

GILBERTO MELNICK

**PRÓTESE VALVULAR AÓRTICA MODULAR PARA IMPLANTE PERCUTÂNEO:
UM NOVO CONCEITO E TÉCNICA DE IMPLANTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para a obtenção do Grau Acadêmico de Mestre.

Orientador: Dr. Ênio Eduardo Guérios

**CURITIBA
2016**



PARECER

Aos sete dias do mês de junho do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores Dr. Paulo Roberto Slud Brofman (PUC-PR), Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha (DCM-UFPR) e Dr. Ênio Eduardo Guérios (DCM-UFPR) - Orientador, exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por GILBERTO MELNICK, aluno concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado e Doutorado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "PRÓTESE VALVAR AÓRTICA MODULAR PARA IMPLANTE PERCUTÂNEO: UM NOVO CONCEITO E TÉCNICA DE IMPLANTE". A Banca examinadora considerou que o aluno apresentou trabalho adequado para dissertação, e o defendeu com segurança e propriedade nas argüições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, após publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das argüições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Professor Dr. Paulo Roberto Slud Brofman

Professor Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha

Professor Dr. Ênio Eduardo Guérios

DECLARAÇÃO

Declaro para fins curriculares que, **GILBERTO MELNICK** apresentou e defendeu com aprovação pela banca examinadora composta pelos Professores: Dr. Paulo Roberto Slud Brofman (PUC-PR), Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha (DCM-UFPR) e Dr. Ênio Eduardo Guérios (DCM-UFPR) - Orientador. Intitulada: “PRÓTESE VALVAR AÓRTICA MODULAR PARA IMPLANTE PERCUTÂNEO: UM NOVO CONCEITO E TÉCNICA DE IMPLANTE”. Nesta ocasião foi recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de Mestre em Medicina Interna, com a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 07 de junho de 2016.



Professora Dra. Iara Taborda de Messias – Reason
Coordenadora de Pós-Graduação em Medicina Interna
Mestrado e Doutorado da UFPR.

Aos meus pais, por embasarem minha educação
em honestidade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. HELIO AFONSO GHIZONI TEIVE e à Prof^a. Dra. IARA JOSÉ DE MESSIAS REASON, ex-coordenador e coordenadora da Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pela confiança em me aceitarem no Programa de Pós-Graduação.

Ao meu orientador e amigo, Dr. ÊNIO EDUARDO GUÉRIOS, que acreditou em meu potencial inventivo e me trouxe novamente à vida acadêmica.

A TODA A EQUIPE de colaboradores do Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná pela troca diária de experiências profissionais e pessoais.

Ao engenheiro IDAN TOBIS pela contribuição técnica e por me apresentar ao mundo da inovação em dispositivos médicos.

Às minhas irmãs, LORENA (*in memoriam*), ELIANE e SHEILA, por dividirem suas infâncias comigo e de alguma forma expressarem seu orgulho em minha pessoa.

Aos meus meninos, HENRIQUE e MICHEL, por me ensinarem a ser pai.

À minha esposa, ANA PAULA, por me dar a oportunidade de compartilhar sua vida, me encorajar, apoiar e elevar meu espírito.

I never did anything by accident, nor did any of my inventions come by accident; they came by work.

Thomas Edison

RESUMO

O implante transcater de válvula aórtica (TAVI) é um procedimento da cardiologia intervencionista e cirúrgica novo. Pesquisa e desenvolvimento de dispositivos dedicados a TAVI é um campo excitante e dinâmico a ser explorado por profissionais envolvidos em inovações tecnológicas. O autor descreve nesta dissertação o primeiro conceito de engenharia e a patente americana de uma nova prótese valvular aórtica percutânea. Dividida em duas partes para ser implantada por meio de um único cateter e de uma nova técnica intervencionista, este dispositivo tem como objetivo diminuir o calibre da prótese e de seu sistema de entrega. Miniaturização da válvula e do seu sistema de entrega é provavelmente a melhor solução para reduzir morbidade e mortalidade derivadas de complicações vasculares associadas a TAVI.

Palavras chave: Implante transcater de válvula aórtica, prótese valvular aórtica modular, técnica de implante, complicações vasculares

ABSTRACT

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a new medical intervention. Research on dedicated TAVI devices is an exciting and dynamic field to be explored by professionals involved in technological innovation. The author describes in this paper the first engineering concept and the US Patent of a new valve prosthesis. Divided in two pieces to be separately implanted using a single catheter by means of an innovative technique, this device aims at reducing prosthesis and delivery catheter profile. Miniaturization of the valve and delivery system is probably the best solution to reduce the morbidity and mortality that derive from vascular complications associated to TAVI.

Key words: Transcatheter aortic valve implantation, modular aortic valve prosthesis, implantation technique, vascular complications

LISTA DE ABREVIATURAS

TAVI –	Implante transcater de válvula aórtica
EAO –	Estenose aórtica
F –	French
LDL –	Low density lipoprotein
AVA –	Área valvar aórtica
VE –	Ventrículo esquerdo
Ao –	Aorta
HP –	Hipertensão pulmonar
DAC –	Doença arterial coronariana
BAV –	Valvoplastia aórtica por balão
NNT –	<i>Number needed to treat</i>
AVC –	Acidente vascular cerebral
USTPO –	United States Patent and Trademark Office
PTFE –	Politetrafluoroetileno
PEBAX –	Copolímero de bloco de amida e Poliéter
PET –	Polietileno tereftalato

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	11
3 REVISÃO DA LITERATURA	12
3.1 ESTENOSE AÓRTICA	12
3.1.1 Fisiopatologia da estenose aórtica	12
3.1.2 Alterações hemodinâmicas e apresentação clínica na estenose valvar aórtica	14
3.1.3 Fluxo coronariano	16
3.1.4 Resposta ventricular esquerda frente à sobrecarga pressórica	16
3.1.5 Outras manifestações clínicas da estenose aórtica importante	17
3.1.6 Estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente	17
3.1.7 Evolução clínica	18
3.1.8 Tratamento da estenose aórtica	19
3.2 IMPLANTE TRANSCATETER DE VALVA AÓRTICA (TAVI)	22
3.2.1 Histórico	22
3.2.2 Os primeiros estudos e a evolução dos dispositivos	23
3.2.3 Evolução do procedimento e resultados	25
3.2.4 Limitações do calibre do dispositivo	26
4 MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1 A CONSTRUÇÃO DA IDEIA	28
4.2 O DESENVOLVIMENTO DO CONCEITO	29
5 RESULTADOS	31
5.1 DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO	31
5.1.1 A válvula: stent de suporte externo + stent interno valvado + sistema de fixação	31
5.1.2 O sistema de entrega	33
5.2 TÉCNICA DE IMPLANTE	34
5.3 ESTABELECIMENTO DA PROPRIEDADE INTELECTUAL	36
6 DISCUSSÃO	38
6.1 INOVAÇÃO EM DISPOSITIVOS MÉDICOS	38
6.1.1 Identificação	38
6.1.2 Invenção	39

6.1.3 Implementação	40
6.2 OS CONCEITOS DE INOVAÇÃO APLICADOS A ESTE PROJETO	40
6.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
7 CONCLUSÕES	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
ANEXO	48

1 INTRODUÇÃO

O implante transcater de válvula aórtica (TAVI) é, atualmente, estratégia consagrada para o tratamento de estenose aórtica (EAo) importante sintomática. Mais de 10 anos de estudos desde o primeiro procedimento e uma verdadeira revolução tecnológica foram necessários para transformar uma ideia desacreditada em realidade. Desde a sua concepção em 1989 e primeira publicação em 1992¹, seguida do implante *first-in-man*², já foram realizados mais de 200.000 procedimentos de TAVI no mundo com excelentes resultados e consequente aceitação para seu uso clínico rotineiro.

A diminuição do calibre dos sistemas de entrega das válvulas de implante percutâneo tem sido o objetivo de muitas pesquisas e consequente grandes investimentos no campo de dispositivos médicos. Relatamos a seguir uma nova prótese valvular aórtica, de desenho inovador, para implante transcater. O desenho da prótese, juntamente com uma inovadora técnica de implante, prevê pela primeira vez na literatura o uso das duas faces de um cateter, interna e externa, permitindo uma redução do perfil do sistema de entrega do dispositivo para 11 French (F), significativamente menor que os dispositivos atualmente disponíveis no mercado.

2 OBJETIVOS

1. Descrever um novo dispositivo valvular aórtico para implante percutâneo e sua técnica de implante.
2. Descrever projeto de engenharia para viabilidade do dispositivo.
3. Demonstrar a patente do novo dispositivo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ESTENOSE AÓRTICA

Uma válvula aórtica saudável abre e fecha cerca de cem mil vezes a cada dia e suporta aproximadamente 3,4 bilhões de batimentos cardíacos durante o curso de nossas vidas. A válvula aórtica é a via de saída de sangue do coração para o resto do corpo. A estenose aórtica é o estreitamento anormal do orifício valvar, que reduz o fluxo sanguíneo, resultando em angina, dispneia e morte. Estenose aórtica pode ser congênita ou adquirida e é a doença valvar mais comum em países desenvolvidos, sendo a responsável por 34% de todas as valvopatias (Euro Heart Survey)³. A estenose aórtica degenerativa atinge estimadamente 2% dos indivíduos acima de 65 anos de idade, 3% dos acima de 75 anos e >4% dos acima de 85 anos de idade. Se não tratada, a doença apresenta uma mortalidade de 50% em um ano após o início dos sintomas⁴.

Nesta dissertação daremos enfoque ao subtipo de EAo mais comum, a estenose aórtica degenerativa, alvo principal da relativamente nova modalidade de tratamento, o implante valvular aórtico transcater. A EAo degenerativa, que ocorre tanto em válvulas tricúspides, como também e mais precocemente nas bicúspides, é caracterizada pela calcificação das bases dos folhetos valvares, com redução de sua mobilidade, causando restrição em sua abertura porém sem fusão de suas comissuras.

3.1.1 Fisiopatologia da estenose aórtica

O processo tecidual inicial que desencadeia a estenose aórtica é subendotelial, e ocorre na face aórtica dos folhetos, estendendo-se em direção à camada fibrosa durante a sua evolução (figuras 1 e 2). O espectro da doença parte de esclerose aórtica sem repercussão hemodinâmica até a estenose aórtica importante sintomática.

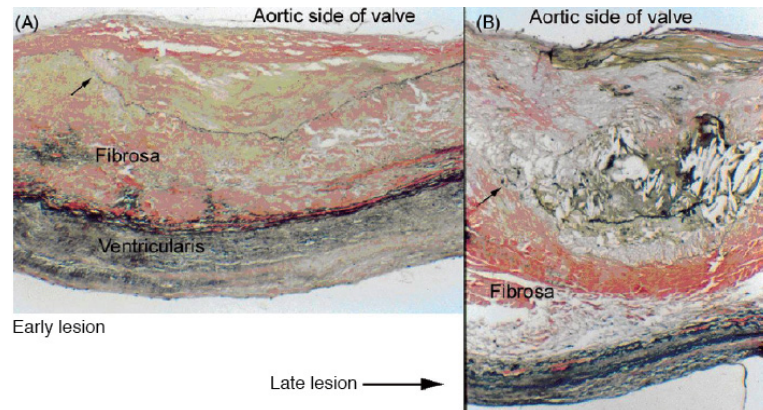


Figura 1 - A) lesão precoce sob folheto valvar aórtico, em sua face aórtica, demonstrando acúmulo de lipídeos, células inflamatórias e matriz extra-celular com deslocamento da lâmina elástica subendotelial (flecha); B) lesão tardia com maior acúmulo de elementos inflamatórios com deslocamento e fragmentação da lâmina elástica⁵.

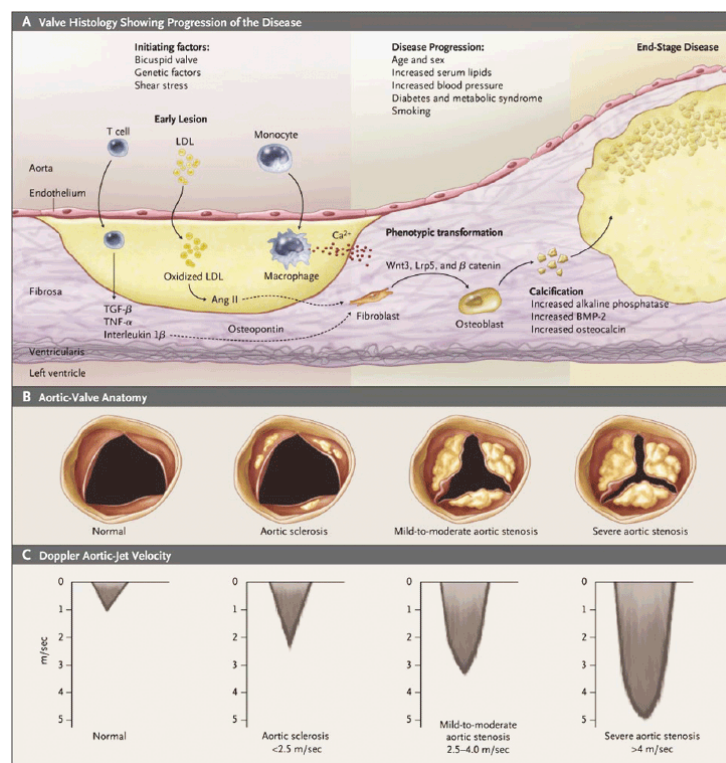


Figura 2 - A) Evolução do processo inflamatório e calcificante dos folhetos. B) Evolução da doença e diminuição do orifício valvar. C) Repercussão hemodinâmica⁵.

O maior preditor para o desenvolvimento da EAo degenerativa é a presença de valva bicúspide congênita, doença que acomete de 1% a 2% da população, sendo 70% a 80% dos pacientes do sexo masculino. Porém, alguns fatores genéticos têm relação com EAo em valvas tricúspides, como em agrupamentos geográficos comprovados e polimorfismos já estudados em grandes grupos de pacientes com a doença⁶⁻⁷.

Os fatores de risco clínicos mais prevalentes associados a EAo degenerativa são: idade avançada, sexo masculino, níveis elevados de lipoproteína (a) e colesterol LDL, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e baixa estatura⁸.

3.1.2 Alterações hemodinâmicas e apresentação clínica na estenose valvar aórtica

A área valvar aórtica (AVA) normal em um adulto varia entre 3,0 a 4,0 cm², um pouco menor que a via de saída do ventrículo esquerdo. Isso faz com que não haja resistência à saída de sangue da cavidade ventricular, observando-se pequenas diferenças de pressão sistólica entre as cavidades envolvidas e velocidades de jato entre 0,8 a 2,4 m/s.

Na estenose aórtica, com a diminuição da mobilidade dos folhetos e consequente diminuição da área valvar, para se manter o débito cardíaco ocorre o aumento da velocidade de jato a partir de 25-30% da diminuição da área valvar. Naqueles pacientes com função ventricular prejudicada e com EAo, o aumento da velocidade do jato será menor em comparação com pacientes com função ventricular normal. Os parâmetros necessários para definição do grau de importância da estenose aórtica são a velocidade do jato na via de saída, o gradiente de pressão transaórtico e a área valvar aórtica⁹ (tabela 1).

Nos achados de exame físico encontramos o sopro ejetivo sistólico, mais audível em foco aórtico, geralmente com irradiação para carótidas. Em pacientes idosos podemos perceber o fenômeno de Gallavardin, quando o sopro irradia para o ápice cardíaco. O pulso é atrasado e diminuído (*parvus et tardus*) e em estados avançados ocorre o ritmo em galope com quarta bulha.

Achados ecocardiográficos (figura 3) em destaque são a calcificação dos folhetos valvares com diminuição de sua mobilidade e menor AVA. A velocidade de jato está elevada, existe gradiente entre as câmaras ventrículo esquerdo - aorta (VE-Ao), ventrículo esquerdo com cavidade e função normal, hipertrofia concêntrica do VE, evidência de disfunção diastólica e hipertensão pulmonar.

	Esclerose Aórtica	Leve	Moderada	Importante
Vel. de jato (m/s)	≤2.5 m/s	2.6-2.9	3.0-4.0	>4.0
Gradiente médio (mmHg)	—	<20 ^b (<30 ^a)	20-40 ^b (30-50 ^a)	>40 ^b (>50 ^a)
AVA (cm ²)	—	>1.5	1.0-1.5	<1.0

Tabela 1 - Dados hemodinâmicos para definir gravidade de estenose valvar aórtica⁹.

a – Classificação da European Society of Cardiology (ESC).

b – Classificação do American College of Cardiology (ACC).

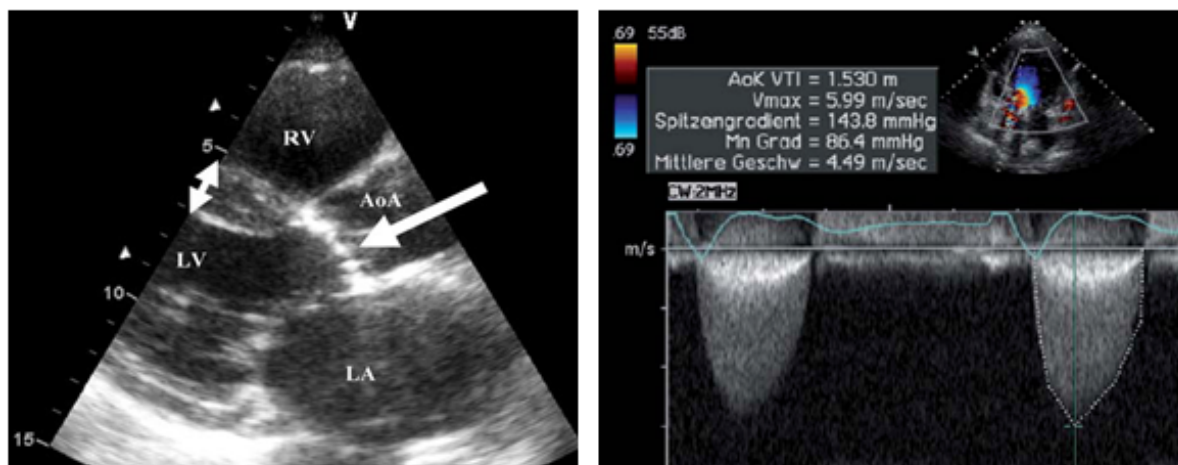


Figura 3 - A) Valva aórtica com folhetos espessados, com mobilidade diminuída e diminuição de sua abertura; B) Doppler demonstrando velocidade de jato de 5,99 m/s; C) Gradiente médio de 86,4 mmHg.

3.1.3 Fluxo coronariano

Durante a evolução da doença, com o aumento da massa ventricular, é observada a desproporção fibra-vaso limitando a adequada perfusão do miocárdio. Aproximadamente 50% dos adultos com EAo têm concomitantemente coronariopatia aterosclerótica obstrutiva. Estes fatores, acrescidos a uma capilaridade coronariana diminuída e ao aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, fazem com que a angina seja uma manifestação clínica comum nestes pacientes, mesmo naqueles sem coronariopatia obstrutiva¹⁰.

