e o desfecho primário combinado de segurança (aos 30 dias) foram alcançados em 92%. O protocolo do estudo incluiu intencionalmente o uso de contraste em pontos importantes, para garantir a segurança da nova estratégia nesta série inicial. Utilizamos, no presente estudo, a válvula autoexpansível *Evolut R/Pro*, porque ela tem algumas características específicas (baixo perfil, autoexpansível, recapturável e reposicionável) que favorecem a implementação da técnica TAVI sem contraste. Além disso, um dispositivo autoexpansível permite uma seleção de tamanho menos precisa do que uma válvula balão-expansível, o que pode ser fundamental ao utilizar modalidades de imagem sem contraste para planejamento do procedimento.

A calcificação da valva aórtica e da VSVE pode ser facilmente avaliada por meio de TCMS sem contraste, o que é fundamental para o planejamento do procedimento. Além disso, uma vez que métodos não contrastados, como ETE e TCMS, subestimam a altura coronária quando comparados ao TCMS com contraste, podemos assumir que essas técnicas podem ser usadas com segurança para identificar aqueles com maior risco de obstrução coronariana.

O tamanho da prótese *Evolut R/Pro* foi definido com base no diâmetro médio do SOV avaliado por TCMS sem contraste e, em situações limítrofes, o perímetro do anel avaliado por ETE 3D e pela RM sem contraste também foram usados para definir o tamanho da prótese. Sabemos que o perímetro do anel valvar é a medida padrão na escolha do tamanho da prótese autoexpansível, porém, houve uma variabilidade significativa entre os ecocardiografistas em

relação à medida do anel valvar e a RM é um método ainda em validação, com estudos promissores, como o TAVR-CMR⁽¹⁹⁾.

Diante destes argumentos, para a escolha da prótese, nos baseamos principalmente no SOV avaliado na TCMS sem contraste e alinhamos esta escolha com a medida do ânulo valvar realizada pelo ETE e RM. Demonstramos que o tamanho do SOV pode ser facilmente avaliado por TCMS sem contraste e que essa medida geralmente é de 1 a 2 mm maior do que a medida com contraste, provavelmente porque o método sem contraste inclui a espessura da parede aórtica em sua medição. Com relação ao perímetro do anel, vários estudos mostram que as medições do anel aórtico por ETE 3D produzem resultados comparáveis aos obtidos por TCMS com contraste, o que está em perfeita concordância com nossos achados⁽²⁰⁾.

Nosso estudo mostra, além disso, que a RM, principalmente o método 3D *whole heart* sem contraste é outra modalidade de imagem que obteve uma boa correlação com a TCMS com contraste na análise do complexo valvar e na escolha da prótese. Os resultados corroboram com o recente estudo publicado chamado TAVR-CMR que randomizou 380 pacientes candidatos a TAVI para avaliação anatômica pré procedimento com RM ou com TCMS com contraste. Os resultados foram baseados nos critérios VARC e demonstraram a não inferioridade da RM em relação aos desfechos de sucesso e segurança⁽¹⁹⁾.

No presente estudo, uma prótese sobredimensionada foi escolhida em um terço dos pacientes, sem eventos adversos ocorrendo em todos eles, demonstrando claramente que superdimensionar uma prótese autoexpansível para o anel é seguro, desde que haja espaço suficiente para acomodar o dispositivo no SOV, para evitar a obstrução coronariana e, eventualmente, o sequestro de seio. No entanto, reconhecemos que o sobredimensionamento de uma prótese pode aumentar a necessidade de marca-passo permanente e essa questão merece investigação adicional. Por outro lado, o subdimensionamento de uma prótese autoexpansível pode ser muito mais problemático, devido ao aumento do risco de vazamento paravalvar e embolização da válvula cardíaca transcater (VCT), mas isso não ocorreu nesta série inicial usando modalidades de imagem sem contraste para dimensionar o dispositivo. Um estudo

retrospectivo com 556 pacientes submetidos ao procedimento TAVI, investigou o efeito do sobredimensionamento intencional (>20%) de válvulas autoexpansíveis. Os resultados mostraram que o sobredimensionamento >20% reduziram significativamente a incidência de vazamento paravalvular (PVL) sem aumentar a necessidade de marcapasso ou outras complicações maiores. Concluiu-se que sobredimensionar mais de 20% pode melhorar os resultados clínicos ao reduzir o LPV⁽²¹⁾.

