GUSTAVO GALLI REIS

**Preditores de bloqueio de ramo esquerdo e da necessidade de
marcapasso definitivo no implante transcater de valva aórtica
autoexpansível de nova geração**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada
da Universidade de São Paulo, para a
obtenção do título de Doutor em Ciências.

São Paulo

2019

GUSTAVO GALLI REIS

**Preditores de bloqueio de ramo esquerdo e da necessidade de
marcapasso definitivo no implante transcater de valva aórtica
autoexpansível de nova geração**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

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

Orientador: Prof^o. Dr. José Carlos Pachón Mateos

Coorientador: Prof^o. Dr. José de Ribamar Costa Junior

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Reis, Gustavo Galli

Preditores de bloqueio de ramo esquerdo e da necessidade de marcapasso definitivo no implante transcater de valva aórtica autoexpansível de nova geração / Gustavo Galli Reis. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Profº. Dr. José Carlos Pachón Mateos
Coorientador: Profº. Dr. José de Ribamar Costa Junior

Descritores: 1.Bloqueio de Ramo. 2.Marca-Passo Artificial.
3.Substituição da Valva Aórtica Transcater. 4.Estenose da Valva Aórtica.
5.Bioprótese.

USP/IDPC/Biblioteca/090/19

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Magno e Eliane. Vocês deram início à jornada da minha vida.
As palavras, os gestos, a fé em Deus e os exemplos de amor, honestidade e
perseverança foram absorvidos e multiplicados.
A vocês, obrigado por estarem sempre ao meu lado e por serem
simplesmente vocês. Esta conquista é nossa.*

*A minha amada esposa Larissa. Sempre que eu sonho você sonha junto,
você alimenta com esperança e entusiasmo os meus projetos, por mais árduos que
possam parecer. A você, obrigado por todo amor e companheirismo.*

*Aos nossos filhos Felipe e Elisa, sinônimos de um amor incondicional. Ainda
pequenos para compreenderem a privação de tempo com o pai, mas gigantes no
amor, na alegria e na vida. Por vocês, trilho o caminho do trabalho e do bem.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu mestre e orientador Profº. Dr. José Carlos Pachón Mateos, obrigado por despertar meu interesse na área de Estimulação Cardíaca, obrigado pela orientação técnica, científica e moral que exerceu desde o início de nosso convívio. Esta tese foi o refinamento de nosso relacionamento acadêmico e pessoal. A admiração e respeito se transformou em amizade. Meus sinceros agradecimentos.

Ao meu coorientador Profº. Dr. José de Ribamar Costa Junior, obrigado pelo apoio, ensinamentos e amizade. Em seu nome agradeço os demais médicos e funcionários do setor de Hemodinâmica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, não posso deixar de destacar o Profº. Dr. Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira e o Profº. Dr. Alexandre Antônio Cunha Abzaid.

Ao Profº. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa, obrigado pelo pioneirismo e exemplo de trabalho na cardiologia intervencionista mundial. Tive a honra de conhecê-lo e de apreciar parte do seu vasto conhecimento.

Aos Drs. Juan Carlos Pachón Mateos e Remy Nelson Albornoz Vargas, obrigado por transmitirem com clareza e objetividade conhecimentos inesgotáveis. Apesar de todo o respeito e hierarquia vocês não se propuseram a andar à minha frente, mas sim ao meu lado. Vocês fazem parte desta conquista e de hoje partilhamos uma amizade verdadeira.

Aos funcionários do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia homenageados nas pessoas de Marise Pires e Janete Vieira, funcionárias admiráveis cuja história do setor de marcapasso se confunde com suas próprias histórias. Obrigado pelo apoio, pelas conversas e pelos cafezinhos inesquecíveis.

Ao setor de Estatística do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em especial ao amigo João Ítalo Dias França, pelo trabalho brilhante e inesgotável em apoio à nossa tese.

A todos os meus familiares e amigos que estiveram próximos, sem este apoio não chegaria ao fim desta etapa. Cumprimento com carinho cada um, os faço

representar nas pessoas do meu querido irmão Leonardo, do meu sogro Vamberto e da minha sogra Leonor.

Ao amigo e sócio Prof^o. Dr. Cézar Eumann Mesas. Obrigado pela singularidade em perceber os momentos atribulados, obrigado por apoiar o estudo, a ciência e a amizade. A você a minha admiração e respeito.

Normalização Adotada

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	2
2	OBJETIVOS.....	9
2.1	Objetivo primário.....	9
2.2	Objetivo secundário.....	9
3	MÉTODOS.....	11
3.1	População do estudo.....	11
3.2	Delineamento da pesquisa.....	11
3.3	Critérios de inclusão.....	11
3.4	Critérios de exclusão.....	11
3.5	Procedimento.....	12
3.6	Avaliação da profundidade da prótese.....	13
3.7	Análise estatística.....	14
4	RESULTADOS.....	17
4.1	Necessidade de marcapasso cardíaco definitivo.....	20
4.2	Bloqueio de ramo esquerdo novo ou necessidade de marcapasso cardíaco definitivo.....	20
4.3	Análise da profundidade de implante da prótese ACURATE neo.....	21
5	DISCUSSÃO.....	25
5.1	Considerações sobre a relevância clínica do bloqueio de ramo esquerdo e do implante de marcapasso cardíaco definitivo após o ITVA.....	27
5.2	Considerações a respeito dos fatores clínicos associados ao bloqueio de ramo esquerdo e ao implante de marcapasso	

	cardíaco definitivo após o implante da prótese ACURATE neo.....	28
5.2.1	Considerações sobre o EuroSCORE II.....	28
5.2.2	Considerações sobre o uso de antiarrítmicos.....	29
5.3	Considerações a respeito dos fatores do procedimento associados ao bloqueio de ramo esquerdo e ao implante de marcapasso cardíaco definitivo após o implante da prótese ACURATE neo.....	30
5.3.1	Considerações a respeito da profundidade do implante da prótese transcater aórtica sobre a via de saída do ventrículo esquerdo.....	31
5.4	Considerações a respeito da prevenção do bloqueio de ramo esquerdo ou da necessidade de marcapasso definitivo relacionados ao implante transcater de valva aórtica.....	35
6	CONCLUSÃO.....	38
7	REFERÊNCIAS.....	40

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Antiarrítmico
ASC	Área sob a curva
AVC	Acidente vascular cerebral
BAV	Bloqueio atrioventricular
BDASE	Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo
BRD	Bloqueio de ramo direito
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CCE	Cúspide coronariana esquerda
CCD	Cúspide coronariana direita
CICr	Clearance de creatinina (ml/min)
CNC	Cúspide não coronariana
DDFVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DSFVE	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
ECG	Eletrcardiograma
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
FA	Fibrilação atrial
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IC	Insuficiência cardíaca
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IMC	Índice de massa corpórea
ITVA	Implante transcater de valva aórtica
MPD	Marcapasso definitivo
NAV	Nó atrioventricular
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
QRS	Representação eletrocardiográfica da despolarização ventricular
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>

STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
TFG	Taxa de filtração glomerular
VE	Ventrículo esquerdo
VSVE	Via de saída do ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor que
=	igual
cm ²	centímetro ao quadrado
mm	milímetros
mmHg	milímetro de mercúrio
<i>p</i>	nível descritivo, probabilidade de significância
<i>vs</i>	<i>versus</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Inter-relação anatômica entre o complexo valvar aórtico e o sistema de condução.....	3
Figura 2 -	Sobreposição das imagens de fluoroscopia e do mapeamento eletroanatômico com o sistema Carto® durante ablação de flutter atrial por radiofrequência. Paciente portador da bioprótese ACURATE neo.....	4
Figura 3 -	Macroscopia do complexo valvar aórtico e estruturas adjacentes evidenciando as variações topográficas do septo membranoso e nó atrioventricular.....	5
Figura 4 -	Bioprótese ACURATE neo®, dimensões e zona de ancoragem.....	6
Figura 5 -	Fluxograma de seleção dos pacientes.....	12
Figura 6 -	Angiografia evidenciando a prótese ACURATE neo completamente liberada após um implante alto (A) e baixo (B) sobre a VSVE.....	14
Figura 7 -	Curva ROC da análise de profundidade de implante da prótese em relação aos desfechos de BRE/MPD.....	22
Figura 8 -	Árvore de decisão para a análise da profundidade de implante em relação aos desfechos de BRE/MPD.....	23
Figura 9 -	Mecanismo de liberação da prótese ACURATE neo, da esquerda para a direita.....	32
Figura 10-	Corte transversal ilustrando a força radial excêntrica exercida pela prótese sobre o tecido do anel valvar aórtico.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais.....	17
Tabela 2 - Exames basais.....	18
Tabela 3 - Características e resultados do procedimento.	19
Tabela 4 - Análise multivariada para a necessidade de MPD após ACURATE neo.....	21
Tabela 5 - Análise multivariada para a presença de BRE/MPD após ACURATE neo.....	21
Tabela 6 - Estudos sobre a incidência de marcapasso definitivo relacionados ao implante das próteses transcateres de nova geração	26

