

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

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

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

DOI: 10.5935/1678-9741.20110008

RBCCV 44205-1289

Resumo

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

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

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

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

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

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

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

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

Endereço para correspondência:

José Cícero Guilhen

Rua Napoleão de Barros, 715 – Vila Clementino – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04024-002

E-mail: guilhenzezo@hotmail.com

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

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

Abstract

Introduction: Patients with congenital heart disease who underwent pulmonary valvotomy or surgery to open the pulmonary valve ring are prone to develop residual pulmonary insufficiency or stenosis that may lead to right heart failure with clinical deterioration. These children require multiple interventions throughout their lives, which impose a high rate of morbidity and mortality.

Objective: To develop a less invasive technique for implantation of a valved prosthesis through the right ventricle.

Methods: The valved prosthesis consists of an auto-expanding metal stent built with nitinol, surrounded with polyester, where the three leaflets of bovine pericardium were mounted. Twelve pigs were used to perform the implants. Echocardiographic control was performed immediately after implantation and one, four, eight and 12 weeks.

Results: One animal showed reflux of moderate to severe and three mild reflux. Transvalvular gradients measured before implantation ranged from 3 to 6 mmHg and that soon after the implant was increased, ranging from 7 to 45 mmHg. There was a decrease in these gradients during follow up and in only four of the twelve animals the gradients were above 20 mmHg. Thrombus formation occurred in the prosthesis of six animals, and this was the most frequent complication.

Conclusion: These findings highlight the need for studies with the use of anticoagulants and antiplatelet, an attempt to reduce this event. The study aims to contribute for the start of the use of prosthetic heart valves that could be implanted through minimally invasive techniques without the use of cardiopulmonary bypass.

Descriptors: Pulmonary Valve Insufficiency. Pulmonary Surgical Procedures. Pulmonary Valve Stenosis.

INTRODUÇÃO

Os avanços extraordinários na cirurgia cardíaca, nos diagnósticos não invasivos e nos cuidados intensivos ao longo dos últimos 50 anos permitiram um crescimento em todo o mundo no número de pacientes com cardiopatias congênicas que atingem a adolescência e a idade adulta. Espera-se que aproximadamente 85% das crianças nascidas com cardiopatias congênicas irão sobreviver até a idade adulta, e com a contínua melhora nas técnicas cirúrgicas, este número poderá aumentar ainda mais nas próximas duas décadas [1]. Estima-se que atualmente existam em torno de 856.000 adultos portadores de cardiopatia congênita nos Estados Unidos da América [2].

A disfunção da via de saída do ventrículo direito (VSVD), com insuficiência e ou estenose pulmonar é uma patologia frequentemente encontrada no seguimento de pacientes, crianças e adultos, submetidos à correção de cardiopatias congênicas complexas, sobretudo nas doenças que se apresentam com algum grau de obstrução ao fluxo pulmonar, seja ela subvalvar, valvar ou supravalvar. Via de regra, esses pacientes necessitam de ampliação da VSVD para sua correção, seja através da ampliação desta ou da interposição de condutos valvados entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar. No seguimento pós-operatório dos portadores de estenose pulmonar, graus variados de insuficiência pulmonar são encontrados em mais de 70% dos pacientes, independentemente da técnica utilizada em sua correção [3-6]. O mesmo ocorre com pacientes submetidos à correção de Tetralogia de Fallot, os quais se apresentam quase invariavelmente com insuficiência pulmonar, a qual pode ser de moderada a importante em até 50% dos casos [7].

A insuficiência pulmonar residual no pós-operatório precoce das doenças que necessitam de ampliação da VSVD ou valvoplastia pulmonar foi por muito tempo admitida como sendo uma consequência habitual, com evolução benigna e aceitável nas fases iniciais da cirurgia cardíaca congênita. Entretanto, estudos com seguimento em longo prazo têm revelado efeitos hemodinâmicos deletérios na função ventricular direita e esquerda [8,9], o que acarreta diminuição da capacidade ao exercício, que muitas vezes precede o início dos sintomas de insuficiência cardíaca, dispnéia, arritmias e morte súbita [10,11].