O procedimento de implantação foi totalmente guiado por ETE e fluoroscopia. Usando essa técnica, fomos capazes de alcançar uma boa posição de implantação em todos os casos, o que foi confirmado por avaliações de segurança com meio de contraste. Mesmo o caso que apresentou embolização da prótese tinha uma boa posição antes da liberação completa do dispositivo. Uma limitação da presente técnica é a necessidade de orientação por ETE durante o procedimento, para garantir que a posição e a profundidade do dispositivo sejam adequadas antes da liberação completa. Outra possível desvantagem é que, sem contraste, pode haver uma tendência do operador em liberar a VCT mais profundamente na VSVE, o que pode expor esses pacientes a um risco maior de marcapasso⁽²²⁾. No entanto, em nossa série, a taxa de marcapasso foi de 17,4%, muito semelhante aos 17% observados no estudo *Evolut Low Risk*, que utilizou a técnica padrão de implantação com contraste⁽¹⁷⁾. A taxa de pré e pós-dilatação de 68% e 75%, respectivamente, foi elevada, o que atribuímos as áreas valvares reduzidas e ao padrão de calcificação exuberante encontrados nos pacientes do estudo.

A angiografia com CO₂ usada para planejamento e durante o procedimento do TAVI é outra inovação da presente técnica de TAVI sem contraste, e é capaz de fornecer informações sobre dimensionamento, obstruções, tortuosidade e detectar complicações no local do acesso⁽²³⁾.

Finalmente, embora a principal vantagem da presente técnica seja não expor os pacientes à nefrotoxicidade do meio de contraste, reconhecemos que a redução do volume de contraste nem sempre é capaz de prevenir a IRA. Outros fatores, como hipotensão, sangramento, inflamação, entre outros, também podem desempenhar um papel importante para a ocorrência de IRA após TAVI.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

1. O presente estudo demonstrou que a estratégia "zero contraste" para o planejamento e execução do implante transcater de bioprótese valvar aórtica (TAVI) em pacientes com doença renal crônica (DRC) mostrou-se exequível e segura.
2. As modalidades de imagem sem contraste (ecocardiograma transesofágico 3D, ressonância magnética cardíaca, tomografia computadorizada multislice sem contraste e angiografia aorto-iliaca com CO₂) mostraram-se eficazes para o planejamento do TAVI. Observou-se boa correlação e concordância com a TCMS com contraste na avaliação das estruturas anatômicas relevantes. Os métodos de imagem sem contraste também se mostraram adequados para guiar o procedimento de TAVI.
3. A estratégia zero contraste resultou em baixa ocorrência de injúria renal aguda (IRA) após o procedimento de TAVI.
4. O planejamento do procedimento utilizando os métodos de imagem sem contraste resultou em sobredimensionamento da prótese em aproximadamente um terço dos casos. O sobredimensionamento da prótese, entretanto, não impactou na ocorrência de eventos adversos.

7.1 Implicação clínica

A estratégia "zero contraste", por reduzir o risco de complicações renais associadas ao uso de contraste, pode se tornar a opção preferencial para uma população significativa de pacientes com DRC submetidos ao TAVI. Estudos adicionais com um número maior de pacientes são necessários para confirmar estes achados e consolidar definitivamente esta abordagem na prática clínica.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIDO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):720-75.
2. Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, Carapetis J, Chen M, Enriquez-Sarano M, et al. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(12):853-64.
3. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoun JH, Desai MY, Kaul S, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(10):1313-46.
4. Jayakumar D, Ramachandran P. Contrast-induced Acute Kidney Injury. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(S3):122-5.
5. Mehran R, Dangas GD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. Ingelfinger JR, organizador. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2146-55.
6. Goldenberg I. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005;172(11):1461-71.
7. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-9.
8. Najjar M, Salna M, George I. Acute kidney injury after aortic valve replacement: incidence, risk factors and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(3):301-16.
9. Généreux P, Kodali SK, Green P, Paradis JM, Daneault B, Rene G, et al. Incidence and Effect of Acute Kidney Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using the New Valve Academic Research Consortium Criteria. *Am J Cardiol.* 2013;111(1):100-5.
10. Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, et al. Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Valve Academic Research Consortium Definitions. *Am Coll Cardiol.* 2012;59(25):2317-26.
11. Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, Perrino C, Capranzano P, Barbanti M,

