

On-X[®]

CE
0459

Prótese Valvular Cardíaca

Instruções de utilização

Português

Incluindo Válvula Aórtica INR 1,5–2,0 Atualização

Válvula Cardíaca Aórtica On-X[®] com Anel de Sutura Estandarizado - REF ONXA

Válvula Cardíaca Mitrál On-X[®] com Anel de Sutura Estandarizado - REF ONXM

Válvula Cardíaca Aórtica On-X[®] com Anel de Sutura Conform-X[®] - REF ONXAC

Válvula Cardíaca Mitrál On-X[®] com Anel de Sutura Conform-X[®] - REF ONXMC

Válvula Cardíaca Aórtica On-X[®] com Anel de Sutura Anatômico - REF ONXAN

Válvula Cardíaca Aórtica On-X[®] e Suporte com Extensão - REF ONXAE

Válvula Cardíaca Aórtica On-X[®] com Anel de Sutura Conform-X[®] e Suporte com Extensão - REF ONXACE

Válvula Cardíaca Aórtica On-X[®] com Anel de Sutura Anatômico e Suporte com Extensão - REF ONXANE

PRÓTESE VALVULAR CARDÍACA ON-X®

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Válvula Cardíaca Aórtica On-X® com Anel de Sutura Estandarizado

Válvula Cardíaca Mitral On-X® com Anel de Sutura Estandarizado

Válvula Cardíaca Aórtica On-X® com Anel de Sutura Conform-X®

Válvula Cardíaca Mitral On-X® com Anel de Sutura Conform-X®

Válvula Cardíaca Aórtica On-X® com Anel de Sutura Anatómico

Válvula Cardíaca Aórtica On-X® e Suporte com Extensão

Válvula Cardíaca Aórtica On-X® com Anel de Sutura Conform-X® e Suporte com Extensão

Válvula Cardíaca Aórtica On-X® com Anel de Sutura Anatómico e Suporte com Extensão

Pode encontrar a actual revisão de todas as instruções de utilização da On-X LTI em:
<http://www.onxlti.com/ifu>

ÍNDICE

PRÓTESE VALVULAR CARDÍACA ON-X®	2
INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO	4
1. DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO	4
2. INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO	4
3. CONTRA-INDICAÇÕES	4
4. AVISOS E PRECAUÇÕES	5
4.1 AVISOS	5
4.2 PRECAUÇÕES	5
5. POTENCIAIS EVENTOS ADVERSOS	5
6. INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO	5
6.1 POPULAÇÃO ESPECÍFICA DE DOENTES	5
7. ACONSELHAMENTO DO DOENTE	6
8. MODO DE FORNECIMENTO	6
8.1 MODELOS E TAMANHOS DISPONÍVEIS	6
8.2 EMBALAGEM	6
8.3 ARMAZENAMENTO	7
8.4 ACESSÓRIOS	7
8.5 LIMPEZA E ESTERILIZAÇÃO DOS ACESSÓRIOS	8
9. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO	8
9.1 FORMAÇÃO DO MÉDICO	8
9.2 ESTERILIZAÇÃO E REESTERILIZAÇÃO	8
9.3 INSTRUÇÕES DE MANUSEAMENTO E PREPARAÇÃO	8
9.4 IMPLANTAÇÃO DO DISPOSITIVO	10
9.5 TÉCNICAS DE SUTURA	11
9.6 AVALIAÇÃO DO MOVIMENTO DOS FOLHETOS E ROTAÇÃO DA VÁLVULA	11
9.7 ORIENTAÇÃO DA VÁLVULA	12
10. INFORMAÇÕES DO PÓS-OPERATÓRIO	12
10.1 COMPATIBILIDADE COM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)	12
10.2 DEVOLUÇÃO DE PRODUTOS	13
11. INFORMAÇÕES DO DOENTE	13
11.1 REGISTO DO DOENTE	13
11.2 CARTÃO DE REGISTO DO DOENTE	13
11.3 FOLHETO DE INFORMAÇÕES DO DOENTE	13
12. EXONERAÇÃO DE GARANTIAS	13
ANEXO A	14
1. EVENTOS ADVERSOS	14
1.1 EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS	14
2. ESTUDOS CLÍNICOS	14
2.1 ESTUDOS PRÉ-COMERCIALIZAÇÃO	14
2.2 ESTUDO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DE ANTICOAGULAÇÃO MAIS BAIXA VISADA	14

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Perfis Aórtico e Mitral.....	4
Figura 2: Suportes de válvula aórtica estandardizados ou com extensão	6
Figura 3a: Instrumento de medição e instrumento de medição de réplica ..	7
Figura 3b: Instrumento de medição	7
Figura 5: Rotador.....	8
Figura 4: Cabo para instrumentos	8
Figura 6: Sonda para folhetos	8
Figura 7a. Tampa exterior de desenroscar	9
Figura 8a. Tampa exterior de descolar.....	9
Figura 7b. Retirar pela aba de puxar... ..	9
Figura 8b. Retirar pela aba de puxar... ..	9
Figura 7c. ...ou inverter no campo esterilizado	9
Figura 8c. ...ou inverter no campo esterilizado	9
Figura 9. Abertura do recipiente exterior.....	10
Figura 10. Inserção do cabo para instrumentos	10
Figura 11. Instrumentos de medição de réplica aórtica verificam a válvula aórtica .	10
Figura 12. Posicionamento da válvula supra-anular	11
Figura 13. Secções cruzadas do anel de sutura	11
Figura 14. Remoção do suporte da válvula.....	11
Figura 15. Inserção do rotador da válvula	12
Figura 16. Eixo central da válvula mitral posicionado anti-anatomicamente	12
Figura 17. Distribuições do INR	16

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Seguimento dos doentes ao longo do tempo	18
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Especificações da válvula On-X (milímetros).....	6
Tabela 2: Selecções de instrumento de medição - Independentemente do tipo de suporte aórtico	7
Tabela 3: Taxas de eventos adversos observados na substituição aórtica ..	18
Tabela 4: Taxas de eventos adversos observados na substituição mitral....	19
Tabela 5: Dados demográficos pré-operatórios dos doentes.....	19
Tabela 6: Dados demográficos operatórios	20
Tabela 7: Número submetido a implante e anos por tamanho da válvula..	21
Tabela 8: Resultados de eficácia da válvula	21
Tabela 9: Resultados de eficácia, Resultados hemodinâmicos.....	22
Tabela 10: Características pré-operatórias dos grupos de teste e controlo para o grupo de SVA de alto risco	23
Tabela 11: Taxas de eventos adversos linearizados tardios, pós-aleatorização, para o grupo de SVA de alto risco	23
Tabela 12: Análises de não inferioridade	24
Tabela 13: Análises dos critérios de desempenho objectivos para o grupo de tratamento.....	24

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

ATENÇÃO: A lei federal dos EUA restringe a venda deste dispositivo a médicos ou por indicação de um médico.

1. DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

A Prótese Valvular Cardíaca On-X® (Figura 1) é uma válvula cardíaca mecânica de duplo folheto, que consiste numa estrutura com um orifício e dois folhetos. A área de afluxo do orifício possui uma entrada alargada concebida para reduzir a turbulência do fluxo e o rebordo de efluxo é constituído por protecções dos folhetos que visam protegê-los quando se encontram na posição fechada. Os folhetos rodam em redor de abas localizadas dentro da circunferência interna do anel do orifício. Na posição fechada, cada folheto forma um ângulo nominal de 40° relativamente ao plano do orifício. Na posição aberta, o plano de cada folheto forma um ângulo nominal de 90° relativamente ao plano do orifício. Os folhetos possuem um arco de deslocamento de 50° até à posição fechada.

O orifício é composto por substrato de grafite revestido com Carbono On-X®, uma forma pura e não ligada de carbono pirolítico. Os folhetos são compostos por carbono On-X® depositado em substrato de grafite, que é impregnado com tungsténio a 10% em peso para conferir radiopacidade.

O anel de sutura é elaborado a partir de tecido de politetrafluoretileno (PTFE) fixado no orifício utilizando anéis de retenção em titânio e material de sutura 5-0. Esta forma de fixação do anel de sutura ao orifício permite a rotação do anel de sutura in situ durante a implantação. São facultadas marcas de referência de orientação no anel de sutura para orientação da válvula.

A Prótese Valvular Cardíaca On-X® está disponível em 3 configurações aórticas e 2 configurações mitrais do anel de sutura. Todas as configurações aórticas estão disponíveis no tamanho de 19, 21, 23, 25 e 27/29 mm. O anel de sutura mitral estandardizado está disponível no tamanho de 23, 25, 27/29 e 31/33 mm, enquanto que o anel de sutura mitral Conform-X® apenas está disponível no tamanho de 25/33 mm.

As válvulas aórticas, tamanho de 19 mm a 25 mm, estão indicadas para a posição intra/supra-anular do anel de sutura, enquanto que a válvula de 27/29 mm está indicada para a posição intra-anular do anel de sutura. Todos os tamanhos de válvulas mitrais estão indicados para a posição supra-anular do anel de sutura.

2. INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

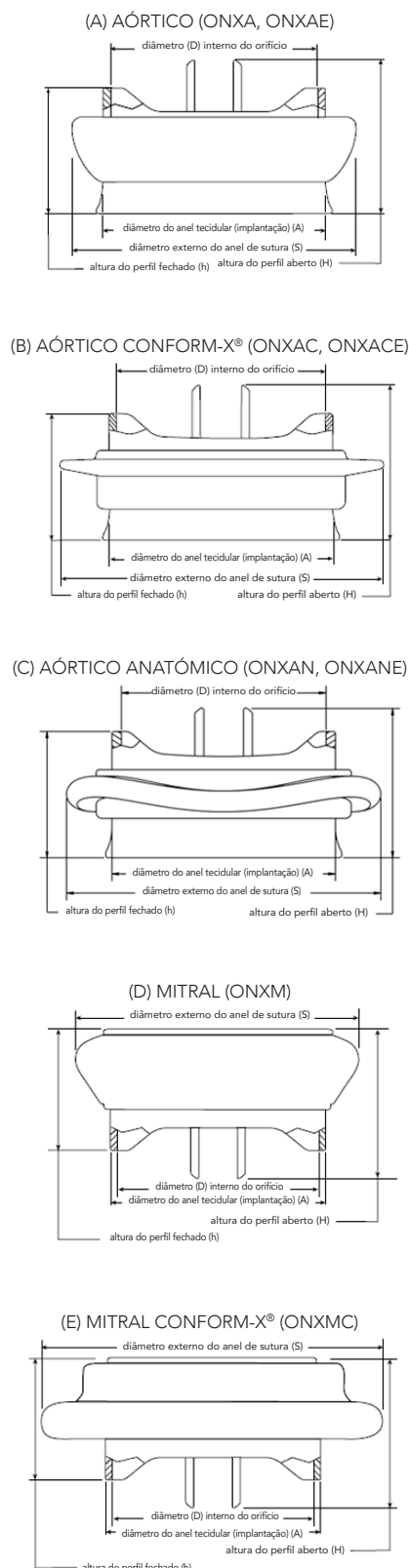
A Prótese Valvular Cardíaca On-X é indicada para substituição de válvulas cardíacas - nativas ou protésicas - doentes, danificadas ou com problemas de funcionamento, nas posições aórtica e mitral.

3. CONTRA-INDICAÇÕES

A Prótese Valvular Cardíaca On-X é contra-indicada em doentes com intolerância à terapêutica com anticoagulantes.

Figura 1: Perfis Aórtico e Mitral

(Consultar as dimensões correspondentes na Tabela 1)



4. AVISOS E PRECAUÇÕES

4.1 Avisos

APENAS PARA UTILIZAÇÃO ÚNICA.

NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se:

- a prótese sofreu uma queda, foi danificada ou alvo de qualquer utilização indevida;
- o prazo de validade chegou ao fim;
- o selo de protecção não está intacto;
- a etiqueta do número de série não corresponde ao número de série do rótulo do recipiente.

NÃO passe um cateter, instrumento cirúrgico ou eléctrodo de estimulação transvenosa através da prótese, dado que esta acção pode causar insuficiência valvular, danos nos folhetos, deslocação dos folhetos, e/ou aprisionamento do cateter/instrumento/eléctrodo.

NÃO reesterilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X.

4.2 Precauções

Manuseie a prótese apenas com instrumentos para Prótese Valvular Cardíaca On-X da On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). Apenas deverão ser utilizados instrumentos de medição para Prótese Valvular Cardíaca On-X da On-XLTI durante a selecção do tamanho da válvula; a utilização de outros instrumentos de medição pode resultar na selecção de uma válvula inadequada.

Evite tocar nas superfícies de carbono da válvula com os dedos enluvados ou com quaisquer instrumentos metálicos ou abrasivos, dado que podem causar danos na superfície da válvula não visíveis a olho nu, podendo conduzir a disfunção estrutural acelerada da válvula, desalojamento dos folhetos ou servir como foco para a formação de trombos.

