**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL ASSOCIADO À
RESIDÊNCIA EM MEDICINA CARDIOVASCULAR**

FELIPE DE OLIVEIRA RAMALHO

**SANGRAMENTO TARDIO EM PACIENTES SUBMETIDOS A
IMPLANTE DE PRÓTESE AÓRTICA TRANSCATETER: INCIDÊNCIA
E IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS**

SÃO PAULO

2019

FELIPE DE OLIVEIRA RAMALHO

SANGRAMENTO TARDIO EM PACIENTES SUBMETIDOS A
IMPLANTE DE PRÓTESE AÓRTICA TRANSCATETER: INCIDÊNCIA E
IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira.

SÃO PAULO

2019

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____ Data ____/____/____.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Ramalho, Felipe de Oliveira

Sangramento tardio em pacientes submetidos a implante de prótese aórtica transcater: fatores relacionados e implicações prognósticas. – São Paulo, 2019

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira

Descritores: 1. TAVI 2. Sangramento tardio. 3. Risco Cardiovascular.

USP/IDPC/Biblioteca/007/19

Nome: Felipe de Oliveira Ramalho

Título: Sangramento tardio em pacientes submetidos a implante de prótese aórtica transcater: incidência e implicações prognósticas

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Prof. Dr. Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira

Instituição: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, os maiores amores de minha vida e a quem dedico todas as minhas vitórias.

Aos meus irmãos, que sempre estiveram comigo em todas as minhas decisões e me ajudaram a enfrentar as maiores adversidades.

A Deus, a quem sempre devo minha devoção e glória.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador, Prof. Dr. Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira, pela competência, paciência e respeito com que conduzir este processo, desde sua concepção inicial até a sua síntese.

Aos amigos da residência, em especial do meu querido Grupo D, sobretudo Ana Luiza Guimarães Ferreira e Helder Moura Gomes, que tanto apoiaram em meus momentos de ausência e me incentivaram a prosseguir com o projeto, mesmo com todos os desafios.

Aos Professores Drs. Antônio Carlos Bacelar Nunes Filho, Luiz Fernando Leite Tanajura e Rodrigo Bellio de Mattos Barretto, pelas valiosas contribuições no Exame de Qualificação.

Aos meus amigos, que acompanharam minha trajetória desde muito: Caio Marques Fernandes, José Narciso Júnior.

Aos meus preceptores Dr. Kristopherson Lustosa Augusto e Dr. Fabrício André Martins da Costa, que tanto incentivaram a ingressar a carreira acadêmica

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

(Albert Einstein)

Ramalho, F. O. Sangramento tardio em pacientes submetidos a implante de prótese aórtica transcater: incidência e implicações prognósticas [dissertação]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2018.

RESUMO

Introdução: As complicações hemorrágicas em pacientes submetidos ao TAVI são motivo de grande preocupação. Há escassez de estudos que avaliem os fatores relacionados ao sangramento tardio em nossa população, bem como seu impacto prognóstico. **Objetivos:** Os objetivos primários deste trabalho são avaliar a incidência de sangramento tardio em pacientes submetidos ao TAVI, bem como analisar as repercussões clínicas da ocorrência de sangramento tardio nessa população. Como objetivos secundários, buscou-se discriminar os principais sítios de sangramento tardio em pacientes submetidos ao TAVI; determinar potenciais fatores de risco associados a ocorrência de sangramento tardio; correlacionar a ocorrência de sangramento com escores de risco já estabelecidos em outros cenários clínicos; avaliar a influência da terapia medicamentosa (antiplaquetária e/ou antitrombótica) na ocorrência dos sangramentos tardios. **Métodos:** Foram analisados dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos de pacientes submetidos ao TAVI no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, estratificando-os quanto a ocorrência de sangramento tardio (≥ 30 dias da realização do procedimento), de acordo com os critérios de sangramento do VARC-2. **Resultados:** Dentre os 343 pacientes submetidos ao TAVI com seguimento ≥ 30 dias, ocorreram um total de 10 sangramentos tardios (2,9%), em tempo médio de 17,8 meses. Os sítios mais comuns de sangramento foram os gastrointestinais ($n=7$), seguido dos ocorridos no trato geniturinário. O sangramento tardio esteve associado ao maior risco de mortalidade geral ($p=0,031$, com $HR=2,8$, IC 95%: 1,1-7), com incidência aumentada de óbito cardiovascular ($p=0,854$), acidente vascular encefálico (AVE) ($p=0,184$) e lesão renal aguda estágios II e III ($p=0,070$). A terapia antitrombótica utilizada, bem como fatores considerados consagrados para a ocorrência de sangramento, como menor hemoglobina de base, baixo peso, fibrilação atrial, não estiveram associados a maior ocorrência de sangramento. **Conclusões:** Em nossa casuística, a ocorrência de sangramento tardio foi de 2,9%. Tal complicação esteve associada a pior prognóstico, com aumento do risco de óbito por todas as causas na evolução.