3.1.4 Resposta ventricular esquerda frente à sobrecarga pressórica

A resposta típica do ventrículo esquerdo frente à EAo importante é o espessamento das paredes ventriculares de forma simétrica, sem alterar o tamanho de sua cavidade. Na miocardiopatia concêntrica ocorre um aumento no número de sarcômeros em paralelo, aumento do tamanho do miócito e aumento do tecido intersticial associado a fibrose. Tais alterações contribuem com a disfunção diastólica associada à doença valvar aórtica.

Nem todos os pacientes com EAo são acometidos por hipertrofia miocárdica, que atinge cerca de 81% das mulheres e apenas 54% dos homens com estenose aórtica importante¹¹. Nas mulheres é mais comum encontrarmos hipertrofia ventricular concêntrica com cavidades pequenas, função sistólica preservada e disfunção diastólica. O desencadeamento de fibrilação atrial pode piorar a sintomatologia de insuficiência cardíaca por combinar o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo à diminuição da fração de ejeção.

Com a evolução da doença observa-se a diminuição de força contrátil do coração, com diminuição de sua função sistólica e início de sintomatologia que varia desde insuficiência cardíaca sistólica em estágios progressivos até síncope.

3.1.5 Outras manifestações clínicas da estenose valvar aórtica importante

A hipertensão pulmonar (HP) é comum na estenose aórtica importante podendo ser leve a moderada em até 50% dos pacientes e importante em cerca de 15%¹².

Outro achado clínico comum é a disfunção plaquetária com consequentes sangramentos gastrointestinais e mucosos. Esta disfunção decorre do estresse mecânico pelo qual passam as plaquetas ao cruzarem em fluxo turbilhonado a valva estenosada. Quanto mais importante a estenose maior o grau de disfunção plaquetária¹³.

3.1.6 Estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente

Uma minoria de pacientes com EAo pode apresentar diminuição da AVA com baixos gradientes sistólicos pela menor mobilidade dos folhetos consequente a um baixo volume sistólico, devido primariamente à disfunção ventricular. Nestas situações deve ser feito o diagnóstico diferencial entre EAo importante e disfunção ventricular com EAo leve a moderada. O exame de escolha para definir o diagnóstico é a ecocardiografia de estresse com dobutamina ou nitroprussiato. Durante o exame a AVA e a velocidade de jato devem ser reavaliadas. A EAo importante será confirmada frente a uma velocidade de jato de no mínimo 4,0 m/s ou se a AVA permanecer 1,0 cm² ou menos frente a um incremento na fração de ejeção de no mínimo 20%⁹. Estes pacientes têm comprovado benefício após a troca valvar. Pacientes que não têm incremento em sua fração de ejeção ou aumento da velocidade de jato durante o teste com dobutamina apresentam prognóstico ruim mesmo com tratamento clínico ou cirúrgico.

Alguns pacientes apresentam EAo importante de baixo fluxo com fração de ejeção normal devido a hipertrofia ventricular com cavidade pequena e disfunção diastólica associada que limita o enchimento ventricular. Apesar da velocidade de jato e o gradiente serem baixos, a AVA é pequena e será o marcador isolado para a definição de EAo importante. A hipertensão arterial pode dificultar ainda mais esta interpretação devido à elevada resistência vascular sistêmica resultando em uma

subestimação da doença valvar. Nestes pacientes é necessário reavaliar os parâmetros hemodinâmicos após a normalização da pressão arterial¹⁵.

3.1.7 Evolução clínica

A estenose aórtica degenerativa evolui do estágio de esclerose aórtica a EAO importante em aproximadamente 5 - 9% dos pacientes em cerca de 5 a 8 anos, sendo eles, em sua maioria, acima de 65 anos de idade^{8, 15}.

Durante a evolução da doença é esperado um aumento da velocidade de jato de 0,36 m/s ao ano e um aumento do gradiente médio VE-Ao variando de 8 a 15 mmHg ao ano¹⁶. A ecocardiografia é o exame mais importante quando da definição da classificação e prognóstico da doença e de eventuais discrepâncias clínico-laboratoriais (figuras 4 e 5).

Sintomas são o marcador prognóstico mais importante em estenose aórtica moderada e importante. Enquanto assintomáticos, a evolução do paciente com estenose aórtica importante é favorável. No entanto, uma vez sintomáticos, pacientes com estenose aórtica importante têm um prognóstico desanimador quando não tratados. A média de sobrevida de pacientes que recusam cirurgia é de 2 anos, e a sobrevida média de pacientes com estenose aórtica importante não tratada é de 20% em 5 anos¹⁷. A troca valvar aórtica é seguida de melhora clínica de sintomas e sobrevida. Fatores de mau prognóstico pós-operatório são: idade avançada, função ventricular diminuída, a presença de EAO de baixo gradiente e baixo débito, cirurgia de emergência e disfunção renal¹⁸⁻¹⁹.

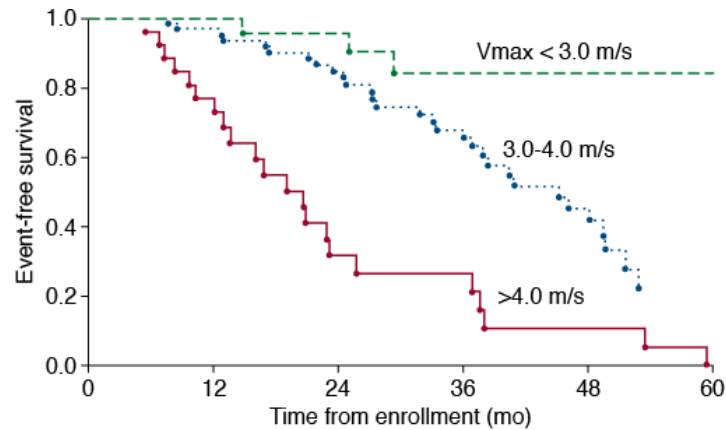


Figura 4 - Sobrevida sem eventos comparativa entre pacientes com diferentes velocidades de jato²⁰.

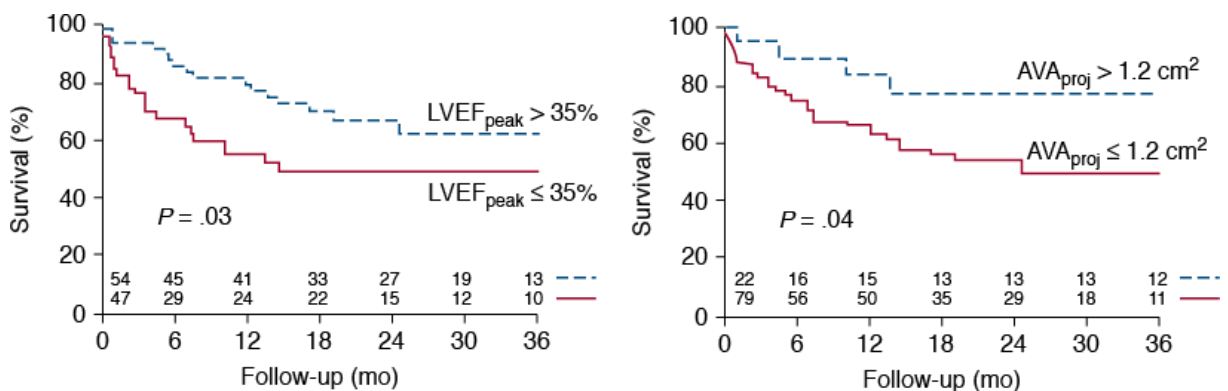


Figura 5 - Sobrevida comparativa entre pacientes com diferentes frações de ejeção e AVA²¹.

3.1.8 Tratamento da estenose aórtica

Pacientes com EAo leve devem ser encorajados a manter o seu peso normal e engajar-se em atividade física. Atividade física passa a ser contra-indicada apenas a pacientes com EAo importante e, mesmo assim, esta contra-indicação é restrita apenas àquelas atividades extenuantes ou competitivas. Mudanças de hábitos de vida e controle de fatores de risco para doença aterosclerótica devem ser orientados nesta população de pacientes que têm incidência de doença arterial coronariana (DAC) associada em cerca de 40-50% dos indivíduos. A anticoagulação só é indicada na

presença de fibrilação atrial ou outras comorbidades que a façam necessária. Profilaxia para endocardite em portadores de EAo não é mais indicada porém a manutenção de boa higiene dentária é fortemente recomendada²².

Seguimento ecocardiográfico é mandatório em pacientes com estenose aórtica, sendo indicado controle anual em pacientes com EAo importante, a cada 1-2 anos em pacientes com EAo moderada e a cada 3-5 anos naqueles com EAo leve²².

O uso de estatinas para reduzir níveis lipêmicos no intuito de conter a progressão de calcificação e consequente piora da doença foi desacreditado após vários estudos demonstrarem a não superioridade das estatinas em comparação com placebo. O mesmo ocorre com os inibidores da enzima conversora da angiotensina. Portanto, o uso destas classes de medicação continua tendo suas indicações convencionais nestes pacientes.

Uma vez sintomático (insuficiência cardíaca, angina ou síncope), o paciente com estenose aórtica importante passa a ter indicação formal de intervenção sobre a valva. O momento da intervenção cirúrgica está demonstrado no gráfico esquemático a seguir²³:

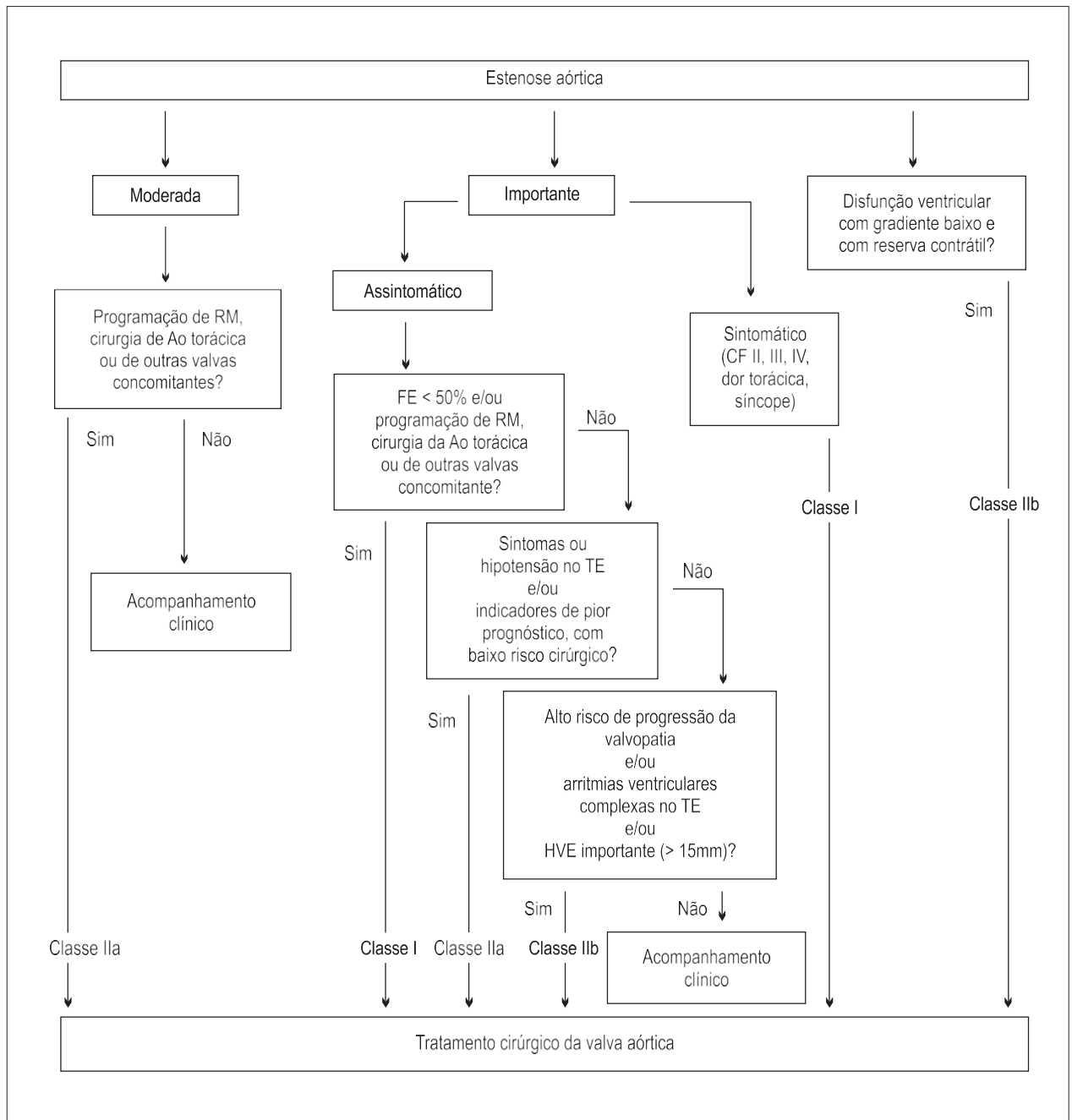


Figura 6 - Indicações de troca valvar aórtica segundo a Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011, para manejo de pacientes com doença cardíaca valvar²³.

Apesar dos comprovados benefícios em termos de aumento de sobrevida e de qualidade de vida nos pacientes submetidos a troca valvar, cerca de 30% dos pacientes com EAO importante têm contra-indicação para cirurgia pelo seu risco cirúrgico elevado, definidos pelos escores de risco cirúrgico (EuroScore²⁴ e STS

Score²⁵), e/ou pela presença de comorbidades. Para possibilitar um tratamento adequado a estes pacientes com estenose aórtica importante sintomática e risco cirúrgico alto ou proibitivo, surgiu no armamentário terapêutico da cardiologia o implante transcater da valva aórtica (TAVI).

3.2 IMPLANTE TRANSCATETER DE VALVA AÓRTICA (TAVI)

3.2.1 Histórico

O início da história da TAVI nos remete aos anos oitenta, mais precisamente quando da primeira valvoplastia aórtica por balão (BAV) no ano de 1985. O acompanhamento dos pacientes submetidos a BAV, já ao fim dos anos oitenta, demonstrou resultados nada animadores, sem melhora na sobrevida dos pacientes e com um índice de recorrência de EAo de 80% em 1 ano. O procedimento entrou em desuso²⁶.

Nos anos 60 e 70, autores propuseram válvulas aórticas para implante percutâneo, visando o tratamento da regurgitação aórtica, com trabalhos experimentais em animais²⁷⁻²⁹. Em 1989, um cardiologista intervencionista dinamarquês, Henning-Rud Andersen, patenteou e implantou stents valvados crimpados sobre balões, feitos a mão, em porcos. Os resultados foram publicados em 1992³⁰, porém estudos em humanos nunca foram conduzidos.

Nos anos de 1993 e 1994, Alain Cribier, da Universidade de Rouen, França, conduziu estudos *ex-vivo* comprovando a capacidade de stents metálicos abrirem válvulas aórticas de forma circular, independente da quantia de cálcio encontrada. Daquele momento em diante e por 4 anos, o autor passou a buscar empresas de biotecnologia para levar adiante seu projeto, porém sem sucesso nesta busca. Em 1999, Cribier uniu-se à equipe de engenheiros israelenses da empresa Percutaneous Valve Technologies Inc. (PVT), e juntos projetaram e fizeram os primeiros protótipos de uma válvula de folhetos de poliuretano costurada em um stent expansível por balão. Com a colaboração de sua colega de laboratório Helène Eltchaninoff, iniciaram-se no ano de 2000 os implantes em animais no Institute Montsouris em Paris. Logo os folhetos foram trocados para pericárdio bovino.

Em 16 de abril de 2002, chegou à equipe do Dr. Cribier na UTI do Hospital Charles Nicolle da Universidade de Rouen um paciente de 57 anos com múltiplas comorbidades além de EAo importante, já previamente submetido a BAV. O paciente apresentava-se com fração de ejeção de 12%, em choque cardiogênico e dependente de drogas vasoativas. Foi ofertado ao paciente e seus familiares um procedimento experimental, nunca antes realizado em humanos, o qual foi prontamente aceito. Naquele dia, para agregar ainda mais dificuldade ao procedimento, a via de acesso escolhida foi a transeptal anterógrada devido à avançada doença arterial periférica do paciente. O procedimento foi realizado com maestria e os resultados imediatos foram animadores. Achados ecocardiográficos demonstraram ausência de gradiente transvalvar, o paciente estabilizou hemodinamicamente e os vasopressores foram retirados. As coronárias encontravam-se pérvias, a valva mitral estava intacta, não houve registro de bloqueio átrio-ventricular e foi demonstrada apenas regurgitação valvar discreta². Iniciava-se uma nova era na cardiologia intervencionista.

3.2.2 Os primeiros estudos e a evolução dos dispositivos

As primeiras séries de pacientes com EAo importante e contra-indicação cirúrgica foram agrupados nos estudos I-REVIVE trial³¹ e RECAST trial³² ambos recrutando pacientes com prognóstico extremamente reservado devido à presença de comorbidades associadas à doença valvar aórtica. Atingiu-se um índice de sucesso do procedimento de 80%, comprovando-se assim sua viabilidade.

Em janeiro de 2004 a Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA) comprou os direitos da Percutaneous Valve Technologies Inc. (PVT) e evoluções tecnológicas importantes foram agregadas ao dispositivo inicial, como o cateter desenvolvido pela empresa. Trabalhos mais robustos passaram a ser publicados³³ e, na Europa e nos Estados Unidos iniciaram-se os estudos REVIVE e PARTNER³⁴.

Paralelamente, a Medtronic vinha desenvolvendo o seu próprio projeto para uma válvula aórtica de implante percutâneo, porém com um dispositivo auto-expansível. Enquanto o perfil do dispositivo da Edwards Lifesciences era de 22 French (F) a 24 F, a Medtronic lançava a sua CoreValve com perfil de 21 F e a seguir 18 F

(figura 7). O selo de conformidade europeia para produção e venda de produtos [*Conformité Européenne (CE) mark*] foi obtido pelas duas empresas em 2007. Já a aprovação da *US Food and Drug Administration (FDA)* só viria em novembro de 2011. Desde então e continuamente, novos dispositivos vêm sendo desenvolvidos, e sua tecnologia evolui na busca do refinamento de suas características, na diminuição do seu calibre e na melhora no resultado final dos procedimentos.