RESUMO

Reis GG. *Preditores de bloqueio de ramo esquerdo e da necessidade de marcapasso definitivo no implante transcater de valva aórtica autoexpansível de nova geração* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: O implante transcater de valva aórtica é uma opção terapêutica consolidada para o tratamento da estenose aórtica severa, principalmente para aqueles pacientes de risco cirúrgico aumentado. A inter-relação anatômica do complexo valvar aórtico com o sistema de condução cardíaco, especialmente o nó atrioventricular e o Feixe de His, predispõe a ocorrência de distúrbio de condução relacionado ao procedimento. Com o advento das biopróteses de nova geração, observou-se redução de complicações como a regurgitação paravalvar sem, no entanto, reduzir expressivamente os distúrbios ao sistema elétrico do coração. A prótese aórtica autoexpansível de nova geração ACURATE neo (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) tem apresentado menores taxas de bloqueio de ramo esquerdo e de necessidade de marcapasso cardíaco definitivo após o implante transcater de valva aórtica. Até o momento, um número limitado de estudos analisou os preditores de bloqueio de ramo esquerdo e de marcapasso relacionados ao implante desta prótese. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo observacional retrospectivo por meio da análise do banco de dados dos pacientes submetidos ao implante transcater de valva aórtica com a prótese ACURATE neo no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. A análise estatística foi dividida em duas etapas, 85 pacientes foram analisados quanto aos preditores de marcapasso definitivo relacionados ao procedimento, em seguida 76 pacientes foram analisados quanto aos preditores de bloqueio de ramo esquerdo e marcapasso definitivo. Por fim, foram analisadas as habilidades da curva ROC e da árvore de decisão em prever o risco do evento composto baseado na profundidade de implante da prótese e determinar um ponto de corte relacionado aos desfechos. **RESULTADOS:** Um total de 10 pacientes (11,8%) submetidos ao implante da ACURATE neo necessitaram de marcapasso definitivo após o procedimento, o EuroSCORE II, o uso prévio de antiarrítmico e a profundidade média de implante da prótese foram preditores relacionados ao desfecho. Na análise multivariada, EuroSCORE II (OR= 1,21; IC

95%= 1,021-1,436; p= 0,028), antiarrítmico prévio (OR= 12,04; IC 95%= 2,051-70,657; p= 0,006) e profundidade média de implante (OR= 1,44; IC 95%= 1,001-2,077; p= 0,049) se mantiveram como preditores independentes. Na análise subsequente, bloqueio de ramo esquerdo ou necessidade de marcapasso definitivo ocorreram em 17 pacientes (22,37%), sendo que o sexo feminino, o EuroSCORE II e a profundidade média de implante estiveram associados aos desfechos. Na análise multivariada, EuroSCORE II (OR= 1,2; IC 95%= 1,013-1,426; p= 0,035) e a profundidade média de implante (OR= 1,34; IC 95%= 1,01-1,779; p= 0,042) se mantiveram como variáveis independentes. Com base na profundidade média de implante da prótese, a área sob a curva ROC para prever bloqueio de ramo esquerdo ou marcapasso definitivo após o implante transcater da prótese ACURATE neo foi de 0,741 (IC 95%= 0,615 – 0,866; p= 0,004) com um ponto de corte de 4,745 mm (Sensibilidade = 0,867; Especificidade= 0,655). Por fim, o algoritmo de árvore de decisão evidenciou uma taxa de bloqueio de ramo esquerdo ou marcapasso igual a 5,3% para os pacientes com a profundidade média de implante da prótese de até 4,745 mm, a acurácia global deste método foi de 67,4%.

CONCLUSÃO: A incidência de bloqueio de ramo esquerdo e de marcapasso definitivo após o implante transcater da valva aórtica autoexpansível ACURATE neo foi relativamente menor quando comparada às demais próteses de nova geração. Foram identificados tanto preditores clínicos quanto cirúrgicos para o risco de distúrbios da condução cardíaca. A profundidade média de implante permanece como uma variável significativa para complicações ao sistema elétrico do coração. A curva ROC demonstrou bom desempenho para discriminar os pacientes que terão ou não o evento. A árvore de decisão demonstrou uma acurácia regular em diferenciar estes grupos de pacientes, por outro lado, este algoritmo foi capaz de identificar um subgrupo livre de eventos. Houve uma convergência entre a curva ROC e a árvore de decisão com relação ao ponto de corte para diferenciar os grupos de pacientes que terão ou não maior incidência de bloqueio de ramo esquerdo novo ou necessidade de marcapasso definitivo após o implante da prótese ACURATE neo.

Palavras-chave: Bloqueio de ramo. Marcapasso artificial. Substituição da valva aórtica transcater. Estenose da valva aórtica. Bioprótese.

ABSTRACT

Reis GG. Predictors of new left bundle branch block and permanent pacemaker implantation with new-generation self-expandable transcatheter heart valve [thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUCTION: Transcatheter aortic valve implantation is a consolidated option to the treatment of severe aortic stenosis, specially for greater-risk patients. The anatomic interrelation between aortic valve complex and cardiac conduction system, specially the atrioventricular node and His bundle, increase cardiac conduction disturbances occurrence. A matter of concern with new generation valves was primarily to improve annular sealing and reduce paravalvular regurgitation; on the other hand, the incidence of conduction abnormalities and pacemaker requirement remain relevant. The self-expanding ACURATE neo TF system (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) has presented the lowest rates of left bundle branch block and permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. Until now, a limited number of studies analyzed the predictors of left bundle branch block and permanent pacemaker implantation after the implantation of this prosthesis. **METHODS:** We conducted a retrospective observational study by means of a database about the patients underwent ACURATE neo transcatheter aortic valve implantation in the Dante Pazzanese Institute of Cardiology. The statistical analysis was split into two steps, 85 patients were studied about the predictors of permanent pacemaker implantation and, after that, 76 patients were studied about predictors of left bundle branch block and permanent pacemaker implantation. In the end, was analyzed the ROC curve and the decision tree abilities to predict both endpoints. **RESULTS:** A total of 10 patients (11.8%) underwent to ACURATE neo implantation required permanent pacemaker after the procedure, logistic EuroSCORE II, prior antiarrhythmic and mean implantation depth were related predictors. In the multivariable analysis, EuroSCORE II (OR, 1.21; 95%CI, 1.021-1.436; P = 0.028), antiarrhythmic (OR, 12.04; 95%CI, 2.051-70.657; P = 0,006) and mean implantation depth (OR, 1.44; 95%CI, 1.001-2.077; P = 0.049) remain independent predictors for outcomes. In sequence, left bundle branch block and permanent pacemaker implantation occurred in 17 patients (22.37%), being

associated with female individuals, logistic EuroSCORE II and mean implantation depth. In the multivariable analysis EuroSCORE II (OR, 1.20; 95%CI, 1.013-1.426; P = 0.035) and mean implantation depth (OR, 1.34; 95%CI 1.01 1.779; P = 0.042) remain independent variables. Based on depth-implantation, the area under the ROC curve was 0.741 (95% CI= 0.615-0.866; p=0.004) with a cutoff point of 4.745 mm (Sensitivity= 0.866; Specificity= 0.655). Nonetheless, the decision tree analysis showed a left bundle branch block / permanent pacemaker implantation rate of 5.3% for the group of patients with the mean implantation depth until 4.745 mm, the global accuracy of this method was 67.4%. **CONCLUSION:** Incidence of new left bundle branch block and permanent pacemaker implantation after the self-expandable ACURATE neo prosthesis implantation was low, as compared with another new-generation devices. Clinical and surgical predictors showed correlation with conduction disturbances after the procedure. The ROC curve demonstrated a good discrimination performance in split patients that will present or not the endpoints. The decision tree demonstrated a regular accuracy to dichotomize these groups of patients, on the other hand, this algorithm was efficient to identify an event-free subgroup of patients. There was a convergence between the statistical modalities related to the cutpoint for distinguish the group of patients that will present or not new left bundle branch block or permanent pacemaker implantation after transcatheter ACURATE neo prosthesis implantation.

Descriptors: Bundle-branch block. Artificial pacemaker. Transcatheter aortic valve replacement. Aortic valve stenosis. Bioprosthesis.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Descrito pela primeira vez em 2002 por Cribier et al.¹, na França, o implante transcater de valva aórtica (ITVA) revolucionou o tratamento da estenose valvar aórtica.

A estenose aórtica é definida pela restrição a abertura dos folhetos valvares levando a formação de um gradiente de pressão sistólico entre o ventrículo esquerdo (VE) e a aorta em decorrência da calcificação das estruturas valvares correlacionadas, associada ou não à fusão de seus folhetos, essencialmente na população idosa².

Esta é a principal valvopatia adquirida com o envelhecimento, a prevalência estimada é de 3% nos indivíduos com mais de 65 anos de idade e, de até 5% na população com idade maior ou igual a 75 anos. É importante salientar que até um terço desses pacientes não apresenta condições para o ato cirúrgico convencional, pelo elevado risco em decorrência de comorbidades^{3,4}.

Uma vez sintomáticos, pacientes com estenose aórtica severa passam a apresentar uma piora significativa do seu prognóstico, com média de sobrevida de dois a três anos e risco aumentado para morte súbita⁵.

Atualmente, o ITVA é considerado padrão ouro para os pacientes de alto risco, a única opção para os pacientes de risco proibitivo e, recentemente, não inferior ao tratamento cirúrgico para os pacientes de risco cirúrgico intermediário com estenose aórtica severa^{6,7}.

A decisão pela abordagem via ITVA ou troca valvar cirúrgica convencional deve basear-se em um conceito tripartite de risco: doença valvar, doença cardíaca não valvar e comorbidades extracardíacas presentes⁸.

Para a estratificação de risco cirúrgico, as diferentes sociedades e instituições se baseiam habitualmente nos escores da *Society of Thoracic Surgeons* (STS) mortalidade, avaliação de fragilidade, EuroSCORE e EuroSCORE II⁸.

A inter-relação anatômica do complexo valvar aórtico com o sistema de condução cardíaco (Figuras 1 e 2), especialmente o nó atrioventricular (NAV) e o feixe de His, predispõe a ocorrência de trauma mecânico ou de processo inflamatório local relacionados ao ITVA.

Figura 1 – Inter-relação anatômica entre o complexo valvar aórtico e o sistema de condução

Fonte: Ilustrado por Reis, EAG (Adaptado de Wolff et al⁹).