A indicação cirúrgica para substituição da valva pulmonar nestes pacientes constitui um desafio. A utilização da circulação extracorpórea (CEC) pode agravar a disfunção do ventrículo direito, com piora dos sintomas e diminuição da sobrevida no período pós-operatório. As opções de substituição valvar constituem-se na realização de implantes protéticos, sejam próteses metálicas ou biológicas, na interposição de homoenxerto, xenoenxertos ou na simples ampliação da via de saída nas crianças menores. Independentemente da técnica utilizada para o tratamento, essas crianças necessitam de múltiplas intervenções ao longo de suas vidas, o que impõe uma elevada taxa de morbidade e mortalidade.

O tratamento percutâneo da disfunção da VSVD tem emergido como uma opção ao tratamento cirúrgico convencional. Os estudos iniciais foram desenvolvidos por Bonhoeffer et al. [12], em 2000, com a utilização de veia jugular bovina montada em um *stent* balão expansível de aço inoxidável, para implante percutâneo. A partir desse estudo inicial, as primeiras séries de casos em humanos demonstraram a aplicabilidade desse método, para o

tratamento dos pacientes com insuficiência e ou estenose pulmonar residual, com baixas taxas de morbidade e mortalidade [13-16].

O presente estudo tem por objetivo o desenvolvimento de uma técnica menos invasiva para implante de uma prótese valvada na VSVD sem a necessidade da utilização de circulação extracorpórea, por via transcater, através do ventrículo direito.

O protocolo experimental foi conduzido no Centro de Pesquisa e Treinamento em Cirurgia (CETEC) do Hospital Israelita Albert Einstein.

Esse centro de pesquisa em cirurgia experimental possui todos os recursos necessários para realização do projeto, como equipe de anestesiolistas, aparelhos de anestesia, ecocardiograma e radioscopia (arco em "C"), além de toda infraestrutura para a acomodação e o seguimento dos animais após o implante.

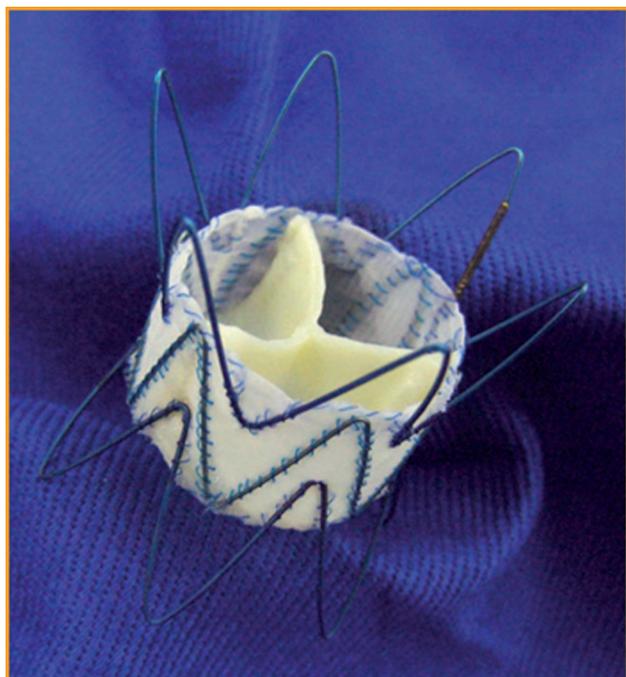


Fig. 1. Prótese valvada de pericárdio bovino revestida de poliéster

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

A prótese valvada consiste em um anel metálico, com conformação em "Z", construído com nitinol (liga de níquel e titânio) autoexpansível, revestida de poliéster, onde três cúspides de pericárdio bovino foram montadas formando uma válvula. As biopróteses foram confeccionadas com

pericárdio bovino tratado, e fixadas em glutaraldeído (Figura 1). As próteses foram produzidas em quatro tamanhos, com 20, 22, 24 e 26 milímetros (mm) de diâmetro. Os dispositivos foram testados em replicadores de fluxo, apresentando desempenho hemodinâmico e durabilidade comparáveis às biopróteses comercialmente disponíveis e liberadas para uso humano.