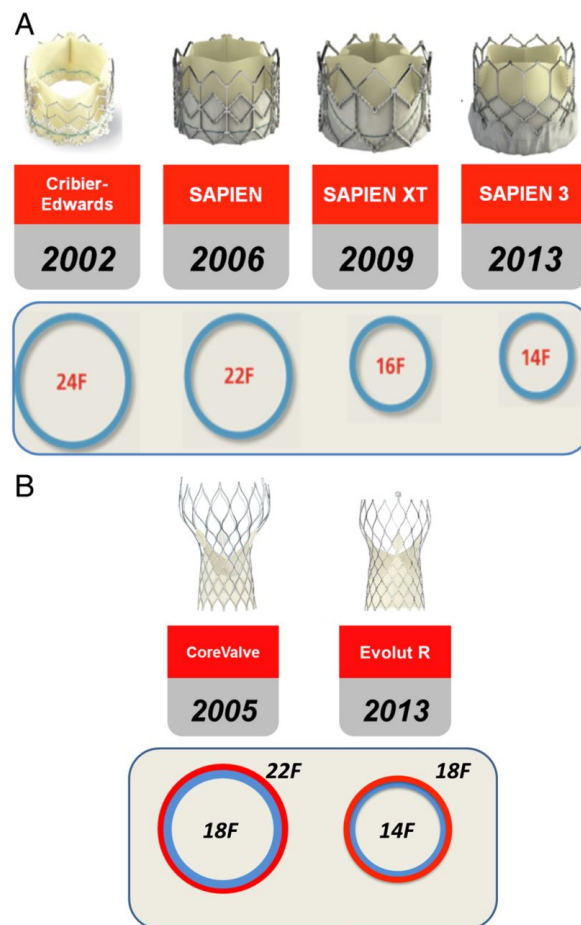


Figura 7 - A evolução no perfil das válvulas A) Edwards Lifesciences e B) Medtronic.

3.2.3 Evolução do procedimento e resultados

O estudo PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) é o estudo mais emblemático no campo da TAVI. Ele comparou em dois braços distintos a realização de TAVI com a cirurgia de troca valvar aórtica convencional (coorte A) ou com o tratamento conservador (coorte B), respectivamente para tratamento de pacientes com estenose aórtica importante sintomática e alto risco cirúrgico ou risco cirúrgico proibitivo. Para a coorte B, houve uma redução absoluta de mortalidade de 20% após 1 ano (NNT=5 pacientes) e 27% (NNT=3,7 pacientes) após 3 anos, provando significativa superioridade da intervenção em relação ao tratamento clínico. Para a coorte A, não houve diferença entre as taxas de mortalidade, incidência de acidente vascular cerebral (AVC), classe funcional dos pacientes, necessidade de reinternamento nem degeneração da prótese no seguimento de até 5 anos após as intervenções, provando a não-inferioridade da TAVI em relação à cirurgia convencional³⁴⁻³⁶. Estes resultados consolidaram a aceitação da TAVI como terapia alternativa à cirurgia para pacientes com EAO importante sintomática. Deve-se ressaltar, no entanto, que a incidência de regurgitação paravalvar residual maior do que moderada afetou a mortalidade e passou a ser foco de melhorias no dispositivo³⁷.

Paralelamente, no ano de 2014, Adams, DH e colaboradores publicaram no *The New England Journal of Medicine* os resultados do *The CoreValve US Pivotal Trial* demonstrando resultados da prótese valvular da Medtronic. Foi demonstrada a superioridade na sobrevida em 1 ano dos pacientes com EAO importante sintomática submetidos a TAVI com aquele dispositivo em comparação com pacientes submetidos a cirurgia a céu aberto³⁸.

Novos dispositivos começaram a surgir no mercado, cada qual buscando seu espaço e também demonstrando resultados animadores³⁹. Dentre outras, são dignas de nota a Lotus Valve System (Boston Scientific), Direct Flow Valve (Direct Flow Inc.), Acurate Neo TF (Symetis) (figura 8).

Com os excelentes resultados obtidos no tratamento da população de pacientes com estenose aórtica e alto risco cirúrgico, era natural que as pesquisas evoluíssem para os resultados de tratamento de pacientes com perfil de risco cirúrgico

mais baixo. O estudo PARTNER II, que comparou os resultados imediatos entre TAVI e cirurgia em pacientes de risco cirúrgico intermediário, mostrou que ambos procedimentos têm resultados semelhantes nos desfechos de mortalidade e AVC incapacitante na evolução após 2 anos⁴⁰. Prevê-se assim que, em breve, a TAVI será o procedimento de escolha (gold standard) para pacientes com EAO importante, seja ele de baixo, intermediário ou alto risco cirúrgico.

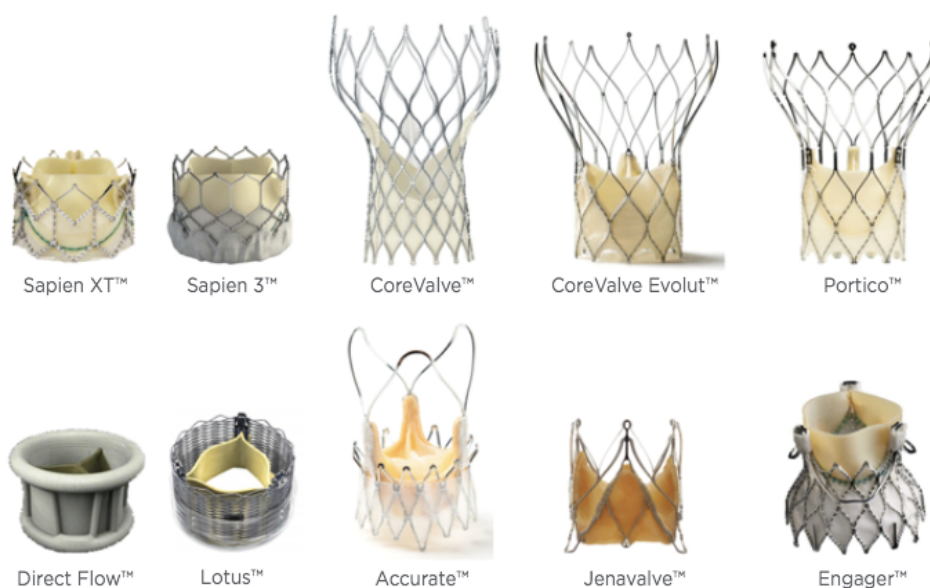


Figura 8. Exemplos de dispositivos para implante percutâneo de valva aórtica.

3.2.4 Limitações do calibre do dispositivo

O largo calibre dos dispositivos atualmente disponíveis para a realização de TAVI é um limitante do procedimento por duas razões. A primeira é que, para a realização de TAVI via transfemoral, que é a via mais frequentemente utilizada e a que se associa aos melhores resultados, é necessário que o paciente tenha artérias femorais e ilíacas com um calibre mínimo (6 mm) que acomode a passagem do cateter de entrega da prótese. Este pré-requisito faz com que pacientes com doença vascular periférica significativa não possam ser tratados pela via transfemoral. A segunda razão é que a relação calibre do introdutor / diâmetro da artéria femoral é o mais importante preditor independente da ocorrência de complicações vasculares maiores, que ocorrem em até 15% dos pacientes e têm um significativo impacto na mortalidade.

Demonstrou-se também que a redução do calibre do dispositivo se associa a uma significativa redução na taxa de complicações vasculares⁴¹⁻⁴³.

Foram especialmente estas limitações que estimularam o autor desta dissertação para a busca de novas alternativas e soluções para a realização de TAVI, como descrito a seguir.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 A CONSTRUÇÃO DA IDEIA

Desde outubro de 2012, o autor vinha com o conceito de que os dispositivos de implante transvalvar aórtico encontrados no mercado tinham um calibre elevado de seus sistemas de entrega, o que tornava sua manipulação difícil, sua navegação através da circulação arterial traumática, e suas características um tanto agressivas. Não lembravam em nada outros procedimentos da cardiologia intervencionista, principalmente os relacionados às coronárias com seus dispositivos cada vez menores e mais delicados. Como entusiasta da via de acesso radial, o autor entendia que os dispositivos deveriam ser menores e conseqüentemente menos traumáticos, eventualmente permitindo que o acesso para implante de prótese valvular aórtica fosse feito pela via radial. Para isso, o calibre do sistema de entrega teria que ser no máximo de 8 F. Uma boa estratégia para diminuir o perfil dos sistemas de entrega seria implantar a prótese em módulos separados, ao invés de uma única unidade.

No dia 13 de março de 2013, a primeira ideia foi esboçada em papel por desenho feito a mão (figura 9). Nas semanas que se sucederam à primeira ideia básica, amadureceu-se o conceito, e em 27 de abril daquele ano outros desenhos foram esboçados finalizando o embrião da proposta.

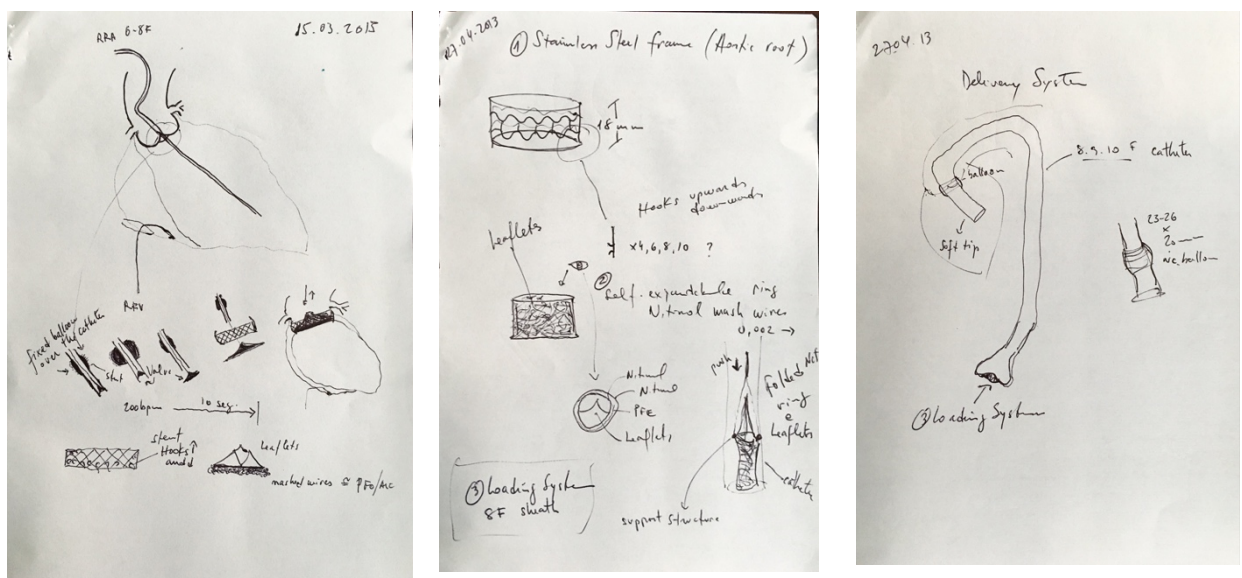


Figura 9. Esboços iniciais da ideia (2013).

4.2. O DESENVOLVIMENTO DO CONCEITO

Pelo conceito idealizado, a válvula foi dividida em duas partes para serem implantadas separadamente. A primeira parte corresponde à estrutura que sustenta a prótese no anel aórtico, e é composta por um stent metálico, de aço inoxidável, expansível por balão. Para reter o segundo módulo da válvula, a ser implantado por dentro do stent de sustentação, concebeu-se um sistema de engate composto por ganchos na face interna do stent.

O segundo módulo da prótese foi concebido como uma fina malha cilíndrica em nitinol, com 3 hastes em sua porção proximal (aórtica), com a finalidade de compressão e fixação a um dispositivo liberador, e uma saia em sua porção distal (ventricular), com a finalidade de minimizar regurgitação paravalvar. Dentro da malha de nitinol e suturados manualmente a ela, encontram-se os três folhetos da válvula, feitos em pericárdio.

Além da válvula em si, era preciso desenvolver um cateter que servisse como sistema de entrega e possibilitasse a realização do implante em tempo curto, evitando-se assim instabilidade hemodinâmica do paciente. A ideia do autor sempre foi desenvolver uma técnica de implante segura, porém intuitiva e rápida, que permitisse uma rápida curva de aprendizado do operador. Por isso, definiu-se que, apesar da prótese ser dividida em duas partes, o ideal seria que ela fosse implantada com apenas um cateter. Para tanto elaborou-se um cateter de entrega nunca descrito antes, que usa tanto a sua face externa como a sua luz interna para realizar o procedimento. O conceito do cateter tem assim, na face externa da sua extremidade distal, um balão expansível, sobre o qual está crimpado o stent não expandido (primeiro módulo), que será posicionado e implantado ao nível do anel valvar aórtico. A malha de nitinol com os folhetos em pericárdio, que compõem a parte interna (segundo módulo) da prótese, é implantada através da luz interna do cateter de entrega.

Após discussões e refinamentos do modelo conceitual, teve início uma troca de e-mails, que culminou no dia 12 de maio de 2013 com a primeira reunião com a equipe de engenharia na cidade de Cesarea, Israel. Estava formado o time criativo da

inovadora prótese aórtica modular, que nos 6 meses seguintes, através de inúmeros contatos via e-mail, telefone e teleconferências, chegaria ao "*design freeze*", estágio em que o desenho técnico e estudos de viabilidade em engenharia foram finalizados e congelados.

Todo o projeto descrito nesta dissertação foi realizado com recursos próprios do autor.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

5.1.1 A válvula: stent de suporte externo + stent interno valvado + sistema de fixação

Duas características principais nesta válvula permitiram reduzir o calibre de seu sistema de entrega. Primeiramente, a prótese é dividida em duas partes que são implantadas separadamente e em sequência: inicialmente o stent de suporte é implantado, seguido por uma malha de nitinol (stent valvado) na qual os folhetos em pericárdio estão suturados. A segunda característica singular deste dispositivo se refere ao stent de suporte, que, diferentemente de outras válvulas, não é acomodado dentro da luz do cateter de entrega e sim crimpado sobre um balão em sua face externa.

O stent de suporte de aço inoxidável (figura 10A) expansível por balão tem medidas de 14 a 18 mm em altura e de 23 a 29 mm em diâmetro. Seu desenho, formado por células expansíveis em formato de losango em toda a sua circunferência, confere a ele grande força radial. A face externa do stent é recoberta por poliéster, no intuito de reduzir o escape paravalvar após seu implante. Na face interna do stent foi desenhado um sistema de ancoragem delicado em forma de ganchos paralelos (de 4 a 6), para permitir a fixação e impedir a migração do stent valvado interno (figura 10A no detalhe).

O stent valvado (figura 10B) que se acopla por dentro do stent de suporte, é uma malha de nitinol, de fio único de 0,09 a 0,12 mm entrelaçado, com 20 (ou mais) vértices e células de 3 mm, compondo uma armação auto-expansível no formato de um cilindro oco. Na extremidade distal da malha de nitinol existe uma protusão lateral, 1 mm mais larga que o diâmetro do stent de suporte expandido. Esta protusão é coberta por Politetrafluoroetileno (PTFE) e foi concebida para impedir tanto o refluxo paravalvar (em conjunto com o revestimento do stent de suporte) como a embolização aórtica do stent valvado. Uma peça única de pericárdio bovino com 0,15 mm de

espessura é suturada manualmente na malha de nitinol com fio de poliéster 5.0, formando as três cúspides valvares. O projeto de engenharia prevê que na composição que utiliza folhetos de pericárdio com 0,15 mm e fios de nitinol com 0,12 mm de espessura, o stent valvado será compatível com um cateter de calibre 11F, característica atualmente sem similar no mercado (tabela 2). Pretende-se no entanto utilizar fios de nitinol de 0,09 mm, o que diminuiria ainda mais o perfil da prótese.

A fixação e a compressão do stent valvado é feita por um sistema que origina-se na borda proximal da malha de nitinol. Este sistema é formado por três hastes, cada qual com um terço de uma esfera na sua extremidade proximal (figura 10C no detalhe). Quando as hastes são agrupadas, o conjunto da válvula (malha de nitinol e folhetos) é comprimido, e as pontas unidas das hastes formam uma esfera perfeita, como peças agrupadas de um quebra-cabeças (figura 10 D). Esta esfera pode ser agarrada por um dispositivo como um biótomo, que permite a fixação do módulo.

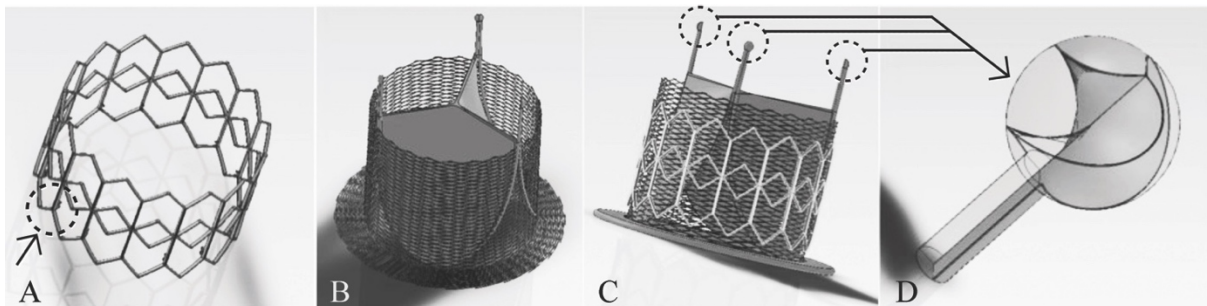


Figura 10 – A) Stent de suporte, sistema de engate no detalhe. B) Stent de nitinol com folhetos em pericárdio. C) Válvula completa e encaixada, partes da esfera no detalhe. D) Esfera montada, permite fixação do stent valvado de nitinol.

	BP 0.35mm	BP 0.25mm	PP 0.20mm	PP 0.15mm
0.30mm	22Fr	22Fr	18Fr	16Fr
0.21mm	18Fr	16Fr	16Fr	12Fr
0.12mm	16Fr	16Fr	12Fr	11Fr

Tabela 2. Previsão de calibre do stent valvado conforme a espessura do pericárdio (BP) e do fio de nitinol utilizados na sua manufatura.

5.1.2 O sistema de entrega

Este inédito sistema de entrega (figura 11) é o primeiro cateter desenhado para realizar o implante de uma prótese usando ambas as faces do cateter, tanto a face externa como a face luminal interna como descrito abaixo na técnica de implante. É um cateter coaxial reforçado por uma bainha de um copolímero de bloco de amida e Poliéter (PEBAX). Um balão não complacente de Polietileno Tereftalato (PET), sobre o qual o stent de suporte é crimpado, é integrado à ponta distal do cateter. O balão é insuflado através de tubulação de alta pressão que vai até a extremidade proximal do cateter.

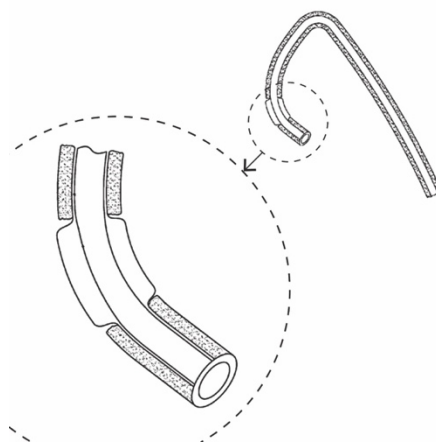


Figura 11 – Cateter de entrega. No detalhe magnificado o balão expansível em sua face externa na porção distal do cateter.