CCE= cúspide coronariana esquerda; CNC= cúspide não coronariana; NAV= nó atrioventricular; VSVE= via de saída ventrículo esquerdo.

Figura 2 - Sobreposição das imagens de fluoroscopia e do mapeamento eletroanatômico com o sistema Carto® durante ablação de flutter atrial por radiofrequência. Paciente portador da bioprótese ACURATE neo

Fonte: Reimpresso de *Eurointervention*, Toggweiler et al.¹⁰, com a permissão da *Europa Digital & Publishing*.

*A seta indica o ponto anatômico onde foi registrado o potencial de His.

**Observa-se a proximidade da prótese com o feixe de His.

Vale ressaltar que existem variabilidades individuais em relação à topografia do septo membranoso, NAV e do ramo esquerdo do feixe de His. Análises macro e microscópicas de peças anatômicas demonstram que quanto mais anterior e cranial estas estruturas se apresentam, maior a exposição e o risco ao trauma decorrente do ITVA¹¹ (Figura 3).

Figura 3 – Macroscopia do complexo valvar aórtico e estruturas adjacentes evidenciando as variações topográficas do septo membranoso e nó atrioventricular

Fonte: Reimpresso de *International Journal of Cardiology*, Kawashima et al¹¹, com permissão de Elsevier.

CCD= cúspide coronariana direita; CCE= cúspide coronariana esquerda; CNC= cúspide não coronariana; VE= ventrículo esquerdo.

*O asterisco indica o posicionamento do septo membranoso: a) cúspide direita; b) intermediário; c) cúspide esquerda.

Os distúrbios do sistema de condução podem ocorrer imediatamente ao balonamento da valva nativa, ou mesmo durante ou após a liberação da bioprótese. As próteses autoexpansíveis, em decorrência da propriedade de memória, podem danificar o sistema de condução cardíaco a curto e médio prazo.

A expansão das indicações do ITVA, especialmente para o grupo de pacientes mais jovens e de risco cirúrgico intermediário¹², torna a ocorrência de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) novo e a necessidade de marcapasso definitivo (MPD) preocupações relevantes.

O BRE e a estimulação artificial ventricular direita podem acarretar dissincronia ventricular e associarem-se com maiores taxas de fibrilação atrial (FA), insuficiência cardíaca (IC) e até mesmo, em alguns estudos, de mortalidade^{13,14,15,16,17}.

As taxas de MPD após ITVA variam de acordo com o tipo da bioprótese e com a técnica utilizada. Apesar da significativa redução da incidência de regurgitação paravalvar, a introdução das próteses de nova geração não resultou em redução significativa dos distúrbios de condução associados ao procedimento^{18,19}. Como exemplo notório, pode ser mencionada a redução da regurgitação paravalvar às custas de uma maior incidência de anormalidades ao sistema de condução com a transição de geração da prótese balão-expansível Edwards SAPIEN XT para SAPIEN 3²⁰.

A prótese aórtica autoexpansível de nova geração ACURATE neo (*Boston Scientific*, Marlborough, Massachusetts, USA), por outro lado, tem se mostrado uma opção segura em termos de prevenção de anormalidades do sistema de condução cardíaco, com uma taxa média de 8,3% e 9,9% de necessidade de MPD em trinta dias e em um ano após o implante, respectivamente^{21,22}.

Na ocasião da concepção desta tese, em 2015, não existiam estudos a esse respeito e, até o momento, poucos trabalhos analisaram os preditores clínicos e cirúrgicos para BRE e MPD após o implante transcater de esta prótese.

A ACURATE neo, de inserção transfemoral, é um dispositivo autoexpansível de nitinol, com folhetos porcinos supra-anulares e com uma arquitetura única (Figura 4). Seu implante é realizado com técnica peculiar. Esta prótese é composta por três partes, liberadas em etapas sequenciais da aorta para o VE: coroa superior, arcos estabilizadores e coroa inferior, e está disponível em tamanho pequeno, médio e grande, abrangendo ânnulos de 21–23 mm, 23–25 mm e 25–27 mm, respectivamente.

Figura 4 – Bioprótese ACURATE neo®, dimensões e zona de ancoragem

Fonte: Adaptação de imagem fornecida pela Boston Scientific Brasil.

Trauma ao septo interventricular e subsequente ao tecido que o envolve, induzido, em especial, pela prótese implantada mais profundamente sobre a via de

saída do ventrículo esquerdo (VSVE), é considerado um fator determinante para a ocorrência de distúrbios de condução após o ITVA²³.

O Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo (IDPC), é um centro tradicional no desenvolvimento e aplicação desta tecnologia, representando uma das maiores experiências com o ITVA no Brasil e, na ocasião, responsável por mais de 70% dos implantes da prótese ACURATE neo em território nacional²⁴.

Um registro de mundo real, com um mil pacientes submetidos ao implante da prótese ACURATE neo, demonstrou uma elevada taxa de sucesso do dispositivo e, positivamente, baixas taxas de complicações nos primeiros trinta dias após o procedimento:

- a) mortalidade por todas as causas: 1,4%;
- b) acidente vascular cerebral desabilitante: 1,2%;
- c) marcapasso definitivo: 8,3%;
- d) refluxo paravalvar moderado: 4,1%²¹.

Houve, no estudo atual, a preocupação em analisar os preditores de BRE e da necessidade de MPD relacionados ao ITVA com o uso da prótese ACURATE neo, em particular, o papel da profundidade do implante sobre a VSVE.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Identificar os preditores de BRE novo e da necessidade de MPD relacionados ao ITVA com a prótese ACURATE neo.

2.2 Objetivo secundário

Identificar o ponto de corte da profundidade média de implante da prótese sobre a VSVE relacionado aos desfechos de BRE e MPD.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 População do estudo

No período de janeiro de 2012 a abril de 2017, um total de 92 pacientes, com sintomas relacionados a estenose aórtica severa, foram submetidos ao ITVA com o sistema ACURATE neo no IDPC, na cidade de São Paulo, Brasil.

3.2 Delineamento da pesquisa

Foi conduzido um estudo observacional, retrospectivo e unicêntrico com base no banco de dados dos pacientes submetidos ao ITVA no IDPC.

3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesta análise os pacientes cujo tratamento da estenose aórtica foi realizado por meio do implante transcater, exclusivamente com a prótese ACURATE neo.

3.4 Critérios de exclusão

Os pacientes portadores de MPD previamente ao ITVA (n= 7) foram excluídos da análise. Em um primeiro momento, um total de 85 pacientes foram avaliados com relação aos preditores de MPD no ITVA.

Na sequência, foram excluídos também os pacientes portadores de BRE previamente ao procedimento (n = 9). Um total de 76 pacientes foram avaliados com relação aos preditores de MPD e BRE no ITVA (Figura 5).

Figura 5 - Fluxograma de seleção dos pacientes

Fonte: próprio autor.

3.5 Procedimento

O acesso transfemoral foi utilizado em 100% dos pacientes (85/85) do estudo. A seleção do tamanho da prótese foi baseada no perímetro do anel aórtico. A valvoplastia aórtica com balão foi realizada em 78,82% da população (67/85) do estudo, antes da liberação da prótese. A pós-dilatação foi realizada em 52,94% dos pacientes (45/85). A bioprótese ACURATE neo teve sua introdução e liberação guiada angiograficamente. Todos os pacientes foram submetidos à eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações sistematicamente, antes e após o procedimento. O Holter de 24 horas foi realizado, em alguns pacientes, para complementar os achados do ECG e da monitorização cardíaca.

3.6 Avaliação da profundidade da prótese

A análise da profundidade do implante da prótese sobre a VSVE foi realizada retrospectivamente no laboratório de hemodinâmica do IDPC. O observador W.V.P realizou a análise cega para os resultados clínicos e eletrocardiográficos. O diâmetro do cateter *pigtail* foi utilizado como referência para a calibração e medidas.

Para as medidas de profundidade utilizou-se as imagens de angiografia da raiz da aorta com a prótese ACURATE neo liberada na projeção cuja valva aórtica apresentava seus três folhetos visíveis ao mesmo plano (Figura 6). Foram então realizadas as medidas das distâncias septal, não septal e média do ânulo aórtico nativo até a porção mais distal da prótese sobre a VSVE. O sistema QAngio XA 3D 1.1 com QFR, versão 7.3 (*Medis Medical Imaging Systems*, Leiden, Holanda) foi utilizado para a realização de todas as medidas. A profundidade de implante foi avaliada em 92,94% dos pacientes (79/85).

Figura 6 - Angiografia evidenciando a prótese ACURATE neo completamente liberada após um implante alto (A) e baixo (B) sobre a VSVE

Fonte: Próprio autor (banco de imagens de ITVA / ACURATE neo, IDPC, 2018).

* Profundidade septal demonstrada em mm.

3.7 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média com desvio padrão e comparadas através dos testes *Student t* ou *Mann-Whitney U*, quando apropriado. As variáveis categóricas foram reportadas como frequências e porcentagens e comparadas através dos testes chi-quadrado ou exato de *Fisher*. Análise de regressão logística univariada foi realizada para calcular a *Odds Ratio* (OR) e o intervalo de confiança (IC) 95% das variáveis predizendo BRE novo ou necessidade de MPD com nível de significância de $p < 0.05$. Na sequência, foi realizada análise de regressão logística multivariada (método *Backward Stepwise*), incluindo as variáveis com valores de p inferiores a 0,1. Devido à multicolinearidade entre os escores de risco, EuroSCORE II foi o único escore de risco incluído na análise multivariada, da mesma forma apenas profundidade média de implante da prótese foi utilizada.