Evite exercer força excessiva no orifício da válvula ou nos folhetos pois pode danificar a prótese.

5. POTENCIAIS EVENTOS ADVERSOS

Os eventos adversos potencialmente associados à utilização de próteses valvulares cardíacas (por ordem alfabética) incluem, entre outros, os seguintes:

- acidente vascular cerebral
- anemia hemolítica
- angina
- aprisionamento (compressão) dos folhetos da prótese
- arritmia cardíaca
- disfunção estrutural da prótese
- disfunção não estrutural da prótese
- endocardite
- enfarte do miocárdio
- fuga perivalvular da prótese
- hemolise
- hemorragia
- insuficiência cardíaca
- regurgitação da prótese
- tecido fibroso (pannus) em redor da prótese
- tromboembolismo
- trombose causada pela prótese

É possível que estas complicações possam conduzir a:

- nova cirurgia
- explantação
- incapacidade permanente
- morte

Na sequência do seu funcionamento normal, as próteses valvulares cardíacas mecânicas produzem sons audíveis. Em alguns doentes, estes sons podem ser desagradáveis.

Declaração sobre risco de reutilização

De acordo com a Directiva de Dispositivos Médicos da UE, 93/42/CEE, Anexo I, Secção 13.6h, o fabricante do dispositivo tem de fornecer informação sobre os riscos associados à reutilização de um dispositivo destinado a utilização única. Por conseguinte, é fornecida a seguinte declaração:

A prótese valvular cardíaca On-X implantada foi concebida para uma única utilização. Não reutilizar o dispositivo. Para além dos riscos enunciados na Secção 5, a reutilização do dispositivo poderá implicar complicações procedimentais, incluindo danificação do dispositivo, comprometimento da biocompatibilidade do dispositivo e contaminação do dispositivo. A reutilização poderá ter como consequência infecções, lesões graves ou a morte do doente.

6. INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Anticoagulação – Deve ser administrada terapêutica anticoagulante ou anticoagulante/antiplaquetária adequada. A selecção de um regime anticoagulante ou anticoagulante/antiplaquetário baseia-se nas necessidades particulares do doente e na situação clínica.

Os doentes com uma válvula On-X na posição da válvula aórtica devem ser mantidos num regime terapêutico anticoagulante a longo prazo com varfarina, que deverá alcançar um Rácio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 – 3,0 nos primeiros 3 meses após a cirurgia de substituição da válvula, após os quais o INR deverá ser reduzida para 1,5 – 2,0. Os doentes com uma válvula On-X na posição da válvula mitral ou em várias posições de válvula devem ser continuamente mantidos com um INR de 2,5 – 3,5 após a cirurgia de substituição da(s) válvula(s). É igualmente recomendada a adição de uma aspirina diária na dose de 75 a 100 mg para doentes com uma válvula On-X em qualquer posição de válvula, salvo se houver contra-indicação para o uso de aspirina.

Estudos mostram que o controlo estável do INR proporciona melhores resultados clínicos e que os doentes devem ser regularmente monitorizados. Recomenda-se o uso de monitorização no domicílio para obter um controlo estável do INR.

6.1 População específica de doentes

A segurança e a eficácia da Prótese Valvular Cardíaca On-X não foram estabelecidas para as seguintes populações específicas por esta não ter sido estudada nestas populações:

- doentes grávidas;
- mães a amamentar;
- doentes com endocardite crónica;
- doentes que necessitam de substituição da válvula pulmonar ou tricúspide.

7. ACONSELHAMENTO DO DOENTE

- Tem de ser fornecido tratamento antibiótico profilático a todos os doentes com próteses valvulares que se submetam a procedimentos dentários ou outros procedimentos potencialmente bacteriémicos.
- Os doentes necessitam de terapêutica anticoagulante ou anticoagulante/antiplaquetária.
- Os doentes devem ser incentivados a preencher o cartão de identificação do doente fornecido com a válvula e a trazê-lo sempre consigo.

8. MODO DE FORNECIMENTO

8.1 Modelos e tamanhos disponíveis

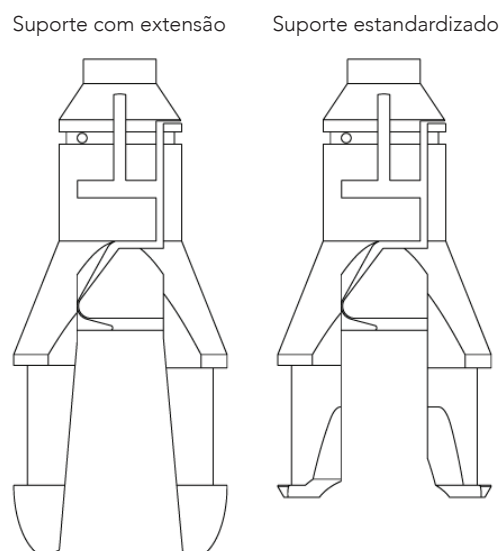
A Prótese Valvular Cardíaca On-X está disponível em 3 configurações aórticas e 2 configurações mitrais do anel de sutura. Todas as configurações aórticas estão disponíveis no tamanho de 19, 21, 23, 25 e 27/29 mm. O anel de sutura mitral estandardizado está disponível no tamanho de 23, 25, 27/29 e 31/33 mm, enquanto que o anel de sutura mitral Conform-X apenas está disponível no tamanho de 25/33 mm.

As válvulas aórticas, tamanho de 19 mm a 25 mm, estão indicadas para a posição intra/supra-anular do anel de sutura, enquanto que a válvula de 27/29 mm está indicada para a posição intra-anular do anel de sutura. Todos os tamanhos de válvulas mitrais estão indicados para a posição supra-anular do anel de sutura.

As válvulas aórticas estão disponíveis com suportes de válvula estandardizados e com extensão (Figura 2).

As especificações relativas às dimensões e modelos de todos os tamanhos disponíveis da Prótese Valvular Cardíaca On-X são mostradas na Tabela 1 e na Figura 1. O símbolo SZ mm na embalagem, nos rótulos do recipiente e no cartão de registo do implante refere-se ao diâmetro, em milímetros, do anel tecidual da válvula.

Figura 2: Suportes de válvula aórtica estandardizados ou com extensão



8.2 Embalagem

A Prótese Valvular Cardíaca On-X é fornecida em condições estéreis, colocada sobre um suporte, num recipiente de plástico com duplo selo de protecção. A embalagem inclui os seguintes artigos:

- Embalagem exterior
- Cartão de registo do doente
- Recipiente de plástico da válvula
- Cartão de registo do implante
- Suporte de plástico da válvula
- Etiqueta de número de série da válvula
- Instruções de utilização

Os instrumentos para implantação da Prótese Valvular Cardíaca On-X são fornecidos em separado, **NÃO ESTERILIZADOS**, e devem ser limpos e esterilizados antes da utilização, como descrito na secção 8.5.

Tabela 1: Especificações da válvula On-X (milímetros)

Designador do modelo			Diâmetro do anel tecidual (implantação)	Diâmetro interno do orifício	Diâmetro externo do anel de sutura	Altura do perfil (fechado)	Altura do perfil (aberto)	Área interna do orifício
Suporte com extensão	Suporte estandardizado	Tamanho/Tipo	(A)	(D)	(S)	(h)	(H)	(mm²)
ONXAE-19*	ONXA-19	19 Aórtico	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	ONXA-21	21 Aórtico	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	ONXA-23	23 Aórtico	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	ONXA-25	25 Aórtico	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	ONXA-27/29	27/29 Aórtico	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	ONXAC-19*	19 Aórtico Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	ONXAC-21*	21 Aórtico Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	ONXAC-23*	23 Aórtico Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	ONXAC-25*	25 Aórtico Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	ONXAC-27/29*	27/29 Aórtico Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	ONXAN-19*	19 Aórtico Anatômico	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	ONXAN-21*	21 Aórtico Anatômico	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	ONXAN-23*	23 Aórtico Anatômico	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	ONXAN-25*	25 Aórtico Anatômico	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	ONXAN-27/29*	27/29 Aórtico Anatômico	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXM-23**	23 Mitral	23	21,4	31	13,1	16,1	344
	ONXM-25	25 Mitral	25	23,4	33	14,2	17,8	411
	ONXM-27/29	27/29 Mitral	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
	ONXM-31/33	31/33 Mitral	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXMC-25/33	Mitral Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Não está disponível em todos os mercados

** Não está disponível nos EUA

Consultar a Figura 1 para a localização das dimensões medidas. Os valores apresentados são nominais dentro da banda de tolerância.

8.3 Armazenamento

A Prótese Valvular Cardíaca On-X foi qualificada para um armazenamento máximo de 5 anos a partir da data de fabrico. A data de validade da esterilidade da Prótese Valvular Cardíaca On-X está registada no rótulo da embalagem exterior. Deve ser mantido um controlo de inventário apropriado, para que as próteses com datas de validade anteriores sejam preferencialmente implantadas e a expiração da data seja evitada. Para proteger a válvula, esta deve ser conservada dentro da embalagem exterior até à sua utilização. O ambiente de armazenamento deve ser limpo, fresco e seco.

8.4 Acessórios

A Prótese Valvular Cardíaca On-X foi concebida para ser utilizada apenas com instrumentos On-X da On-XLTI. Os instrumentos, fornecidos em separado, constituem um conjunto que inclui instrumentos de medição, rotadores, um cabo para instrumentos e uma sonda para folhetos. Os instrumentos são reutilizáveis.

ATENÇÃO: Os instrumentos de medição e os cabos para instrumentos têm partes metálicas que podem dobrar-se. A dobragem repetitiva destas partes metálicas pode conduzir a fadiga e fractura. Para evitar a fractura do instrumento durante a utilização, a haste deve ser inspeccionada para detecção de rachas na superfície antes e depois de cada dobragem. Se estiverem presentes rachas na superfície devido a fadiga do metal, o instrumento de medição e/ou cabo para instrumentos deve ser descartado e substituído. Contacte o Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI para encomendar peças de substituição.

ATENÇÃO: As sondas para folhetos e os rotadores são flexíveis, mas não se destinam a ser dobrados até atingir um estado de deformação permanente.

Instrumento de medição

O instrumento de medição é utilizado para medir o diâmetro resultante do anel tecidual após o anel ser preparado para implantação. O instrumento de medição possui uma haste

dobrável em cada extremidade. Os instrumentos de medição são cilíndricos para as válvulas com um tamanho entre 19 mm e 25 mm, e cónicos para as válvulas com um tamanho entre 27/29 mm e 31/33 mm (Figura 3a e 3b). Para facilitar a selecção do instrumento de medição, consulte a Tabela 2.

Instrumentos de medição de réplica

São fornecidos instrumentos de medição de réplica aórtica para todos os tamanhos de válvula aórtica (Figura 3a). Estes moldam o perfil estandardizado da válvula aórtica On-X. São utilizados na sequência da medição das configurações de anel de sutura estandardizado, Conform-X e anatómico, para assegurar o ajuste da válvula aórtica sem obstrução das artérias coronárias. O molde dos instrumentos de medição de réplica aórtica, tamanho 19 a 25, destina-se à moldagem do posicionamento intra/supra-anular. O instrumento de medição de réplica aórtica com o tamanho 27/29 destina-se à moldagem do posicionamento intra-anular.

Figura 3a: Instrumento de medição e instrumento de medição de réplica

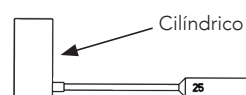


Figura 3b: Instrumento de medição

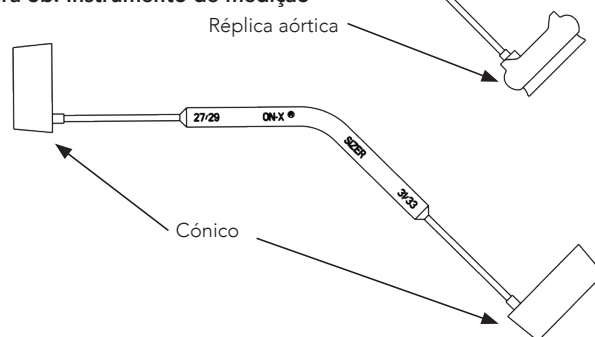


Tabela 2: Selecções de instrumento de medição - Independentemente do tipo de suporte aórtico

Tamanho	Tipo de válvula	Opção de instrumento de medição		Posição do anel de sutura
		Tipo de instrumento de medição	Uso de instrumento de medição de réplica	
19	Aórtico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
21	Aórtico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
23	Aórtico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
25	Aórtico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
27/29	Aórtico	Cónico	SIM	Intra-anular
19*	Aórtico Conform-X	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
21*	Aórtico Conform-X	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
23*	Aórtico Conform-X	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
25*	Aórtico Conform-X	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
27/29*	Aórtico Conform-X	Cónico	SIM	Intra-anular
19*	Aórtico Anatómico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
21*	Aórtico Anatómico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
23*	Aórtico Anatómico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
25*	Aórtico Anatómico	Cilíndrico	SIM	Intra/supra-anular
27/29*	Aórtico Anatómico	Cónico	SIM	Intra-anular
23*	Mitral	Cilíndrico	NÃO	Supra-anular
25	Mitral	Cilíndrico	NÃO	Supra-anular
27/29	Mitral	Cónico	NÃO	Supra-anular
31/33	Mitral	Cónico	NÃO	Supra-anular
25/33	Mitral Conform-X	Cilíndrico ou cónico	NÃO	Supra-anular

* Não está disponível em todos os mercados

Cabo para instrumentos

O cabo para instrumentos (Figura 4) ajuda a segurar a válvula ou o rotador durante a cirurgia. O cabo para instrumentos é constituído por uma pega, uma haste dobrável e uma ponta.