Estudos com maior número de pacientes são necessários para estabelecer os fatores implicados na ocorrência dessa complicação.

PALAVRAS- CHAVE: Estenose aórtica. TAVI. Sangramento tardio. Escores de risco.

Ramalho, FO. Late bleeding after transcatheter aortic valve implantation: incidence and prognostic implications. [dissertation]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2018

ABSTRACT

Introduction: Hemorrhagic complications in patients undergoing TAVI are of great concern. There are few studies evaluating the factors related to late bleeding in our population, as well as its prognostic impact. **Objectives:** The primary objectives of this study are to evaluate the incidence of late bleeding in patients undergoing TAVI, as well as to analyze the clinical repercussions of late bleeding in this population. As secondary objectives, we sought to discriminate the main sites of late bleeding in patients undergoing TAVI; correlate the occurrence of bleeding with risk scores already established in other clinical scenarios; To evaluate the influence of pharmacologic therapy (antiplatelet and / or antithrombotic) on the occurrence of late bleeding. **Methods:** Clinical, laboratory and echocardiographic data of patients undergoing TAVI at Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia were evaluated, stratifying them for late bleeding (≥ 30 days after the procedure), according to the VARC-2 bleeding criteria. **Results:** Among the 343 patients submitted to TAVI with follow-up ≥ 30 days, there were a total of 10 late bleeds (2.9%), with a mean time of 17,8 months. The most common bleeding sites were gastrointestinal ($n = 7$), followed by those in the genitourinary tract. Late bleeding was associated with a higher risk of overall mortality ($p = 0.031$, with $HR = 2.8$, 95% CI: 1.1-7), with increased incidence of cardiovascular death ($p = 0.854$), stroke ($p = 0.184$) and acute kidney injury stages II and III ($p = 0.070$). Antithrombotic therapy, as well as factors considered consecrated for the occurrence of bleeding, such as lower baseline hemoglobin, low weight, atrial fibrillation, were not associated with a higher occurrence of bleeding. **Conclusions:** In our series, the occurrence of late bleeding was 2.9%. Such complication was associated with worse prognosis, with increased risk of death from all causes in the course of evolution. Studies with a larger number of patients are necessary to establish the factors implicated in the occurrence of this complication.

KEYWORDS: TAVI. Aortic stenosis. Late bleeding. Risk scores.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - A prevalência da estenose aórtica aumenta com a idade.	17
Figura 2 - Projeção demográfica da população brasileira.....	18
Figura 3 - Prognóstico da Estenose aórtica após aparecimento de sintomas.....	19
Figura 4 - Fluxograma do estudo.	39
Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier para tempo livre de sangramento maior/risco de morte - tardio (tempo até a ocorrência do evento).....	45
Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier para tempo de sobrevida em relação ao tempo de seguimento, de acordo com a ocorrência de sangramento tardio.	522
Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a incidência cumulativa de óbito cardiovascular ao longo do tempo.....	533
Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a incidência cumulativa de AVE ao longo do tempo.	533
Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a incidência cumulativa de LRA estágios II e III ao longo do tempo.	544