Análises da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foram realizadas para determinar o poder discriminativo da profundidade de implante da prótese em diferenciar os grupos com e sem BRE / MPD, bem como determinar um ponto de corte para estes desfechos.

Por fim, foi utilizado o algoritmo C5,0²⁵ de árvore de decisão para analisar a acurácia da análise de profundidade de implante na diferenciação dos pacientes com e sem BRE / MPD.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

A idade média da população do estudo foi de $81,8 \pm 5,6$ anos, 58,8% dos pacientes (50/85) eram mulheres e a média do EuroSCORE II e do escore STS foi $6,36 \pm 4,24$ e $6,19 \pm 4,12$, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade, às comorbidades pré-existentes e aos achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos. As características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas basais, estão listadas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Características basais

	MPD			BRE/MPD		
	Sim (n = 10)	Não (n = 75)	p	Sim (n = 17)	Não (n = 59)	p
Características clínicas						
Idade, anos	$82,6 \pm 6,2$	$81,7 \pm 5,5$	0,5	$83,2 \pm 7,7$	$81,85 \pm 4,6$	0,177
Sexo feminino	8 (80)	42 (56)	0,19	14 (82,4)	32 (54,2)	0,049*
IMC, Kg/m ²	$29,4 \pm 4,5$	$27,9 \pm 3,9$	0,36	$28,1 \pm 4,4$	$28,3 \pm 3,8$	0,803
STS escore, %	$7,3 \pm 2,1$	$6,0 \pm 4,3$	0,04*	$6,8 \pm 2,7$	$6,2 \pm 4,6$	0,113
EuroSCORE II, %	$9,3 \pm 5,2$	$6,0 \pm 4,0$	0,02*	$7,9 \pm 4,9$	$5,4 \pm 3,3$	0,037*
NYHA Classe III/IV	10 (100)	65 (86,7)	0,28	16 (94,2)	52 (88,1)	0,19
Hipertensão Arterial	8 (80)	67 (89,3)	0,3	15 (88,2)	54 (91,5)	0,6
Diabetes mellitus insulino-dependente	1 (10)	11 (14,7)	0,69	1 (5,9)	8 (13,6)	0,6
Infarto agudo do miocárdio	2 (20)	17 (22,7)	0,85	4 (23,5)	12 (20,3)	0,7
TFG, ml/min	$44,9 \pm 16,6$	$54,3 \pm 22,5$	0,17	$47,1 \pm 18$	$55,5 \pm 23,8$	0,2
DPOC	2 (20)	13 (17,3)	0,83	2 (11,8)	12 (20,3)	0,7
AVC prévio	1 (10)	10 (13,3)	0,77	4 (23,5)	6 (10,2)	0,2
Aorta em porcelana	-	6 (8,7)	-	1 (6,3)	3 (5,6)	0,91
Fármacos específicos						
Betabloqueadores	5 (50)	30 (40)	0,7	5 (29,4)	24 (40,7)	0,3
Bloqueadores dos canais de cálcio	1 (10)	18 (24)	0,4	2 (11,8)	17 (28,8)	0,2
Antiarrítmicos	4 (40)	7 (9,3)	0,02*	4 (23,5)	5 (8,5)	0,1

MPD= marcapasso definitivo; BRE= bloqueio de ramo esquerdo; IMC= índice de massa corpórea; STS= *Society of Thoracic Surgeons*; EuroSCORE= *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; NYHA= *New York Heart Association*; TFG= taxa de filtração glomerular; DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica; AVC= acidente vascular cerebral

* Valores apresentados em média $\pm$ desvio padrão (DP) ou n (%)

**(*) Variáveis estatisticamente significativas

Tabela 2- Exames basais

	MPD			BRE/MPD		
	Sim (n = 10)	Não (n = 75)	p	Sim (n = 17)	Não (n = 59)	p
Dados Eletrocardiográficos						
FA paroxística	1 (10)	5 (6,7)	0,5	2 (11,8)	3 (5,1)	0,3
FA persistente / permanente	1 (10)	11 (14,7)	0,69	2 (11,8)	10 (16,9)	0,6
BAV de primeiro grau	2 (20)	6 (8)	0,24	3 (17,6)	3 (5,1)	0,12
BRD	2 (20)	4 (5,3)	0,14	2 (11,8)	4 (6,8)	0,6
BRE	2 (20)	7 (9,3)	0,29	-	-	-
BDASE	2 (20)	3 (4)	0,1	-	-	-
Ecodopplercardiograma transtorácico						
Área de orifício efetiva, cm ²	0,72 ± 0,15	0,7 ± 0,15	0,4	0,71 ± 4,36	0,69 ± 4,12	0,4
Gradiente médio, mmHg	47,1 ± 13,1	53,3 ± 14,7	0,3	54,9 ± 18,5	52,9 ± 13,7	0,8
Diâmetro anel aórtico, mm	22,7 ± 2,8	23,4 ± 2,1	0,2	22,9 ± 2,6	23,3 ± 2	0,4
FEVE, %	55,3 ± 17,2	59,2 ± 9,7	0,8	60,35 ± 10,8	59,5 ± 9,8	0,5
Septo interventricular, mm	11,7 ± 1,6	12,3 ± 1,4	0,3	12,2 ± 1,3	12,3 ± 1,3	0,92
DDFVE, mm	50,9 ± 10,8	49,1 ± 5,8	0,9	48,5 ± 6,1	48,7 ± 5,7	0,96
DSFVE, mm	29,7 ± 6,7	31 ± 8,0	0,2	29,7 ± 5,4	30,6 ± 8,3	0,27
Calcificação valvar aórtica severa	6 (66)	49 (79)	0,5	11 (68,8)	37 (77,1)	0,7

FA= fibrilação atrial; BRD= bloqueio de ramo direito; BRE= bloqueio de ramo esquerdo; BDASE= bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE= diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE= diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

* Valores apresentados em média ± desvio padrão (DP) ou n/N (%)

A escolha do tamanho da prótese teve como base o diâmetro do anel valvar aórtico. A profundidade septal e média da prótese sobre a VSVE foi de $4,83 \pm 2,31$ e $4,87 \pm 2,08$ mm, respectivamente. Pós-dilatação foi realizada em 52,94% dos pacientes (45/85). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à presença de refluxo paravalvar ou de regurgitação valvar aórtica após o ITVA. As características e resultados relacionados ao implante estão listados na Tabela 3.

Tabela 3 - Características e resultados do procedimento

	MPD			BRE/MPD		
	Sim (n = 10)	Não (n = 75)	<i>p</i>	Sim (n = 17)	Não (n = 59)	<i>p</i>
Características do Procedimento						
Prótese pequena	3 (30)	23 (30,7)	0,5	5 (29)	21 (36)	0,3
Prótese média	6 (60)	32 (42,7)	0,5	10 (59)	23 (39)	0,3
Prótese grande	1 (10)	20 (26,7)	0,5	2 (12)	15 (25)	0,3
Pré-dilatação	9 (90)	58 (77,3)	0,69	15 (88,2)	46 (78)	0,5
Pós-dilatação	7 (70)	38 (50,7)	0,3	12 (70,6)	28 (47,5)	0,12
Diâmetro do balão, mm	22,57 ± 1,62	23,57 ± 1,66	0,11	22,9 ± 1,8	23,7 ± 1,7	0,24
Diâmetro do anel aórtico, mm	21,2 ± 3,0	21,1 ± 3,2	0,9	21,6 ± 3,1	20,9 ± 3,4	0,39
Refluxo paravalvar I, II	5 (50)	42 (57)	0,74	11 (65)	33 (57)	0,78
Regurgitação valvar aórtica I, II	6 (60)	39 (52)	0,74	9 (53)	32 (54)	0,92
Profundidade do Implante						
Septal, mm	5,74 ± 2,0	4,71 ± 2,3	0,1	6,1 ± 1,8	4,6 ± 2,4	0,005*
Não septal, mm	6,44 ± 2,3	4,72 ± 2,1	0,03*	5,9 ± 1,8	4,6 ± 2,2	0,017*
Média, mm	6,09 ± 1,9	4,71 ± 2,0	0,04*	6,0 ± 1,7	4,6 ± 2,2	0,004*
Resultados						
Sucesso da prótese	10 (100)	74 (98,7)	0,71	17 (100)	58 (98,3)	0,59
Sucesso clínico	9 (90)	73 (97,3)	0,32	16 (94,1)	57 (96,6)	0,54

* Valores apresentados em média ± desvio padrão (DP) ou n/N (%).

**(*) Variáveis com significância estatística.

No estudo atual, a taxa de sucesso cirúrgico global foi de 98,8% (84/85 dos pacientes). Um total de 96,5% dos pacientes (82/85) obtiveram sucesso clínico relacionado ao ITVA.

4.1 Necessidade de marcapasso cardíaco definitivo

No atual estudo, a necessidade de MPD novo relacionado ao implante da prótese ACURATE neo foi de 11,8% (10/85).

Pacientes com necessidade de MPD apresentaram EuroSCORE II mais elevado ($9,3 \pm 5,2$ vs. $6,0 \pm 4,0$; $p= 0,02$), uso prévio de antiarrítmicos (AA) (40 vs. 9,3%; $p= 0,02$) e maior profundidade média de implante da prótese sobre a VSVE ($6,09 \pm 1,9$ vs. $4,71 \pm 2,0$ mm; $p= 0,04$).

Houve uma tendência, sem significância estatística, para uma maior necessidade de MPD nos pacientes que apresentaram BRE precoce pós procedimento (50% vs. 20,5 %; $p= 0,06$). Não houve diferença estatisticamente significativa relacionada à presença de bloqueio de ramo direito (BRD) prévio ou a realização de pós-dilatação entre os grupos com e sem necessidade de MPD.