- et al. Impact of postoperative acute kidney injury on clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of 5,971 patients. *Catheter Cardiovasc Intervent.* 2015;86(3):518-27.
12. Nunes Filho ACB, Katz M, Campos CM, Carvalho LA, Siqueira DA, Tumelero RT, et al. Impact of Acute Kidney Injury on Short- and Long-term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72(1):21-9.
13. Gebauer K, Diller GP, Kaleschke G, Kerckhoff G, Malyar N, Meyborg M, et al. The Risk of Acute Kidney Injury and Its Impact on 30-Day and Long-Term Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Nephrol.* 2012;2012:483748.
14. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):961-73.
15. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *JTCVS.* 2013;145(1):6-23.
16. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Inter.* 1989;36(4):730-40.
17. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1706-15.
18. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1321-31.
19. Reindl M, Lechner I, Holzknecht M, Tiller C, Fink P, Oberhollenzer F, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Versus Computed Tomography to Guide Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Randomized, Open-Label, Noninferiority Trial. *Circulation.* 2023;148(16):1220-30.
20. Hahn RT, Nicoara A, Kapadia S, Svensson L, Martin R. Echocardiographic Imaging for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(4):405-33.

21. Ammar KA, Graeber A, Ahmad AR, Zilinski J, O'Hair DP, Jain R, et al. Intentional Oversizing of Valve in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Is Bigger Better? A Large, Single-Center Experience. *Struct Heart*. 2024;8(3):100278.
22. Pascual I, Hernández-Vaquero D, Alperi A, Almendarez M, Avanzas P, Kalavrouziotis D, et al. Permanent Pacemaker Reduction Using Cusp-Overlapping Projection in TAVR. *JACC: Cardiovas Interv*. 2022;15(2):150-61.
23. Cho KJ. Carbon Dioxide Angiography: Scientific Principles and Practice. *Vasc Specialist Int*. 2015;31(3):67-80.

8. ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – “Implante transcater de bioprótese valvar aórtica sem a utilização de contraste iodado em portadores de doença renal crônica”

Pesquisador principal – Dr. Fábio Sândoli de Brito Júnior.

Departamento/Instituto – Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista/Instituto do Coração

O(A) senhor(a) ou seu familiar está sendo convidado(a) a participar do estudo “Implante transcater de bioprótese valvar aórtica sem a utilização de contraste iodado em portadores de doença renal crônica”, apoiado pela Medtronic.

Gostaríamos de fornecer mais informações antes que o(a) senhor(a) decida participar. Um dos médicos irá explicar os objetivos do estudo detalhadamente e esclarecer o motivo pelo qual o(a) senhor(a) ou seu familiar está sendo convidado. A participação neste estudo é absolutamente voluntária e, caso aceite participar, o(a) senhor(a) receberá uma via assinada deste documento, que contém todas as explicações.

Por favor, leia as informações com atenção e fique à vontade para fazer perguntas. O(A) senhor(a) poderá discutir com familiares, com amigos ou com o seu médico, antes de fornecer o seu consentimento.

O(a) senhor(a) tem pleno direito de se recusar a participar do estudo. Se optar por retirar o seu consentimento do estudo após ter aceitado participar, tem o direito de fazer isso a qualquer momento. Caso decida sair do estudo, o(a) senhor(a) deverá avisar o médico ou a equipe do estudo. Eles garantirão que os procedimentos apropriados sejam seguidos e que seja realizada uma visita final para sua segurança. Independentemente de sua decisão, a relação com o seu médico ou seu tratamento nesta instituição não serão afetados.

O implante transcater de valva aórtica (TAVI) é utilizado para tratar pacientes com estenose aórtica, que é um estreitamento da abertura da válvula aórtica. Neste procedimento, o contraste iodado é comumente utilizado para visualizar os vasos que levam ao coração. No entanto, pacientes com problemas renais podem desenvolver complicações relacionadas ao uso do contraste. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar se é possível realizar um procedimento de TAVI sem a utilização de

Página 1 de 8

ESTUDO TAVI ZERO CONTRAST	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 15 de Maio de 2020		
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito Júnior		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

contraste iodado, chamada de “técnica zero contraste”. Desta forma, exames de imagem serão realizados para ajudar no planejamento do procedimento e na verificação do sucesso do mesmo.