Rotador

O rotador da válvula (Figura 5) é utilizado na reorientação de uma válvula in situ e pode ser utilizado para verificar a mobilidade dos folhetos. O rotador é constituído por uma cabeça de plástico com uma sonda para folhetos localizada centralmente e um cabo acoplado.

O rotador pode ser utilizado ligado ou não ao cabo para instrumentos. Para ligar o rotador ao cabo para instrumentos, insira a ponta do cabo para instrumentos directamente na ranhura localizada na ponta do cabo do rotador. O rotador encaixa no lugar aplicando uma ligeira força de inserção.

Sonda para folhetos

A sonda para folhetos (Figura 6) é uma haste flexível com pontas cónicas. A sonda para folhetos pode ser utilizada para mover suavemente os folhetos, para verificar se estes abrem e fecham à vontade.

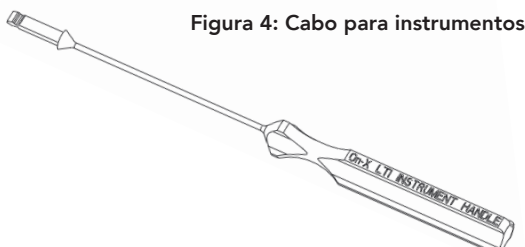


Figura 4: Cabo para instrumentos

Figura 5: Rotador

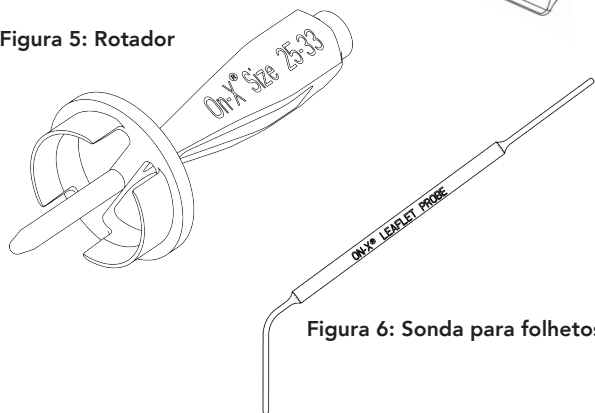


Figura 6: Sonda para folhetos

8.5 Limpeza e esterilização dos acessórios

Os instrumentos para implantação da Prótese Valvular Cardíaca On-X são fornecidos em separado, em condições NÃO ESTÉREIS, e têm de ser limpos e esterilizados antes da utilização. Têm de ser utilizados os procedimentos standardizados de limpeza de instrumentos cirúrgicos adoptados pelo hospital. Nota: os instrumentos metálicos são feitos de titânio. Os instrumentos plásticos são feitos de polifenilsulfona. Os materiais usados nestes instrumentos conseguem suportar a esterilização por vapor normal e a esterilização por vapor rápida.

AVISO: Estes instrumentos NÃO são fornecidos em condições estéreis. Têm de ser adequadamente limpos e esterilizados antes de cada utilização.

AVISO: NÃO esterilize os instrumentos com qualquer outro método de esterilização para além do vapor. Algumas peças podem ficar danificadas em consequência da utilização de outros métodos de esterilização.

AVISO: O rotador tem de ser removido do cabo para instrumentos após a utilização e antes da limpeza. É necessário aplicar uma força superior à força de inserção para remover o rotador do cabo para instrumentos.

9. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se:

- a prótese sofreu uma queda, foi danificada ou alvo de qualquer utilização indevida;
- o prazo de validade chegou ao fim;
- o selo de protecção não está intacto;
- a etiqueta do número de série não corresponde ao número de série do rótulo do recipiente.

9.1 Formação do médico

Não é necessária formação especial para implantar a Prótese Valvular Cardíaca On-X. As técnicas para a implantação desta prótese são semelhantes às utilizadas para qualquer prótese valvular cardíaca mecânica.

9.2 Esterilização e reesterilização

A Prótese Valvular Cardíaca On-X é fornecida em condições estéreis. Não utilize a válvula se a data de expiração da esterilidade tiver sido ultrapassada ou se, aquando da sua remoção de dentro da embalagem exterior, o recipiente da válvula estiver danificado ou a barreira de esterilidade não estiver intacta. Contacte o Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI para providenciar a devolução da válvula e a sua substituição por outra.

AVISO: Se, durante a cirurgia, a válvula for retirada do respectivo recipiente mas não for utilizada, não pode ser embalada nem esterilizada novamente. Nesta situação, a válvula tem de ser devolvida à On-XLTI. Contacte o Serviço de Apoio ao Cliente para obter informações antes de proceder à devolução.

AVISO: Não reesterilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X.

9.3 Instruções de manuseamento e preparação

ATENÇÃO: Manuseie a prótese apenas com instrumentos para Prótese Valvular Cardíaca On-X da On-XLTI. Apenas deverão ser utilizados instrumentos de medição para Prótese Valvular Cardíaca On-X da On-XLTI durante a selecção do tamanho da válvula; a utilização de outros instrumentos de medição pode resultar na selecção de uma válvula inadequada.

ATENÇÃO: Evite tocar nas superfícies de carbono da válvula com os dedos enluvados ou com quaisquer instrumentos metálicos ou abrasivos, dado que podem causar danos na superfície da válvula não visíveis a olho nu, podendo conduzir a disfunção estrutural acelerada da válvula, desalojamento dos folhetos ou servir como foco para a formação de trombos.

ATENÇÃO: Evite exercer força excessiva no orifício da válvula ou nos folhetos pois pode danificar a prótese.

Enfermeiro circulante

1. Verifique a data de expiração na embalagem exterior.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se a data de expiração tiver sido ultrapassada. Se a válvula não tiver sido utilizada, o respectivo recipiente de plástico não estiver danificado e a data de expiração da esterilidade tiver sido ultrapassada, a válvula deve ser devolvida à On-XLTI.

2. Retire o recipiente da válvula e os folhetos informativos de dentro da embalagem exterior. Inspeccione se o recipiente apresenta danos.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se esta sofreu uma queda, foi danificada ou alvo de qualquer utilização indevida. Se detectar qualquer dano, utilize outra válvula e providencie a devolução da primeira através do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI.

3. Preencha integralmente o cartão de registo do implante, em conformidade com as leis locais e devolva-o à On-XLTI o mais rapidamente possível. Isto permite que o doente seja adicionado à base de dados de rastreio, o que pode ser importante para o envio de notificações futuras relativas à válvula. Entregue o cartão de registo do doente ao doente ou coloque-o no processo do doente.

Desenho da tampa de desenroscar

Figura 7a. Tampa exterior de desenroscar



Figura 7b. Retirar pela aba de puxar...

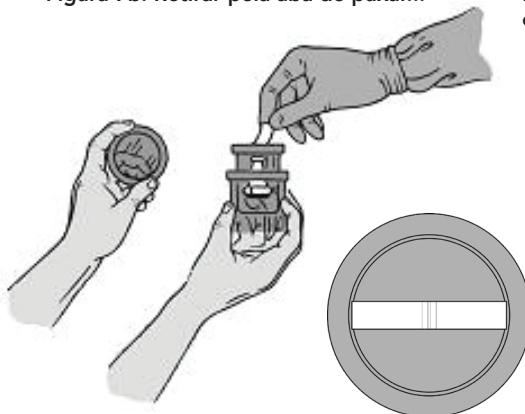


Figura 7c. ...ou inverter no campo esterilizado

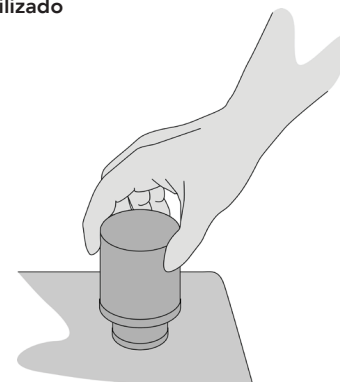
**Desenho da tampa de descolar**

Figura 8a. Tampa exterior de descolar



Figura 8b. Retirar pela aba de puxar...

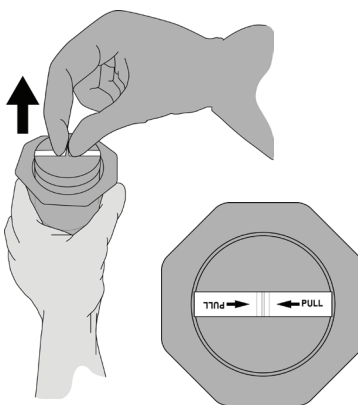
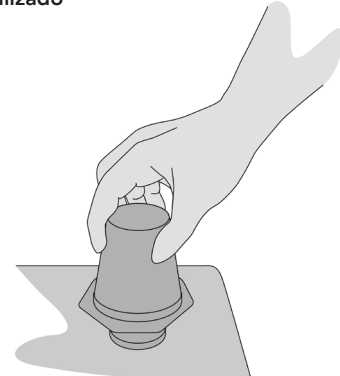


Figura 8c. ...ou inverter no campo esterilizado



4. Abra o recipiente exterior.

Design da embalagem com tampa exterior de

desenroscar: Rode a tampa para a esquerda até parar. Em seguida, levante a tampa e retire-a do recipiente (Figura 7a).

Design da embalagem com tampa Tyvek® de descolar:

Segure no canto da tampa com aba de descolar e puxe para trás até ao centro do recipiente (Figura 8a). Continue a descolar até que a tampa esteja completamente removida.

5. O enfermeiro instrumentista pode retirar o recipiente interior esterilizado de dentro do recipiente exterior levantando cuidadosamente a aba de puxar presa à parte de cima do recipiente interior (Figura 7b ou Figura 8b). O recipiente interior deve ser, posteriormente, colocado na bandeja dos instrumentos. Em alternativa, o recipiente interior pode ser colocado no campo estéril invertendo cuidadosamente o recipiente exterior ligeiramente acima do campo esterilizado (Figura 7c ou Figura 8c) e permitindo que o recipiente interior deslize para o campo estéril.

Enfermeiro instrumentista/Cirurgião:

1. Verifique o selo de protecção do recipiente interior.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se o selo de protecção não estiver intacto. Se o selo de protecção não estiver intacto, utilize outra válvula e providencie a devolução da primeira através do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI.

- Abra o recipiente interior rodando cuidadosamente a tampa para romper o selo de protecção (Figura 9) e levante a tampa retirando-a da base.
- Pressione a ponta do cabo para instrumentos contra a ranhura do suporte da válvula, até encaixar firmemente no lugar (Figura 10). Retire cuidadosamente a válvula de dentro do recipiente e desloque a placa do suporte para fora do mesmo.

Com luvas colocadas, segure o anel de sutura com cuidado, usando uma pressão ligeira e rode suavemente o cabo para instrumentos em qualquer direcção. A válvula deve rodar facilmente dentro do anel de sutura. Pare o teste de rotação quando tiver a marca de orientação alinhada com o eixo central.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se a válvula não rodar com facilidade. Utilize outra válvula e providencie a devolução da primeira através do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI.

- Confirme se a etiqueta com o número de série corresponde ao rótulo do recipiente exterior.

AVISO: NÃO utilize a Prótese Valvular Cardíaca On-X se a etiqueta com o número de série não corresponder ao rótulo do recipiente. Utilize outra válvula e providencie a devolução da primeira através do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI.

Figura 9. Abertura do recipiente exterior

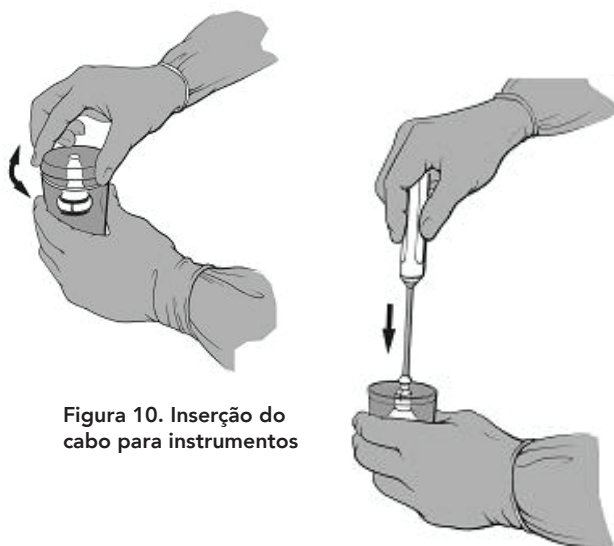


Figura 10. Inserção do cabo para instrumentos

- Retire a etiqueta do número de série cortando a sutura que a prende à válvula. Se o desejar, a etiqueta pode ser utilizada para verificar a esterilidade através de técnicas de cultura standardizadas, imediatamente após a sua remoção.
- A válvula está, agora, pronta para a implantação. Para facilitar o posicionamento durante a implantação, a haste do cabo para instrumentos pode ser dobrada segurando nas extremidades do cabo e da haste e, em seguida, dobrando-as. Evite segurar na válvula.