O dispositivo foi implantado através do ventrículo direito do animal, conforme técnica descrita a seguir.

Para a realização das medidas ecocardiográficas e hemodinâmicas foi utilizado aparelho de ecocardiografia *Philips Medical Systems Envisor C (Eindhoven the Netherlands)*.

Foram realizadas medidas do diâmetro da VSVD, logo abaixo do anel valvar pulmonar, em um corte de eixo curto da artéria pulmonar ao nível da valva aórtica.

Mensurações de parâmetros hemodinâmicos e medidas ecocardiográficas foram realizadas antes e logo após o implante. As medidas foram repetidas com uma, quatro, oito e doze semanas de seguimento.

Avaliação histológica foi realizada após a remoção das próteses.

Preparação dos Animais

Todos os animais foram tratados conforme os princípios éticos internacionais e aqueles elaborados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), junto ao comitê de ética no uso de animais (CEUA/Einstein).

Doze porcos da raça Large White, todos machos castrados, com três meses de idade, e com peso variando de 25 a 32 kg foram utilizados para a realização dos implantes.

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

A escolha do tamanho das próteses se baseou no diâmetro do anel da valva pulmonar, que foi medido, com utilização de ecocardiograma transtorácico, imediatamente após anestesia geral do animal. Ao diâmetro do anel pulmonar foi acrescido 20% para assegurar um bom acoplamento da prótese às paredes da artéria pulmonar. Desse modo, em 11 dos 12 animais, as medidas se aproximaram de 20 mm, sendo utilizada uma prótese de tamanho 24 mm. Em um animal com diâmetro de anel de 17 mm, optou-se por utilizar uma prótese de tamanho 22 (22 mm de diâmetro).

Após anestesia geral e intubação orotraqueal, esternotomia mediana foi realizada, seguida de pericardiotomia e confecção de sutura em bolsa com fio de poliéster verde 5-0 na face anterior do ventrículo direito (próximo à VSVD) para inserção da prótese (Figura 2). Punção do ventrículo direito com agulha de grosso calibre e passagem de fio-guia até a artéria pulmonar distal, seguida de inserção de cateter tipo "pig-tail". Realizada arteriografia

pulmonar para localização da valva pulmonar. Trocado cateter “pig-tail” por fio-guia rígido sobre o qual o dispositivo de liberação da prótese foi posicionado (Figura 3). Realizada liberação da prótese na posição da valva pulmonar, com auxílio de radioscopia e ecocardiograma (Figura 4).

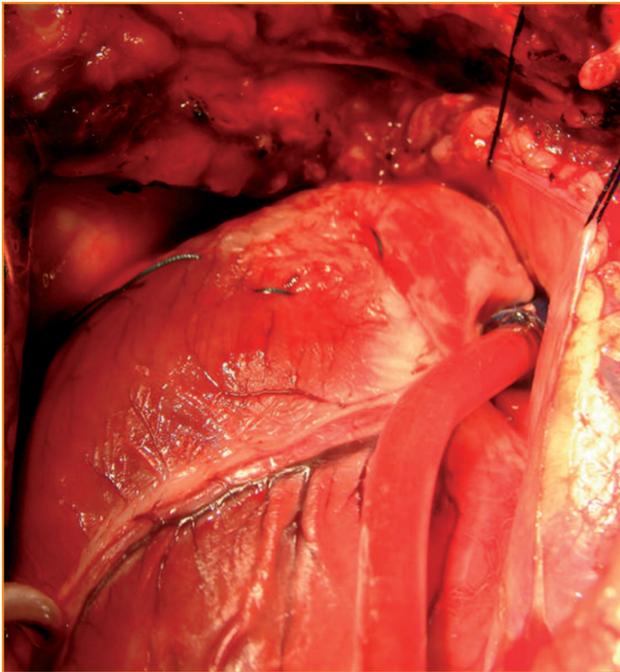


Fig. 2. Face anterior do ventrículo direito. Seta: sutura em bolsa

Após o implante foram realizadas medidas das pressões nas câmaras direitas, seguida de arteriografia, para confirmar a ausência de refluxo valvar pulmonar.