Qual é o número de participantes no estudo e qual é a duração de minha participação?

Esperamos recrutar 25 participantes na “fase piloto” e 50 participantes para a “fase zero contraste”. A duração prevista de sua participação é de 30 dias (\pm 5) dias.

Quais são as intervenções e procedimentos do estudo?

O convite para participar desse projeto ocorreu porque a equipe médica avaliou que o melhor tratamento para o(a) senhor(a) envolve o TAVI. O senhor(a) será submetido a quatro métodos de imagem antes da realização do TAVI: uma tomografia sem contraste, uma angiografia com CO₂, uma ressonância magnética e um ecocardiograma transesofágico. Esses exames serão explicados a seguir. O objetivo da realização desses exames é programar melhor o procedimento de TAVI, avaliando o tamanho das suas artérias e válvula no coração, de forma a escolher a prótese de válvula mais adequada. Ao final dessa avaliação, caso algum desses exames demonstre características desfavoráveis para a realização com segurança do TAVI através das artérias da virilha, o(a) senhor(a) deixará de participar do projeto e continuará o seguimento médico conforme a rotina da instituição.

O senhor(a) será submetido ao TAVI utilizando a estratégia “Zero Contraste”, ou seja, o percurso da artéria até o coração será avaliado através da ultrassonografia e angiografia com CO₂. Um ecocardiograma durante o procedimento também será utilizado. Se o senhor (a) for um participante da “fase piloto”, uma angiotomografia de aorta com contraste também será realizada para o planejamento do procedimento.

A avaliação pós-procedimento será realizada conforme a rotina do serviço de cardiologia, com exames laboratoriais, eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico realizados antes da alta hospitalar.

- 1) Tomografia: É uma espécie de raio-x que enxerga em 360 graus. Por isso, o exame gera imagens em fatias, que podem ser analisadas de qualquer ângulo.

Página 2 de 8

ESTUDO TAVI ZERO CONTRAST	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 15 de Maio de 2020		
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito Júnior		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

- 2) A angiografia aortoiliaca com CO₂: É realizada para avaliar as artérias da pelve e verificar se é possível realizar o procedimento através da artéria que irriga as pernas. O exame será realizado com anestesia local e com o posicionamento de um cateter através de uma artéria na virilha do paciente. Na fase inicial será realizada anestesia local e punção da artéria com agulha.
- 3) A ressonância magnética sem contraste: É um exame de imagem semelhante à tomografia, porém sem o uso de radiação ionizante e no presente estudo será realizada sem utilizar contraste.
- 4) Ecocardiograma transesofágico: É um exame realizado sob sedação e monitorização cardíaca contínua, através de uma sonda introduzida pela boca até o esôfago avalia detalhes do coração.
- 5) Eletrocardiograma: Durante este exame, o senhor(a) assumirá a posição deitada e serão colocados sensores no seu peito para registrar a atividade elétrica do seu coração. Esses sensores são chamados de eletrodos e serão aderidos ao peito por sucção.
- 6) Ecocardiograma transtorácico: Este é um teste que utiliza ondas sonoras para gerar imagens de qualidade do músculo cardíaco e suas válvulas.
- 7) Exames laboratoriais – Será realizada uma coleta de sangue. A coleta de sangue é um exame onde se utiliza uma seringa com agulha para realizar a coleta do sangue para posterior análise. Sua amostra será descartada após a análise.

Durante o procedimento de TAVI, o contraste iodado poderá ser utilizado, caso o médico responsável julgue necessário para a segurança do participante.

Quais são as minhas responsabilidades

Se o(a) sr(a) concordar em participar desta pesquisa será submetido aos exames pré e pós procedimento citados acima, além de ter a responsabilidade de comparecer a uma visita 30 dias após

Página 3 de 8

ESTUDO TAVI ZERO CONTRAST	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 15 de Maio de 2020		
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito Júnior		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

o procedimento para realizar uma coleta de sangue, um eletrocardiograma e um ecocardiograma transtorácico.

Quais são os possíveis riscos de participar neste estudo?

Os participantes do estudo serão avaliados para a realização do tratamento por cateter de valva aórtica - TAVI, conforme a rotina da instituição. Nessa avaliação serão realizados exames laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e a angiotomografia cardíaca com e sem contraste iodado para o planejamento do procedimento.