Na análise multivariada (Tabela 4), três variáveis se mantiveram como preditores independentes para o implante de MPD após ITVA: EuroSCORE II (OR= 1,21; IC 95%= 1,021-1,436; $p= 0,028$), AA (OR= 12,94; IC 95%= 2,051-70,657; $p= 0,006$) e profundidade média do implante (OR= 1,44; IC 95%, 1,001 – 2,077; $p= 0,049$).

4.2 Bloqueio de ramo esquerdo novo ou necessidade de marcapasso cardíaco definitivo

Neste estudo, a presença de BRE novo ou da necessidade de MPD após o implante valvar foi de 22,4% (17/76).

Pacientes do sexo feminino (82,4 vs. 54,2%; $p= 0,049$), com maior EuroSCORE II ($7,9 \pm 4,9$ vs. $5,4 \pm 3,3$; $p= 0,037$) e maior profundidade média do implante ($6 \pm 1,7$ vs. $4,6 \pm 2,2$ mm; $p= 0,004$) tiveram aumento significativo da taxa de BRE / MPD após o ITVA.

Não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos analisados com relação a presença de BRD prévio ou realização de pós-dilatação.

Na análise multivariada (Tabela 5), somente EuroSCORE II (OR= 1,2; IC 95%= 1,013-1,426; $p= 0,035$) e a profundidade média de implante (OR= 1,34; IC 95%= 1,010-1,779; $p= 0,042$) se mantiveram como preditores independentes.

Tabela 4 - Análise multivariada para a necessidade de MPD após ACURATE neo

Variável	OR (95% CI)	p
Euroscore II	1,21 (1,021 – 1,436)	0,028
Antiarrítmico	12,04 (2,051 – 70,657)	0,006
Profundidade do implante, mm (média)	1,44 (1,001 – 2,077)	0,049

Tabela 5 - Análise multivariada para a presença de BRE / MPD após ACURATE neo

Variável	OR (95% CI)	p
Euroscore II	1,2 (1,01 – 1,43)	0,03
Profundidade do implante, mm (média)	1,34 (1,01 – 1,78)	0,04

4.3 Análise da profundidade de implante da prótese ACURATE neo

Baseado na análise da profundidade média de implante da prótese, a área sob a curva (ASC) ROC para prever BRE / MPD após ITVA foi de 0,741 (IC 95%= 0,615 – 0,866; $p= 0,004$) com um ponto de corte de 4,745 mm (Sensibilidade = 0,867; Especificidade= 0,655) (Figura 7).

Figura 7 - Curva ROC da análise de profundidade de implante da prótese em relação aos desfechos de BRE / MPD

Fonte: próprio autor. Apoiado pelo setor de Bioestatística, IDPC.

ASC= área sob a curva; p= nível descritivo.

*Medida do ponto de corte em milímetros (mm).

Por fim, foi utilizado o algoritmo estatístico de árvore de decisão. Um total de 50% dos pacientes (38/76) apresentaram profundidade média inferior à 4,745 mm. A taxa de BRE / MPD neste grupo foi de 5,3% (2/38). Os pacientes deste grupo que apresentaram, adicionalmente, uma profundidade de implante septal inferior à 3,4 mm (n= 21), ficaram livres de BRE / MPD após o ITVA (Figura 8).

A acurácia global do algoritmo de árvore de decisão foi de 67,4%.

Figura 8 - Árvore de decisão para a análise da profundidade de implante em relação aos desfechos de BRE / MPD

Fonte: próprio autor. Apoiado pelo setor de Bioestatística, IDPC

D= distúrbio condução (BRE/MPD); ND= não distúrbio (não BRE/MPD); M= profundidade média do implante; S= profundidade septal do implante.

* Medidas registradas em milímetros (mm).

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A indicação para o ITVA vem se expandindo rapidamente e, este cenário torna cada vez mais relevante a identificação dos preditores associados ao BRE e ao MPD após o procedimento. A incidência destas complicações ainda não foi suficientemente estudada com as próteses de nova geração.

A principal motivação com o advento das próteses de nova geração estava relacionada à redução da regurgitação paravalvar mas, por outro lado, a incidência de anormalidades do sistema de condução e a necessidade de MPD permaneceu relevante.

No histórico do ITVA, as próteses autoexpansíveis de primeira geração foram as mais relacionadas com distúrbios de condução e a necessidade de MPD. Com o advento das próteses autoexpansíveis de nova geração, foram observados resultados heterogêneos referente a estas complicações. A taxa média de BRE e MPD se assemelhou, em alguns estudos, à encontrada com as próteses expansíveis por balão, esta última sabidamente menos lesiva ao sistema elétrico cardíaco²⁶.

Toggweiler et al.¹⁰, em seu estudo com 175 pacientes submetidos ao implante da prótese ACURATE neo, descreveu uma incidência de MPD de apenas 2,5%, excluindo pacientes com MPD prévio. Esta complicação foi inferior, até mesmo, à encontrada em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca convencional, cuja incidência de MPD varia de 3,6 à 7,1%²⁷. Os autores consideraram que a seleção criteriosa das dimensões do balão e da prótese foram os principais responsáveis pelos resultados encontrados. Vale ressaltar que, em contrapartida, houve um aumento da incidência de refluxo paravalvar, sem repercussão clínica.

Uma metanálise recente mostrou uma taxa de MPD após ITVA relacionada aos dispositivos de novas gerações da ordem de 4 a 24% com a prótese SAPIEN 3; 27,9 a 36,1% com a Lotus; 14,7 a 26,7% com a CoreValve EvolutR e 2,5 a 10,2% com a ACURATE neo²⁸(Tabela 6).

Na literatura, os principais preditores associados com distúrbios do sistema de condução cardíaco após o ITVA com as próteses de nova geração foram o sexo feminino, FA prévia, BRD prévio, aumento do intervalo PR, quantidade de calcificação na zona de liberação da prótese e a profundidade do implante sobre a VSVE^{28,29}.

Tabela 6 – Estudos sobre a incidência de marcapasso definitivo relacionados ao implante das próteses transcateres de nova geração

Estudo, Ano	Bioprótese, N	MPD novo (%)
Vahanian et al. ³⁰ , 2016	SAPIEN 3, 101	4,0
Rogers et al. ³¹ , 2017	SAPIEN 3, 183	4,7
Sawaya et al. ³² , 2016	SAPIEN 3, 283	17,3
De Torres-Alba et al. ²⁰ , 2016	SAPIEN 3, 162	19,1
De Backer et al. ³³ , 2016	Lotus, 154	27,9
Dumonteil et al. ³⁴ , 2017	Lotus, 249	32,0
Seeger et al. ³⁵ , 2017	Lotus, 202	36,1
Gomes et al. ³⁶ , 2017	Evolut R, 100	23,3
Reardon et al. ³⁷ , 2017	Evolut R, 139	26,7
Toggweiler et al. ¹⁰ , 2017	ACURATE neo, 175	2,5
Hamm et al. ³⁸ , 2017	ACURATE, 120	9,6
Pellegrini et al. ³⁹ , 2018	ACURATE neo, 283	9,9
Estudo Atual, 2019	ACURATE neo, 85	11,8

*MPD= marcapasso definitivo.

Na concepção desta tese, não havia nenhuma publicação sobre os preditores de BRE / MPD relacionados ao uso da prótese ACURATE neo. Até o momento, um número limitado de estudos avaliou este cenário.

Em 2018, Pellegrini et al.³⁹ relataram uma taxa de 9,9% de MPD e 22,8% de MPD / distúrbios de condução, após o implante desta prótese. Na ocasião, foi o primeiro estudo publicado que avaliou os preditores de MPD e de distúrbios de condução após o uso da ACURATE neo. Os autores consideraram que estas complicações estiveram relacionadas somente com as características basais dos pacientes e não com fatores do procedimento, como o tamanho da prótese, sua profundidade de implante sobre a VSVE ou a realização de pós-dilatação.

Uma nova geração da prótese ACURATE neo, a ACURATE neo 2, está sendo estudada. Embora ainda não seja comercializada, esta última incorpora uma nova tecnologia para o selamento anular. Deste modo, é esperada uma melhor performance em relação à taxa de refluxo paravalvar. Deve-se considerar, no entanto, um potencial aumento nas complicações relacionadas ao sistema de condução cardíaco.

5.1 Considerações sobre a relevância clínica do bloqueio de ramo esquerdo e do implante de marcapasso cardíaco definitivo após o ITVA

A presença de BRE novo após ITVA tem sido associada com aumento do risco de bloqueio atrioventricular (BAV) e morte súbita^{13,14}. O manejo dos pacientes com esta complicação ainda permanece um desafio na área de estimulação cardíaca. Adicionalmente, a dissincronia induzida pelo BRE pode resultar em perda gradual da função ventricular e aparecimento de sinais e sintomas decorrentes de insuficiência cardíaca⁴⁰.

A expansão da indicação do ITVA para pacientes mais jovens e de risco intermediário implicará na necessidade de ampliar o conhecimento médico a respeito do manejo do BRE após este procedimento, iniciando pela identificação dos fatores de risco e prevenção de sua ocorrência.

Análises do estudo PARTNER II sobre o impacto clínico do BRE novo nos pacientes de risco intermediário submetidos ao ITVA demonstraram que este distúrbio elétrico esteve associado com eventos adversos nos dois primeiros anos de seguimento, incluindo o aumento de mortalidade por todas as causas, de mortalidade cardiovascular, de re-hospitalização e da necessidade de implante de MPD⁴¹.

Assim como a presença de distúrbio de condução, a necessidade de MPD após o ITVA tem sido relacionada, a curto prazo, com prolongamento da internação e dos custos hospitalares⁴².