Seguimento pós-operatório foi realizado com mensurações ecocardiográficas dos gradientes transvalvares com uma, quatro, oito e 12 semanas.

Após retirada da prótese, todas foram lavadas com solução salina (NaCl) a 0,9% e fixadas em formol, sendo em seguida submetidas à análise macroscópica e histopatológica.



Fig. 3. Dispositivo (introdutor) contendo a prótese preparada para o implante

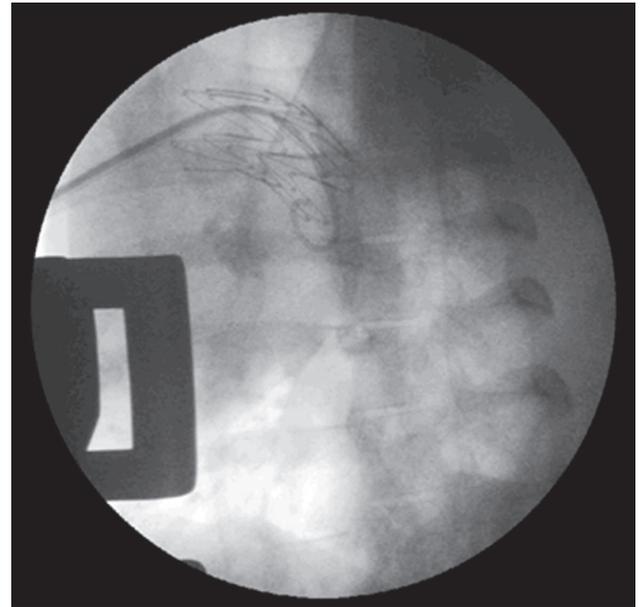


Fig. 4. Imagem radioscópica da válvula posicionada após implante

RESULTADOS

Todas as próteses foram implantadas com a intenção de que a valva pulmonar nativa fosse comprimida contra as paredes da artéria pulmonar. No entanto, acidentalmente, em três animais a prótese foi implantada no tronco da artéria pulmonar.

Onze das 12 próteses implantadas se mostraram competentes à angiografia logo após o implante. Apenas em um animal houve presença de vazamento perivalvar logo após o implante, sendo esse quantificado como de grau moderado a grave, ou três cruzeiros em uma escala de uma a quatro (onde uma significa refluxo mínimo e quatro, refluxo importante).

Refluxo periprotético foi observado no seguimento em cinco dos doze animais, sendo que apenas em um houve refluxo moderado a importante, esse logo após o implante, como já referido. Os outros quatro animais apresentaram apenas refluxo leve (+/4+), que foi diagnosticado na primeira semana, em três animais, e na quarta semana, em um deles. Em um dos animais que apresentou refluxo na primeira semana, houve regressão do refluxo na quarta semana de seguimento. Em um dos animais, o refluxo foi detectado após a migração da prótese de sua posição inicial para o tronco da artéria pulmonar, nos outros animais, o refluxo não foi precedido ou acompanhado de outras alterações. A presença do refluxo não comprometeu a evolução desses animais.

Migração da prótese foi diagnosticada em dois animais,

ambos na primeira semana de seguimento, o que acarretou o aparecimento de refluxo de grau leve (+/4+) em um dos animais, como já relatado.

A avaliação ecocardiográfica revelou a formação de trombo na prótese em seis dos 12 animais. Destes, em um animal, o trombo foi diagnosticado já na primeira semana de seguimento, sendo que, nos cinco animais restantes, o diagnóstico foi firmado na quarta semana de seguimento. Em três animais, a presença do trombo repercutiu com aumento do gradiente transvalvar, de 15 para 42 mmHg, de 17 para 24 mmHg e de 8 para 45 mmHg, respectivamente.