AVISO: NÃO utilize a válvula para exercer pressão ao dobrar o cabo para instrumentos. Isto pode danificar a válvula e conduzir a falha mecânica.

9.4 Implantação do dispositivo

AVISO: Todos os instrumentos acessórios têm de ser limpos e esterilizados antes da utilização, de acordo com as instruções para os instrumentos.

Medição

Use apenas instrumentos de medição para Prótese Valvular Cardíaca On-X quando medir o anel. Os instrumentos de medição apresentam extremidades cilíndricas, cónicas e de réplica aórtica. Consulte a Tabela 2 para facilitar a selecção do instrumento de medição.

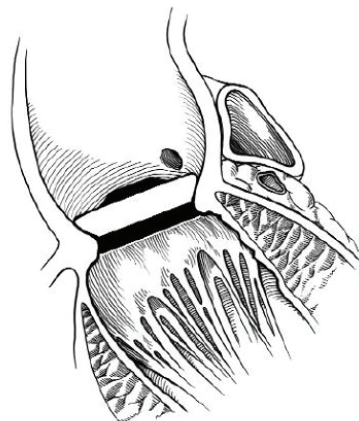
Os instrumentos de medição cilíndricos correspondem aos tamanhos de válvula entre 19 mm e 25 mm. Os instrumentos de medição cónicos correspondem aos tamanhos de válvula entre 27/29 mm e 31/33 mm. Estes tipos de instrumentos de medição podem ser utilizados para válvulas aórticas e mitrais.

O tamanho correcto da válvula é determinado obtendo um ajuste confortável, não apertado, do instrumento de medição dentro do anel. Quando se estabelece o ajuste confortável, o tamanho de válvula correspondente é indicado pela identificação presente no instrumento de medição. Podem ser utilizadas Próteses Valvulares Cardíacas Mitrais On-X Conform-X quando se obtém um ajuste confortável entre o tamanho 25 e o tamanho 33.

Os instrumentos de medição de réplica aórtica são fornecidos para todos os tamanhos de válvula aórtica. Para os tamanhos de válvulas aórticas entre 19 mm e 25 mm, são usados instrumentos de medição de réplica aórtica para verificar se a válvula aórtica pode assentar devidamente no anel e se as artérias coronárias permanecem desobstruídas. As válvulas aórticas com tamanhos entre 19 mm e 25 mm com configurações de anel de sutura standardizado, Conform-X e anatómico, são projectadas para se ajustarem dentro do anel aquando do implante, de modo a que a película de carbono exposta assente sobre o anel e o anel de sutura seja intra/supra-anular (Figura 11).

AVISO: NÃO meça o anel de sutura da válvula aórtica com tamanho entre 19 mm e 25 mm para ajustamento dentro do anel.

Figura 11. Instrumentos de medição de réplica aórtica verificam a válvula aórtica



As válvulas aórticas de 27/29 mm, com configurações de anel de sutura standardizado, Conform-X e anatómico, são projectadas para colocação numa posição intra-anular e possuem um instrumento de medição de réplica para simular esta colocação.

Todas as válvulas mitrais, incluindo a Prótese Valvular Cardíaca Mitral On-X Conform-X, destinam-se a colocação numa posição supra-anular (Figura 12).

ATENÇÃO: Evite seleccionar uma válvula maior, dado que pode originar interferência com a função da válvula.

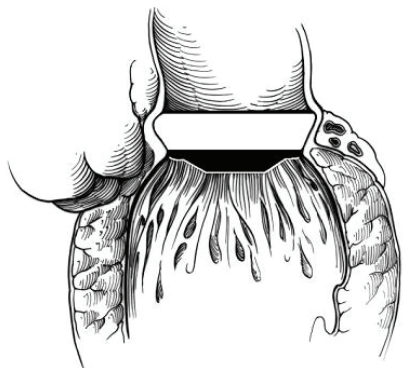
9.5 Técnicas de sutura

As técnicas de sutura variam de acordo com as preferências do cirurgião que procede à implantação e à condição do doente. A válvula aórtica foi projectada para ter o anel tecidual adjacente à entrada do orifício. O consenso geral entre os cirurgiões é de que a técnica de sutura de colchoeiro sem eversão, interrompida, com ou sem compressas, proporciona a melhor conformação do anel da válvula à superfície exterior da película.

As válvulas mitrais têm sido normalmente implantadas utilizando uma técnica de sutura de colchoeiro em eversão, com ou sem compressas, embora as técnicas de sutura contínua sem eversão também tenham sido usadas com sucesso.

ATENÇÃO: Ao colocar a válvula, certifique-se de que nenhum material de sutura nem nenhuma estrutura anatómica interferem com o movimento dos folhetos. A capacidade de rotação da válvula pode ser útil para evitar patologia residual anormal que possa interferir com o movimento dos folhetos.

Figura 12. Posicionamento da válvula supra-anular

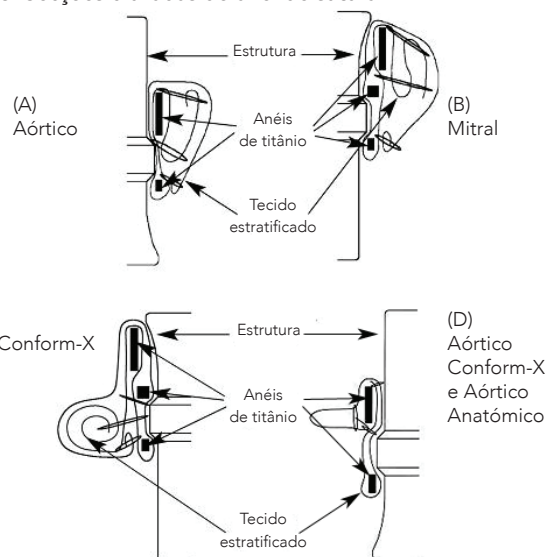


As suturas devem passar através do ponto central do anel de sutura. Isto permite que o anel de sutura permaneça flexível e ajustado ao anel. Também evita que a agulha de sutura entre em contacto com os anéis de titânio que se encontram dentro do anel de sutura (Figura 13). As marcas de orientação no anel de sutura podem ser usadas para auxiliar no posicionamento da sutura.

ATENÇÃO: No caso do anel de sutura Anatómico, as suturas nas três comissuras da válvula têm de corresponder às três marcas de orientação no anel de sutura.

Quando todas as suturas tiverem sido efectuadas, a válvula é introduzida no anel e as suturas são apertadas. No caso das válvulas aórticas, sugere-se que os 3 primeiros nós sejam atados equidistantes entre si e a meio caminho entre as comissuras, de modo a estabilizar a válvula no anel. O suporte é removido da válvula cortando cuidadosamente a sutura de retenção como mostrado na Figura 14 e, em seguida, elevando suavemente o suporte da válvula com o cabo e removendo-o.

Figura 13. Secções cruzadas do anel de sutura



AVISO: Uma vez removido, NÃO tente reinserir o suporte da válvula na válvula.

ATENÇÃO: Os nós de sutura devem ser curtos para evitar qualquer potencial interferência com o movimento dos folhetos.

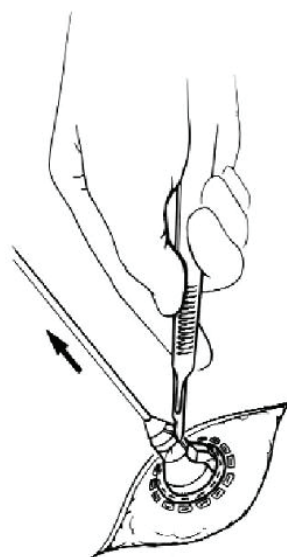
9.6 Avaliação do movimento dos folhetos e rotação da válvula

Teste do movimento dos folhetos

Uma vez colocada a válvula, deve testar-se se os folhetos se movem livremente. Para testar a mobilidade dos folhetos, use a sonda do rotador ou a sonda para folhetos para os mover cuidadosamente e verificar se estes abrem e fecham livremente.

AVISO: Teste a mobilidade dos folhetos apenas com a sonda para folhetos On-X da On-XLT1 ou com a sonda para folhetos localizada na extremidade do rotador.

Figura 14. Remoção do suporte da válvula



Rotação

Se os folhetos não se moverem livremente, rode cuidadosamente a válvula em qualquer direcção até esta alcançar uma posição em que não haja interferência com os folhetos.

ATENÇÃO: Não tente rodar a válvula se encontrar resistência significativa à rotação. A força de torção necessária para rodar a válvula in situ deve ser igual à necessária para testar a rotação antes da implantação. Se for evidente que é necessária uma maior força de torção para rodar, suspenda a tentativa de rotação. Se a rotação for necessária e não puder ser realizada, remova a válvula.

O rotador pode ser utilizado ligado ou não ao cabo para instrumentos. Conforme necessário, ligue o cabo para instrumentos ao rotador, inserindo a ponta do cabo para instrumentos na ranhura localizada na ponta do cabo do rotador até encaixar firmemente no lugar.

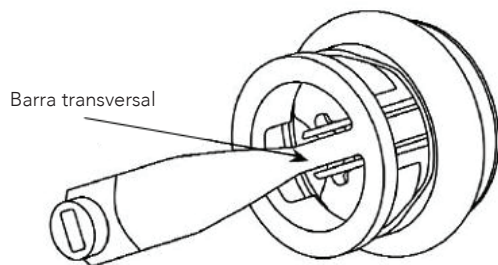
AVISO: Use apenas o rotador On-X da On-XLT1 para rodar a válvula in situ. Use apenas o rotador da medida correspondente. A utilização de um rotador com a medida errada pode danificar a válvula.

Com a sonda para folhetos do rotador entre os folhetos e a barra transversal alinhada com o eixo central dos folhetos da válvula, insira cuidadosamente o rotador da válvula até encaixar facilmente no lugar (Figura 15).

ATENÇÃO: Não deverá encontrar resistência ao inserir o rotador. Se encontrar resistência, pare, remova e realinhe o rotador antes de tentar inseri-lo novamente.

Volte a testar o movimento dos folhetos após a rotação. Se os folhetos não puderem mover-se livremente, remova a válvula.

Figura 15. Inserção do rotador da válvula



9.7 Orientação da válvula

Aórtica:

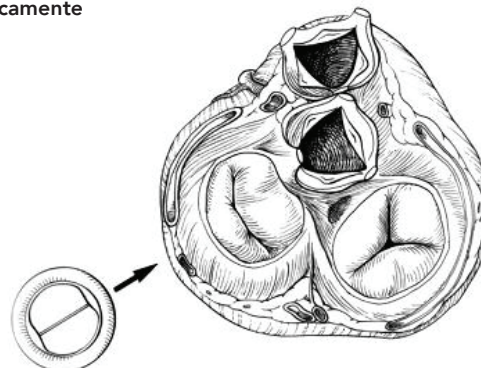
Com base em estudos clínicos, não existe qualquer orientação preferencial para as Próteses Valvulares Cardíacas Aórticas On-X com as configurações de anel de sutura standardizado, Conform-X ou Anatômico.

ATENÇÃO: Assim que a válvula estiver implantada, confirme visualmente se os óstios coronários estão livres de potenciais interferências.

Mitral:

A literatura sugere que o eixo central da válvula mitral deve ser posicionado anti-anatomicamente. Consulte a Figura 16.

Figura 16. Eixo central da válvula mitral posicionado anti-anatomicamente



Mitral estandardizado e Conform-X

10. INFORMAÇÕES DO PÓS-OPERATÓRIO

10.1 Compatibilidade com Ressonância Magnética (RM)



RM condicionada:

Foi determinado que a Prótese Valvular Cardíaca On-X e a Prótese Valvular Cardíaca Mitral Conform-X, tamanho 25-33* são seguras no ambiente de RM sob determinadas condições, de acordo com a terminologia especificada pela American Society for Testing and Materials (ASTM) International, designação: F2503-08. Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pensilvânia.

Testes não clínicos demonstraram que a Prótese Valvular Cardíaca On-X Mitral Conform-X, tamanho 25-33, é segura no ambiente de RM sob determinadas condições. Um doente com este dispositivo pode ser examinado em segurança imediatamente após a colocação sob as seguintes condições:

Campo magnético estático:

- Campo magnético estático de 3 Tesla ou menos
- Campo magnético de gradiente espacial máximo de 720-Gauss/cm ou menos

Aquecimento relacionado com RM:

Em testes não clínicos, a Prótese Valvular Cardíaca On-X e a Prótese Valvular Cardíaca Mitral Conform-X, tamanho 25-33, produziram o seguinte aumento de temperatura durante a RM, por 15 minutos de exame (i.e., por sequência de impulsos) no sistema de RM de 3 Tesla (3 Tesla/128 MHz, Excite, HDx, Software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI): alteração máxima da temperatura de +1,6°C.