É notório que a estimulação cardíaca artificial, em especial a estimulação apical, pode impactar negativamente nas funções sistólica e diastólica, ocasionar diferenças regionais na perfusão miocárdica, no consumo de oxigênio e reduzir a eficiência mecânica. Com o passar do tempo pode haver dilatação ventricular, aumento da concentração de catecolamina miocárdica, desarranjo das miofibrilas e a tão indesejada disfunção ventricular^{43,44}.

Estudos identificaram a estimulação ventricular artificial crônica após o ITVA como um preditor independente de mortalidade no primeiro ano após o procedimento valvar^{15,45}. Esta preocupação é expandida, naturalmente, com a já referida ampliação das indicações do procedimento transcaterter para os pacientes mais jovens e de risco intermediário.

A indicação de marcapasso após o ITVA deve ser precisa, pois a ausência deste dispositivo, quando necessário, pode levar a BAV e morte súbita. Por outro lado, a estimulação cardíaca artificial desnecessária, especialmente por longo prazo e para pacientes com disfunção ventricular prévia, pode levar à deterioração miocárdica e às diversas complicações mencionadas anteriormente.

5.2. Considerações a respeito dos fatores clínicos associados ao bloqueio de ramo esquerdo e ao implante de marcapasso cardíaco definitivo após o implante da prótese ACURATE neo

No trabalho atual, duas variáveis clínicas apresentaram relevância estatística para a associação com distúrbios da condução cardíaca após o ITVA. O EuroSCORE II, um preditor já bem estabelecido em outros estudos, e o uso prévio de AA, um preditor novo neste cenário.

5.2.1. Considerações sobre o EuroSCORE II

O EuroSCORE II foi variável independente associada ao MPD (OR= 1,21; IC 95%= 1,021-1,436; $p= 0,028$) e BRE / MPD (OR= 1,2; IC 95%= 1,01-1,43; $p= 0,03$) após o implante transfemoral da prótese ACURATE neo. Este score é composto por 18 parâmetros clínicos e está, habitualmente, em associação direta com o aumento da incidência de complicações relacionadas a este procedimento.

É importante ressaltar que o EuroSCORE II é derivado de bancos de dados de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e, desta forma, possui algumas limitações para uma estratificação de risco específica ao ITVA^{46,47}.

Estudos com as próteses de nova geração demonstram que o EuroSCORE II ou suas variáveis como a idade, o sexo e a presença de comorbidades aumentam individualmente o risco de complicações ao sistema elétrico do coração³⁹.

A idade média global neste estudo foi de $81,8 \pm 5,6$ anos, 58,8% dos pacientes (50/85) eram do sexo feminino, a TFG média foi de $53,21 \pm 22,03$ ml/min, 44,7% (38/85) eram portadores de diabetes melito, 32,9% (28/85) apresentavam doença aterosclerótica extracardíaca e 20% (17/85) eram portadores de hipertensão pulmonar grave. Por este perfil apresentado, a correlação entre o EUROSCORE II e

complicações do sistema de condução após o ITVA estiveram em concordância com os achados da literatura.

É fato que uma avaliação precisa de risco é um componente fundamental para o consentimento informado de cada paciente submetido a uma técnica intervencionista. Em um cenário inicial, onde os pacientes submetidos ao ITVA eram considerados inoperáveis ou de elevado risco cirúrgico, havia uma atenuação sobre o impacto decorrente de certas complicações. Com a expansão da técnica, com a aplicação para pacientes mais jovens e de risco cirúrgico menor, as complicações passaram a ter maior relevância clínica, social e até jurídica.

Como mencionado anteriormente, os escores de risco utilizados em quase a totalidade dos estudos envolvendo pacientes submetidos ao ITVA são derivados de escores de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. O EuroSCORE II e o STS podem não refletir precisamente o risco ao qual os pacientes submetidos ao ITVA estão sujeitos. Não há, da mesma forma, uma estratificação direcionada ao risco de distúrbios ao sistema de condução cardíaco.

Neste sentido, estudos com escores específicos para pacientes submetidos ao ITVA vêm sendo desenvolvidos e precisam ser aprimorados e validados^{48,49}.

5.2.2. Considerações sobre o uso de antiarrítmicos

O trabalho atual também evidenciou a relação entre o uso prévio de AA e a necessidade de MPD após o implante da prótese ACURATE neo como uma variável independente (OR= 12,04; IC 95%= 2,051-70.657; $p= 0,006$).

As drogas antiarrítmicas podem atuar sobre o sistema de condução atrioventricular e intraventricular, principalmente se o mesmo se encontra susceptível ou vulnerável. Estudos em pacientes clínicos, com mais de 65 anos e FA paroxística, relacionam o uso da amiodarona com maior taxa de implante de MPD, sem mencionar, no entanto, a duração basal do complexo QRS⁵⁰.

Até o momento, estudos de ITVA haviam apresentado dados significativos sobre o acometimento do sistema elétrico em usuários de betabloqueadores e digitálicos.

Usuários de betabloqueadores, previamente ao implante da prótese ACURATE neo, apresentaram uma taxa de até 2,2 vezes mais distúrbios de condução e necessidade de MPD¹⁰.

Da mesma forma, usuários de digoxina, previamente ao implante de próteses transcateres de primeira geração, apresentaram uma incidência de MPD 3,7 vezes maior⁵¹.

A taxa global de uso de AA da população deste estudo foi de 12,94% (11/85). Não houve diferenciação se esta classe farmacológica havia sido instituída para o tratamento de arritmias ventriculares ou supraventriculares.

É importante ressaltar que a FA é a arritmia crônica mais comum na população geral, com importante aumento da prevalência com a idade. FA prévia foi registrada em 21,18% dos pacientes (18/85) deste estudo e, tanto a apresentação paroxística quanto persistente/permanente, não foi estatisticamente significativa para prever MPD após o ITVA.

Outros estudos mostram que a FA, antes ou após o ITVA, esteve relacionada com a necessidade de MPD⁵². O processo de fibrogênese atrial está diretamente relacionado ao processo de fibrogênese do sistema de condução e, a presença de FA, poderia ser um indicador indireto de degeneração do sistema elétrico⁵¹.

Uma vez que a FA não foi, neste estudo, preditor para os desfechos estudados, é preciso avaliar um possível mecanismo pelo qual o uso de AA se associou com maior taxa de MPD. O efeito dromotrópico negativo da droga sobre o sistema de condução poderia somar-se ao efeito mecânico do procedimento e, desta forma, potencializar o surgimento de distúrbios ao sistema de condução, de modo transitório ou definitivo.

Vale ainda ressaltar que o intervalo de confiança amplo para o uso de AA reduz a precisão do achado. Novos estudos com amostras maiores poderão elucidar melhor esta associação.

5.3. Considerações a respeito dos fatores do procedimento associados ao bloqueio de ramo esquerdo e ao implante de marcapasso cardíaco definitivo após o implante da prótese ACURATE neo

Dentre as variáveis cirúrgicas, apenas a profundidade de implante da prótese ACURATE neo apresentou relevância estatística neste estudo, tanto para prever BRE quanto BRE / MPD.

Outros preditores cirúrgicos como pré-dilatação, pós-dilatação, diâmetro do balão ou tamanho da prótese, não apresentaram significância estatística.

5.3.1. Considerações a respeito da profundidade do implante da prótese transcater aórtica sobre a via de saída do ventrículo esquerdo

A importância da profundidade do implante sobre a VSVE já foi bem descrita com outros tipos de prótese. Estudos com as próteses de primeira geração demonstraram associação direta da profundidade com complicações ao sistema de condução cardíaco, especialmente com o uso do sistema CoreValve^{53,54,55,56}.

Pacientes que apresentaram uma maior incidência de MPD após o ITVA tiveram uma profundidade média de implante sobre a VSVE de 6 mm para a prótese CoreValve⁵⁷, de 9 mm para CoreValve Evolut R e de 8 mm para SAPIEN 3^{58,59}.

A relevância da profundidade das próteses transcateres sobre a VSVE, incluindo as próteses de nova geração, foi notoriamente evidenciada pela evolução de geração da prótese Edwards SAPIEN XT para SAPIEN 3, onde, em um primeiro momento, houve um aumento expressivo na necessidade de MPD após o implante²⁰.

Análises subsequentes revelaram que a incidência aumentada de MPD com a SAPIEN 3 foi decorrente do seu maior comprimento perante a geração anterior. Esta característica anatômica da prótese, resultou naturalmente, em implantes mais profundos sobre a VSVE. O refinamento da técnica de implante, com cuidado especial na proporção da prótese entre aorta / VSVE, amenizou a taxa de complicações relacionadas ao sistema de condução⁶⁰.

Pellegrini et al.³⁹, em sua análise de profundidade com a prótese ACURATE neo, não demonstraram relação entre esta medida e a necessidade de MPD. A profundidade média de implante, neste estudo citado, foi de 7 mm. Este achado, contempla as recomendações do fabricante para que a profundidade alvo de implante da prótese ACURATE neo sobre a VSVE não ultrapasse 7 mm.

Em nosso estudo, a profundidade média de implante da prótese ACURATE neo sobre a VSVE foi de 4,87 mm e esta variável foi fator de risco independente para MPD e BRE / MPD após o ITVA.

De toda forma, atualmente, a prótese transcater ACURATE neo apresenta as menores taxas de necessidade de MPD na literatura¹⁰. Uma característica que

contribui para este achado é o mecanismo de liberação da mesma, que ocorre em etapas sequenciais da aorta para o VE (Figura 9):

- a) a coroa superior é implantada em uma posição subcoronária e supra-anular;
- b) três arcos estabilizadores são liberados sobre o anel superior e aorta ascendente;
- c) a coroa inferior é liberada sobre a VSVE.