Dois animais foram encontrados mortos nas baias, um com 31 dias e outro com 85 dias de seguimento. Em nenhum desses animais havia formação de trombo na prótese à necropsia. Em um desses animais havia refluxo mínimo (+/4+), que fora diagnosticado no dia anterior à constatação do óbito. Outros dois animais evoluíram com quadro de infecção em ferida operatória, sendo ambos sacrificados com 11 e 17 dias de pós-operatório, respectivamente. Também nestes não havia trombo na prótese ou indícios de disfunção da mesma à necropsia.

Houve aumento considerável nos gradientes entre o ventrículo direito e o tronco da artéria pulmonar, logo após o implante das próteses. Os valores dos gradientes pré-implante variavam de 3 a 6 mmHg (média 4,1 mmHg), os quais se elevaram para 7 a 45 mmHg (média 18,6 mmHg) logo após o implante. As medidas ecocardiográficas realizadas durante o seguimento demonstraram queda gradual nos valores dos gradientes pulmonares, sendo que, em apenas quatro dos 12 animais, os gradientes se mantiveram acima de 20 mmHg (23, 24, 42 e 59) (Figura 5).

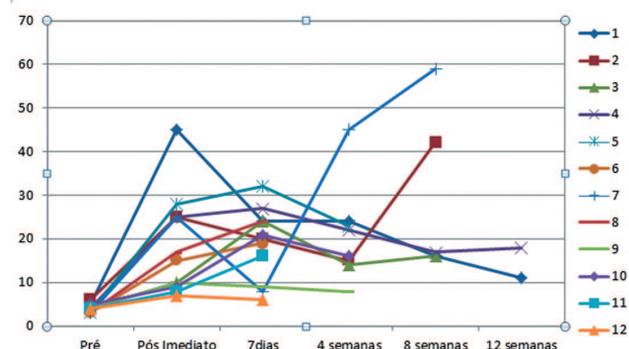


Fig. 5. Evolução do gradiente (em mmHg) através da prótese ao longo do seguimento

Análise macroscópica realizada demonstrou boa fixação da prótese à parede da artéria pulmonar. Presença de trombo macroscópico foi evidenciada em seis dos 12 animais à necropsia, assim como diagnosticados pela ecocardiografia, e já descrito previamente.

Microscopia apresentou evolução satisfatória, com pouco infiltrado inflamatório nos folhetos da valva.

DISCUSSÃO

A disfunção da VSVD representa um problema importante em pacientes submetidos a cirurgias de correção de cardiopatias congênitas, sobretudo nas quais há necessidade de reconstrução da VSVD. Essa regurgitação pode conduzir a grave disfunção ventricular direita [17]. Algumas vezes, a disfunção ventricular direita pode ser revertida quando a troca valvar é realizada. No entanto, se a troca for realizada tardiamente, essas alterações podem ser definitivas [18].

A substituição da valva pulmonar é recomendada nos pacientes com deterioração do estado clínico, ou sinais objetivos de disfunção ventricular direita. O procedimento cirúrgico, com a substituição da valva pulmonar (ou VSVD), é a estratégia utilizada capaz de melhorar o estado clínico e a sobrevida desses pacientes. No entanto, a circulação extracorpórea utilizada para a substituição valvar pode piorar a disfunção ventricular direita, além dos riscos existentes em uma reoperação, diminuindo o benefício clínico da substituição valvar [19].

Para a substituição valvar pulmonar, diversos materiais podem ser utilizados, sendo os mais frequentes os homoenxertos, as valvas pulmonares suínas e próteses confeccionadas com pericárdio bovino. Outro material muito utilizado nos últimos anos constitui-se da veia jugular bovina, que tem demonstrado bons resultados [20-22].

Mais recentemente, o tratamento percutâneo da insuficiência pulmonar tem se mostrado um campo promissor, com a possibilidade de correção da insuficiência pulmonar sem os efeitos adversos e os riscos de uma intervenção convencional com circulação extracorpórea [12].

Em conjunto com a iniciativa privada, foi desenvolvida uma prótese valvada constituída por um *stent* de nitinol revestido de poliéster, no qual uma válvula de pericárdio bovino foi montada. O tratamento percutâneo de disfunção valvar como da estenose aórtica já vem sendo realizado amplamente em todo mundo, inclusive em nossa instituição [23-25].