O estudo tem o objetivo de avaliar uma técnica de implante da prótese valvar aórtica sem utilizar contraste iodado, para evitar alterações da função renal relacionadas ao uso dessa substância. Na fase inicial todos os pacientes serão avaliados da maneira proposta pelo estudo, sem contraste, e também da maneira convencional com contraste, para garantir a qualidade e a segurança da avaliação. Para avaliação sem contraste serão utilizados três exames adicionais: o ecocardiograma transesofágico, a ressonância magnética cardíaca e a angiografia aortoiliaca com CO₂.

Ecocardiograma transesofágico: o paciente pode apresentar logo após o procedimento algum desconforto na garganta e permanecer sonolento por algumas horas. Durante o exame caso seja necessária alguma intervenção adicional a equipe médica fará o tratamento conforme a evolução clínica do paciente.

Ressonância magnética: o exame pode ser desconfortável para o paciente pelo tempo necessário para a realizá-lo e o pelo barulho produzido pelo aparelho.

Angiografia aortoiliaca: o paciente pode apresentar discreto e rápido desconforto na barriga e nas pernas. Após o exame, o cateter será retirado e será realizada uma compressão da região da virilha seguida de curativo compressivo. Pode ocorrer inchaço e manchas roxas no local da punção que costumam desaparecer em poucos dias. Em raras ocasiões pode ocorrer sangramentos e alterações na artéria que serão tratadas pela equipe médica. Esse exame, assim como a tomografia, utiliza raio-X para gerar as imagens.

Página 4 de 8

ESTUDO TAVI ZERO CONTRAST	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 15 de Maio de 2020		
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito Júnior		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TAVI: é o tratamento por cateter da valva aórtica doente e é considerado o procedimento mais seguro para o tratamento da doença valvar aórtica na atualidade. Durante o procedimento alguns pacientes tratados com TAVI apresentam alterações do ritmo cardíaco com necessidade de implante de marcapasso definitivo e sabe-se que complicações graves relacionadas ao procedimento, como: infarto, AVC, sangramentos, necessidade de cirurgia cardíaca de emergência ou óbito, podem ocorrer em 3-5% dos pacientes.

Na fase inicial do estudo (fase piloto) o procedimento será conduzido com a técnica proposta sem a utilização de contraste, entretanto o contraste iodado será utilizado em alguns momentos do procedimento para garantir a segurança e evitar riscos adicionais aos participantes. Ao final dessa etapa será avaliada a segurança e a viabilidade da técnica sem contraste e a segunda fase (fase zero contraste) só será realizada após a análise dos resultados da primeira fase. Nessa segunda etapa, com a segurança da estratégia de implante sem contraste já definida, os participantes serão tratados exclusivamente com a “técnica zero contraste”.

Quais são os possíveis benefícios de participar neste estudo?

Os pacientes que participam do estudo serão tratados com a opção mais segura para o tratamento da doença valvar aórtica. Atualmente esse tratamento realizado com o uso de cateteres e sem a utilização de cortes cirúrgicos no tórax – o TAVI, não se encontra disponível de forma rotineira no Brasil, tanto no sistema público (SUS) quanto no sistema suplementar (convênios). A prótese valvar Evolut R/Pro utilizada nesse estudo foi extensamente avaliada e validada por estudos internacionais e é amplamente utilizada no mundo. O procedimento e o acompanhamento serão realizados por equipe experiente e com longa experiência nesse tipo de tratamento.

Serei compensado por danos relacionados ao estudo?

Espera-se que a sua participação no estudo não cause qualquer problema de saúde. No entanto, caso venha, eventualmente, a ocorrer algum problema ou caso o(a) senhor(a) venha a sofrer qualquer lesão que possa ser caracterizada como resultante da sua participação neste estudo, o(a) senhor(a) irá receber o devido tratamento médico, sem arcar com quaisquer custos referentes a estas possíveis doenças ou lesões. O(a) senhor(a) não estará abrindo mão de quaisquer direitos na forma da lei ao assinar o presente termo de consentimento.

Página 5 de 8

ESTUDO TAVI ZERO CONTRAST	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 15 de Maio de 2020		
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito Júnior		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP****Serei pago ou reembolsado para participar deste estudo?**

Sua participação será isenta de despesas pessoais em qualquer etapa do estudo, incluindo exames e consultas. Também não existirá compensação financeira relacionada à sua participação. Qualquer despesa adicional com transporte ou alimentação para realização das visitas do estudo será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Quem terá acesso aos meus registros médicos? Minhas informações são confidenciais?