O sítio de ancoragem desta prótese é predominantemente supra-anular. Com base nestas características, o risco de agressão ao sistema de condução é, teoricamente, atenuado⁶¹.

Figura 9 – Mecanismo de liberação da prótese ACURATE neo, da esquerda para a direita

Fonte= adaptação de imagem fornecida por Boston Scientific Brasil.
VSVE= via de saída do ventrículo esquerdo.

De modo geral, a agressão mecânica decorrente do uso do balão ou da própria prótese, pode resultar em processo inflamatório temporário ou em dano permanente ao sistema elétrico do coração. As próteses aórticas exercem uma força radial contínua ao tecido do anel valvar (Figura 9) e, no caso de um implante mais profundo, à VSVE.

Analisando dados do implante, Toggweiler et al.¹⁰ consideraram seguro uma profundidade de implante para a prótese ACURATE neo de até 4 mm abaixo do anel valvar. Comparado a outras próteses, foi demonstrado, *in vitro*, que a força radial da

ACURATE neo é relativamente menor, especialmente sobre a porção de influxo na VSVE⁶².

Figura 10 - Corte transversal ilustrando a força radial excêntrica exercida pela prótese sobre o tecido do anel valvar aórtico

Fonte: próprio autor. Adaptado de Egron et al⁶².

*As setas apontam o sentido da força radial.

A despeito da menor força radial, da anatomia favorável e do mecanismo de liberação peculiar, a profundidade média do implante da prótese ACURATE neo permanece como preditor independente relacionado ao MPD e ao BRE / MPD em nosso estudo.

É sensato dizer que uma medida protetiva importante para o sistema de condução durante o ITVA é o implante não profundo sobre a VSVE, pesando naturalmente os riscos potenciais de regurgitação paravalvar e de oclusão do óstio coronariano.

Com o conhecimento dos efeitos deletérios do BRE e da estimulação cardíaca artificial, a médio e longo prazo, e tendo em vista a correlação destas complicações com a profundidade do implante sobre a VSVE, foi considerada a identificação de um ponto de corte para discriminar os grupos de pacientes com maior incidência ou não do desfecho composto (BRE / MPD).

A análise da curva ROC evidenciou bom desempenho na discriminação dos pacientes que terão ou não BRE / MPD relacionados à profundidade média de implante da prótese ACURATE neo sobre a VSVE. O ponto de corte identificado com o melhor poder discriminatório foi 4,745 mm (Sensibilidade= 0,867; Especificidade= 0,655).

Ao considerarmos os desfechos de BRE / MPD clinicamente importantes, a ocorrência de diagnósticos “falsos negativos” pode acarretar em sérias repercussões clínicas. Neste sentido, um teste com a sensibilidade elevada é de grande importância.

A medida de corte da profundidade de implante encontrada em nossa análise foi maior que a recomendada por Toggweiler et al¹⁰ e, por outro lado, não tão profunda quanto a recomendada pelo fabricante.

Por fim, os algoritmos de árvore de decisão são ferramentas validadas e de relevância para a aplicação em grandes bancos de dados, em especial na área de saúde. A acurácia deste método, em nossa análise, foi considerada regular (67,4%). Houve, no entanto, uma convergência entre as modalidades estatísticas com relação ao ponto de corte para diferenciar os grupos de pacientes que terão ou não, maiores incidências de bloqueio de BRE ou necessidade de MPD após o ITVA.

Este algoritmo foi de grande relevância para a atual pesquisa pois o subgrupo de pacientes (n= 21) cuja profundidade média do implante foi inferior a 4,745 mm e a profundidade septal inferior a 3,4 mm, ficaram livres dos eventos analisados sem, por outro lado, apresentaram aumento significativo de complicações como a regurgitação paravalvar.

5.4. Considerações a respeito da prevenção do bloqueio de ramo esquerdo ou da necessidade de marcapasso definitivo relacionados ao implante transcater de valva aórtica

Na medicina, cada pequeno avanço clínico exige um enorme avanço técnico, tanto do ponto de vista tecnológico quanto operacional.

A redução de complicações ao sistema elétrico do coração, sem acarretar prejuízo ao sucesso do procedimento, passa por uma série de etapas e cuidados.

Faz-se necessário o desenvolvimento, o aperfeiçoamento e a validação de escores de risco específicos ao ITVA, a estratificação de risco pré-operatória consolida a relação médico-paciente e antecipa precauções relacionadas a potenciais complicações, inclusive da parte elétrica do coração.

O avanço tecnológico vem ao encontro da melhoria dos resultados e da redução das complicações. Novas próteses, materiais maleáveis, distribuição longitudinal e homogênea da força radial e novos dispositivos de liberação podem proteger o sistema de condução de agressões durante e após o ITVA. O ponto ideal deste método terapêutico seria alcançar o equilíbrio entre a proteção máxima ao sistema elétrico e a melhor performance hemodinâmica da prótese, sem a presença de regurgitação paravalvar significativa.

O desenvolvimento e emprego de *softwares* que sobreponham, em tempo real, as medidas de profundidade da prótese durante o emprego da fluoroscopia, pode ser uma ferramenta valiosa intraprocedimento.

Alguns cuidados específicos, já praticados pela maior parte dos centros que realizam o implante da bioprótese ACURATE neo, minimizam o trauma ao sistema de condução cardíaco:

- a) pré-dilatação com balão de 1-3 mm menor que o perímetro derivado do diâmetro anular aórtico;
- b) escolha do tamanho da prótese baseado no diâmetro anular aórtico;
- c) pós-dilatação somente se a regurgitação paravalvar for relevante e, caso necessária, com balão 1-2 mm menor que o perímetro derivado do diâmetro anular aórtico.

Neste sentido, foi possível o registro de estudos cuja incidência de MPD após o implante transfemoral da prótese ACURATE neo foi de apenas 2,5%, com

uma taxa de BRE de 10%, sem aumentar, por outro lado, a regurgitação paravalvar¹⁰.

Por fim, toda equipe e todo profissional que utilizam um material novo ou uma técnica nova, passam por uma curva de aprendizado que é inerente a cada procedimento. Estratificação de risco, planejamento cirúrgico, bons materiais e suporte adequado farão a diferença.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

A prótese ACURATE neo se apresentou como uma opção interessante para pacientes com indicação de ITVA e risco aumentado de BRE e MPD relacionados ao procedimento.

Na concepção desta tese não havia publicação específica sobre o tema abordado. Os dados sobre este assunto ainda permanecem escassos na literatura. Em 2018, houve a primeira publicação sobre os preditores de MPD / distúrbios de condução relacionados ao implante da prótese ACURATE neo.

A taxa de MPD e BRE / MPD após o ITVA neste estudo foi semelhante à encontrada na literatura para o uso desta prótese. Destaca-se que, tanto variáveis clínicas como o EuroSCORE II e o uso de AA, quanto variáveis cirúrgicas como a profundidade de implante, foram fatores independentes para a necessidade de MPD ou presença de BRE / MPD após o implante da prótese ACURATE neo.

A análise atual reforçou a importância da estratificação do paciente submetido ao ITVA quanto aos riscos de distúrbios ao sistema elétrico do coração e, da mesma forma, reafirmou o caráter multifatorial da origem do BRE e MPD, neste contexto.

Até este momento, quanto maior a profundidade de implante das próteses transcateteres sobre a VSVE, maior o risco de desenvolvimento de BRE e da necessidade de MPD, tanto para a primeira quanto para a nova geração de dispositivos, salvo as devidas proporções para cada prótese.

São necessários mais estudos com as próteses de nova geração. A medida da profundidade de implante pode ser uma estratégia discriminatória relevante para ser aplicada durante o procedimento, em especial com a utilização de *softwares* e ferramentas para tal fim. A tomada de decisão durante o ITVA pode ser decisiva para a prevenção de BRE ou MPD.

O entendimento sobre os preditores que contribuem para tais anormalidades ao sistema de condução após o ITVA é uma preocupação maior, especialmente com a expansão do uso da técnica para pacientes de menor faixa etária e menor risco cirúrgico.

Todo o esforço, no sentido minimizar as complicações ao sistema elétrico do coração e garantir o sucesso clínico e do procedimento, deve ser aplicado no ITVA.

REFERÊNCIAS

-
1. Cribier A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-8.
 2. Tarasoutchi F, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5 supl. 3):17-27.
 3. Mangione JA. Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica: Histórico no Brasil. In: Lopes MACQ, Neto PAL, Júnior FSB, editores. *TAVI, Atuação da SBHCl na Incorporação do Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica no Brasil*. São Paulo: SBHCl; 2014. p. 28-31.
 4. Siqueira DA, Abizaid AA, Arrais M, Sousa JE. Transcatheter aortic valve replacement in elderly patients. *J Geriatric Cardiol*. 2012 jun;9(2):78-82.
 5. Schwartz JB, Zipes DP. Cardiovascular disease in the elderly. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2008.p.1923-53.
 6. Leon MB, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321–31. doi: 10.1056/NEJMoa1514616.
 7. Sondergaard L, et al. Two-year outcomes in patients with severe aortic valve stenosis randomized to transcatheter versus surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(6). pii: e003665. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003665.
 8. Ramos AIO, et al. Seleção de pacientes para implante transcateter de prótese valvar aórtica. In: Sousa AGMR, Abizaid ACS, Amato VL, Meneguelo RS, Sousa JEMR, editores. *Nova Série Monografias Dante Pazzanese – Fundação Adib Jatene*. Elsevier. 2014;4:327-87.
 9. Wolff R, et al. CoreValve prosthesis depth: What is the optimal measurement target? *J Heart Valve Dis*. 2016 July;25(4):417-23.
 10. Toggweiler S, et al. Very low pacemaker rate following ACURATE neo transcatheter heart valve implantation. *EuroIntervention*. 2017 Dec 20;13(11):1273-80. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00252.
 11. Kawashima T, Sato F. Visualizing anatomical evidences on atrioventricular conduction system for TAVI. *International Journal of Cardiology*. 2014;174:1-6.