Em nosso estudo, nove dos 12 animais foram submetidos ao implante da prótese valvada com sucesso. Em três animais, a prótese foi implantada acidentalmente no tronco da artéria pulmonar. No entanto, nenhum destes apresentou refluxo imediatamente após o implante, ou disfunção da prótese no seguimento. O que difere do reportado por Bonhoeffer et al. [12] em seu estudo experimental em ovinos, no qual os animais que receberam os *stents* fora do local preconizado, cobrindo a válvula pulmonar, apresentaram disfunção da prótese.

Cinco dos 12 animais apresentaram refluxo perivalvar após implante, sendo que em um deles o refluxo foi graduado como em moderado a importante logo após o implante, apesar da prótese ter sido liberada na posição correta (valva pulmonar). Uma das explicações para o desenvolvimento desse refluxo pode ser a estimulação inadequada do tamanho do anel pulmonar. Esse animal recebeu uma prótese de tamanho 24 mm (20% acima do diâmetro do anel pulmonar), tamanho considerado por nós adequado para conferir força radial suficiente para manter a prótese coaptada à parede da artéria pulmonar. Nos outros quatro animais, o refluxo foi estimado como de grau mínimo (+/4+), não acarretando repercussão clínica aos animais, resultados estes equiparáveis aos apresentados por outros autores [12].

Migração da prótese para o tronco da artéria pulmonar ocorreu em dois animais, ambos na primeira semana, sendo que em um deles houve aparecimento de refluxo mínimo (+/4+), também sem repercussão. Uma das hipóteses para a migração do dispositivo seria mais uma vez a subestimação do diâmetro do anel pulmonar, o que acarretaria em escolha de uma prótese com tamanho insuficiente, conferindo assim menor força radial à prótese, o que facilitaria a sua migração. O diâmetro das próteses utilizadas foram ambas de 24 mm, mantendo diâmetro 20% acima do anel pulmonar medido previamente ao implante (20 mm nos dois animais).

A formação de trombo na prótese foi a complicação mais encontrada, acometendo seis dos doze animais. Em um dos animais o trombo foi evidenciado já na primeira semana, nos outros cinco o diagnóstico foi feito na quarta semana de seguimento. Dos seis animais com trombo, em três, houve aumento do gradiente na pulmonar para mais de 20 mmHg (24, 42 e 45). O alto índice de trombose encontrado pode ser explicado por fatores como a tendência à hipercoagulabilidade encontrada em suínos, a presença de baixo fluxo nas câmaras cardíacas direitas e a possível presença de endocardite bacteriana por contaminação no momento do implante, como reportado por outros [12]. Esses achados evidenciam a necessidade da realização de estudos com a utilização de anticoagulantes e ou antiagregantes plaquetários na tentativa de diminuir esse evento e de um cuidado maior na manipulação asséptica durante o implante.

Apesar do alto índice de trombose encontrado em nosso estudo, a possibilidade do tratamento da disfunção valvar pulmonar via transcater, sem a necessidade de utilização de circulação extracorpórea, com técnica menos invasiva, poderá beneficiar uma grande parcela de pacientes pediátricos e adultos nos próximos anos. As próteses apresentadas nesse estudo estão disponíveis em uma variedade de tamanhos, o que possibilita o tratamento de pacientes com diferentes graus de dilatação da VSVD, uma vantagem em relação à prótese atualmente disponível no mercado [26].

O estudo pretende apresentar subsídios para o início do emprego de próteses valvares que poderiam ser

implantadas por meio de técnicas menos invasivas para o tratamento da disfunção da VSVD, frequentemente encontrada no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica.

Acreditamos que o desenvolvimento de tais dispositivos com tecnologia nacional poderá beneficiar um número grande de crianças e adultos jovens que sofrem de disfunção da VSVD e necessitam de reintervenções cirúrgicas frequentes.