Por conseguinte, as experiências sobre aquecimento relacionado com a RM para a Prótese Valvular Cardíaca On-X Mitral Conform-X, tamanho 25-33, a 3 Tesla, utilizando uma bobina de corpo de RF de transmissão/recepção num sistema de RM reportaram uma taxa de absorção específica (SAR) média no corpo inteiro de 2,9 W/kg (i.e., associada a um valor médio de 2,7 W/kg no corpo inteiro medido por calorimetria), indicando que a maior parte do calor que ocorreu em associação a estas condições específicas foi igual ou inferior a +1,6°C.

Informações sobre artefactos:

A qualidade das imagens da RM pode ser comprometida se a área de interesse for precisamente a mesma ou uma área relativamente próxima da posição da Prótese Valvular Cardíaca On-X Mitral Conform-X, tamanho 25-33. Por conseguinte, pode ser necessária a optimização dos parâmetros de imagiologia por RM para compensar pela presença deste dispositivo.

*As conclusões sobre RM aplicam-se a esta prótese valvular cardíaca maior e a todos os tamanhos mais pequenos fabricados com materiais semelhantes.

Sequência de impulsos	Tamanho da ausência de sinal (mm ²)	Orientação do plano
T1-SE	1.090	Paralelo
T1-SE	686	Perpendicular
GRE	1.478	Paralelo
GRE	1.014	Perpendicular

10.2 Devolução de produtos

É necessário obter previamente a autorização do Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI para a devolução de qualquer produto. Para quaisquer questões relacionadas com a válvula ou para obter uma autorização de devolução, queira contactar o Serviço de Apoio ao Cliente.

Licenciado ao abrigo das patentes norte-americanas N.ºs 5.308.361; 5.137.532; 5.545.216; 5.772.694; 5.641.324; 5.908.452; 5.284.676; 5.305.554; 5.328.713; 5.332.337; 5.336.259; 5.514.410; 5.677.061; 6.096.075; N.º de série 09/010.449 autorizado; N.º de série 09/224.816 autorizado; e outras licenças e patentes pendentes.

11. INFORMAÇÕES DO DOENTE

11.1 Registo do doente

Na embalagem de cada válvula, está incluído um Cartão de registo do doente e um Cartão de registo do implante. A On-XLTI solicita o preenchimento imediato do Cartão de registo do implante e que seja enviada uma cópia do mesmo ao Serviço de Apoio ao Cliente da On-XLTI. No caso de implantação de várias válvulas, queira preencher um cartão para cada válvula. A On-XLTI utilizará estes dados para fins de notificação e para ajudar na reposição do stock no hospital. Todas as informações sobre os doentes são estritamente confidenciais e, se permitido por lei, a divulgação de informações que identifiquem o doente pode ser recusada.

11.2 Cartão de registo do doente

É fornecido um Cartão de registo do doente juntamente com a prótese. Os doentes devem ser incentivados a preencher o cartão e a trazê-lo sempre consigo.

11.3 Folheto de informações do doente

A On-XLTI disponibilizou um folheto de informações do doente que o médico pode fornecer ao doente, a seu critério, antes da alta hospitalar. Estão disponíveis cópias deste folheto, mediante pedido, junto do representante de vendas da On-XLTI.

12. EXONERAÇÃO DE GARANTIAS

Devido às complicações enunciadas anteriormente, que podem ocorrer com a utilização de qualquer prótese valvular cardíaca, e à possibilidade de danos, também referida anteriormente, a On-XLTI garante apenas que antes, durante e após a implantação, o produto estará em conformidade com as especificações padrão da On-XLTI. Não é concedida qualquer outra garantia pela On-XLTI relativamente à função deste produto em utilização, e a On-XLTI não assume qualquer risco relativo aos resultados de utilização deste produto. Todos os riscos resultantes da utilização deste produto são da responsabilidade do cliente. A On-XLTI declina quaisquer outras garantias relativamente ao produto, expressas ou implícitas, incluindo, entre outras, as relacionadas com a comerciabilidade do produto ou adequação para um determinado fim. A On-XLTI não assume qualquer responsabilidade por perdas, danos ou custos directos, especiais, consequenciais ou acidentais relacionados com a utilização do produto. Nenhuma pessoa tem autoridade para alterar qualquer uma destas condições ou para vincular a On-XLTI a qualquer responsabilidade ou garantia adicional relacionada com a utilização deste produto.

ANEXO A

Informações clínicas conforme exigido pela FDA (EUA)

1. EVENTOS ADVERSOS

No estudo europeu pré-comercialização, foi implantado um total de 184 Próteses Valvulares Cardíacas Aórticas On-X em 184 doentes em 11 centros. O seguimento médio foi de 2,2 anos (variando entre 0 e 4,0 anos) com um total de 411,8 doentes-anos. 229 válvulas foram implantadas na posição mitral em 229 doentes em 16 centros. O seguimento mitral médio foi de 1,8 anos (variando entre 0 e 4,5 anos) com um total de 417,9 doentes-anos.

Em doentes com patologia aórtica, ocorreu um total de 7 mortes durante o estudo, 2 das quais caracterizadas como relacionadas com a válvula. As causas das mortes relacionadas com válvulas aórticas foram tromboembolismo precoce (1 doente) e morte súbita não esclarecida (1 doente). Em doentes com patologia mitral, ocorreu um total de 18 mortes durante o estudo, 3 das quais caracterizadas como relacionadas com a válvula. As causas das mortes relacionadas com válvulas mitrais foram hemorragia precoce não controlada (1 doente) e morte súbita não esclarecida (2 doentes).

1.1 Eventos adversos observados

As tabelas 3 e 4 contêm os eventos adversos descritos durante os estudos clínicos.

2. ESTUDOS CLÍNICOS

2.1 Estudos pré-comercialização

Os estudos clínicos pré-comercialização com a Prótese Valvular Cardíaca On-X foram projectados para estudar a segurança e a eficácia da válvula na substituição da válvula aórtica e mitral. Entre os anos de 1996 e 2000, foram incluídos doentes que necessitavam de substituição isolada da válvula aórtica, provenientes de 11 centros, num estudo internacional, multicêntrico, prospectivo, não aleatorizado com controlos retrospectivos. Entre os anos de 1996 e 2001, foram incluídos doentes que necessitavam de substituição isolada da válvula mitral, provenientes de 16 centros, num estudo internacional, multicêntrico, prospectivo, não aleatorizado com controlos retrospectivos.

A coorte aórtica incluiu 184 doentes (121 homens, 63 mulheres), com idades entre 20 e 80 anos (média de 60,2 anos). O seguimento cumulativo foi de 411,8 doentes-anos com um seguimento médio de 2,2 anos (DP = 0,8 anos, variação = 0 a 4,0 anos). A coorte mitral incluiu 229 doentes (86 homens, 143 mulheres), com idades entre 21 e 78 anos (média de 59,2 anos). O seguimento cumulativo foi de 417,9 doentes-anos com um seguimento médio de 1,8 anos (DP = 1,3 anos, variação = 0 a 4,5 anos). As Tabelas 5 e 6 apresentam dados demográficos pré-operatórios e operatórios dos doentes. O Gráfico 1 mostra o número de doentes que recebeu um implante versus a duração do seguimento. A Tabela 7 apresenta informações sobre o implante por tamanho da válvula, incluindo o número de doentes que recebeu um implante e o número de doentes-anos.

Os parâmetros de avaliação da segurança registados nos estudos foram as complicações; as análises sanguíneas foram usadas para confirmar a ausência ou a presença de determinadas complicações. Os resultados de segurança são fornecidos nas Tabelas 3 e 4. Os parâmetros de avaliação da eficácia foram a classificação da New York Heart Association (NYHA) e as avaliações ecocardiográficas. A classificação da NYHA e os dados sanguíneos foram obtidos no ponto temporal pré-operatório, intra-operatório, pós-operatório entre 3 e 6 meses, ao fim de um ano, e anualmente a partir daí. Os dados hemodinâmicos foram obtidos aquando da alta hospitalar e ao fim de um ano. As Tabelas 8 e 9 apresentam os resultados de eficácia.

2.2 Estudo pós-comercialização de anticoagulação mais baixa visada

O ensaio clínico prospectivo aleatorizado de anticoagulação em doentes com válvula On-X (Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial - PROACT) foi projectado para avaliar se é seguro e eficaz tratar doentes implantados com a Prótese Valvular Cardíaca On-X com uma terapêutica anticoagulante menos agressiva do que a actualmente recomendada pelas directrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ou do American College of Chest Physicians (ACCP) em doentes que receberam uma prótese valvular mecânica de dois folhetos. A primeira coorte a concluir o processo de inclusão e a análise foi usada para comparar a terapêutica anticoagulante padrão com o objectivo do INR de 1,5 a 2,0 em doentes de alto risco que necessitam de substituição da válvula aórtica (SVA).

Desenho do estudo e selecção de doentes

O braço de SVA de alto risco do PROACT foi um ensaio prospectivo, aleatorizado, controlado sem ocultação, que comparou os resultados após SVA com a válvula On-X. Consistiu num ensaio multicêntrico que incluiu 36 centros na América do Norte, dos quais 35 centros estavam localizados nos Estados Unidos e 1 centro no Canadá. Um total de 425 doentes foi recrutado nesta coorte para SVA em doentes com risco elevado de trombose valvular e tromboembolismo. O processo de inclusão teve início em Junho de 2006 e foi encerrado para o grupo de SVA de alto risco em Outubro de 2009. Os dados de seguimento até 1 de Setembro de 2014 estiveram disponíveis para a elaboração deste relatório. Os parâmetros de avaliação principais foram as taxas de trombose valvular, tromboembolismo, hemorragia, nova cirurgia, explantação, mortalidade por todas as causas e relacionada com a válvula, tal como definido pelas directrizes da Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) para estudos com válvulas. A não inferioridade entre os 2 grupos seria avaliada utilizando o compósito de trombose valvular, tromboembolismo e taxa de hemorragia, e uma margem de não inferioridade de 1,5% (absoluta). A estimativa do tamanho da amostra foi determinada utilizando um teste de proporção unilateral com um erro tipo I de 0,05 e uma capacidade de 80% para testar a hipótese de não inferioridade.

Critérios de inclusão de doentes

Os critérios de inclusão de doentes foram os seguintes:

1. Doentes com uma indicação clínica para SVA isolada
2. Os doentes com as seguintes condições, que os colocam no grupo de "alto risco": fibrilhação auricular crónica, fracção de ejeção ventricular esquerda < 30%, aurícula esquerda dilatada > 50 mm de diâmetro, contrastes ecocardiográficos espontâneos na aurícula esquerda, características patológicas vasculares, eventos neurológicos, hipercoagulabilidade (definida abaixo), aneurisma ventricular esquerdo ou direito, ausência de uma resposta plaquetária à aspirina ou ao clopidogrel, e mulheres a receber terapêutica de substituição estrogénica.
3. Foi permitido cirurgia cardíaca concomitante, incluindo enxerto de bypass da artéria coronária, reparação da válvula mitral ou tricúspida, substituição aórtica ascendente e procedimento de "labirinto"
4. Doentes adultos (com pelo menos 18 anos)

Critérios de exclusão de doentes

Os principais critérios de exclusão de doentes foram os seguintes:

1. Substituição da válvula direita
2. Substituição valvular dupla (aórtica e mitral)
3. Doentes com endocardite activa no momento da implantação
4. Suspeita ou confirmação de evento tromboembólico ou tromboflebite anterior que ocorreu ou desapareceu no último ano antes da inclusão
5. Doentes em estado de emergência

A hipercoagulabilidade nos doentes de SVA foi definida pelas seguintes análises sanguíneas realizadas antes da cirurgia e antes do início da terapêutica com varfarina: resistência de proteína C activada (mutação do factor V de Leiden), mutação da protrombina, actividade da antitrombina III, actividade da proteína C, actividade da proteína S, actividade do factor VIII e colesterol de lipoproteínas de baixa densidade. A resistência à aspirina ou ao clopidogrel em doentes com SVA foi definida a partir de resultados de testes laboratoriais: 11-dehidro-tromboxano B2 urinário (mais tarde alterado para tromboxano A2 sanguíneo) no caso da aspirina e inibição de P2Y12 no caso do clopidogrel.

Aleatorização para os grupos de teste e controlo

Todos os doentes receberam regularmente varfarina com um INR visado de 2,0 a 3,0, juntamente com aspirina na dose diária de 81 mg durante os primeiros 3 meses pós-cirurgia. 90 dias após a cirurgia, foi feita a aleatorização utilizando o algoritmo de aleatorização padrão Mersenne Twister através de um módulo de aleatorização online.