5.2 TÉCNICA DE IMPLANTE

Após o cruzamento da válvula nativa estenosada com um fio-guia rígido de acordo com a técnica usual de TAVI (figuras 12A e 13A), o cateter de entrega é avançado até a posição onde o stent de suporte será liberado (figura 13B), ao nível do ânulo aórtico. O fio-guia é retirado e o stent valvado de nitinol é avançado até a ponta do cateter através de sua luz a uma posição imediatamente proximal ao stent de suporte ainda não expandido. Sob estímulo de marcapasso acelerado de 180 a 200 batimentos por minuto, o stent de suporte é expandido e implantado (figura 12B e 13C) após insuflação do balão pela face externa do cateter. Imediatamente após a desinsuflação do balão, mantido o mesmo ritmo de marcapasso, o stent valvado de nitinol é avançado através da luz do cateter até a exteriorização e auto-expansão de sua protusão distal dentro do ventrículo esquerdo (figura 12C e 13E), enquanto o restante da estrutura permanece dentro da luz do cateter. O cateter é então tracionado em direção à aorta (figura 12D e 13F), com a válvula ainda comprimida em sua luz. Uma vez que a protrusão distal da malha interna encontra a extremidade ventricular do stent de suporte previamente implantado, ocorre automaticamente seu ancoramento e coaxialização. A partir deste ponto o cateter é tracionado ainda mais, até expor o restante da malha de nitinol com os folhetos, que se auto-expande e ancora nos ganchos da face interna do stent de suporte. Neste momento, apesar de ainda não liberada nem totalmente expandida, a válvula já está funcionando, o que permite que o marcapasso seja desligado e que sejam feitos ajustes finos no posicionamento da prótese. No último passo do implante, desconecta-se o dispositivo de fixação (biótopo) que retém as hastes e suas partes da esfera (figura 13F no detalhe), resultando na liberação da válvula e sua total expansão (figura 12E e 13G).

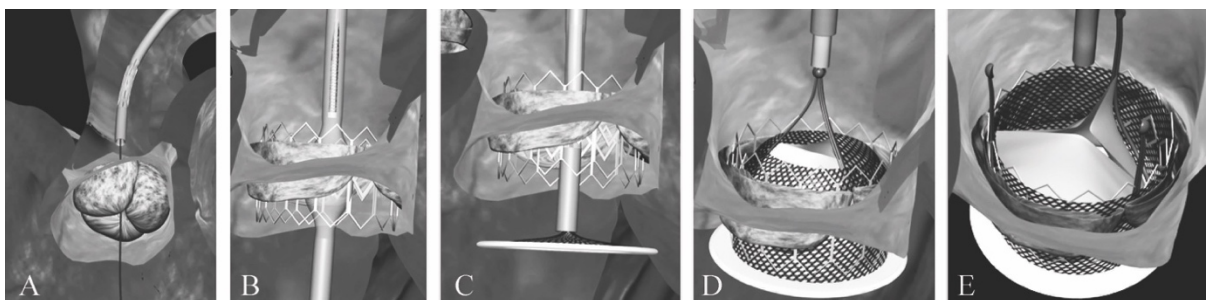


Figura 12 – Técnica de implante – fotos de animação.

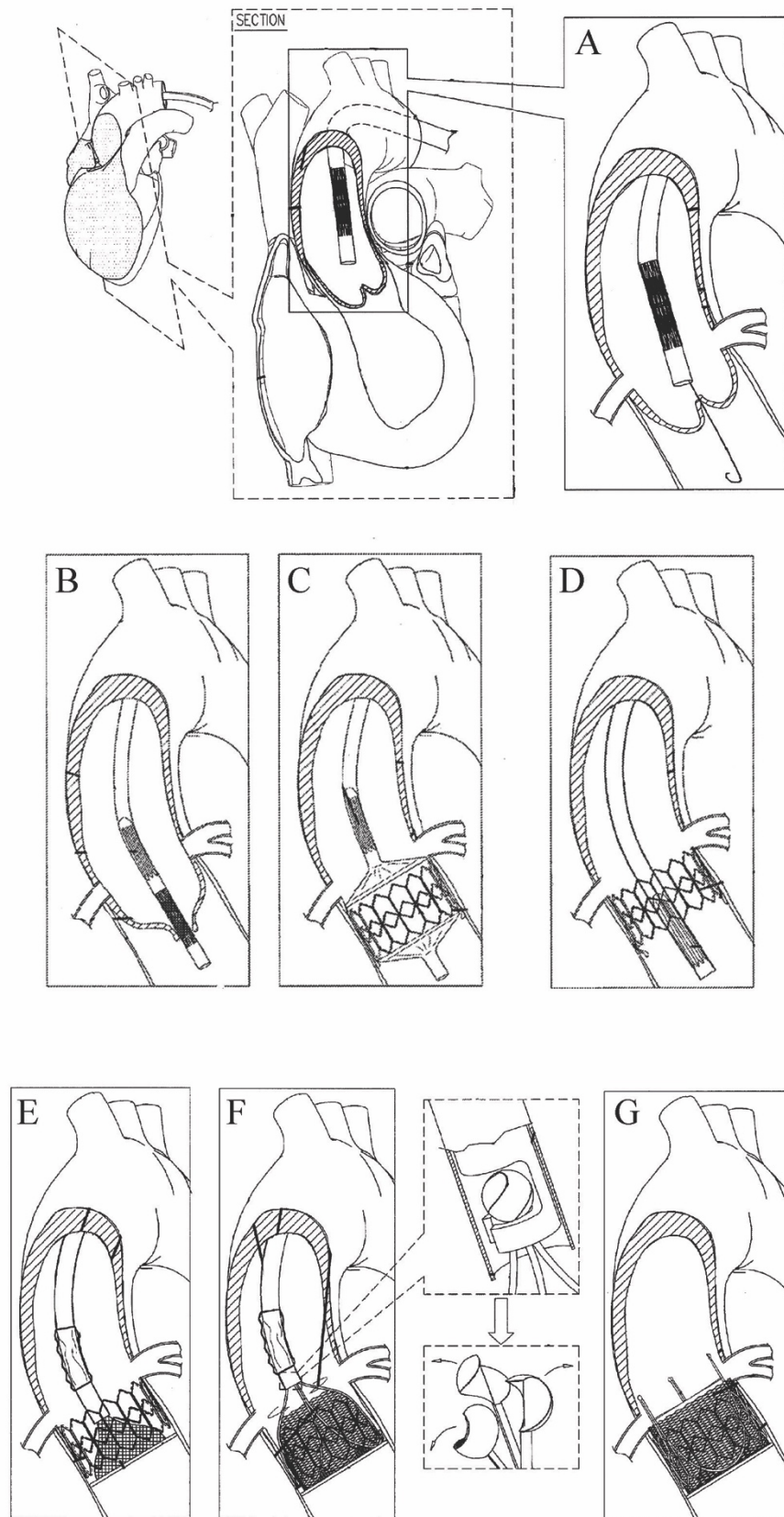


Figura 13 – Técnica de implante – desenhos esquemáticos da patente.

Com base em nossa experiência em TAVI com outros dispositivos valvulares expansíveis por balão e com procedimentos de fechamento de defeitos do septo interatrial, espera-se que o tempo total de implante deste dispositivo não deva ultrapassar 20 segundos. Este tempo de estimulação rápida de marcapasso é perfeitamente bem tolerado pela maioria dos pacientes, havendo recuperação imediata dos parâmetros hemodinâmicos de base imediatamente após a cessação do estímulo.

5.3. ESTABELECIMENTO DA PROPRIEDADE INTELECTUAL

O início do processo de patentes se dá através da pesquisa de ineditismo de uma ideia, produto, conceito ou processo. Tal pesquisa foi efetivada através de um escritório de patentes de Israel (Ben-Ami & Associates) que, após cerca de 60 dias de busca, entendeu em 02 de dezembro de 2013 que o conceito era inovador e passível de ser patenteado (figura 14).

Ben-Ami & Associates
Patent Attorneys

Founders and Managing Partners:
Paulna Ben-Ami, Patent Attorney
Isaachar Ben-Ami, Ph.D.

Patent Attorneys:
Aofu Avital, MSA
Gad Beneti, Eng., MBA
Mikael Schwarz, Ph.D.

Technical Advisors:
Igal Finarov, Ph.D.

Main Office:
8 Menachem Pleset St.,
Park HaMada,
Rahovot 76706, Israel

Postal Address:
P.O. Box 94,
Rahovot 76100, Israel

Heratya Branch:
32 Mevdi St.,
Heratya Pituah
Tel: +972-8-9501060

Heratya Branch:
Tel: +972-8-9501060
Fax: +972-8-9501062
mail@benami.com
www.benami.com

Of Counsel:
Yoram Zer, B.Sc., Adv.

CONFIDENTIAL

PRIVILEGED LEGAL OPINION

By e-mail only
Dr. Melnick Gilberto

December 2, 2013

Patentability Opinion:

In view of the search results discussed above, it is of our opinion that the invention of a prosthetic valve device for transcatheter aortic valve implantation seems **to be novel**, since although some of the above references describe systems having separated stents and valves to be assembled at the

Figura 14 – Laudo da pesquisa de ineditismo do conceito.

De posse da pesquisa de ineditismo, um escritório de patentes especializado em dispositivos médicos (Knobbe Martens Intellectual Property Law, Irvine, California) foi então contratado, em 15 de dezembro de 2013. O depósito da patente provisória foi realizado em 20/02/2014 (figura 15).

The image shows a 'FILING RECEIPT' from the United States Patent and Trademark Office (USPTO). At the top left is the USPTO seal and the text 'UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE'. To the right, it says 'UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE' and 'United States Patent and Trademark Office'. Below this is a table with fields: APPLICATION NUMBER (61/938,620), FILING DATE (02/20/2014), OFFICE UNIT (130), FILED BY (GMTAV/001PR), ATTY DOCKET NO. (GMTAV/001PR), INT. CLAIMS, and INT. CLAIMS. To the right of the table is 'CONFIRMATION NO. 1010' and 'FILING RECEIPT'. Below the table is the name and address of the attorney: '20995 KNOBBE MARTENS OLSON & BEAR LLP, 2040 MAIN STREET, FOURTEENTH FLOOR, IRVINE, CA 92614'. A barcode is present, and the date 'Date Mailed: 02/20/2014' is printed at the bottom right.

Figura 15 – Depósito da patente provisória.

Após o depósito da patente provisória com as linhas gerais do conceito, o processo de patente continuou com o refinamento da tradução de uma ideia desenhada para o real conceito escrito em forma de reivindicações (“claims”). Finalmente, em 07 de julho de 2015, recebemos a concessão da patente definitiva, sob o registro US9,072,604 B1 (Anexo), já publicada na mesma data pelo *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), o órgão governamental americano de patentes (figura 16).

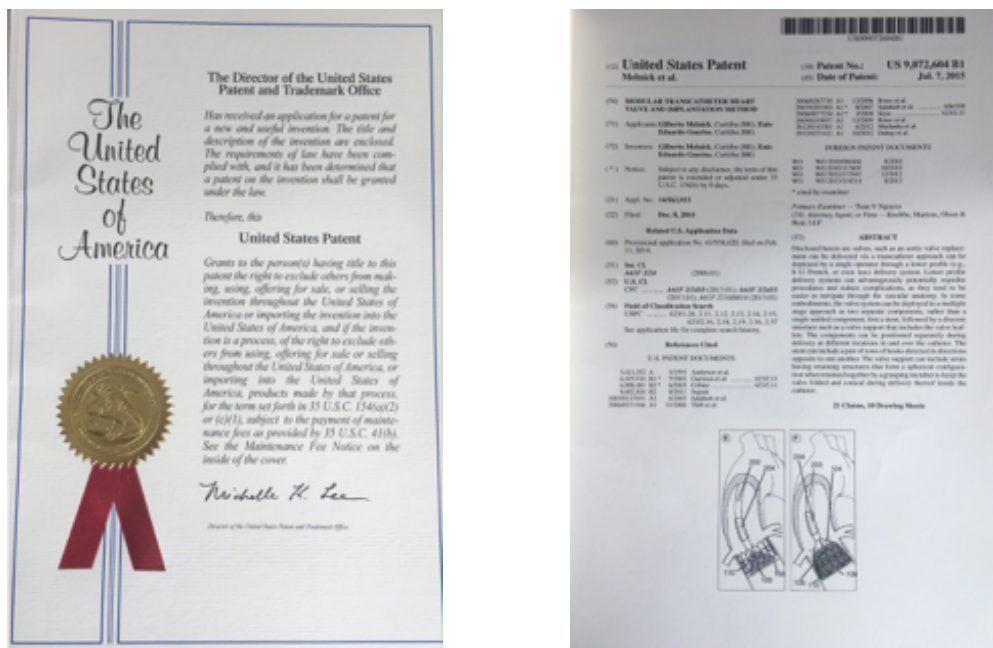


Figura 16 – Patente definitiva.

6 DISCUSSÃO

If you want to have good ideas you must have many ideas.

Linus Pauling

I find out what the world needs. Then, I go ahead and invent it.

Thomas Edison

6.1 INOVAÇÃO EM DISPOSITIVOS MÉDICOS

Todo processo de inovação começa por uma ideia, um conceito e a vontade de transformá-la em realidade. O caminho que conduz ao sucesso e ao insucesso de uma inovação é muito semelhante, pequenos detalhes fazem toda a diferença. Encontramos inúmeros percalços e frustrações nesta jornada, porém o aprendizado é constante e gratificante⁴⁴. Algumas distrações podem nos tirar o foco ao longo do caminho; ambição financeira e reconhecimento de colegas estariam inseridas neste contexto. Ideias soltas não têm importância, e sim sua implementação com a aceitação da comunidade científica de que ela traga benefícios aos pacientes. Persistência, em nossa opinião, é a principal característica de um inovador. Sem persistência a ciência não teria chegado aonde nos encontramos hoje, ideias desacreditadas não teriam êxito sem um inovador persistente.

Inovação na área médica tem como foco principal a vida de pacientes e, absolutamente nada além deles deve alterar o curso de um projeto inovador.

Relacionamos a seguir, sucintamente, os estágios que fazem parte de um processo de inovação em dispositivos médicos, um roteiro descrito por autores que estudam esta nova disciplina denominada Biodesign⁴⁵:

6.1.1 Identificação

a. Identificação de uma necessidade

Encontrar uma necessidade clínica a princípio pode parecer uma tarefa fácil porém quando nos defrontamos com a enormidade de procedimentos, técnicas e tecnologias, nos deparamos com uma realidade bastante complexa e profunda. Vamos desde o interior de uma ambulância até um centro cirúrgico e todo o entorno de problemas do mundo real dos pacientes e profissionais de saúde envolvidos.

b. Screening de uma necessidade

Após a identificação de uma necessidade clínica é preciso uma visita mais profunda à sua realidade e um estudo detalhado de suas especificações, partindo de sua anatomia, fisiologia, fisiopatologia, epidemiologia, necessidades de mercado, competidores e suas soluções. Apenas depois desta avaliação de filtragem aprofundada é que podemos decidir em investir capital intelectual e outros recursos a um projeto inovador.

6.1.2 Invenção

a. Geração de um conceito

Após identificada a necessidade clínica de um projeto inovador iniciamos o processo criativo, *brainstorming* e geração de conceitos. Existem três premissas que não devem ser esquecidas: fatos, ideias e soluções⁴⁵. Muito tempo deve ser reservado para cada uma destas etapas. Se pularmos de fatos para soluções sem vislumbrar todo o processo criativo gerador de ideias perdemos todo o caminho que nos leva a solucionar problemas e seguir adiante. Este é o momento de agregar profissionais com diferentes experiências e conhecimentos, montar times multidisciplinares e desafiar os conceitos do presente.

b. Seleção de um conceito

É impossível conceber vários conceitos ao mesmo tempo, portanto a escolha de um conceito bem direcionado se faz necessária nesta etapa e a partir da escolha surgirão novos *insights* e refinamentos do conceito ao longo

do projeto. Neste ponto iniciam-se os julgamentos necessários referentes à propriedade intelectual, regulação, reembolso, opções de modelos de negócios para que o projeto siga em frente. Protótipos mais grosseiros podem ser iniciados, versões tal qual ao modelo imaginado com custeio reduzido ajudam a aprender e direcionar aonde se quer chegar.

6.1.3 Implementação

a. Estratégia de desenvolvimento e planejamento

Cinco processos fazem parte desta etapa, a mais longa e trabalhosa do processo de inovação: 1) integração da propriedade intelectual com pesquisa, desenvolvimento e estratégia de ensaios clínicos; 2) estratégia regulatória incluindo processos de gestão e qualidade; 3) estratégia de reembolso; 4) estratégias de negócios - marketing, vendas e distribuição; 5) combinação de todas as estratégias anteriores para definir um modelo de negócio sustentável e competitivo.

b. Integração

Apesar desta ser a última etapa do processo de inovação, é de fato apenas o começo. O começo dos esforços para transformar um produto concebido em torno de uma necessidade clínica encontrada em um negócio. Encontrar modelos de negócios, iniciar *start-ups*, buscar por investidores e levantar fundos. A partir deste momento o empreendimento não pertence mais ao inventor. Nesta fase definem-se parcerias, sociedades, licenças, direito sobre vendas, *royalties* e o controle sobre o projeto.

6.2 OS CONCEITOS DE INOVAÇÃO APLICADOS A ESTE PROJETO

Dado o rápido crescimento da experiência com TAVI e seus animadores resultados a curto e longo prazo, as indicações para este procedimento continuam a expandir. Inicialmente restrito a pacientes inoperáveis ou de muito alto risco cirúrgico, as tendências mais recentes apontam que em um breve futuro todos os pacientes com estenose aórtica importante sintomática, por válvula nativa ou próteses biológicas, terão indicação de TAVI como primeira escolha.

A principal motivação do conceito desenvolvido neste trabalho foi a percepção de que a TAVI poderia ser feita com uma técnica mais intuitiva e de um modo ainda menos invasivo do que atualmente. Na mesma linha deste projeto, grandes esforços em pesquisa e desenvolvimento vêm sendo feitos para miniaturizar os dispositivos sem perder suas características de durabilidade, previsibilidade de implante além de outras características das válvulas de implante cirúrgico conhecidas há décadas.

A estratégia de dividir a válvula em duas partes já foi tentada por outros investigadores porém sem a técnica inovadora de implante proposta nesta dissertação, nem com um único cateter como sistema de entrega ou com características semelhantes à válvula aqui proposta. Importante frisar que nenhuma válvula já descrita chegou ao perfil do cateter de entrega de 11 F. A redução do perfil do cateter de entrega sem comprometer as características funcionais da prótese poderá ter impacto significativo nas complicações vasculares e consequente na mortalidade ligada ao procedimento de TAVI. Além disso, as indicações do procedimento poderão expandir-se para aqueles pacientes com doença arterial periférica avançada.