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Clínico-Demográficas .	40
Tabela 2 - Características Ecocardiográficas .	41
Tabela 3 - Características do Procedimento .	42
Tabela 4 - Complicações relacionadas ao Procedimento .	43
Tabela 5 - Escores de Risco na população submetida a TAVI.....	43
Tabela 6 - Tipos de Sangramento tardio e sua frequência.	45
Tabela 7 - Perfil dos pacientes que apresentaram sangramento tardio.....	47
Tabela 8 - Características Demográficas de acordo com a ocorrência de sangramento tardio.	49
Tabela 9 - Características Ecocardiográficas de acordo com a ocorrência de sangramento tardio.	50
Tabela 10 - Terapia antitrombótica utilizada de acordo com a ocorrência de sangramento.	51
Tabela 11 - Desfechos clínicos após a ocorrência de sangramento tardio.	51

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACO	Anticoagulação Oral
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
ARTE	<i>Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation</i>
ASTRONOMER	<i>Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring the Effects of Rosuvastatin</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
CF	Classe Funcional
CICr	Clearance de Creatinina
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
CV	Cardiovascular
DAC	Doença arterial coronariana
DAPT	Dupla Antiagregação Plaquetária
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
DVP	Doença Vascular Periférica
E Ao	Estenose aórtica
FA	Fibrilação Atrial
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
HDA	Hemorragia Digestiva Alta
HDB	Hemorragia Digestiva Baixa
HP	Hipertensão Pulmonar
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdico
IC	Intervalo de Confiança
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IMC	Índice de Massa Corpórea
LRA	Lesão Renal Aguda

MP	Marca-passo
NOTION	<i>Nordic Aortic Valve Intervention Trial</i>
NNT	<i>Número Necessário para Tratar</i>
NYHA	New York Heart Association
OR	<i>Odds Ratio</i>
PARTNER	<i>The Placement of Aortic Transcatheter Valves</i>
SALTIRE	<i>Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression</i>
SEAS	<i>Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis</i>
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
STS-PROM	<i>Society of Thoracic Surgeons - Predicted Risk of Mortality</i>
SURTAIV	<i>Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patient</i>
TAVI	<i>Transcatheter aortic valve implantation</i>
TGI	Trato Gastrointestinal
TGU	Trato Genito-urinário
TVA	Troca Valvar aórtica
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
VARC	<i>Valve Academic Research Consortium</i>
VDFVE	Volume Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo
VSFVE	Volume Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação 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

1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 ESTENOSE AÓRTICA – ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA	16
1.2 ESTENOSE AÓRTICA – FISIOPATOLOGIA E HISTORIA NATURAL... 	18
1.3. ESTENOSE AÓRTICA – TRATAMENTO.....	19
1.4. AVANÇOS NO TRATAMENTO DE ESTENOSE AÓRTICA COM TAVI	20
1.5 COMPLICAÇÕES DO TAVI.....	23
1.6 SANGRAMENTO EM PACIENTES COM TAVI	24
1.6.1. Sangramento Tardio.....	25
1.7 TERAPIA ANTITROMBÓTICA APÓS REALIZAÇÃO DE TAVI.....	25
1.8 ESCORES DE RISCO DE SANGRAMENTO E EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS	25
2 OBJETIVOS	31
2.1 PRIMÁRIOS	31
2.2 SECUNDÁRIOS	31
3. MÉTODOS	33
3.1 TIPO DE ESTUDO	33
3.2 LOCAL E PERÍODO DA PESQUISA.....	33
3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	33
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	33
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
3.6 VARIÁVEIS A SEREM ANALISADAS	34
3.7 DESFECHOS A SEREM ANALISADOS	34
3.8 COLETA DE DADOS	35
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
3.9 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS.....	36
4 RESULTADOS.....	39
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	39
4.2 CARACTERÍSTICAS DO PROCEDIMENTO	41
4.3 ESCORES DE RISCO.....	43
4.4 SANGRAMENTOS TARDIOS.....	44

4.5 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM SANGRAMENTO TARDIO	46
4.6 TERAPIA ANTITROMBÓTICA	50
4.7 DESFECHOS CLÍNICOS	51
5 DISCUSSÃO	56
5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	60
6 CONCLUSÕES	62
ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	63
REFERÊNCIAS	65