Este estudo só pode ser realizado através da coleta e uso das suas informações clínicas. Os registros da sua participação neste estudo serão mantidos sob sigilo e confidencialidade. Serão acessados de forma restrita, apenas por pessoas ligadas ao estudo, que irão transferir suas informações clínicas para formulários eletrônicos (que não possuem informações que possam identificá-lo) e verificar se o estudo está sendo realizado apropriadamente. A confidencialidade e privacidade de todas as informações serão asseguradas. Seu nome não será identificado em nenhum relatório ou publicação do estudo.

Caso esteja de acordo, o seu médico particular será informado de sua participação no estudo. Os resultados do estudo serão divulgados, para fins acadêmicos e científicos, sem a identificação de nenhum dado que revele a identidade dos participantes.

Contato em caso de dúvidas ou emergência

Caso aceite participar deste estudo, será necessário que o(a) senhor(a) e o pesquisador assinem duas vias deste documento, em todas as páginas. Nas primeiras páginas, a assinatura pode ser abreviada (rubrica).

O Investigador Principal deste estudo, médico do estudo, é o **Dr. Fábio Sândoli de Brito Júnior**, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 telefone: 2661-5206, e e-mail: fabio.sandoli@hc.fm.usp.br.

Em qualquer fase do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso ao investigador e sua equipe para comunicar qualquer desconforto, esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Página 6 de 8

ESTUDO TAVI ZERO CONTRAST	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 15 de Maio de 2020		
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito Júnior		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Se houver alguma dúvida ou necessitar algum esclarecimento adicional sobre seus direitos como participante de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar, Fone: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Eu, _____ fui informado(a) dos objetivos e da justificativa da pesquisa de forma clara e detalhada. Também foi garantido pelo pesquisador sigilo que assegure a minha privacidade dos dados obtidos na pesquisa. Li e compreendi os objetivos do estudo, todos os procedimentos que serão realizados e em caso de qualquer dúvida, poderei entrar em contato com a equipe do estudo. Estou ciente que ficarei com uma via deste documento.

_____ Nome do participante	
_____ Assinatura do participante (ou do representante legal)	Data: ____/____/____

_____ Nome da testemunha (se necessário)	
_____ Assinatura da testemunha (se necessário)	Data: ____/____/____

Página 7 de 8

ESTUDO TAVI ZERO CONTRAST	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 15 de Maio de 2020		
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito Júnior		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Nome do pesquisador	
_____	Data: ____ / ____ / ____
Assinatura do pesquisador	

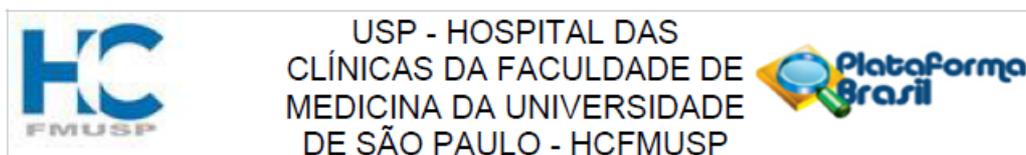
Página 8 de 8

ESTUDO TAVI ZERO CONTRAST	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 15 de Maio de 2020	_____	_____
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito Júnior	_____	_____
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

ANEXO 2 – Atividades do estudo

Procedimentos / visitas	Triagem Visita de pré- inclusão	Avaliação pré- procedimento	Procedimento + período de internação	Visita 30 dias
Checagem dos critérios de elegibilidade	X			
Assinatura de TCLE	X			
Ressonância magnética cardíaca		X		
TCMS torácica e aorto-iliaca com e sem contraste		X		
Angiografia aorto-iliaca com dióxido de carbono (CO ₂)		X		
Ecocardiograma transesofágico tridimensional (ETE 3D)		X		
Ecocardiograma intraoperatório			X	
Ecocardiograma transtorácico			X	X
TAVI + Exames laboratoriais + ECG			X	
Exames laboratoriais		X	X	X

ANEXO 3 – Aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Implante Transcateter de Bioprótese Valvar Aórtica sem a Utilização de Contraste Iodado em Portadores de Doença Renal Crônica

Pesquisador: Fábio Sândoli de Brito Júnior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 33365520.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: MEDTRONIC COMERCIAL LTDA.