Este manuscrito descreve o estágio final do desenvolvimento teórico desta nova prótese valvular e sua técnica de implante por TAVI, seguindo os passos dos processos de inovação para dispositivos médicos. Este projeto seguirá com testes laboratoriais mais específicos, no intuito de se refinar o conceito e identificar e corrigir falhas. Testes em animais poderão ser realizados até o fim do ano de 2016.

6.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Regardless of how you approach it, the journey should be fun. That's not to say that many lessons won't be learned the hard way, but the optimism and, indeed, idealism of the innovator can profoundly catalyze transformation in health care⁴⁴.

Ideias inovadoras ocorrem a pessoas que realizam atividades cognitivas ou manuais de forma contínua e repetitiva em suas vidas. A vontade de explorar o novo

e buscar por melhorias naquilo que já existe é o que move um indivíduo com mentalidade inovadora. Algumas pessoas têm mais talento para inovação que outras, da mesma forma que conhecemos a diferença de talentos para atividade física entre indivíduos. O processo inovador depende de muito mais que apenas uma ideia. Além de uma cultura e um ambiente propícios à inovação, é preciso profissionais idealistas, otimistas e sobretudo persistentes. Na proposta de Tina Seelig⁴⁷ (figura 17), o motor para inovação está representado no indivíduo com atitude, imaginação e conhecimento inserido em um ambiente propício em cultura inovadora e recursos.

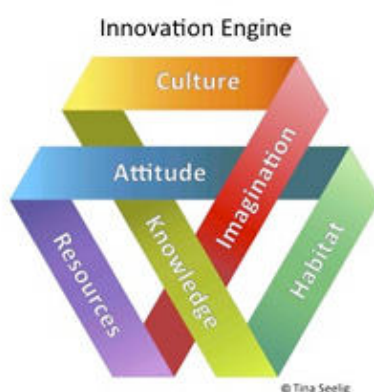


Figura 17 – “O motor para a inovação”, segundo Tina Seelig.

Em uma jornada inovadora, vários caminhos levam à decepção, frustração e desesperança. O empreendedor em inovação tem como característica persistir em seus projetos, receber críticas de forma positiva e sempre avançar. Muitas vezes avançar significa voltar atrás e refazer algo de forma que nos pareça melhor. Ter a liberdade para falhar é a estrada que conduz ao sucesso inovador.

Apesar de os humanos terem usado ferramentas e tecnologias desde as mais precoces fases evolutivas de sua existência, vivemos em uma era em que a inovação atravessa um período extremamente rico e de rápidas mudanças. Economias crescem e nações prosperam ao se aumentar meios produtivos ou, de forma mais inteligente, criar novas formas de produção. O Brasil ainda não despertou para políticas públicas e privadas de inovação realmente efetivas, com capacidade de transformar e nos impulsionar a um outro patamar de sociedade.

7 CONCLUSÕES

Ao fim do processo criativo, de pesquisa e desenvolvimento de engenharia além da proteção da propriedade intelectual, este trabalho conclui que:

1. Foi possível aplicar a experiência em procedimentos de TAVI e em outros procedimentos em cardiopatias estruturais à invenção de um dispositivo valvular aórtico para implante percutâneo inédito na literatura, e de uma nova técnica de implante relacionada a ele.
2. Com a participação de uma equipe multidisciplinar foi possível desenvolver um projeto de engenharia que torna viável a produção de protótipos da nova prótese valvular.
3. Seguindo os passos de inovação aplicados a projetos de dispositivos médicos, foi possível desenvolver um projeto inédito merecedor de registro de patente definitiva no mercado mais competitivo do mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSEN, HR.; KNUDSEN LL.; HASENKAM JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. **Eur Heart J** 1992; 13:704-8.
2. CRIBIER A; ELTCHANINOFF H; BASH A; BORENSTEIN N. *et al.* Percutaneous Transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. **Circulation** 2002; 106(24):3006-3008.
3. IUNG B.; BARON G.; TORNOS P. *et al.* Valvular heart disease in the community: a European experience. **Curr Probl Cardiol** 2007; 32:609-661.
4. NKOMO VT.; GARDIN JM.; SKELTON TN. *et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. **The Lancet** 2006; 368:1005-1011.
5. FUSTER V.; WALSH RA.; HARRINGTON RA. "Hurst's The Heart". The McGraw-Hill Companies, 13^a Edição, 2012.
6. BOSSÉ Y.; MATHIEU P.; PIBAROT P. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. **J Am Coll Cardiol** 2008; 51(14):1327-1336.
7. PROBST V.; LE SCOUARNEC S.; LEGENDRE A. *et al.* Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. **Circulation** 2006; 113:856-860.
8. STEWART BF.; SISCOVICK D.; LIND BK. *et al.* Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. **J Am Coll Cardiol** 1997; 29:630-634.
9. BAUMGARTNER H.; HUNG J.; BERMEIO J. *et al.* Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE Recommendations for clinical practice. **J Am Soc Echocardiogr** 2009; 22(1):1-23.
10. JULIUS BK.; SPILLMANN M.; VASSALLI G. *et al.* Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. **Circulation** 1997; 95(4):892-898.
11. DOUGLAS PS.; OTTO CM.; MICKEL MC. *et al.* Gender differences in left ventricle geometry and function in patients undergoing balloon dilatation of the aortic valve for isolated aortic stenosis. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. **Br Heart J** 1995;73(6):548-554.
12. FAGGIANO P.; ANTONINI-CANTERIN F.; RIBICHINI F. *et al.* Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. **Am J Cardiol** 2000; 85:204-208.

13. VICENTELLI A.; SUSEN S.; LE TOURNEAU T, *et al.* Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. **N Engl J Med** 2003;349(4):343-349.
14. KADEM L.; DUMESNIL JG.; RIEU R. *et al.* Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. **Heart** 2005; 91(3):354-361.
15. COSMI JE.; KORT S.; TUNICK PA. *et al.* The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. **Arch Intern Med** 2002; 162(20): 2345-2347.
16. OTTO CM.; PEARLMAN AS.; GARDNER CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. **J Am Coll Cardiol** 1989; 13:545-550.
17. HORSTKOTTE D.; LOOGNE F. The natural history of aortic valve stenosis. **Eur Heart J** 1988;9:(suppl E):57-64.
18. EDWARDS FH.; PETERSON ED.; COOMBS LP. *et al.* Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. **J Am Coll Cardiol** 2001; 37(3):885-892.
19. KVIDAL P.; BERGSTROM R.; HORTE LB. *et al.* Observed and relative survival after aortic valve replacement. **J Am Coll Cardiol** 2000; 35(3):747-756.
20. OTTO CM.; BURWASH IG.; LEGGET ME. *et al.* Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. **Circulation** 1997; 95(9):2262-2270.
21. CLAVEL MA.; FUCHS C.; BURWASH IG. *et al.* Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. **Circulation** 2008; 118(14 suppl):S234-S242.
22. VAHANIAN A.; BAUMGARTNER H.; BAX J. *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J** 2007; 28(2):230-268.
23. TARASOUTCHI F.; MONTERA MW.; GRINBERG M.; BARBOSA MR.; PINEIRO DJ.; SÁNCHEZ CRM.; BARBOSA MM.; BARBOSA GV. *et al.* Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC 2011. **Arq Bras Cardiol** 2011;97(5 supl. 1): 1-67.
24. ROQUES F.; NASHEF SA.; MICHEL P. *et al.* Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. **Eur J Cardiothorac Surg** 1999; 15(6):816-823.
25. O'BRIEN SM.; SHAHIAN DM.; FILARDO G. *et al.* The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2–isolated valve surgery. **Ann Thorac Surg** 2009; 88(suppl 1):S23-S42.
26. CRIBIER A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey. **Arch Cardiovasc Dis** 2012; 105(3):146-52.

27. DAVIES H. Catheter-mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency. **The Lancet** 1965; 285:250.
28. MOULOPOULOS SD.; ANTHOPOULOS SD.; STAMATELOPOULOS S. *et al.* Catheter-mounted aortic valves. **Ann Thorac Surg** 1971; 11:423-30.
29. PHILLIPS SJ.; CIBORSKI M.; FREED PS. *et al.* A temporary catheter-tip aortic valve: hemodynamic effects on experimental acute aortic insufficiency. **Ann Thorac Surg** 1976; 21:134-7.
30. ANDERSEN HR.; KNUDSEN LL.; HASENKA JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. **Eur Heart J** 1992; 13:704-8.
31. ELTCHANINOFF H.; TRON C.; BAUER F. *et al.* Aortic bioprosthesis implanted percutaneously: three year follow up. **Arch Mal Coeur Vaiss** 2007 Nov;100(11):901, 904-8.
32. CRIBIER A.; ELTCHANINOFF H.; TRON C. *et al.* Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. **J Am Coll Cardiol** 2006 Mar 21;47(6):1214-23.
33. WEBB JG.; CHANDAVIMOL M.; THOMPSON CR. *et al.* Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. **Circulation** 2006; 113:842–50.
34. LEON MB.; SMITH CR.; MACK MJ. *et al.* Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. **N Engl J Med** 2010; 363:1597-1607.
35. SMITH CR.; LEON MB.; MACK MJ. *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. **N Engl J Med** 2011; 364:2187-98.
36. MACK MJ.; LEON MB.; SMITH CR. *et al.* 5-year outcomes after transcatheter aortic valve replacement or surgical valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. **The Lancet** 2015; 385(9986):2477-84.
37. SVENSSON LG.; TUZCU M.; KAPADIA S. *et al.* A comprehensive review of the PARTNER trial. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2013; 145(3 Suppl):S11-6.
38. ADAMS DH.; POPMA JJ.; REARDON MJ. *et al.* Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. **N Engl J Med** 2014; 370:1790-1798.
39. TARAMASSO M.; POZZOLI A.; LATIB A. *et al.* New devices for TAVI: technologies and initial clinical experiences. **Nat Rev Cardiology** 2014; 11:157–67.

40. LEON MB.; SMITH CR.; MACK MJ. *et al.* Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. **N Engl J Med** 2016; 374:1609-1620.
41. HAYASHIDA K.; LEFEVRE T.; CHEVALIER B. *et al.* Transfemoral aortic valve implantation: new criteria to predict vascular complications. **J Am Coll Cardiol Intv** 2011; 4(8):851-8.
42. GÉNÉREUX P.; WEBB JG.; SVENSSON LG. *et al.* Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement. Insights from the PARTNER Trial. **J Am Coll Cardiol** 2012; 60:1043-52.
43. VAN MIEGUEM N.; TCHETCHE D.; CHIEFFO A. *et al.* Incidence, predictors, and implications of access site complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation. **Am J Cardiol** 2012;110:1361-7.
44. "From the Innovator's Workbench" from Stanford's Program in Biodesign, speakers series. <http://biodesign.stanford.edu/bdn/networking/pastinnovators.jsp>
45. ZANIES S.; MAKOWER J.; YOCK P. "Biodesign: The Process of Innovating Medical Technologies". Cambridge University Press, 1^a Edição, 2010.
46. OSBORN AF. "Applied Imagination: The Principles and Procedures of Creative Thinking". C. Scribner's sons, 1953.
47. SEELING T. "inGenius: A Crash Course on Creativity". Harper Collins, 2012.

ANEXO



US009072604B1

(12) **United States Patent**
Melnick et al.

(10) **Patent No.:** **US 9,072,604 B1**
(45) **Date of Patent:** **Jul. 7, 2015**

(54) **MODULAR TRANSCATHETER HEART VALVE AND IMPLANTATION METHOD**

(71) Applicants: **Gilberto Melnick**, Curitiba (BR); **Enio Eduardo Guerios**, Curitiba (BR)

(72) Inventors: **Gilberto Melnick**, Curitiba (BR); **Enio Eduardo Guerios**, Curitiba (BR)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **14/563,933**

(22) Filed: **Dec. 8, 2014**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 61/938,620, filed on Feb. 11, 2014.

(51) **Int. Cl.**
A61F 2/24 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**
CPC **A61F 2/2418** (2013.01); **A61F 2/2433** (2013.01); **A61F 2210/0014** (2013.01)

(58) **Field of Classification Search**
USPC 623/1.26, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15, 623/2.16, 2.18, 2.19, 2.36, 2.37
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,411,552	A	5/1995	Andersen et al.	
6,425,916	B1 *	7/2002	Garrison et al.	623/2.11
6,908,481	B2 *	6/2005	Cribier	623/2.11
8,002,826	B2	8/2011	Seguin	
2005/0137691	A1	6/2005	Salahieh et al.	
2006/0271166	A1	11/2006	Thill et al.	

2006/0287719	A1	12/2006	Rowe et al.	
2007/0203503	A1 *	8/2007	Salahieh et al.	606/108
2008/0077234	A1 *	3/2008	Styrz	623/2.11
2009/0319037	A1	12/2009	Rowe et al.	
2012/0143301	A1	6/2012	Maslanka et al.	
2012/0271411	A1	10/2012	Duhay et al.	

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO	WO 2010/086460	8/2010
WO	WO 2010/117609	10/2010
WO	WO 2012/177942	12/2012
WO	WO 2013/114214	8/2013

* cited by examiner

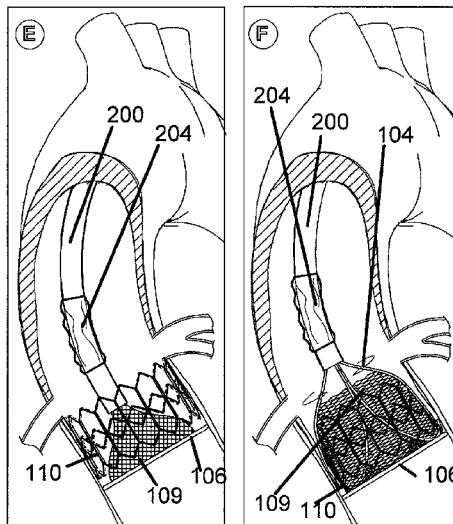
Primary Examiner — Tuan V Nguyen

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Knobbe, Martens, Olson & Bear, LLP

(57) **ABSTRACT**

Disclosed herein are valves, such as an aortic valve replacement can be delivered via a transcatheter approach can be deployed by a single operator through a lower profile (e.g., 8-12 French, or even less) delivery system. Lower profile delivery systems can advantageously potentially expedite procedures and reduce complications, as they tend to be easier to navigate through the vascular anatomy. In some embodiments, the valve system can be deployed in a multiple stage approach as two separate components, rather than a single unified component; first a stent, followed by a discrete structure such as a valve support that includes the valve leaflets. The components can be positioned separately during delivery at different locations in and over the catheter. The stent can include a pair of rows of hooks directed in directions opposite to one another. The valve support can include struts having retaining structures that form a spherical configuration when retained together by a grasping member to keep the valve folded and conical during delivery thereof inside the catheter.