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 ESTENOSE AÓRTICA – ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A estenose aórtica (EAo) constitui uma das principais valvopatias encontradas na prática clínica, estando associada à doença degenerativa, à doença reumática e a alterações morfológicas, como valva aórtica bicúspide. Consiste na restrição de abertura aos folhetos valvares, levando à formação de um gradiente de pressão sistólico entre o ventrículo esquerdo e a aorta. É a doença valvar mais prevalente nos países desenvolvidos e representa também a terceira causa mais comum de doença cardiovascular, atrás apenas da doença arterial coronária (DAC) e da hipertensão arterial sistêmica (HAS). (1,2)

Por muitos anos, a etiologia reumática foi causa importante de EAo (e ainda é bastante significativa em países em desenvolvimento como o Brasil) (3). A etiologia bicúspide é a causa mais comum de estenose aórtica em pacientes jovens, com maior incidência no sexo masculino, estando comumente associada à aortopatia, dilatação da aorta ascendente e risco aumentado de dissecção aórtica nessa população. A etiologia degenerativa, por sua vez, vem crescendo em importância devido ao envelhecimento populacional. Caracteriza-se por fibrocalcificação e aumento de espessura dos folhetos da valva aórtica que evoluem ao longo dos anos para obstrução severa ao fluxo cardíaco.

A prevalência da EAo aumenta com a idade. Em artigo de revisão, Lindman e colaboradores, compilando vários registros realizados nos Estados Unidos e em países da Europa, mostram de forma concordante que ocorre aumento progressivo da prevalência da estenose aórtica, atingindo um patamar de 4-5% após os 75 anos(1,4,5) (Figura 1).

Figura 1 - A prevalência da estenose aórtica aumenta com a idade.

Fonte: Lindman BR et al. Nat Rev Dis Primers. 2016 Mar 3; 2: 16006.

Nosso país passa por uma profunda transição demográfica, com envelhecimento progressivo da população, e estima-se que, em 2060, aproximadamente 25% da população brasileira terá acima de 65 anos (Figura 2)(6). Fazendo uma projeção a partir dos dados de prevalência acima citados, mais de dois milhões de pacientes serão acometidos pela Estenose Aórtica, podendo representar importante problema de saúde pública para a nossa população.

Figura 2 - Projeção demográfica da população brasileira.

Fonte: IBGE. Projeção da População por Sexo e Idade para o Brasil. 2013.

1.2 ESTENOSE AÓRTICA – FISIOPATOLOGIA E HISTORIA NATURAL

A fisiopatologia da EAo é complexa. A obstrução ao fluxo de sangue ao ventrículo esquerdo desencadeia uma série de alterações compensatórias, com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que leva ao aumento da pós-carga e remodelamento ventricular, bem como alterações de fibrose, hipertrofia ventricular e aumento do consumo de oxigênio. Vários fatores de risco foram implicados na progressão da doença, como sexo masculino, tabagismo, idade avançada, diabetes mellitus, síndrome metabólica, insuficiência renal, dislipidemia, velocidade do jato aórtico e área valvar. (1–3,7)

A história natural da doença cursa com longo período assintomático, podendo manifestar-se em fases mais avançadas com quadro de dispneia progressiva, dor torácica anginosa e síncope, resultando em altas taxas de mortalidade (8,9). A descrição clássica de Ross e Braunwald da década de 1960 já demonstrava que os pacientes apresentavam sobrevida inalterada até aproximadamente 60 anos (chamado pelos autores de período de latência) até o aparecimento de sintomas, o que modificava drasticamente o prognóstico, com sobrevida média de dois anos após o surgimento de sintomas de insuficiência cardíaca, três anos após angina e cinco anos após síncope; caso não realizassem o tratamento cirúrgico (Figura 3). (10)

Figura 3 - Prognóstico da Estenose aórtica após aparecimento de sintomas.

Fonte: Adaptado de Ross J Jr, Braunwald. Circulation. 1968 Jul;38(1 Suppl):61-7.

1.3. ESTENOSE AÓRTICA – TRATAMENTO

A terapia medicamentosa isoladamente não é capaz de alterar a progressão da doença. Os inibidores de enzima conversora de angiotensina e betabloqueadores devem ser utilizados com cautela, devido aos potenciais riscos de provocarem baixo débito cardíaco ou hipotensão arterial.