REFERÊNCIAS

1. Moller JH, Taubert KA, Allen HD, Clark EB, Lauer RM. Cardiovascular health and disease in children: current status. A Special Writing Group from the Task Force on Children and Youth, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(2):923-30.
2. Bureau USC. *Annual estimates of the population by selected age groups and sex for the United States*. In: Bureau USC, ed. Washington;2004.
3. Chen CR, Cheng TO, Huang T, Zhou YL, Chen JY, Huang YG, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty for pulmonic stenosis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 1996;335(1):21-5.
4. Griffith BP, Hardesty RL, Siewers RD, Lerberg DB, Ferson PF, Bahnson HT. Pulmonary valvulotomy alone for pulmonary stenosis: results in children with and without muscular infundibular hypertrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;83(4):577-83.
5. Hayes CJ, Gersony WM, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with pulmonary valvar stenosis. *Circulation*. 1993;87(2 Suppl):I28-37.
6. O'Connor BK, Beekman RH, Lindauer A, Rocchini A. Intermediate-term outcome after pulmonary balloon valvuloplasty: comparison with a matched surgical control group. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(1):169-73.
7. Oliver Ruiz JM. Congenital heart disease in adults: residual, sequelae, and complications of cardiac defects repaired at an early age. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(1):73-88.
8. Therrien J, Siu SC, Harris L, Dore A, Niwa K, Janousek J, et al. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2001;103(20):2489-94.

9. Therrien J, Marx GR, Gatzoulis MA. Late problems in tetralogy of Fallot: recognition, management, and prevention. *Cardiol Clin*. 2002;20(3):395-404.
10. Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby ML, Redington AN. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Br Heart J*. 1992;67(6):470-3.
11. Marie PY, Marçon F, Brunotte F, Briançon S, Danchin N, Worms AM, et al. Right ventricular overload and induced sustained ventricular tachycardia in operatively "repaired" tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 1992;69(8):785-9.
12. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation*. 2000;102(7):813-6.
13. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*. 2000;356(9239):1403-5.
14. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, Le Bidois J, Iserin L, Acar P, et al. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(10):1664-9.
15. Khambadkone S, Coats L, Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation*. 2005;112(8):1189-97.
16. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, Schievano S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation*. 2008;117(15):1964-72.
17. Bove EL, Byrum CJ, Thomas FD, Kavey RE, Sondheimer HM, Blackman MS, et al. The influence of pulmonary insufficiency on ventricular function following repair of tetralogy of Fallot. Evaluation using radionuclide ventriculography. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;85(5):691-6.
18. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol*. 2005;95(6):779-82.
19. Bove EL, Kavey RE, Byrum CJ, Sondheimer HM, Blackman MS, Thomas FD. Improved right ventricular function following late pulmonary valve replacement for residual pulmonary insufficiency or stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;90(1):50-5.
20. Boethig D, Thies W, Hecker H, Breyman T. Mid term course after pediatric right ventricular outflow tract reconstruction: a comparison of homografts, porcine xenografts and Contegras. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(1):58-66.
21. Boethig D, Goerler H, Westhoff-Bleck M, Ono M, Daiber A, Haverich A, et al. Evaluation of 188 consecutive homografts implanted in pulmonary position after 20 years. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(1):133-42.
22. Boethig D, Breyman T. Contegra pulmonary valved conduits cause no relevant hemolysis. *J Card Surg*. 2004;19(5):420-5.
23. Gaia DF, Palma JH, Souza JA, Guilhen JC, Telis A, Fischer CH, et al. Off-pump transapical balloon-expandable aortic valve endoprosthesis implantation. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):233-8.
24. Chiam PT, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: assessing results, judging outcomes, and planning trials: the interventionalist perspective. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(4):341-50.
25. Van Brabant H, Neyt M. Safety of percutaneous aortic valve insertion. A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009;9:45.
26. Zahn EM, Hellenbrand WE, Lock JE, McElhinney DB. Implantation of the melody transcatheter pulmonary valve in patients with a dysfunctional right ventricular outflow tract conduit early results from the U.S. Clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1722-9.