21 Claims, 10 Drawing Sheets



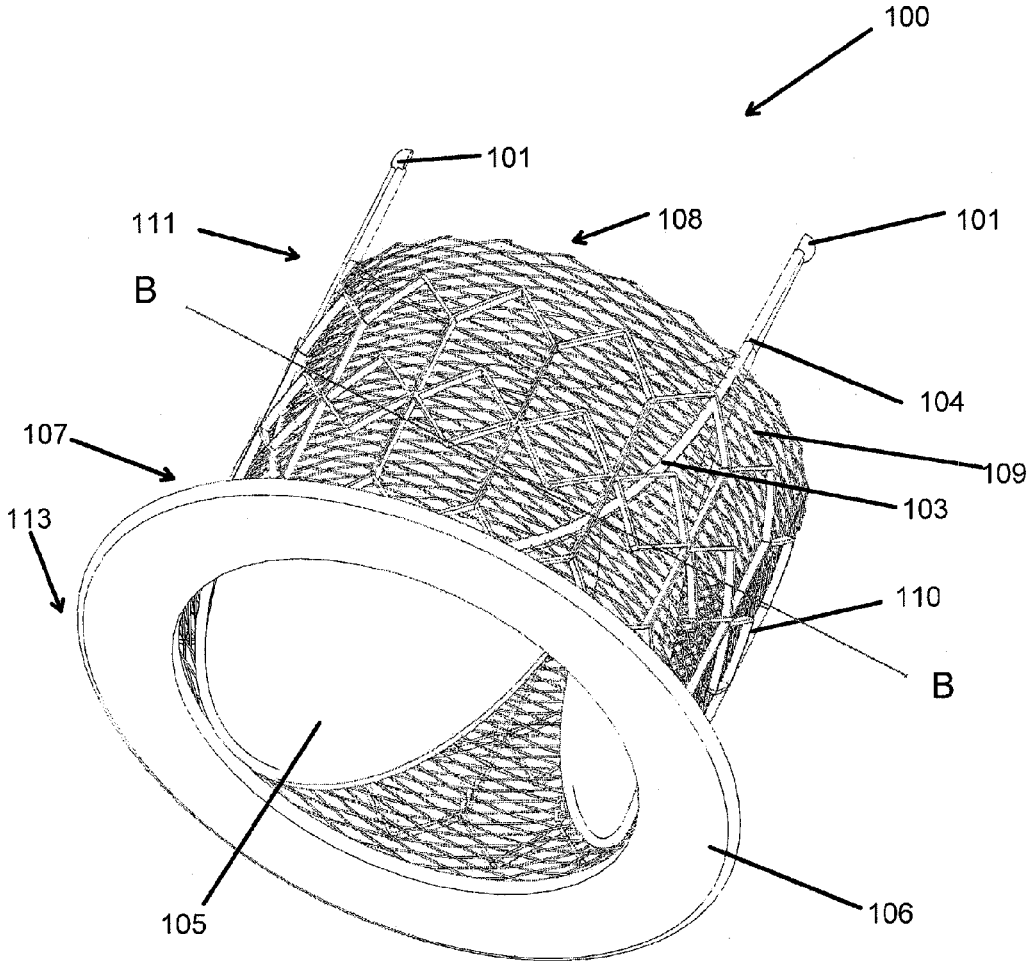


FIG. 1A

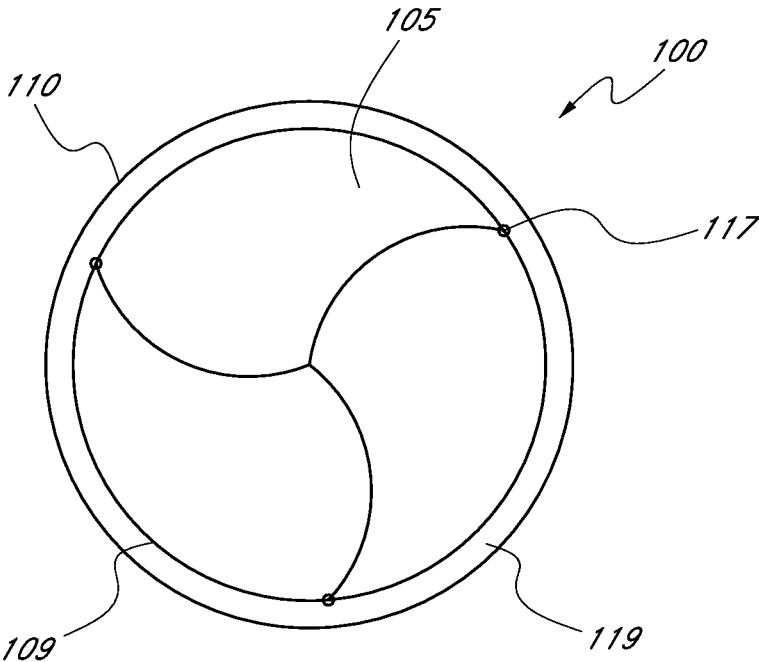


FIG. 1B

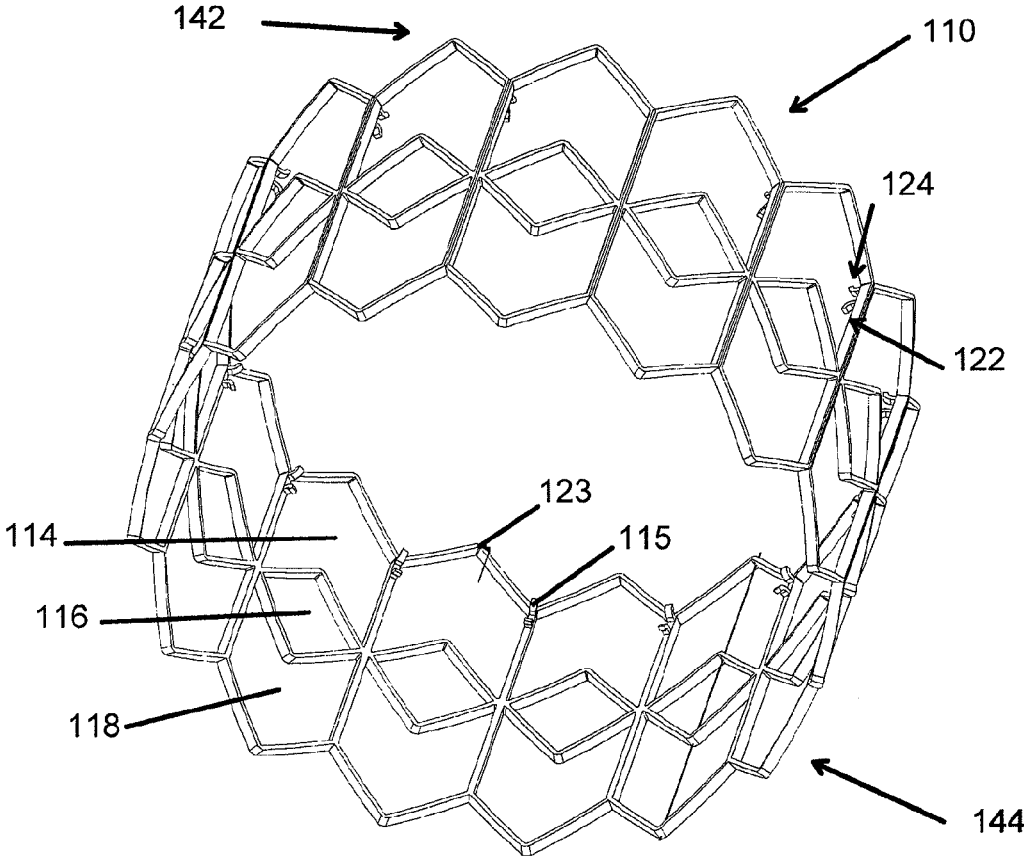


FIG. 2

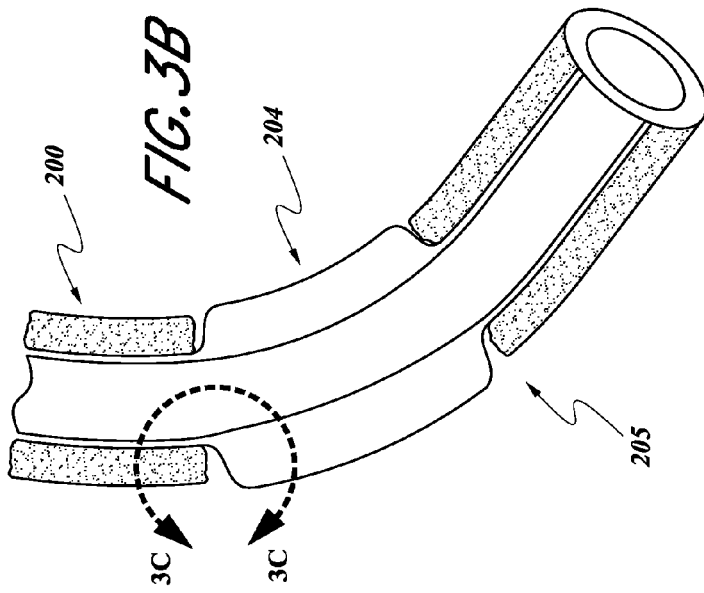


FIG. 3B

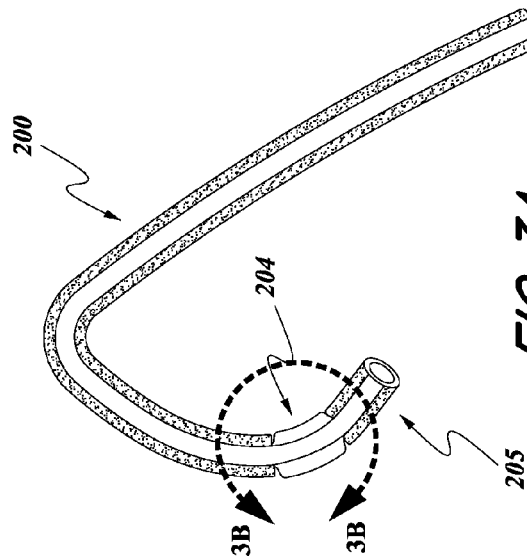


FIG. 3A

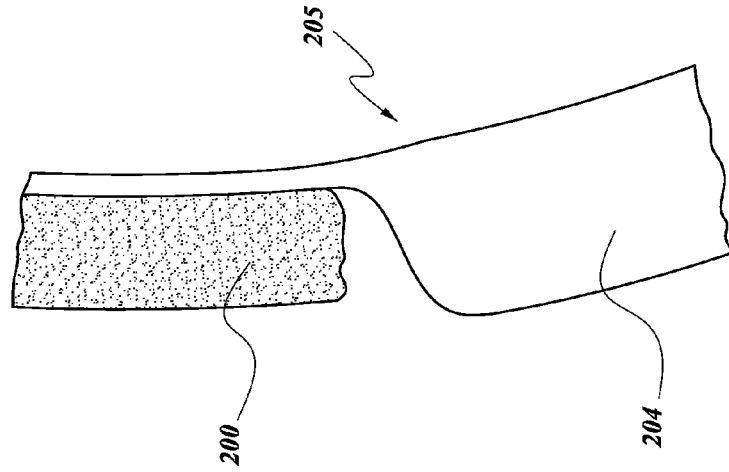
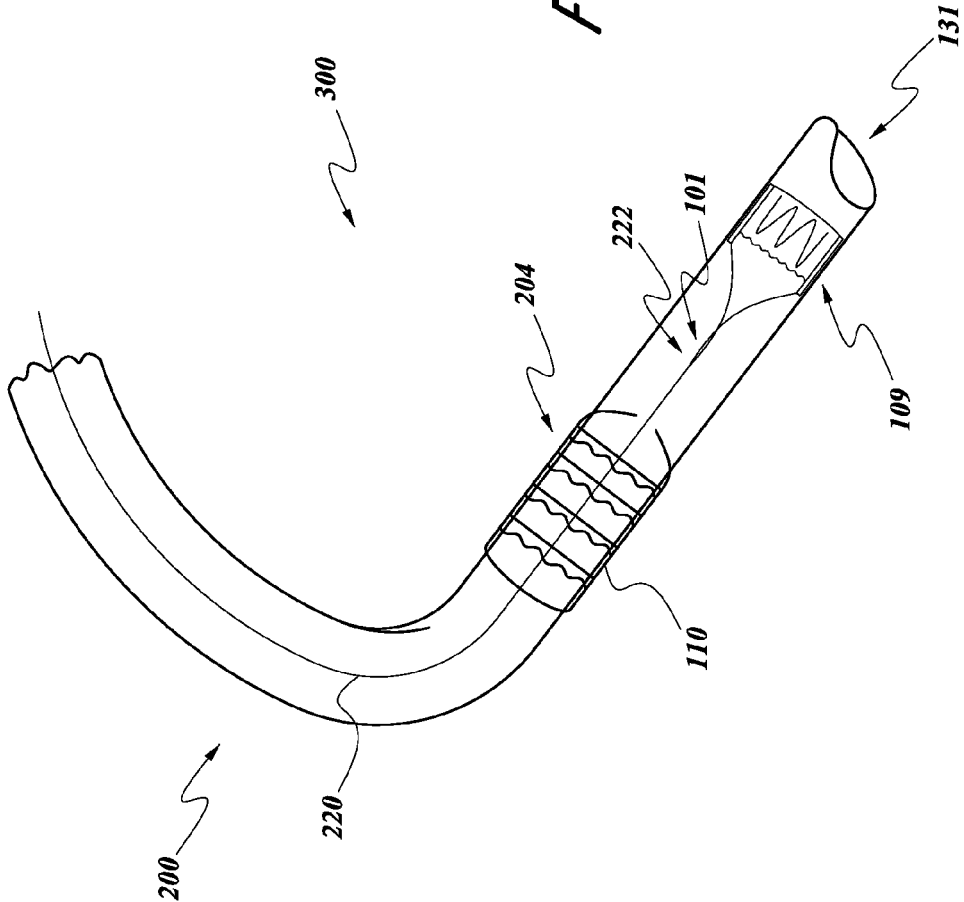
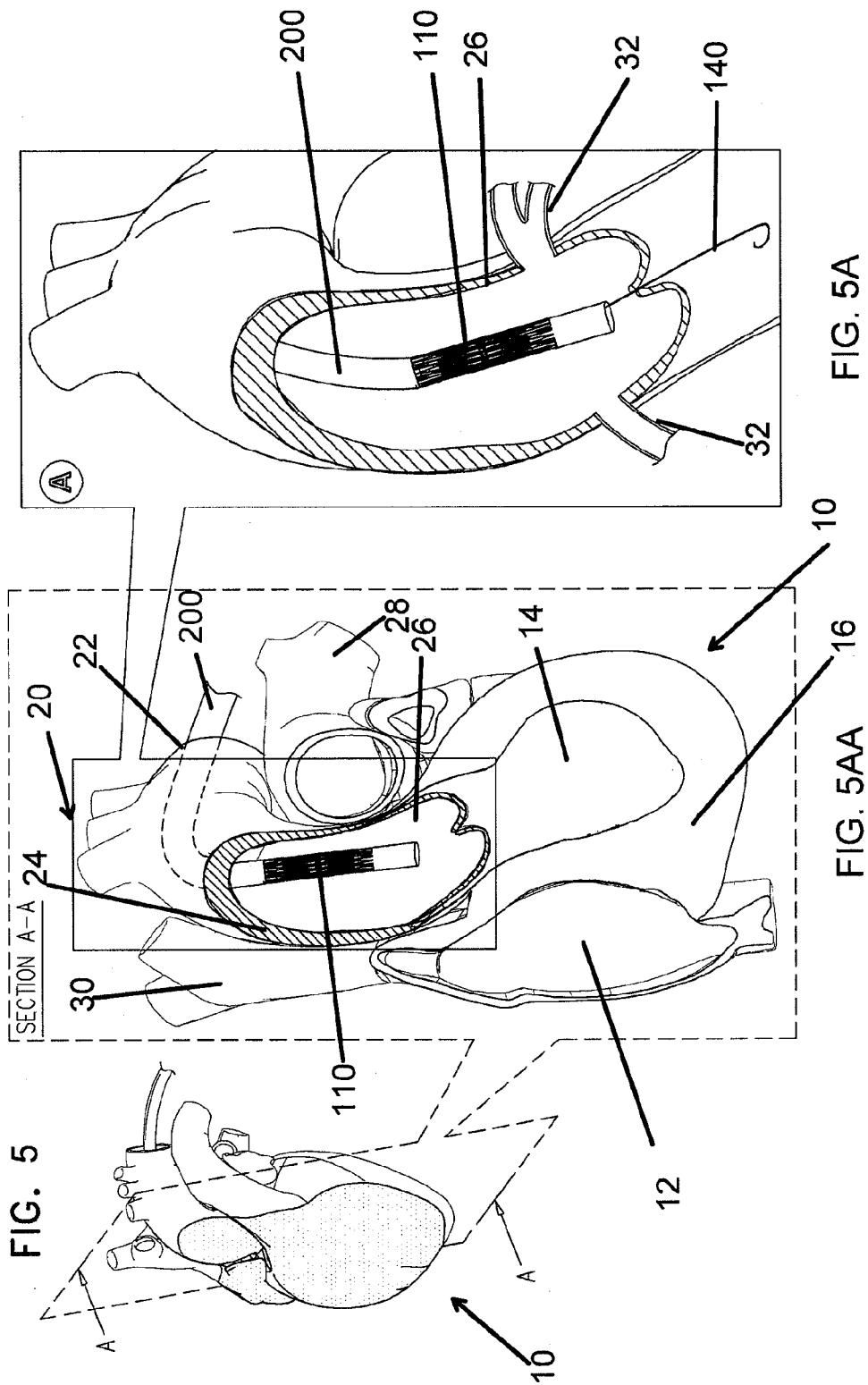