Embora com um processo que se assemelha à aterosclerose, em processo ativo que envolve depósito e oxidação de lipídios, gerando processo inflamatório e calcificação (vista em modelos animais), o tratamento da estenose aórtica não demonstrou benefício com tratamento com estatinas. Três estudos randomizados falharam em evidenciar impacto na redução de eventos adversos relacionados a EAo com o tratamento intensivo da dislipidemia: *Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring the Effects of Rosuvastatin* (ASTRONOMER), *Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression* (SALTIRE) e o *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS)(11–13).

A intervenção valvar é o único tratamento que modifica o prognóstico da doença. A cirurgia de troca valvar aórtica (TVA) é o tipo mais comum de abordagem

terapêutica nas valvopatias aórticas. Segundo a diretriz brasileira de Valvopatias, a TVA é reconhecida como de indicação classe I e nível de evidência A em pacientes sintomáticos e com doença grave. É recomendada também naqueles com EAo importante e com Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) < 50%, em pacientes assintomáticos com resposta anormal ao teste de esforço, que apresentem marcadores de pior prognóstico (desde que com risco cirúrgico baixo) ou em indivíduos com alto risco de progressão de doença (14).

Embora a intervenção cirúrgica seja o procedimento consagrado no tratamento da estenose aórtica, esta não é usualmente indicada em determinadas situações clínicas ou frente a dificuldades técnicas ou anatômicas, tais como idade avançada, fragilidade, mobilidade reduzida, cirurgias torácicas prévias, sequela de radioterapia, aorta em porcelana, presença de enxertos coronários aderidos ao esterno, escoliose ou deformidade torácica severa (15). Em subanálise do *Euro Heart Survey* realizada por Iung e colaboradores, que analisou as características de diversas valvopatias em 5000 pacientes em 92 centros de países europeus, demonstrou-se que a decisão de não prosseguir com o tratamento cirúrgico na população mais idosa ocorreu em 32,3% dos doentes (16).

Nessa população, o implante de bioprótese aórtica transcater (do inglês *transcatheter aortic valve implantation* – TAVI) surgiu como opção e é hoje terapia comprovada (14). Inicialmente descrita em 2002 por Alain Cribier em um paciente com estenose aórtica calcífica grave (17), o TAVI constitui modalidade recente no tratamento da EAo e revolucionou a terapêutica dos pacientes antes considerados inoperáveis.

Atualmente, evidências apontam que tenham sido realizados mais de 500 mil procedimentos de TAVI em mais de 65 países, com mais de 100.000 pacientes beneficiados somente na última década (18). Em nosso país, estima-se que já foram realizados cerca de 3.000 procedimentos em diversos centros.

1.4. AVANÇOS NO TRATAMENTO DE ESTENOSE AÓRTICA COM TAVI

O desenvolvimento de novas técnicas de implante, o progresso na seleção de pacientes, a experiência adquirida pela equipe multidisciplinar e os avanços

estruturais nos instrumentais consolidaram a indicação de TAVI a pacientes de alto e intermediário risco cirúrgico; mais recentemente, expandiu-se a indicação também a indivíduos de risco cirúrgico baixo, conforme definido pelo escore *Society of Thoracic Surgeons (STS)* (14,16).

Estudos comparativos ao procedimento cirúrgico de troca valvar aórtica e ao tratamento medicamentoso estrito corroboram que o TAVI constitui abordagem terapêutica preferencial ou alternativa a pacientes portadores de EAo severa e sintomática, trazendo vantagens como menor tempo de recuperação e melhor tolerabilidade clínica (20).

Os resultados primordiais de grandes estudos multicêntricos randomizados a respeito do TAVI são provenientes do ensaio clínico *The Placement of Aortic Transcatheter Valves* (PARTNER). Este estudo, que avaliou um total de 1057 pacientes em 26 centros americanos e canadenses, foi conduzido como dois ensaios clínicos paralelos, ambos com poder estatístico individual: o primeiro grupo (denominado PARTNER 1A) avaliou pacientes de alto risco (definido por *STS score* $\geq 10\%$), porém elegíveis para realização de cirurgia; o segundo grupo (denominado PARTNER 1B) selecionou indivíduos considerados inoperáveis ou de extremo risco para o procedimento cirúrgico (mortalidade prevista $> 50\%$ ou comorbidades irreversíveis importantes) (9,21).