12. Otto CM, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults with Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 14;69(10):1313-46. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.006.
13. Urena M, et al. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. *J am Coll Cardiol*. 2015;65(5):437-48. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.027.
14. Regeer MV, et al. Left bundle branch block after sutureless, transcatheter, and stented biological aortic valve replacement for aortic stenosis. *EuroIntervention*. 2017;12(13):1660–66. doi: 10.4244/EIJ-D-15-00256.
15. Nazif TM, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Jan;8(1 Pt A):60-9. doi: 10.1016/j.jcin.2014.07.022.
16. Vijayaraman P, et al. Permanent his bundle pacing: Long-term lead performance and clinical outcomes. *Heart Rhythm*. 2018 May;15(5):696-702. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.12.022.
17. Sweeney MO, et al. Mode Selection Trial Investigators: Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107:2932-37.
18. Urena M, Rodés-Cabau J. Managing heart block after transcatheter aortic valve implantation: from monitoring to device selection and pacemaker indications. *EuroIntervention*. 2015 Sep;11 Suppl W:W101-5. doi: 10.4244/EIJV11SWA30.
19. Meredith IT, et al. Transfemoral aortic valve replacement with the repositionable Lotus Valve System in high surgical risk patients: the REPRISÉ I study. *EuroIntervention*. 2014;9(11):1264-70. doi: 10.4244/EIJV9I11A216.
20. De Torres-Alba F, et al. Changes in the Pacemaker Rate After Transition From Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2016;9(8):805-13.
21. Mollmann H, et al. Real-world experience using the ACURATE neo prosthesis: 30-day outcomes of 1000 patients enrolled in the SAVI TF registry. *EuroIntervention*. 2018;13:e1764-70. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00628.
22. Kim W, et al. The SAVI-TF Registry: 1-Year Outcomes of the European Post-Market Registry Using the ACURATE neo Transcatheter Heart Valve Under

Real-World Conditions in 1000 Patients. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(14):1368-74.

23. Nuis RJ, et al. Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve system in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2011;32(16):2067–74. doi: 10.1093/eurheartj/ehr110.
24. Luberas S, et al. Experiência inicial de dois centros nacionais no implante de prótese aórtica transcatheter. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):336-44. doi: 10.5935/abc.20140043.
25. RuleQuest [homepage on the Internet]. Australia: *Data Mining Tools See5 and C5.0*; 1997. [citado 21 out. 2011]. Disponível em: <http://www.rulequest.com/see5-info.html>.
26. Schaefer A, et al. Comparison of latest generation transfemoral self-expandable and balloon expandable transcatheter heart valves. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2017 Dec 1;25(6):905-11. doi: 10.1093/icvts/ivx194.
27. Siontis GC, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. Surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37:3503-12.
28. Van Rosendaal PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):2003-13.
29. Auffret V, et al. Clinical impact of baseline right bundle branch block in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(15):1564-74. doi: 10.1016/j.jcin.2017.05.030.
30. Vahanian A, et al. Thirty-day outcomes in patients at intermediate risk for surgery from the SAPIEN 3 European approval trial. *EuroIntervention*. 2016;12:235-43.
31. Rogers T, et al. Contemporary transcatheter aortic valve replacement with third-generation balloon-expandable versus self-expanding devices. *J Interv Cardiol*. 2017;30:356-61.
32. Sawaya FJ, et al. Comparison between the SAPIEN S3 and SAPIEN XT transcatheter heart valves: a single-center experience. *World J Cardiol*. 2016;8:735-45.
33. De Backer O, et al. Efficacy and safety of the Lotus Valve System for treatment of patients with severe aortic valve stenosis and intermediate surgical risk: results from the Nordic Lotus-TAVR registry. *Int J Cardiol*. 2016;219:92-7.

-
34. Dumonteil N, et al. Insights into the need for permanent pacemaker following implantation of the repositionable LOTUS Valve for the transcatheter aortic valve replacement in 250 patients: results from the REPRISE II trial with extended cohort. *EuroIntervention*. 2017;13:796-803.
 35. Seeger J, et al. Outcome with the repositionable and retrievable Boston Scientific Lotus Valve compared with the balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve in patients undergoing transfemoral aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Jun;10(6):e004670. doi: 10.1161/circinterventions.116.004670.
 36. Gomes B, et al. Improvements of procedural results with a new-generation self-expanding transfemoral aortic valve prosthesis in comparison to the old generation device. *J Interv Cardiol*. 2017;30:72-8.
 37. Reardon MJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321-31.
 38. Hamm K, et al. Transcatheter aortic valve implantation using the ACURATE TA and ACURATE neo valves: a 4-year single-center experience. *Eurointervention*. 2017;13:53-9.
 39. Pellegrini C, et al. Predictors of need for permanent pacemaker implantation and conduction abnormalities with a novel self-expanding transcatheter heart valve. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Feb;72(2):145-53. doi: 10.1016/j.rec.2018.01.011.
 40. Urena M, et al. Impact of new-onset persistent left bundle branch block on late clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7(2):128-36. doi: 10.1016/j.jcin.2013.08.015.
 41. Nazif T, et al. Clinical Impact of new left bundle branch block in intermediate risk patients undergoing TAVR: an analysis of the PARTNER II trial and registries. Presented at ACC 2018; 2018 Mar 10-12, Orlando, USA. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar; 71(11 Suppl) A995. doi: 10.1016/S0735-1097(18)31536-5.
 42. Arnold SV, et al. Costs of periprocedural complications in patients treated with transcatheter aortic valve replacements: results from the Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(6):829-36. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001395.
 43. Kalahasty G, Kapa S, Johua C. Components of a pacing and ICD system: basic concepts of pacing. In: Ellenbogen KA, Kszala K. *Cardiac Pacing and ICDs*. United Kingdom: Wiley Blackwell;2014.p34-81.

-
44. Pachón Mateos JC, Pachón Mateo EI, Pachón Mateos JC. Right ventricular apical pacing: the unwanted model of cardiac stimulation? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(7):789-99.
 45. Dizon JM, et al. Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart.* 2015;101(20):1665–71. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307666.
 46. Sedaghat A, et al. The revised EuroSCORE II for the prediction of mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol.* 2013; 102(11):821-9. doi: 10.1007/s00392-013-0596-8.
 47. Stähli BE, et al. Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. *Cardiology.* 2013;126(1):15-23.
 48. Hermiller JB Jr, et al. Predicting early and late mortality after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(4):343-52. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.057.
 49. Yatsynovich Y, et al. Comparison of transcatheter aortic valve replacement risk score against currently accepted surgical risk models as predictors of 30-day mortality in transcatheter aortic valve replacement. *J Interv Cardiol.* 2017;30(6):595-603. doi: 10.1111/joic.12442.
 50. Essebag V, et al. Amiodarone and the risk of bradyarrhythmia requiring permanent pacemaker in elderly patients with atrial fibrillation and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(2):249–54.
 51. Nijenhuis VJ, et al. Severe conduction defects requiring permanent pacemaker implantation in patients with a new-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation. *Europace.* 2017;19:1015-21.
 52. Biviano AB, et al. Atrial fibrillation is associated with increased Pacemaker Implantation Rates in the Placement of AoRTic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial. *J Atr Fibrillation.* 2017 Jun-Jul;10(1):1494. doi: 10.4022/jafib.1494. eCollection 2017 Jun-Jul.
 53. Baan J Jr, et al. Factors associated with cardiac conduction disorders and permanent pacemaker implantation after percutaneous aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *Am Heart J.* 2010 Mar;159(3):497-503. doi: 10.1016/j.ahj.2009.12.009.
 54. Ferreira ND, et al. Incidence and predictors of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with a self-expanding bioprosthesis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Nov;33(11):1364-72. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02870.

-
55. Muñoz-Garcia AJ, et al. Changes in atrioventricular conduction and predictors of pacemaker need after percutaneous implantation of the CoreValve®. Aortic valve prosthesis. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Dec;63(12):1444-51.
 56. De Carlo M, et al. Safety of a conservative strategy of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic CoreValve implantation. *Am Heart J*. 2012 Mar;163(3):492-9. doi: 10.1016/j.ahj.2011.12.009.
 57. Guetta V, et al. Predictors and course of high-degree atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve Revalving System. *Am J Cardiol*. 2011 Dec 1; 108(11):1600-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.020.
 58. Manoharan G, et al. Treatment of symptomatic severe aortic stenosis with a novel resheathable supra-annular self-expanding Transcatheter Aortic Valve System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):1359–67. doi: 10.1016/j.jcin.2015.05.015.
 59. Tarantini G, et al. Unravelling the (arte)fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve. *EuroIntervention*. 2015;11(3):343–50. doi:10.4244/EIJY14M11_06.
 60. Schweg M, et al. Optimized implantation height of the Edwards SAPIEN 3 valve to minimize pacemaker implantation after TAVI. *J Interv Cardiol*. 2016;29:370-4.
 61. Siqueira DA, Meneguz-Moreno RA, Rafael A, Abizaid AA. Perspectivas futuras e novos dispositivos transcater no tratamento da estenose aórtica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2017;27(1):33-8.
 62. Egron S, et al. Radial Force: An underestimated parameter in oversizing transcatheter aortic valve replacement prostheses: In vitro analysis with five commercialized valves. *ASAIO J*. 2018 Jul/Aug;64(4):536-43. doi: 10.1097/MAT.0000000000000659.