FIG. 3C

FIG. 4





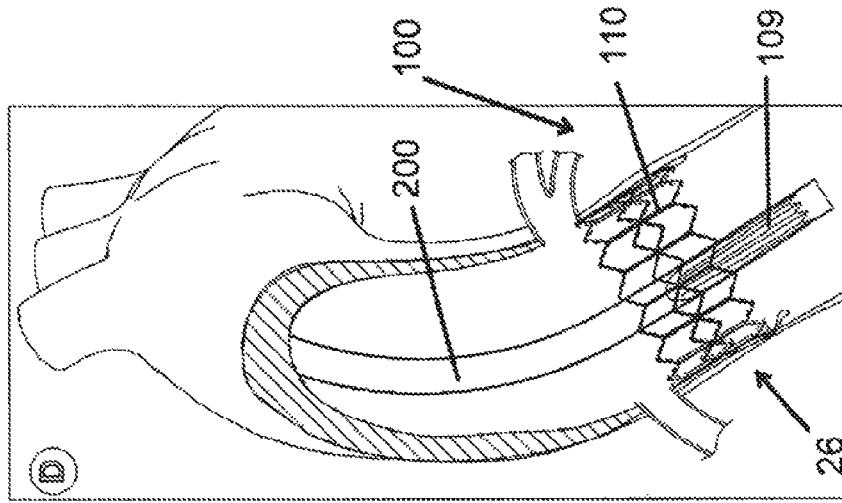


FIG. 5D

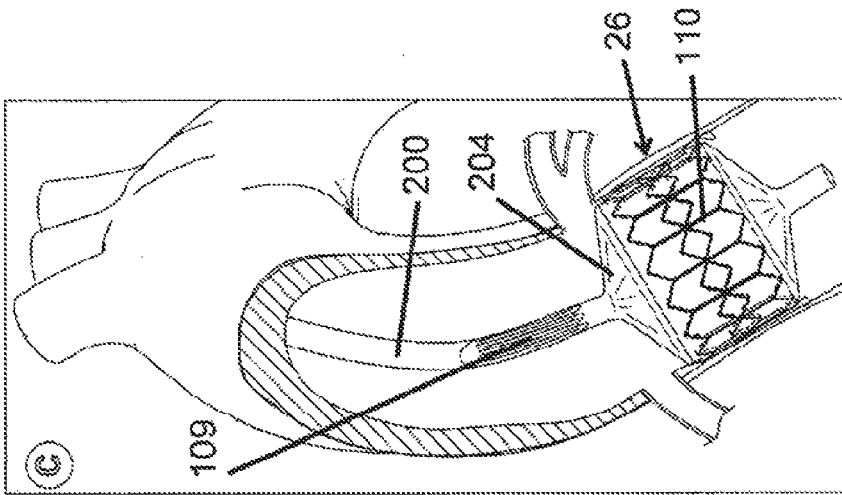


FIG. 5C

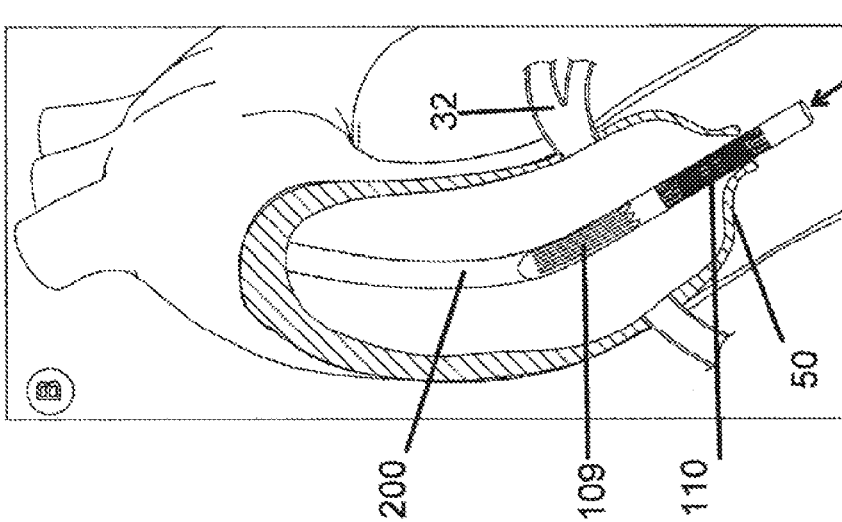


FIG. 5B

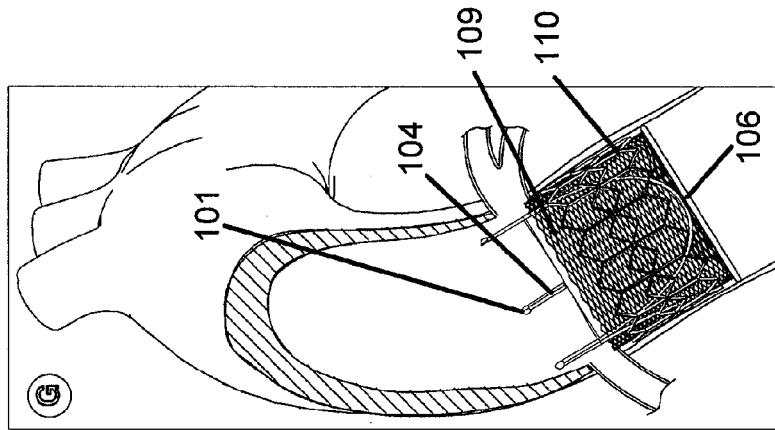


FIG. 5G

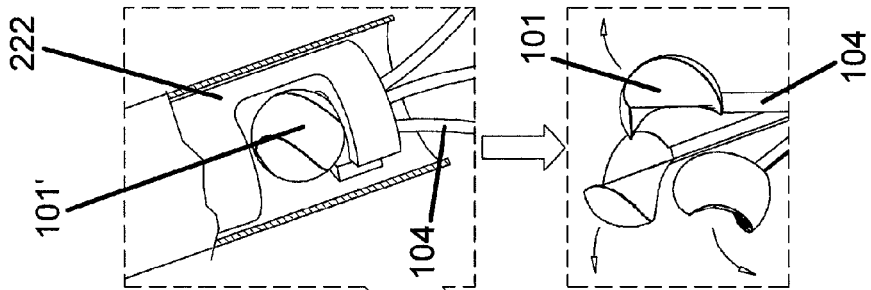


FIG. 5FF

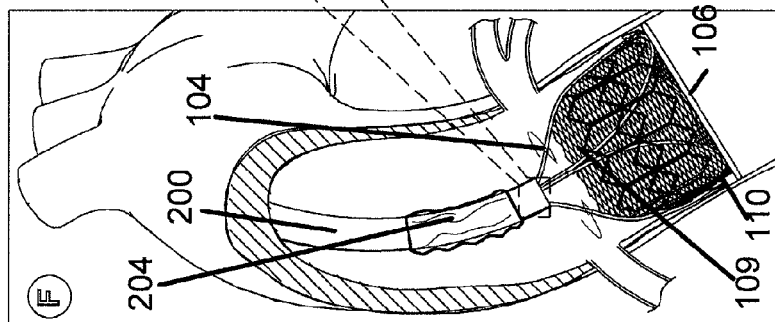


FIG. 5F

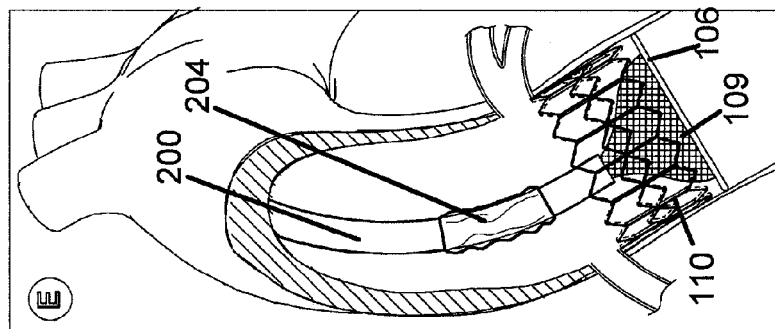


FIG. 5E

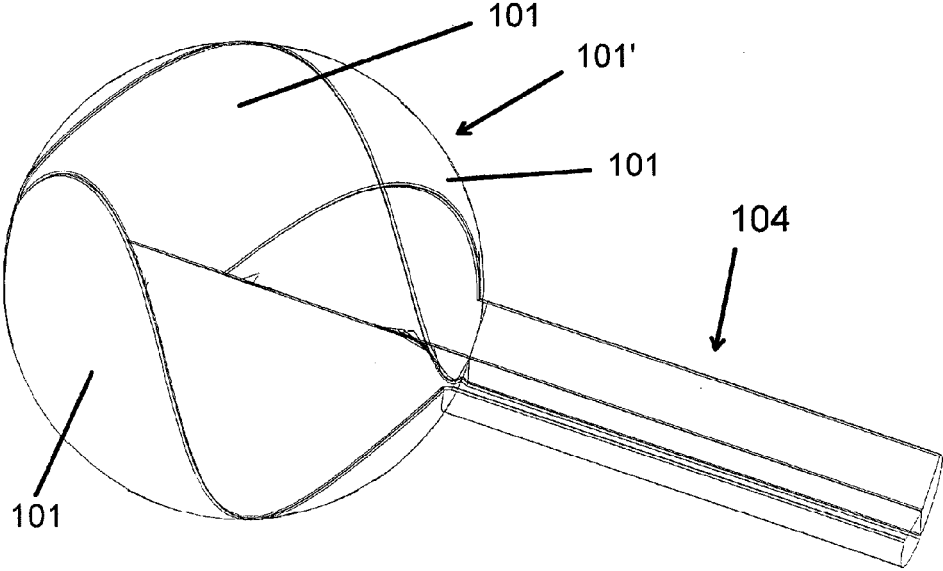


FIG. 6

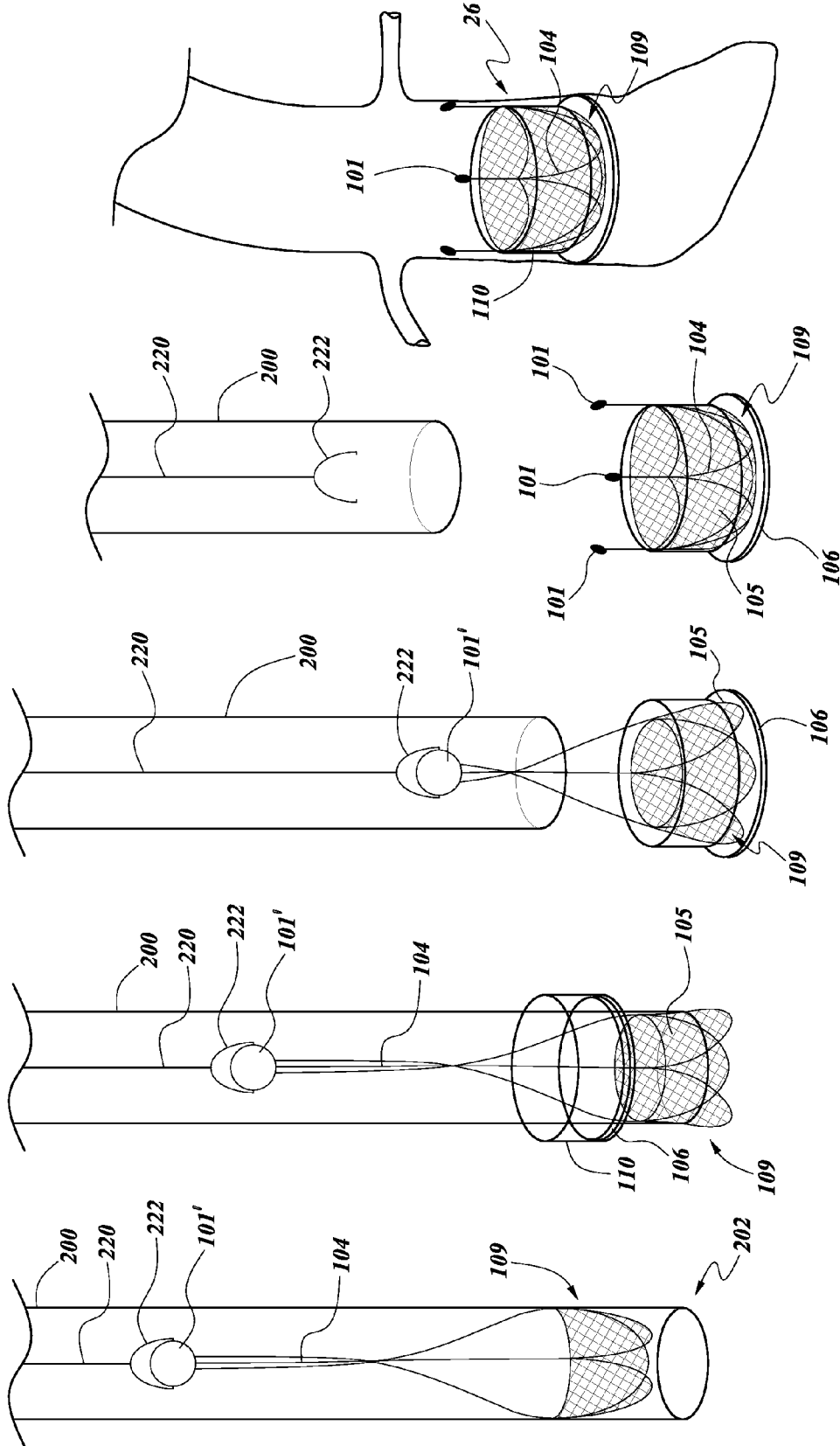


FIG. 6E

FIG. 6D

FIG. 6C

FIG. 6B

FIG. 6A

1

MODULAR TRANSCATHETER HEART VALVE AND IMPLANTATION METHOD

REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit under 35 U.S.C. §119 (e) as a nonprovisional of U.S. Pat. App. No. 61/938,620 filed on Feb. 11, 2014, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

BACKGROUND

The invention relates to, in some aspects, heart valves and methods of using the same.

SUMMARY

In some embodiments, disclosed herein is a heart valve replacement system. The system can include a delivery catheter having a proximal end, a central lumen, and a distal end. The system can also include a scaffold stent configured to fit over a portion of the delivery catheter proximate the distal end of the delivery catheter. The scaffold stent can have a reduced delivery configuration and an expanded configuration. The system can also include a valve support comprising a frame and a plurality of leaflets attached to the frame. The frame can include a plurality of struts, such as 2, 3, or more struts extending axially from the frame. Each strut can have a retaining structure at its downstream end. The valve support can have a reduced delivery configuration where the valve support can be housed within the central lumen of the delivery catheter. The valve support can be configured to be delivered independent of the scaffold stent. The system can also include a grasping member, such as a biopptome or snare for example, configured to operably attach to the retaining structures of the struts to compress the valve leaflets. The system can also include an expandable member, e.g., a balloon, proximate the distal end of the delivery catheter, the expandable member configured to expand the scaffold stent. The scaffold stent can also be self-expandable, and a retractable sheath or other retaining mechanism can be configured to maintain the scaffold stent in a reduced configuration during delivery. The retaining structures of the struts can be releasably attached to the grasping member, and the retaining structures can couple together to form a sphere-like shape. The delivery catheter can have a size of less than or equal to 12 French, such as between 8 French and 12 French. The frame of the valve support can be made of a shape memory mesh material. The valve skirt can be attached to an inner or outer surface of the scaffold stent, and can be made of, for example, a fabric material. The frame of the valve support can include a generally cylindrical portion, and a flap portion on an upstream end of the frame configured to rest against an upstream end of the scaffold stent. The flap portion can be configured to minimize or prevent paravalvular regurgitation. The system can be configured to replace a native aortic, mitral, tricuspid, or pulmonary valve.

Also disclosed herein is a transluminal method of delivering a heart valve replacement, such as an aortic valve replacement. The method can include one or more of the steps of providing a delivery catheter carrying a scaffold stent over a distal portion of the delivery catheter, the scaffold stent having an upstream end and a downstream end, the delivery catheter also comprising a valve support having a frame, a plurality of valve leaflets, and a distal flap portion, the valve support carrying a prosthetic aortic valve releasably connected to a delivery cable, the valve support not connected to

2

the scaffold stent. The method can also include positioning the distal end of the delivery catheter in the left ventricle, to position the scaffold stent at the level of the native aortic valve annulus. The method can further include expanding the scaffold stent within the native aortic valve annulus; partially moving the valve support out of the delivery catheter, thereby expanding, the distal flap portion; retracting the valve support such that the distal flap contacts the upstream end of the scaffold stent; disconnecting the valve from the delivery cable; and withdrawing the delivery catheter and the delivery cable. Disconnecting the valve from the delivery cable can include releasing a grasping member, e.g., a biopptome or snare for example, connected to retaining structures on proximal ends of struts extending from the valve support, whereby release of the biopptome causes the valve leaflets to completely unfold. The method can also include securing the valve support to the scaffold stent. Securing the valve support to the scaffold stent can include connecting the frame of the valve support to hooks on a radial inwardly-facing surface of the scaffold stent. Expanding the scaffold stent within the native aortic valve annulus can include balloon-expanding the scaffold stent, or allowing the scaffold stent to self-expand.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1A illustrates a perspective view of a fully expanded stent-valve system, according to some embodiments of the invention.

FIG. 1B is a schematic cross-sectional view of the valve through line B-B of FIG. 1A.

FIG. 2 illustrates an embodiment of a scaffold stent, as part of a valve replacement system.

FIG. 3A schematically illustrates a delivery catheter with an expandable member, such as a balloon on its distal end, configured to radially expand the scaffold stent, according to some embodiments of the invention.

FIG. 3B illustrates a close-up view of the distal end of the delivery catheter of FIG. 3A, showing a balloon.

FIG. 3C schematically illustrates an extrusion detail of the distal end of the delivery catheter shown in FIGS. 3A-3B.

FIG. 4 schematically illustrates a delivery system including delivery catheter, scaffolding stent, and transcatheter heart valve.

FIGS. 5 and 5A-5G illustrate a system and multiple-stage method for delivering a transcatheter heart valve, according to some embodiments of the invention.

FIG. 6 illustrates a plurality of retaining structures forming ends of strut members of a valve support, coupled together to form a sphere-like shape, according to some embodiments of the invention.

FIGS. 6A-6E illustrate in more detail the delivery sequence for the valve support illustrated in FIGS. 5D-5G above.

DETAILED DESCRIPTION

Heart valve replacement has become a routine surgical procedure for patients suffering from valve regurgitation or stenotic calcification of the leaflets. While certain procedures may be performed using minimally-invasive or transluminal techniques, the vast majority of valve replacements still entail full sternotomy and placing the patient on cardiopulmonary bypass. Traditional open surgery inflicts significant patient trauma and discomfort, requires extensive recuperation times and may result in life-threatening complications.

More recently, efforts have been focused on percutaneous transluminal delivery of replacement cardiac valves to solve the problems presented by traditional open surgery and mini-

mally-invasive surgical methods. In such methods, a valve prosthesis is compacted for delivery in a catheter and then advanced, for example, through an opening in the femoral artery and through the descending aorta to the heart, where the prosthesis then is deployed over the aortic valve annulus. Although transluminal techniques have attained widespread acceptance with respect to delivery of stents to restore vessel patency, only mixed results have been obtained with respect to percutaneous delivery of relatively more complicated valve prostheses. Stent-supported systems for positioning of a replacement heart valve could potentially have issues with regard to migration from the target valve site, and vascular complications due to the relatively high profile of the valve system. What is needed are replacement valves that are less prone to migration, and furthermore can be delivered safely and efficiently via a low-profile delivery system.

The deployment of a transcatheter valve, such as an aortic or mitral valve for example, as a whole unit can require relatively large-diameter catheters or delivery systems. Disclosed herein are valves, such as an aortic valve replacement that can be delivered via a transcatheter approach and can be deployed by a single operator through a lower profile (e.g., 8-12 French, or even less) delivery system. Lower profile delivery systems can advantageously potentially expedite procedures and reduce complications, as they tend to be easier to navigate through the vascular anatomy. In some embodiments, the valve system can be deployed in a multiple stage approach as two separate components, rather than a single unified component; first a scaffold stent, followed by a discrete structure such as a valve support that includes the valve leaflets. The components can be positioned separately during delivery at different locations in and over the catheter. The stent can include a pair of rows of hooks disposed in a parallel or substantially parallel manner or directed in directions opposite to one another. The valve support can include struts having retaining structures that form a spherical configuration when retained together by a grasping member to keep the valve leaflets folded and conical during delivery thereof inside the catheter, advantageously creating a significantly reduced delivery profile.

FIG. 1A illustrates a perspective view of a fully expanded valve replacement **100**, according to some embodiments of the invention. The valve **100** includes an outer scaffold stent **110**, and an inner valve support **109** having relatively upstream (e.g., distal) end **107** and relatively downstream (e.g., proximal) end **108**. For clarity, upstream or distal to, for example, the aortic valve annulus shall refer to herein a direction toward the left ventricle. Downstream, or proximal to, for example, the aortic valve annulus shall refer to herein a direction toward the aorta.

The scaffold stent **110** can have an inner surface and an outer surface, the outer surface configured to exert a radially outward force and engage with, for example, the native valve annulus when the scaffold stent **110** is in an expanded configuration. The valve support **109** can engage with the scaffold stent **110** via a radial outward mechanical force, and/or anchors such as hooks for example, as described in greater detail below. In some embodiments, the scaffold stent **110** can have an inner, or an outer diameter of between about 20 mm and about 30 mm, or between about 23 mm and about 29 mm.

Still referring to FIG. 1A, the valve support **109** has a reduced configuration for delivery and an expanded configuration, and may have a frame, e.g., a stent. In some embodiments, the valve support includes a hollow self-expandable structure that has at least a portion substantially shaped, for example, like a cylinder or another appropriate shape. In some embodiments, the valve support **109** includes a nitinol

mesh cylinder that has an axial length of between about 1 cm and about 4 cm, or between 2 cm and about 3 cm. The valve support **109** can have a diameter in its expanded configuration sufficient to be housed within, and attach to the scaffold stent **110** as shown, such as by radial force and/or additional anchors on the valve support **109** and/or the scaffold stent **110**. The valve support **109** has an upstream end **113** and a downstream end **111**. The upstream, or distal end **113** of the valve support can include an integrally formed or otherwise connected portion that extends radially outwardly, such as a flap **106** (also referred to as a flange or ring **106**). In some embodiments, the flap **106** resembles the outer portion of an interatrial septal disk occluder. The flap **106** can have, in some embodiments, an inner diameter configured to allow the passage of blood therethrough, and an outer diameter that is greater than the inner diameter of the scaffold stent **110**. In some embodiments, the flap **106** is configured to prevent embolization of the valve **100** downstream, e.g., toward the aorta (for an aortic valve replacement). In some embodiments, the flap **106** can be made of the same or a different material than the rest of the valve support **109**, e.g., a shape memory material. The flap **106** in some embodiments can be expandable. The flap **106** can be made, for example, of a mesh structure. The mesh structure could have a plurality of layers, such as a double-layer mesh. The mesh structure can be filled with an appropriate material such as, for example PTFE, a polyester patch, or other fabric in order to prevent or minimize paravalvular aortic regurgitation, e.g., regurgitation of blood from the aorta towards the left ventricle around the scaffold stent **110**.

The valve support **109** can also include a valve skirt (not shown) that is operably attached, by sutures, adhesives, or other means, to the inner or outer surface of the valve support. The valve skirt can be made of any appropriate material, such as a metal, a synthetic polymer such as PET, Dacron, ePTFE, or PTFE for example, and/or a biological material such as pericardium, pleura, peritoneum, small intestinal submucosa, collagen, or the like. The valve skirt can assist in reducing paravalvular leak and associated regurgitation around the valve. Operably coupled to the valve support **109**, e.g., via the valve skirt are the valve leaflets **105**. Each valve could include any number of leaflets, such as 2, 3, or 4 leaflets for example. The leaflets **105** can also be made of any appropriate material including materials described above in connection with the valve skirt. In some embodiments, the lateral ends of the leaflets **105** include enlarged regions that are folded to both form commissural joints and fasten the commissural joints to the valve support **109**. The skirt and leaflets **105** can, in some embodiments, be configured so that the joints align with contours of the cell pattern of the valve support **109**.