Publicado inicialmente, o estudo PARTNER 1B (N=398) demonstrou benefícios do procedimento percutâneo frente ao tratamento clínico, com redução significativa de 20% na mortalidade por todas as causas em um ano (número necessário para tratar [NNT]=5 pacientes), além de revelar menor taxa de re-hospitalização (42,5% vs 71,6%, $p<0001$), e redução na magnitude de sintomas de Insuficiência Cardíaca (definidos como *New York Heart Association* [NYHA] classes III ou IV; 25,2% vs 58,0%, $p<0001$). Por tratar-se de procedimento invasivo, pacientes tratados com TAVI apresentaram maiores taxas de AVE (5,0% vs 1,1%, $p=0.06$) e de complicações vasculares maiores (16,2% vs 1,1%, $p<0001$) (9).

No estudo PARTNER 1A, por sua vez (N=699), não se demonstrou diferença na mortalidade por todas as causas nos grupos analisados (3,4% no grupo transcaterter contra 6,5% no grupo cirúrgico, com $p=0,07$). Com relação aos demais desfechos clínicos, o grupo submetido ao TAVI apresentou taxas mais frequentes de

complicações vasculares maiores (11% vs 3,2%, $p<0,0001$), com menores taxas de Fibrilação Atrial (FA) de início recente (8,6% vs 16,0%, $p=0,006$) e de sangramento maior (9,3% vs 19,5%, $p<0,001$). (21)

Análise de cinco anos do PARTNER 1A revelou resultado similar e comparável à cirurgia no que tange à mortalidade por todas as causas/cardiovascular, acidente vascular encefálico (AVE), piora de classe funcional (CF) NYHA, re-hospitalização ou alterações hemodinâmicas valvares conforme a ecocardiografia, bem como deterioração estrutural valvar que necessitasse de reintervenção (22).

O estudo PARTNER 2 selecionou 2032 pacientes com risco intermediário (definido por escore STS entre 4 e 8% em 57 centros internacionais. Nesse estudo, evidenciou-se a não inferioridade do TAVI comparativamente à troca valvar cirúrgica em relação a desfecho primário composto de morte e AVE em 02 anos (19,3% vs 21,1%, $p=0,25$). Houve menor risco de Lesão Renal Aguda (LRA; 1,3% vs 3,1%, $p=0,006$), sangramento ameaçador a vida (10,4% vs 43,4%, $p<0,0001$) e FA de início recente (9,1% vs 26,4%, $p<0,0001$), porém com maior risco de regurgitação paravalvar moderada a grave (34,0% vs 13,5%, $p<0,0001$) (23).

O estudo SURTAVI, por sua vez, utilizando próteses auto expansíveis CoreValve (Medtronic Inc.), avaliou os desfechos clínicos de 1746 pacientes com EAo severa e sintomática e risco intermediário (definido aqui como risco estimado de mortalidade cirúrgica em 30 dias de 3-15%, de acordo com os critérios do STS-*Predicted Risk of Mortality* [STS-PROM]), demonstrando também a não-inferioridade do TAVI frente a cirurgia ao se analisar o desfecho composto por mortalidade por todas as causas e AVE com sequelas. Como achados adicionais do estudo, observou-se que a abordagem cirúrgica esteve associada com menor risco de regurgitação valvar e implante de marca-passo (MP), enquanto a abordagem percutânea apresentou menor risco de LRA, FA e necessidade de transfusão (24).

No estudo *Nordic Aortic Valve Intervention Trial* (NOTION), avaliaram-se os desfechos compostos por morte por todas as causas, AVE e infarto agudo do miocárdio (IAM) em 01 ano em população de 280 pacientes com EAo grave e considerados de baixo risco para procedimento cirúrgico: não houve diferença significativa entre o desfecho composto comparativamente à cirurgia (13,1% vs

16,3%, $p=0,43$). O TAVI resultou, à semelhança dos estudos acima mencionados, em menores taxas de sangramento maior ou ameaçador à vida, choque cardiogênico, LRA e surgimento de FA, com maiores taxas de distúrbio de condução com necessidade de implante de MP definitivo (25).