Grupo de teste: Nos primeiros 3 meses pós-cirurgia, foi usada varfarina a um INR visado de 2,0 a 3,0 com 81 mg/dia de aspirina. Após 3 meses, a dose de varfarina foi reduzida para um INR visado de 1,5 a 2,0, com 81 mg/dia de aspirina.

Grupo de controlo: Após a cirurgia, foi usada varfarina a um INR visado de 2,0 a 3,0 com 81 mg/dia de aspirina ao longo da duração do estudo.

Qualquer doente no grupo de teste que sofresse um evento de tromboembolismo passava a receber terapêutica de anticoagulação padrão (INR, 2,0 - 3,0 juntamente com aspirina 81 mg/dia), embora estes doentes permanecessem no grupo de teste com intenção de tratar.

Parâmetros de avaliação principais

Os parâmetros de avaliação principais incluíram eventos hemorrágicos grandes (major), eventos hemorrágicos menores (minor) ataque isquémico transitório (AIT), AVC isquémico, tromboembolismo periférico, trombose valvular, o compósito destes eventos, nova cirurgia, explantação, mortalidade por todas as causas e relacionada com a válvula.

Parâmetros de avaliação secundários

Os parâmetros de avaliação secundários incluíram endocardite, hemólise, anemia hemolítica, fuga paravalvular, disfunção estrutural e não estrutural, classe funcional pós-operatória da New York Heart Association e hemodinâmica ecocardiográfica (gradiente de pico, gradiente médio, área de orifício efectiva e regurgitação valvular).

Programa de seguimento

Os doentes foram acompanhados através de visitas presenciais aos centros do estudo aos 3 meses, 6 meses e 1 ano após a cirurgia e, em seguida, anualmente entre 2 a 5 anos até um máximo de 8 anos após a cirurgia para acumular os necessários 800 doentes-anos de seguimento exigidos pela FDA. Durante estas visitas, foi realizada electrocardiografia ou ecocardiografia conforme exigido pelo protocolo e clinicamente indicado. Todos os doentes mantidos na terapêutica com varfarina foram acompanhados por meio de testes semanais de INR no domicílio através de um telefone central ou base de dados online. O período de seguimento terminou a 1 de Setembro de 2014 e foi completado em 98% dos doentes.

Gestão do INR

Todos os doentes receberam um monitor de INR no domicílio aquando da aleatorização. O controlo do INR foi mantido através de testes semanais no domicílio, sendo efectuados ajustes da dose de varfarina pelos centros clínicos para minimizar a variabilidade do INR e maximizar o tempo no intervalo de INR visado. A conformidade com a monitorização no domicílio foi determinada pela frequência dos testes conduzidos mensalmente.

Análise estatística

A estatística descritiva, incluindo a média e o desvio padrão, foi reportada para as medidas numéricas. Os eventos adversos prematuros foram os que ocorreram antes da aleatorização, tendo sido calculados como percentagens. As taxas de eventos adversos linearizados tardios (pós-aleatorização) em %/doente-ano foram calculadas com base na população de segurança, incluindo todos os doentes que tinham recebido pelo menos 1 dose do medicamento do estudo. As curvas da tabela de sobrevivência de Kaplan-Meier foram calculadas para os dados do tempo até ao evento, desde o ponto de aleatorização até ao primeiro evento. As análises foram realizadas utilizando o software de estatística Statistical Analysis Systems, versão 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTADOS

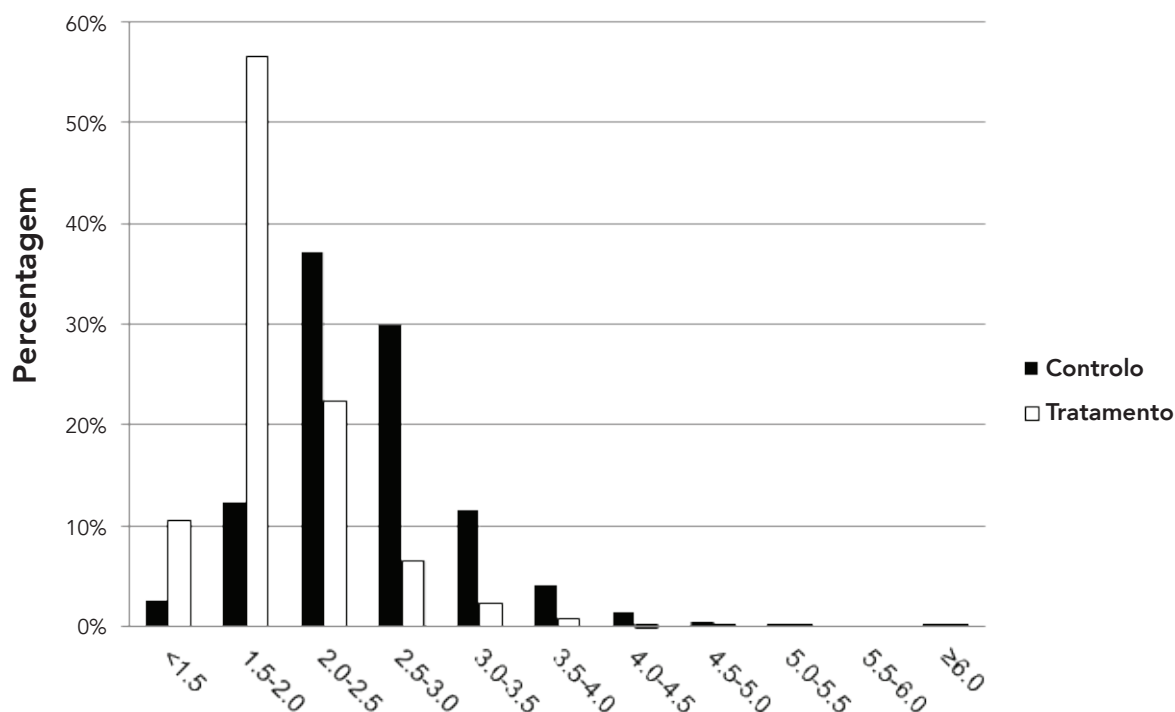
Entre Junho de 2006 e Outubro de 2009, foram incluídos 425 doentes no braço de SVA de alto risco do ensaio PROACT. Desses 425 doentes, 185 foram aleatorizados 3 meses após a cirurgia para o grupo de teste e 190 foram aleatorizados para o grupo de controlo. O período de seguimento foi em média de 3,82 anos até 1 de Setembro de 2014 (878,6 doentes-anos para o grupo de controlo e 766,2 doentes-anos para o grupo de teste). Os restantes 50 doentes foram retirados do ensaio antes da aleatorização pelos seguintes motivos: morte (n = 8), exclusão por evento adverso de acordo com o protocolo (n = 10), cirurgia diferente ou nenhuma cirurgia realizada (n = 14), abandono pelo doente ou retirada pelo médico (n = 11), exclusão de acordo com critério do protocolo (n = 3), explantação (n = 1) e perda no seguimento (n = 3). A idade média aquando da cirurgia era de $55,8 \pm 12,0$ anos (intervalo, 22 - 85) para o grupo de controlo e de $54,1 \pm 13,0$ anos (intervalo, 20 - 83) para o grupo de teste ($p = 0,187$). Nos grupos de controlo e de teste, 81% e 80% dos doentes eram homens, respectivamente ($p = 0,898$).

As comparações entre os 2 grupos em termos de características patológicas da válvula nativa, lesão da válvula, classificação funcional pré-operatória da New York Heart Association, factores de risco clínico e resultados anormais nos testes laboratoriais são indicadas na Tabela 10. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Os doentes foram considerados minimamente cumpridores se a sua frequência de realização de testes foi de pelo menos duas vezes por mês, aproximadamente duas vezes com mais frequência que a monitorização de INR convencional num consultório médico para doentes em ambulatório. Os doentes foram considerados totalmente cumpridores quando a sua frequência de realização de testes foi de 2 a 3 vezes por mês. A monitorização ideal no domicílio teria resultado num intervalo médio entre testes de 7 dias. No presente estudo, o intervalo médio entre testes foi de 9 dias em ambos os grupos. Mais de 80% dos doentes foram minimamente cumpridores dos procedimentos de monitorização no domicílio, >20% foram idealmente cumpridores e 96% de todos os doentes tentaram realizar pelo menos uma vez o teste no domicílio. Por fim, 4% dos doentes recusaram completamente a monitorização do INR no domicílio e foram monitorizados pelos seus médicos de família em visitas presenciais. O INR médio foi de $1,89 \pm 0,49$ (mediana 1,80) para os doentes do grupo de teste (alvo, 1,5 – 2,0) e de $2,50 \pm 0,63$ (mediana 2,40) para os doentes do grupo de controlo (alvo, 2,0 – 3,0).

A Figura 17 mostra a distribuição das medições de INR por grupo, demonstrando que os níveis de INR mais baixos foram mantidos no grupo de teste. A percentagem de medições de INR no intervalo visado foi de 64,1% para o grupo de teste e de 70,4% para o grupo de controlo. A percentagem, dentro do intervalo, para o grupo de teste foi semelhante à do grupo de controlo apesar do intervalo mais pequeno visado. O INR médio e mediano esteve dentro do intervalo visado para ambos os grupos. A percentagem de leituras >3,0 ou <1,5 foi de 17,3% no grupo de controlo e de 13,5% no grupo de teste, respectivamente.

Figura 17. Distribuições do INR



Os resultados dos eventos dos parâmetros de avaliação principais são apresentados na Tabela 11. As taxas de eventos tardios linearizados mostraram que o grupo de teste apresentou taxas de eventos mais baixas tanto na hemorragia major como na hemorragia minor.

As taxas de eventos trombóticos entre os 2 grupos pareceram ser semelhantes. A diferença nos eventos de hemorragia entre os 2 grupos favoreceu visivelmente o grupo de teste. Além disso, as taxas de mortalidade entre os 2 grupos foram semelhantes; as taxas de outros eventos secundários relacionados com a válvula não indicados na Tabela 11 foram todos <1 %/doentes-anos e também foram semelhantes entre os 2 grupos.

Antes da aleatorização, 4 doentes tinham morrido durante os primeiros 30 dias e outros 4 tinham morrido entre 30 e 90 dias. As primeiras 4 mortes deveram-se a choque cardiogénico, falha de vários órgãos, falha biventricular e descarga ateroembólica conduzindo a insuficiência renal; todas as mortes ocorreram nos 2 dias após a cirurgia. As 4 mortes que ocorreram entre 30 a 90 dias após a cirurgia deveram-se a morte súbita de causa desconhecida, endocardite protésica, hemorragia cerebral e arritmia.

Após a aleatorização, a incidência de morte súbita foi semelhante em ambos os grupos (3 em cada grupo). Ocorreram 3 mortes de causa cardíaca no grupo de controlo e nenhuma no grupo de teste. As mortes relacionadas com a válvula incluíram 2 eventos de hemorragia cerebral e 1 evento de hemorragia gastrointestinal no grupo de controlo e 1 AVC isquémico e 1 evento de hemorragia cerebral no grupo de teste. As restantes mortes tardias foram determinadas por adjudicação independente como não estando relacionadas com a válvula e ocorreram 7 em cada grupo.

Uma avaliação qualitativa das novas cirurgias e das explantações revelou que os tipos e causas das mesmas foram semelhantes entre os 2 grupos. Antes da aleatorização, o procedimento cirúrgico mais comum foi a reexploração da hemorragia perioperatória, que ocorreu 22 vezes (em 5,2% de 425 doentes, ou cerca de metade de todos os eventos hemorrágicos perioperatórios). A inserção de um novo pacemaker no prazo de 14 dias foi o segundo procedimento mais comum e ocorreu em 19 doentes (em 4,5% de 425 doentes). Os outros procedimentos prematuros deveram-se a hemorragia gastrointestinal, endocardite protésica, religação do esterno e uma gravidez oculta; cada um dos eventos ocorreu uma vez. Após a aleatorização, as novas cirurgias relacionadas com a válvula estiveram associadas a endocardite protésica, fuga paravalvular, trombose, trombectomia periférica, hemorragia e transplante cardíaco. No geral, a taxa de novas cirurgias pós-aleatorização foi de 0,46%/doente-ano para o grupo de controlo e de 0,91%/doente-ano para o grupo de teste), e a taxa de explantações foi de 0,34% no grupo de controlo e de 0,91% no grupo de teste. Os tipos e números de novas cirurgias e explantações são semelhantes entre grupos.

O AIT foi definido como um défice neurológico com duração ≤ 3 dias. Ocorreram sete (7) AIT no grupo de controlo, com uma duração média de 1,6 dias, e 11 no grupo de teste, com uma duração média de 1 dia. Estes foram cegueira, entorpecimento, fraqueza ou formigueiro de curta duração em doentes cujos exames de tomografia computadorizada ou de ressonância magnética não revelavam qualquer alteração anómala na circulação ou novo enfarte cerebral. Ocorreram sete (7) AVC isquémicos no grupo de controlo e 6 no grupo de teste. Destes, 3 quer do grupo de controlo quer do grupo de teste resolveram-se nos 3 dias seguintes, mas os resultados da tomografia computadorizada e da ressonância magnética foram positivos. Quatro (4) doentes do grupo de controlo e 2 doentes do grupo de teste sofreram um défice neurológico permanente, e 1 doente do grupo de teste morreu de AVC no segundo dia após a cirurgia. As incidências de eventos de tromboembolismo neurológico foram semelhantes nos 2 grupos, como indicado na Tabela 11.