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.142.547

Apresentação do Projeto:

Implante Transcateter de Bioprótese Valvar Aórtica sem a Utilização de Contraste Iodado em Portadores de Doença Renal Crônica
Título da Pesquisa: Implante Transcateter de Bioprótese Valvar Aórtica sem a Utilização de Contraste Iodado em Portadores de Doença Renal Crônica
CAAE: 33365520.0.0000.0068

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

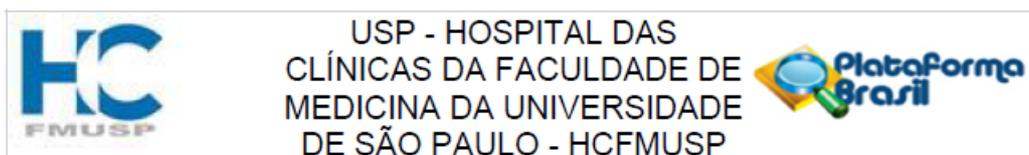
Avaliar a segurança e implementação de uma estratégia "zero contraste" para o planejamento e execução do TAVI em pacientes com DRC. **Objetivo Secundário:** (1) Definir o papel de cada uma das modalidades de imagem sem contraste na avaliação pré-operatória do TAVI. (2) Avaliar a incidência de IRA após o TAVI em pacientes com DRC usando a técnica "zero contraste".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os participantes do estudo serão avaliados para a realização do tratamento por cateter de valva aórtica - TAVI, conforme a rotina da instituição. Nessa avaliação serão realizados exames laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e a angiotomografia cardíaca com e sem contraste iodado para o planejamento do procedimento

Benefícios: Os pacientes que participam do estudo serão tratados com a opção mais segura para o tratamento da doença valvar aórtica. Atualmente, esse tratamento é realizado com o uso de

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.142.547

cateteres e sem a utilização de cortes cirúrgicos no tórax – o TAVI, não se encontra disponível de forma rotineira no Brasil, tanto no sistema público (SUS) quanto no sistema suplementar (convênios).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa prospectiva, com piloto, patrocinada, adequada

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- parecer de uso de dados digitais - assinado por cada unidade
- declarações gerais do pesquisador responsável
- carta da patrocinadora
- declaração orçamentária
- cronograma do estudo - em termos de tempo de duração da pesquisa, com a proposta de iniciar após a aprovação do CEP.
- TCLE adequado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

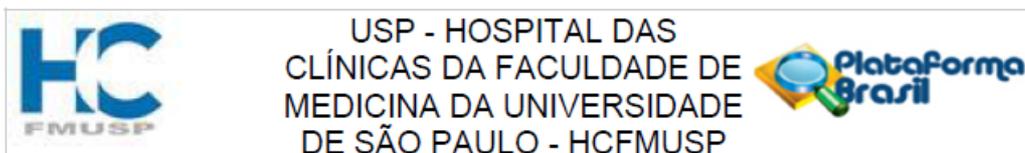
Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1559881.pdf	08/06/2020 21:45:28		Aceito
Outros	UAP_57_memo.pdf	08/06/2020 21:44:18	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito
Outros	UAP_57_Parecer_dados_digitais.pdf	08/06/2020 21:43:52	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 02 de 03



Continuação do Parecer: 4.142.547

Outros	UAP_57_SGP.pdf	08/06/2020 21:43:19	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	UAP057_D_Geral_investigador.pdf	08/06/2020 21:42:55	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	UAP_57_declaracao_infraestrutura.pdf	08/06/2020 21:42:09	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito
Orçamento	UAP057_CartaMedtronic.pdf	08/06/2020 21:40:55	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito
Orçamento	UAP_57_Decalracao_orcamentaria.pdf	08/06/2020 21:40:08	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito
Cronograma	UAP_57_Cronograma.pdf	08/06/2020 21:39:39	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP057_TCLE.docx	08/06/2020 21:39:17	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP057_TCLE.pdf	08/06/2020 21:39:03	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP057_Protocolo.pdf	08/06/2020 21:38:45	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP057_Protocolo.docx	08/06/2020 21:38:33	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito
Folha de Rosto	UAP_57_FR_PB.pdf	08/06/2020 21:38:09	Fábio Sândoli de Brito Júnior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Julho de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Página 03 de 03