Still referring to FIG. 1A, the valve support **109** can also include a plurality of struts or posts **104**. When the valve is in use, the struts **104** can be oriented generally parallel to the longitudinal axis of the valve support **109**. While three struts **104** are shown, any number of struts **104**, such as two or four struts for example could also be present. The struts **104** can be made up of a plurality of separate elongate members **103** as shown that operably connect at upstream ends **103**, or in other embodiments be made of a single elongate member. As will be illustrated later, the struts **104** can be flexible and all struts **104** can bend, e.g., radially inwardly in order to compress the valve leaflets **105** together and reduce the delivery profile of the valve **100**. The struts **104** can be releasably connectable in a reduced delivery configuration, such as at a point along the longitudinal axis of the valve **100**. In some embodiments, the struts **104** can have an axial length that is greater, such as at least 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, or more greater than the

axial length of the valve support **109** and/or the scaffold stent **110**. Disposed on the distal end of each of the struts **104** are retaining structures **101** with an enlarged surface area compared to the remainder of the body of the struts **104**. The retaining structures **101** can collectively form a spherical configuration when connected together, although other shapes, e.g., a cube, pyramid, etc. are also possible. Each of the plurality of retaining structures **101** can be releasably held together by, for example, a snare, movable jaws, or a biop-
tome-like member, as illustrated elsewhere herein. In other
embodiments, the retaining structures **101** can be releasably held together via a suture that can be ligated or untied during
delivery. Other releasable detachment mechanisms between
the retaining structures **101** and a delivery cable within a
lumen of the delivery catheter including electrolytic detach-
ment, an adhesive, and the like are also possible. In some
embodiments, the tool to releasably hold the retaining struc-
tures **101** together can be as described, for example, in U.S.
Pub. No. 2012/0143301 to Maslanka et al., which is hereby
incorporated by reference in its entirety.

FIG. 1B is a schematic cross-sectional view of the valve **100** through line B-B of FIG. 1A. Shown is the scaffold stent **110**, and valve support **109** can comprise a shape memory material such as nitinol (e.g., nitinol mesh) or a shape memory polymer to allow for self-expansion. Alternatively
the frame of the valve support **109** can be made of another
metal or metal alloy. In some embodiments, the valve support
109 frame is made of a single layer, or a plurality of layers.
The valve skirt (not shown) can reside, for example, in
between the scaffold stent **110** and valve support **109** in space
119, and attached, such as sewn to, for example, the scaffold
stent **110**. In some embodiments, the valve skirt can be
attached to the outer surface of the scaffold stent **110**. Also
shown are leaflets **105** which can be attached to the valve
support **109**, such as via suture for example, at joints **117**.

As illustrated in FIG. 2, the scaffold stent **110** has a proximal end **142** and a distal end **144**, and a plurality of rows of cells **114**, **116**, **118** therebetween. The stent **110** can have any appropriate wall or cell pattern depending on the desired clinical result, with vertex peaks **123** and valleys **115** as illustrated for example. In some embodiments as shown, the proximal and distal rows of cells **114**, **118** respectively are larger in area than the central row of cells **116**, although other cell patterns having equal or unequal areas, and numbers of rows of cells are also possible.

Still referring to FIG. 2, the distal end **144** or the proximal end **142** of the stent **110** can include one, two, three, or more rows of anchors such as hooks **122**, **124**. In some embodiments, the rows of hooks **122**, **124** are spaced circumferentially apart, such as about 2-3 mm symmetrically or substantially symmetrically circumferentially apart from each other when the stent **110** is in an expanded configuration. In some embodiments, the hooks **122**, **124** can be staggered axially as opposed to being in discrete rows. The hooks **122**, **124** can be configured to face radially inwardly as illustrated in order to retain the self-expanding independent structure (e.g., the stent-valve) upon which the valve leaflets are attached. In some embodiments, each row of hooks **122**, **124** can have the hook portion be directed upstream (e.g., toward the aorta for an aortic valve) in order to prevent embolization toward the ventricle through diastolic pressure. In some embodiments, each row of hooks can have the hook portion directed downstream (e.g., toward the left ventricle for an aortic valve), or a first row (e.g., a proximal or distal row of hooks) facing upstream, while a second row (the other of the proximal or distal row of hooks) faces downstream, as illustrated in FIG. 2. In some embodiments, each axially spaced-apart row of

hooks includes a plurality of hooks, such as between 2-12 hooks, such as 2, 4, 6, 8, 10, or 12 hooks for example. The scaffold stent **110** can be made of any appropriate material, such as a metal or metal alloy, including stainless steel, Nitinol, or Elgiloy, or a polymer, for example. The scaffold stent **110** can be either self-expandable or balloon-expandable. In some embodiments, the scaffold stent **110** can be operably complexed to a therapeutic agent, such as a drug for example, via various eluting techniques. The scaffold stent **110** can be generally cylindrical as shown, or take another shape, such as an hourglass for example, depending on the anatomy and desired clinical result.

FIG. 3A schematically illustrates a delivery catheter **200** with an expandable member, such as a balloon **204** on its distal end **205**, configured to radially expand the scaffold stent **110**. FIG. 3B illustrates a close-up view of the distal end **205** of the delivery catheter **200**, showing balloon **204**. In some embodiments, the balloon can have an axial length of between about 15 mm-30 mm, such as about 20 mm, and an inflated diameter of between about 20 mm-35 mm, such as between about 20 mm and about 30 mm. FIG. 3C schematically illustrates an extrusion detail of the distal end **205** of the delivery catheter **200**, showing wall of balloon **204** co-extruded to the wall of the delivery catheter **200**. In some embodiments, the balloon can be formed by blow-molding or other techniques.

FIG. 4 schematically illustrates a delivery system **300** including delivery catheter **200**. Disposed over the balloon **204** and the delivery catheter **200** is the scaffold stent **110** in a reduced configuration. Housed within a lumen **131** of the delivery catheter **200** is the valve support **109**. The valve support **109** is axially movable within the delivery catheter **200** lumen by virtue of its connection to the delivery cable **220** via biopptome **222** or other releasable connection connected to apex point **101** as described elsewhere herein.

In other embodiments, the scaffold stent **110** is self-expandable, and made of a shape memory material such as nitinol as described elsewhere herein. The scaffold stent **110** can be mounted over a distal portion of the delivery catheter **300** as described above, which can be 8-12 French or less in some cases. The scaffold stent **110** may have a slightly flared distal end in some embodiments, and in some cases be covered on its inner and/or outer surface by a fabric such as PTFE. The stent **110** can be covered by a restraint feature such as a retractable sheath having sufficient column strength to prevent the stent **110** from transforming from the reduced configuration to the expanded configuration while undeployed. The stent **110** can be resheathable prior to delivery, to permit repositioning if necessary. Once the stent **110** is positioned over the native valve annulus, the sheath can be retracted or otherwise removed, allowing the stent **110** to fully self-expand and be positioned at the level of the native valve annulus.

FIGS. 5-5G illustrate a system and multiple-stage method for delivering a transcatheter heart valve, according to some embodiments of the invention. As noted, the system and method can be adapted for use for mitral, tricuspid, or pulmonary valve replacement, for example; the aforementioned figures illustrate an aortic valve replacement as one example. FIG. 5 illustrates a perspective view of a heart and the great vessels. As shown in FIG. 5AA, which is a call-out cross-section through the heart (line A-A of FIG. 5) are the heart **10** and great vessels, showing various anatomy including the aortic valve annulus **26**, ascending aorta **24**, aortic arch **20**, superior vena cava **30**, pulmonary artery **28**, right ventricle **12**, left ventricle **14**, and interventricular septum **16**. Also shown is the scaffold stent **110** disposed over the delivery catheter **200**. As shown in FIG. 5A, the delivery catheter **200**

is introduced, such as retrograde, from an access point, such as the femoral or brachial artery, for example, upstream into the aorta, aortic arch 20, ascending aorta 24, and into the native aortic valve annulus 26, proximate the coronary arteries 32. In some embodiments, the valve 100 is configured such that it does not disrupt blood flow into coronary arteries 32 when deployed, and also does not obstruct subsequent catheter access to the coronary arteries 32.

The delivery catheter 200 can be introduced over a guidewire 140 as shown. As illustrated in FIG. 5B, the pre-mounted balloon-expandable scaffold stent 110 is then carried by the delivery catheter 200 and positioned at the level of the native valve annulus 26. The scaffold stent 110 is mounted over a distal portion 202 of the delivery catheter 200, while the valve support 109 is housed within a lumen of the delivery catheter 200. In some embodiments, the scaffold stent 110 can have a flared distal end. In some embodiments, the delivery catheter 200 can be between 8-12 or 8-10 French in size, or less than 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, or less French.

As illustrated in FIG. 5C, once proper position over the aortic valve annulus 26 is achieved, the scaffold stent 110 can then be radially expanded via one or more expandable members, such as a balloon 204 on the delivery catheter 200, and the native valve leaflets 50 are then secured against the sidewall of the annulus 26. In other embodiments, the scaffold stent 110 is self-expandable rather than balloon-expandable, and in some embodiments can be carried within a lumen of the delivery catheter 200 rather than mounted over the delivery catheter 200, or mounted near the distal end of the delivery catheter 200 and covered by a retractable sheath prior to delivery. The valve support 109 can remain within the lumen of the delivery catheter and await separate delivery.

Next, as illustrated in FIG. 5D, the remainder of the valve 100 including valve support 109 is then delivered separately through the delivery catheter 200 such that the distal end of the delivery catheter 200 remains upstream of the scaffold stent 110. FIG. 5E illustrates the valve support 109 being partially deployed, for example, by downstream retraction of the delivery catheter 200 relative to the valve support 109 or by upstream advance of a delivery cable releasably connected to the valve support 109. The balloon 204 has returned to its deflated state as shown. The distal flap 106 of the valve support 109 is first exposed beyond the distal end of the delivery catheter 200. The catheter 200 and the exposed flap 106 are then retracted as a unit until the flap 106 engages the distal end of the scaffold stent 110 as shown in FIG. 5F. At this point in time, despite not being fully expanded, the leaflets attached to the valve support 109 can be already functional. As shown, the upstream ends of the plurality of struts remain bowed and connected at an apex point via a grasping member, e.g., a bioptome. By further retraction of the delivery catheter 200 the valve support 109 fully transforms from the reduced configuration to the fully expanded configuration, engaging the hooks 122, 124 of the scaffold stent 110. As shown in FIG. 5G, the bioptome is released and the delivery cable retracted, allowing the upstream retaining ends of the struts 104 to expand radially outwardly, allowing the prosthetic valve's leaflets to also expand and be fully functional. In other embodiments, the valve can be delivered through a trans-aortic thorascopic, or open approach as known in the art. As shown in the call-outs of FIG. 5FF, the retaining end structures 101 of the struts 104 transform from a reduced configuration forming a spherical structure 101' when held in place by the bioptome 222 to an enlarged configuration following a release of the bioptome 222, where the spherical structure 101' separates into a plurality of individual retaining end components 101.

FIG. 6 illustrates a plurality (e.g., 3 as shown) of retaining end structures 101 as described elsewhere herein, and coupled together to form a spherical structure 101' akin to a ball formed by a plurality of puzzle-like pieces configured to fit together, such as when held together by a tool, such as a grasping member 222.

FIGS. 6A-6E illustrate in more detail the delivery sequence for the valve support illustrated in FIGS. 5D-5G above. FIG. 6A schematically illustrates the valve support 109 in a reduced configuration within the delivery catheter, with retaining end structures 101 of the struts 104 collapsed together at apex point (e.g., sphere 101'). While the apex point could be shaped as a sphere as illustrated, ovoid, pyramidal, cubical, and other configurations are also possible. A bioptome 222, snare, movable jaws, or the like is releasably connected to the apex point 101'. The bioptome 222 is in turn operably connected to delivery cable 220. FIG. 6B illustrates valve support 109 and associated components moving distally out of the delivery catheter 200 and self-expanding. FIG. 6C illustrates the valve support 109 fully removed from the delivery catheter, with bioptome 222 still attached to the sphere 101'. As illustrated in FIG. 6D, the bioptome 222 releases from the sphere 101', and each of the struts 104 move radially apart from each other, due to their natural bias for example, separating the post and sphere 101' into, for example, fractions of three (individual struts 104 with their associated retaining end structure 101). This causes the valve leaflets 105 to unfold. FIG. 6E shows the fully-expanded and deployed valve 100 with the valve support 109 at least partially within the scaffold stent 110 as previously described.

It is contemplated that various combinations or subcombinations of the specific features and aspects of the embodiments disclosed above may be made and still fall within one or more of the inventions. Further, the disclosure herein of any particular feature, aspect, method, property, characteristic, quality, attribute, element, or the like in connection with an embodiment can be used in all other embodiments set forth herein. Accordingly, it should be understood that various features and aspects of the disclosed embodiments can be combined with or substituted for one another in order to form varying modes of the disclosed inventions. Thus, it is intended that the scope of the present inventions herein disclosed should not be limited by the particular disclosed embodiments described above. Moreover, while the invention is susceptible to various modifications, and alternative forms, specific examples thereof have been shown in the drawings and are herein described in detail. It should be understood, however, that the invention is not to be limited to the particular forms or methods disclosed, but to the contrary, the invention is to cover all modifications, equivalents, and alternatives falling within the spirit and scope of the various embodiments described and the appended claims. Any methods disclosed herein need not be performed in the order recited. The methods disclosed herein include certain actions taken by a practitioner; however, they can also include any third-party instruction of those actions, either expressly or by implication. For example, actions such as "positioning the distal end of the delivery catheter in the native aortic valve annulus" include "instructing the positioning of the distal end of the delivery catheter in the native aortic valve annulus." The ranges disclosed herein also encompass any and all overlap, sub-ranges, and combinations thereof. Language such as "up to," "at least," "greater than," "less than," "between," and the like includes the number recited. Numbers preceded by a term such as "approximately," "about," and "substantially" as used herein include the recited numbers, and also represent an amount close to the stated amount that still performs a

desired function or achieves a desired result. For example, the terms “approximately”, “about”, and “substantially” may refer to an amount that is within less than 10% of, within less than 5% of within less than 1% of, within less than 0.1% of, and within less than 0.01% of the stated amount

What is claimed is:

1. A heart valve replacement system, comprising:
 a delivery catheter having a proximal end, a central lumen, and a distal end;
 a scaffold stent configured to fit over a portion of the delivery catheter proximate the distal end of the delivery catheter, the scaffold stent having a reduced delivery configuration and an expanded configuration;
 a valve support comprising a frame and a plurality of leaflets attached to the frame, the frame comprising a downstream end, an upstream end, and a plurality of struts extending axially from the frame, each strut having a retaining structure at the downstream end, the valve support having a reduced delivery configuration wherein the valve support is housed within the central lumen of the delivery catheter, wherein the valve support is located distal of the scaffold stent, and wherein the valve support is configured to be delivered independent of the scaffold stent; and
 a grasping member configured to operably attach to the retaining structures of the plurality of struts to compress the valve leaflets, and wherein the retaining structures couple together to form a spherical shape.
2. The heart valve replacement system of claim 1, further comprising an expandable member proximate the distal end of the delivery catheter, the expandable member configured to expand the scaffold stent.
3. The heart valve replacement system of claim 1, wherein the expandable member comprises a balloon.
4. The heart valve replacement system of claim 1, wherein the scaffold stent is self-expandable, and wherein a retaining mechanism is configured to maintain the scaffold stent in a reduced configuration during delivery.
5. The heart valve replacement system of claim 1, wherein the delivery catheter has a size of less than or equal to 12 French.
6. The heart valve replacement system of claim 1, wherein the delivery catheter has a size of between 8 French and 12 French.
7. The heart valve replacement system of claim 1, wherein the grasping member comprises a bioptome.
8. The heart valve replacement system of claim 1, wherein the grasping member comprises a snare.
9. The heart valve replacement system of claim 1, wherein the frame of the valve support comprises a shape memory mesh material.
10. The heart valve replacement system of claim 1, comprising a valve skirt attached to a surface of the scaffold stent.
11. The heart valve replacement system of claim 10, wherein the valve skirt comprises a fabric material.
12. The heart valve replacement system of claim 10, wherein the frame of the valve support comprises a generally cylindrical portion, and a flap portion on an upstream end of

the frame configured to rest against an upstream end of the scaffold stent, the flap portion configured to minimize or prevent paravalvular regurgitation.

13. The heart valve replacement system of claim 1, wherein the plurality of struts comprises at least 3 struts.
14. The heart valve replacement system of claim 1, configured to replace a native aortic valve.
15. A transluminal method of delivering an aortic valve replacement, comprising the steps of:
 providing a delivery catheter carrying a scaffold stent over a distal portion of the delivery catheter, the scaffold stent having an upstream end and a downstream end, the delivery catheter also comprising a central lumen and a valve support having a frame, a plurality of valve leaflets, and a distal flap portion, the valve support further having a plurality of struts extending axially from the frame, each strut having a retaining structure at the downstream end, wherein the retaining structures couple together to form a spherical shape, wherein the retaining structures are releasably connected to a delivery cable, the valve support not connected to the scaffold stent, and wherein the valve support is positioned inside the lumen of the delivery catheter and distal of the scaffold stent;
 positioning the distal end of the delivery catheter in the left ventricle, to position the scaffold stent at the level of the native aortic valve annulus;
 expanding the scaffold stent within the native aortic valve annulus;
 partially moving the valve support out of the delivery catheter, thereby expanding the distal flap portion;
 retracting the valve support such that the distal flap contacts the downstream end of the scaffold stent;
 disconnecting the valve support from the delivery cable; and
 withdrawing the delivery catheter and the delivery cable.
16. The method of claim 15, wherein disconnecting the valve support from the delivery cable comprises releasing a grasping member connected to the retaining structures on distal ends of the plurality of struts, whereby releasing of the grasping member causes the valve leaflets to completely unfold.
17. The method of claim 16, wherein the grasping member comprises a bioptome.
18. The method of claim 15, further comprising the step of securing the valve support to the scaffold stent.
19. The method of claim 18, wherein securing the valve support to the scaffold stent comprises connecting the frame of the valve support to a plurality of hooks on a radial inwardly-facing surface of the scaffold stent.
20. The method of claim 15, wherein expanding the scaffold stent within the native aortic valve annulus comprises balloon-expanding the scaffold stent.
21. The method of claim 15, wherein expanding the scaffold stent within the native aortic valve annulus comprises allowing the scaffold stent to self-expand.

* * * * *