A trombose valvular foi qualitativamente diferente do tromboembolismo no sentido em que todos os 4 eventos de trombose valvular ocorreram em doentes que tinham deixado de tomar varfarina contra a recomendação do médico. Estes casos foram tratados por explantação da válvula (1 doente de controlo e 1 de teste), 1 trombectomia e 1 resolução espontânea com a re-administração da varfarina. Todos os 4 doentes recuperaram.

Dos eventos de parâmetros de avaliação primários nos grupos de controlo e de teste combinados, 46 foram eventos hemorrágicos major, 44 foram eventos hemorrágicos minor, 13 foram AVC isquémicos e 18 foram AIT. Os eventos hemorrágicos major foram ainda classificados em 5 eventos hemorrágicos cerebrais, 27 eventos hemorrágicos gastrointestinais, 3 hematomas, 2 hemorragias nasais e 9 eventos outros eventos hemorrágicos. Os eventos hemorrágicos cerebrais resultaram em 3 mortes e 2 défices permanentes. Os AVC isquémicos resultaram em 1 morte e 6 défices permanentes; 6 doentes recuperaram completamente em menos de 3 dias. A Tabela 11 estratifica os eventos hemorrágicos e cerebrais em eventos no grupo de controlo e eventos no grupo de teste.

Para testar as hipóteses do estudo, foram realizadas análises de não inferioridade que são mostradas na Tabela 12. Estas análises estabelecem que o grupo de teste é não inferior ao grupo de controlo com uma margem de não inferioridade de 1,5% aplicada. As comparações relativamente aos critérios de desempenho objectivos (CDO) também foram exigidas pelo protocolo e são mostradas na Tabela 13. O estudo era considerado bem-sucedido se as taxas de evento CDO fossem inferiores ao dobro dos CDO correspondentes, o que pode ser observado na tabela.

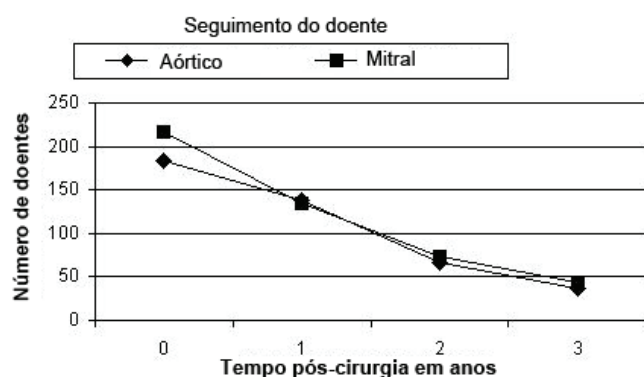
Gráfico 1: Seguimento dos doentes ao longo do tempo

Doentes submetidos a implante aórtico, N = 184

Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Doentes submetidos a implante mitral, N = 229

Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos



Doentes seguidos, Nf	Alta hospitalar	1 ano pós-operatório	2 anos pós-operatório	3 anos pós-operatório
	Aórtico	138	66	37
Mitral	216	134	74	44

Tabela 3: Taxas de eventos adversos observados na substituição aórtica¹

Todos os doentes implantados, N = 184, Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Complicação	Eventos precoces		Eventos tardios ²		Livres de eventos ³ , % [EP]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/doente-ano	1 ano pós-operatório (n=138)	3 anos pós-operatório (n=37)
Mortalidade (total)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Mortalidade (relacionada com a válvula)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Endocardite	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Explante	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Hemólise⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorragia ⁶ (total)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Hemorragia (major)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Fuga perivalvular (total)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Fuga perivalvular (major)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Disfunção não estrutural da válvula	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Nova cirurgia (relacionada com a válvula)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Disfunção estrutural da válvula	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolismo	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Trombose	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Notas:

- Os dados não incluem resultados de dupla substituição valvular.
- Eventos tardios calculados como taxas linearizadas baseadas no total de doentes-anos.
- A condição "livre de eventos" foi calculada com base no método de Kaplan-Meier. EP = Erro Padrão.
- n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.
- Os testes sanguíneos realizados num laboratório central demonstraram que a válvula cria um nível baixo de hemólise integralmente compensada, representada por um aumento de SLDH cuja média está dentro do intervalo normal, uma diminuição da haptoglobina para valores abaixo do normal em 69% dos doentes submetidos a Substituição da Válvula Aórtica (SVA) e em 65% dos doentes submetidos a Substituição da Válvula Mitral (SVM) ao fim de 1 ano, encontrando-se os restantes analitos dentro do intervalo normal.
- Foram indicados os agentes anticoagulantes utilizados. O INR visado foi de 2,5 a 3,5 na SVA e de 3,0 a 4,5 na SVM.

Tabela 4: Taxas de eventos adversos observados na substituição mitral¹

Todos os doentes implantados, N = 229, Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Complicação	Eventos precoces		Eventos tardios ²		Livres de eventos ³ , % [EP]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/doen-te-ano	1 ano pós-operatório (n=134)	3 anos pós-operatório (n=44)
Mortalidade (total)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Mortalidade (relacionada com a válvula)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Endocardite	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Explante	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Hemólise⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemorragia ⁶ (total)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Hemorragia (major)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Fuga perivalvular (total)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Fuga perivalvular (major)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Disfunção não estrutural da válvula	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Nova cirurgia (relacionada com a válvula)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Disfunção estrutural da válvula	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolismo	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Trombose	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Notas:

- Os dados não incluem resultados de dupla substituição valvular.
- Eventos tardios calculados como taxas linearizadas baseadas no total de doentes-anos.
- A condição "livre de eventos" foi calculada com base no método de Kaplan-Meier. EP = Erro Padrão.
- n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.
- Os testes sanguíneos realizados num laboratório central demonstraram que a válvula cria um nível baixo de hemólise integralmente compensada, representada por um aumento de SLDH cuja média está dentro do intervalo normal, uma diminuição da haptoglobina para valores abaixo do normal em 69% dos doentes submetidos a SVA e em 65% dos doentes submetidos a SVM ao fim de 1 ano, encontrando-se os restantes analitos dentro do intervalo normal.
- Foram indicados os agentes anticoagulantes utilizados. O INR visado foi de 2,5 a 3,5 na SVA e de 3,0 a 4,5 na SVM.

Tabela 5: Dados demográficos pré-operatórios dos doentes**Dados demográficos pré-operatórios dos doentes submetidos ao procedimento aórtico**

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184
 Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Características dos doentes		N	% (n/N) ¹
Idade em anos aquando do implante		60,2 ± 8,4	
Sexo:	• Masculino	121	65,8%
	• Feminino	63	34,2%
Classificação da NYHA:	• I	9	4,9%
	• II	91	49,5%
	• III	79	42,9%
	• IV	5	2,7%
	• Desconhecida	0	0,0%
Lesão valvular:	• Estenose	86	46,7%
	• Insuficiência	39	21,2%
	• Mista	59	32,1%
	• Outras	0	0%

Notas: 1. n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.

Dados demográficos pré-operatórios dos doentes submetidos ao procedimento mitral

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229
 Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Características dos doentes		N	% (n/N) ¹
Idade em anos aquando do implante		59,2 ± 10,6	
Sexo:	• Masculino	86	37,6%
	• Feminino	143	62,4%
Classificação da NYHA:	• I	5	2,2%
	• II	68	29,7%
	• III	134	58,5%
	• IV	18	7,9%
	• Desconhecida	4	1,7%
Lesão valvular:	• Estenose	29	12,7%
	• Insuficiência	111	48,5%
	• Mista	87	38,0%
	• Outras	2	0,9%

Notas: 1. n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.

Tabela 6: Dados demográficos operatórios¹**Dados demográficos operatórios dos doentes submetidos ao procedimento aórtico**

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184
 Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Variável	Categoria ¹	n	% (n/N) ²
Etiologia ³	Calcificação	92	50,0%
	Degenerativo	51	27,7%
	Reumático	24	13,0%
	Congénito	18	9,8%
	Endocardite	8	4,4%
	Disfunção da válvula protésica	0	0,0%
	Outros	6	3,3%
Procedimentos concomitantes ³	Nenhum	141	76,7%
	Enxerto de bypass da artéria coronária	21	11,4%
	Miotomia	10	5,4%
	Reparação mitral	5	2,7%
	Reparação ou substituição aórtica	4	2,2%
	Reparação da tricúspide	1	0,5%
	Ponte muscular	1	0,5%
	Substituição da tricúspide	0	0,0%
	Explante do anel de anuloplastia	0	0,0%
	Procedimento do "labirinto"	0	0,0%
	Encerramento do apêndice auricular	0	0,0%
	Reparação de aneurisma ventricular	0	0,0%
	Outros	0	0,0%
Condições pré-existent ³	Hipertensão sistémica	90	48,9%
	Hiperlipidemia	83	45,1%
	Angina	42	22,8%
	Doença da artéria coronária	42	22,8%
	Diabetes Mellitus	33	17,9%
	Arritmias auriculares	25	13,6%
	Disfunção ventricular esquerda	23	12,5%
	Insuficiência cardíaca congestiva	22	12,0%
	Enfarte do miocárdio	12	6,5%
	Acidente vascular cerebral	10	5,4%
	Doença da artéria carótida	7	3,8%
	Endocardite	4	2,2%
	Cardiomiopatia	3	1,6%
	Implante de pacemaker	2	1,1%
	Enxerto de bypass da artéria coronária	1	0,5%
	Substituição anterior da válvula aórtica	1	0,5%
	Substituição anterior da válvula mitral	0	0,0%
	Outros	27	14,8%
Tamanho da válvula	19 mm	17	9,2%
	21 mm	35	19,0%
	23 mm	70	38,0%
	25 mm	38	20,6%
	27/29 mm	24	13,0%

Dados demográficos operatórios dos doentes submetidos ao procedimento mitral

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229
 Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Variável	Categoria ¹	N	% (n/N) ²
Etiologia ³	Reumático	86	37,6%
	Degenerativo	62	27,1%
	Calcificação	36	15,7%
	Endocardite	16	7,0%
	Disfunção da válvula protésica	6	2,6%
	Congénito	4	1,8%
	Outros	38	16,6%
Procedimentos concomitantes ³	Nenhum	130	56,8%
	Enxerto de bypass da artéria coronária	44	19,2%
	Reparação da tricúspide	22	9,6%
	Encerramento do apêndice auricular	12	5,2%
	Reparação mitral	12	5,2%
	Procedimento do "labirinto"	12	5,2%
	Encerramento de defeito septal	8	3,5%
	Reparação de aneurisma ventricular	3	1,3%
	Muscularização	2	0,9%
	Substituição da tricúspide	1	0,4%
	Explante do anel de anuloplastia	1	0,4%
Condições pré-existent ³	Arritmias auriculares	137	59,3%
	Hipertensão pulmonar	108	46,8%
	Hipertensão sistémica	88	38,1%
	Hiperlipidemia	88	38,1%
	Insuficiência cardíaca congestiva	80	34,6%
	Outros	77	33,3%
	Doença da artéria coronária	67	29,0%
	Tabagismo	64	27,7%
	Disfunção ventricular esquerda	47	20,4%
	Acidente vascular cerebral	43	18,6%
	Diabetes Mellitus	40	17,3%
	Angina	38	16,4%
	Enfarte do miocárdio	30	13,0%
	Hipertiroidismo	27	11,7%
	Doença pulmonar obstrutiva crónica	25	10,8%
	Endocardite	18	7,8%
	Úlcera gastrointestinal	18	7,8%
	Insuficiência renal crónica	13	5,6%
	Doença da artéria carótida	12	5,2%
	Enxerto de bypass da artéria coronária	10	4,4%
Tamanho da válvula	Cancro	10	4,4%
	Substituição anterior da válvula mitral	9	3,9%
	Cardiomiopatia	8	3,5%
	Implante de pacemaker	6	2,6%
	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Notas:

1. Ordenado por frequência de ocorrência, excepto em relação ao tamanho da válvula.
2. n = número de doentes em cada categoria; N = número total de doentes do estudo.
3. Pode ser mais de um por doente.

Tabela 7: Número submetido a implante e anos por tamanho da válvula**Número de doentes submetidos a implante aórtico e número de doentes-anos por tamanho da válvula**

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184

Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

	Números por tamanho da válvula					Total
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Número de doentes implantados	17	35	70	38	24	184
Número de doentes-anos	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Número de doentes submetidos a implante mitral e número de doentes-anos por tamanho da válvula

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229

Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

	Números por tamanho da válvula				Total
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Número de doentes implantados	33	131	65		229
Número de doentes-anos	60,2	239,1	118,6		417,9

Tabela 8: Resultados de eficácia da válvula**Resultados de eficácia aórtica, Classificação funcional da New York Heart (NYHA)¹**

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184

Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Classe NYHA	Avaliação pré-operatória (Nd = 184)		Avaliações pós-operatórias					
			1 ano (10-14 meses) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 anos (22-26 meses) (Nf = 66, Nd = 66)		3 anos (34-38 meses) (Nf = 37, Nd = 36)	
	N ³	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)
I	9	4,9	83	64,3	48	72,7	20	55,6
II	91	49,5	35	27,1	12	18,2	10	27,8
III	79	42,9	4	3,1	6	9,1	4	11,1
IV	5	2,7	0	0	0	0	0	0
Indeterminado ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Em falta ⁵	0	N/A	9	N/A	0	N/A	1	N/A

Notas:

- Os dados não incluem resultados de dupla substituição valvular.
- Nf = número de doentes seguidos (reproduzido da Figura 2); Nd = número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados NYHA (não inclui os dados em falta).
- n = número de doentes em cada categoria.
- "Indeterminado" significa que foram recolhidos dados mas que não foi possível determinar a Classe durante o exame
- "Em falta" refere-se à diferença entre o número de doentes seguidos, Nf, e o número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados NYHA, Nd.

Resultados de eficácia mitral, Classificação funcional da New York Heart (NYHA)¹

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229

Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Classe NYHA	Avaliação pré-operatória (Nd = 229)		Avaliações pós-operatórias					
			1 ano (10-14 meses) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 anos (22-26 meses) (Nf = 74, Nd = 69)		3 anos (34-38 meses) (Nf = 44, Nd = 42)	
	n ³	% (n/Nd)	N	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	N	% (n/Nd)
I	5	2,2	85	66,9	35	50,7	14	33,3
II	68	29,7	29	22,8	24	34,8	22	52,4
III	134	58,5	5	3,9	5	7,2	6	14,3
IV	18	7,9	0	0	1	1,4	0	0
Indeterminado ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Em falta ⁵	0	N/A	7	N/A	5	N/A	2	N/A

Notas:

- Os dados não incluem resultados de dupla substituição valvular.
- Nf = número de doentes seguidos (reproduzido da Figura 2); Nd = número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados NYHA (não inclui os dados em falta).
- n = número de doentes em cada categoria.
- "Indeterminado" significa que foram recolhidos dados mas que não foi possível determinar a Classe durante o exame
- "Em falta" refere-se à diferença entre o número de doentes seguidos, Nf, e o número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados NYHA, Nd.

Tabela 9: Resultados de eficácia, Resultados hemodinâmicos

Resultados de eficácia, Resultados hemodinâmicos aórticos¹

Todos os doentes submetidos a implante, N = 184

Seguimento cumulativo = 411,8 doentes-anos

Parâmetro hemodinâmico	Resultados por tamanho da válvula									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Fase inicial pós-cirurgia (< 30 dias), N _i ² = 184										
Gradiente médio ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
• Média ± DP	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
• Mín, máx	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
AEO ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
• Média ± DP	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
• Mín, máx	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitação ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n ⁷	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
• 0	9	40,9%	14	35,0%	31	43,1%	19	50,0%	9	37,5%
• 1-2+	12	54,6%	25	62,5%	37	51,4%	19	50,0%	13	54,2%
• 3+	0	10,0%	0	0,0%	2	2,8%	0	0,0%	0	0,0%
• 4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
• Indisponível	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 ano pós-cirurgia, N _i = 138										
Gradiente médio	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
• Média ± DP	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
• Mín, máx	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
AEO	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
• Média ± DP	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
• Mín, máx	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitação	N _d = 16		N _d = 28		N _d = 60		N _d = 30		N _d = 21	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
• 0	4	25,0%	6	21,4%	24	40,0%	12	40,0%	5	23,8%
• 1-2+	11	68,8%	21	75,0%	33	55,0%	16	53,3%	15	71,4%
• 3+	0	0,0%	0	0,0%	2	3,3%	2	6,7%	1	4,8%
• 4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
• Indisponível	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 ano pós-cirurgia, N _i = 103 (total de 2 anos (66) e 3 anos (37) de seguimento)										
Gradiente médio	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
• Média ± DP	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
• Mín, máx	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
AEO	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
• Média ± DP	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
• Mín, máx	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitação	N _d = 20		N _d = 37		N _d = 68		N _d = 36		N _d = 25	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
• 0	5	25,0%	9	24,3%	27	39,7%	17	47,2%	7	28,0%
• 1-2+	12	60,0%	25	67,6%	37	54,4%	16	44,4%	17	68,0%
• 3+	2	10,0%	0	0,0%	3	4,4%	2	5,6%	1	4,0%
• 4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,8%	0	0,0%
• Indisponível	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Notas:

1. As avaliações hemodinâmicas foram realizadas utilizando ecocardiografia transtorácica (ETT) e em alguns casos, ecocardiografia transesofágica (ETE). Os dados incluem resultados de dupla substituição valvular.
2. N_i = número de doentes seguidos (reproduzido da Figura 2).
3. O gradiente médio representa a queda de pressão medida, em mmHg, em toda a válvula.
4. N_d = número de doentes em relação aos quais foram recolhidos dados hemodinâmicos.
5. AEO = área efectiva do orifício medida em cm².
6. A regurgitação representa o refluxo valvular do sangue devido a fuga normal e a fuga perivalvular; 0 = nenhum, 1+ = ligeiro, 2+ = moderado, 3+ = moderado/grave, 4+ = grave.
7. n = número de doentes em cada categoria.

Resultados de eficácia, Resultados hemodinâmicos mitrais¹

Todos os doentes submetidos a implante, N = 229

Seguimento cumulativo = 417,9 doentes-anos

Parâmetro hemodinâmico	Resultados por tamanho da válvula						
		25 mm	27/29 mm	31/33 mm			
Fase inicial pós-cirurgia (< 30 dias), N _i ² = 216							
Gradiente médio ³		N _d = 31	N _d = 117	N _d = 59			
• Média ± DP		4,3 ± 1,3	4,3 ± 1,6	4,5 ± 2,2			
• Min, máx		1,7, 7,5	1,2, 10,0	1,0, 11,7			
AEO5		N _d = 25	N _d = 97	N _d = 53			
• Média ± DP		2,4 ± 0,8	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,8			
• Min, máx		0,9, 4,2	1,0, 4,3	0,8, 4,4			
Regurgitação ⁶		N _d = 28	N _d = 104	N _d = 56			
		n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
• 0		20	71,4%	73	70,2%	40	71,4%
• 1-2+		4	14,3%	25	24,0%	16	28,6%
• 3+		0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
• 4+		0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
• Indisponível		4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 ano pós-cirurgia, N _i = 134							
Gradiente médio		N _d = 18	N _d = 79	N _d = 30			
• Média ± DP		3,7 ± 2,0	4,4 ± 1,8	4,0 ± 1,5			
• Min, máx		1,7, 7,5	1,7, 10,0	2,0, 7,1			
AEO		N _d = 15	N _d = 70	N _d = 28			
• Média ± DP		2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,6			
• Min, máx		1,2, 3,1	0,9, 4,0	1,4, 4,3			
Regurgitação		N _d = 15	N _d = 66	N _d = 29			
		n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
• 0		11	73,3%	53	80,3%	23	79,3%
• 1-2+		3	20,0%	11	16,7%	6	20,7%
• 3+		1	6,7%	1	1,5%	0	0,0%
• 4+		0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
• Indisponível		0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Tabela 10: Características pré-operatórias dos grupos de teste e controlo para o grupo de SVA de alto risco

Classe/Teste	Teste (n=185)	Controlo (n=190)	Valor de p
Características patológicas da válvula (etiologia)			
Reumático	3 (2)	3 (2)	0,71
Calcificação	121 (65)	130 (68)	0,61
Congénito	69 (37)	72 (38)	0,93
Endocardite	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativo/Mixomatoso	31 (17)	32 (17)	0,89
Disfunção da			
prótese valvular	8 (4)	9 (5)	0,79
Lesão valvular			0,24
Estenose	95 (51)	97 (51)	
Regurgitação	46 (25)	34 (18)	
Mista	39 (21)	54 (28)	
Classe NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Desconhecida	16 (9)	14 (7)	
Factores de risco clínico			
Fibrilhação auricular	3 (2)	11 (6)	0,06
Fracção de ejeção < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Terapêutica com estrogénio	4 (2)	2 (1)	0,66
Diâmetro auricular esquerdo > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Eventos neurológicos	6 (3)	9 (5)	0,63
Contrastes			
ecocardiográficos espontâneos	0 (0)	2 (1)	0,46
Aneurisma ventricular	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Testes laboratoriais anormais			
Actividade da AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Actividade do factor VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Mutação do factor V de Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Actividade da proteína C	9 (5)	9 (5)	0,88
Mutação da protrombina	4 (2)	3 (2)	0,96
Actividade da proteína S	3 (2)	3 (2)	0,68
Inibição de P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Tromboxano urinário	84 (45)	69 (36)	0,09

Dados apresentados como n (%). Taxas de incidência por etiologia da doença e comparação de grupos de teste e controlo utilizando um teste qui-quadrado de significância (incluindo correcção de Yates para continuidade para amostra de tamanho pequeno). SVA, Substituição da válvula aórtica; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antitrombina III. Todos os valores p são testes das proporções, excepto a lesão valvular e as distribuições de classe da NYHA que são testes de qui-quadrado das distribuições.

Tabela 11: Taxas de eventos adversos linearizados tardios, pós-aleatorização, para o grupo de SVA de alto risco

Evento	Controlo (doente-ano=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Teste (doente-ano=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Taxa (%/doente-ano)	N	Taxa (%/doente-ano)
Hemorragia maior	34	3,87	12	1,57
Hemorragia cerebral	4	0,46	1	0,13
Hemorragia menor	35	3,98	9	1,17
Hemorragia total	69	7,85	21	2,74
AVC isquémico	7	0,80	6	0,78
AIT	7	0,80	11	1,44
Evento neurológico TE	14	1,59	17	2,22
TE periférico	1	0,11	4	0,52
TE Total	15	1,70	21	2,74
Trombose valvular	2	0,23	2	0,26
Hemorragia maior, TE e trombose valvular	51	5,80	35	4,57
Parâmetro de avaliação primário composto	86	9,79	44	5,74
Morte súbita	3	0,34	3	0,39
Morte relacionada com a válvula	3	0,34	2	0,26
Mortalidade total	16	1,82	12	1,57

TE = Tromboembolismo; Parâmetro de avaliação primário composto = Composto de hemorragia total, evento neurológico TE, TE periférico e trombose valvular

Tabela 12: Análises de não inferioridade

Complicações das categorias	Contagem de eventos - controlo	Taxa (%/doente-ano)	Contagem de eventos - tratamento	Taxa (%/doente-ano)	Diferença (Tratamento-Controlo)	IC de 95% da Diferença [1]	Indicador de não inferioridade (1,5% MI) [2]
Total doentes-anos	878,6		766,2				
Parâmetro de avaliação primário compósito	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 - 1,32	Não inferior
Hemorragia major, TE, trombose valvular	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 - 0,98	Não inferior

Parâmetro de avaliação primário compósito = Compósito de hemorragia total, evento neurológico TE e trombose valvular; TE = Tromboembolismo; IC = Intervalo de confiança; MI = Margem de inferioridade; [1] Os valores de IC são calculados utilizando o teste de distribuição de Poisson. [2] A não inferioridade é calculada sob a hipótese nula de Taxa de tratamento - Controlo $\leq 1,5\%$. Consistente com a Directriz da FDA de Março de 2010, a não inferioridade é concluída se o limite superior do intervalo de confiança bilateral for inferior a 1,5%

Tabela 13: Análises dos critérios de desempenho objectivos para o grupo de tratamento

Complicações das categorias	Contagem de eventos	Taxa (%/doente-ano)	Limite superior unilateral do IC de 95%	Taxa CDO da FDA (2* Taxa CDO)	Valor p [1]
Total doentes-anos	766,2				
Tromboembolismo	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Trombose valvular	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Hemorragia major ou minor	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Hemorragia major	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

IC = Intervalo de confiança

[1] Os valores de IC são calculados utilizando o teste de distribuição de Poisson, a regressão de Poisson com um logaritmo de compensação (offset) para o tempo de seguimento total.

Os valores p representam testes sobre a hipótese nula de Taxa de tratamento $\geq 2X$ Taxa CDO da FDA utilizando valores de 1993.



On-X Life Technologies, Inc.

1300 East Anderson Lane, Bldg. B Austin, Texas 78752 U.S.A.

TEL: (512) 339-8000 FAX: (512) 339-3636

WEB: www.onxlti.com EMAIL: onx@onxlti.com



CryoLife Europa, Ltd.

Bramley House, The Guildway, Old Portsmouth Road

Guildford, Surrey, GU3 1LR, United Kingdom



Calor húmido (vapor)