Recentemente, foram publicados os resultados de dois estudos em pacientes de baixo risco cirúrgico: PARTNER 3 e EVOLUT TAVR *Low-risk*, utilizando próteses percutâneas de nova geração SAPIEN 3 e Evolut, respectivamente. No estudo PARTNER 3, o TAVI revelou-se não-inferior a cirurgia. O desfecho composto de mortalidade geral, AVE ou reinternação em um ano foi de 8,5% vs 15,1% a favor do grupo percutâneo ($p=0,001$). No ensaio clínico EVOLUT *Low-risk*, a ocorrência do desfecho composto por morte e AVE incapacitante foi de 5,3% no grupo TAVI vs 6,7% no grupo cirúrgico (com probabilidade posterior de não-inferioridade $>0,999$) (26,27).

1.5 COMPLICAÇÕES DO TAVI

Apesar de técnica menos invasiva, com excelentes resultados clínicos, o TAVI está relacionado a potenciais complicações como acidente vascular encefálico (AVE), disfunção renal, complicações vasculares e hemorragias, regurgitação paravalvar e necessidade de marca-passo definitivo. A redução dos efeitos adversos é crucial para o prognóstico em longo prazo (20,28).

O AVE ocorre em 1-3% dos pacientes e representa temida complicação, não só devido ao risco de sequela neurológica importante, bem como por associar-se ao aumento de mortalidade em 30 dias em cerca de 10 vezes (8). Alguns estudos demonstram que existe um risco precoce de AVE, sobretudo nas primeiras duas semanas do procedimento (29,30).

Trombose da bioprótese – ocorrida dias, meses ou anos após o procedimento – é motivo atual de preocupação. Embora incomum (com incidência variando de 0,6-2,8%), usualmente cursa com recidiva de sintomas e elevação de gradiente transvalvar, mesmo na vigência de regime antiplaquetário com Ácido Acetilsalicílico (AAS) ou AAS + Clopidogrel (31); a ocorrência de AVE é rara. Em estudos observacionais, a maioria dos pacientes com esse diagnóstico respondeu à

anticoagulação oral por tempo curto, justificando-se questionamentos quanto ao tipo e tempo de terapia antitrombótica a ser implementada após o TAVI (9,22,32).

A ocorrência de regurgitação paravalvar é usualmente determinada por aposição incompleta da prótese ao anel valvar aórtico devido a calcificação excessiva ou excêntrica dos folhetos nativos, ao posicionamento não ideal da bioprótese ou ao *mismatch* entre tamanho do anel e prótese valvar. Em razão do desenvolvimento de novas próteses e da melhoria das técnicas de posicionamento, a ocorrência de regurgitação paravalvar moderada é atualmente menor que 4%.

A necessidade de implante de marca-passo definitivo após o TAVI não é incomum e não se reduziu desde os primórdios desse procedimento. Taxas de 5-10% tem sido reportadas com próteses balão-expansíveis e de 10-30% com próteses auto expansíveis (21,23,24,33).

1.6 SANGRAMENTO EM PACIENTES COM TAVI

As complicações hemorrágicas em pacientes submetidos ao TAVI é motivo de preocupação, principalmente se ocorridas em indivíduos idosos e com comorbidades. A ocorrência de sangramento foi indicada como forte preditor de mortalidade por todas as causas em um ano. Diversos estudos relacionam ainda a ocorrência de sangramentos a maiores taxas de morte cardiovascular, AVE, necessidade de re-hospitalização e maior tempo de permanência hospitalar, suporte hemodinâmico, maior quantidade de hemotransfusões, bem como aumento de custos (28,34,35).

As taxas de sangramento relacionadas ao TAVI variam na literatura de 1-20% de acordo com o perfil de pacientes selecionados, técnicas utilizadas no procedimento (local e tipo de acesso vascular) e tipo de classificação utilizada (36).

Quando comparada ao procedimento cirúrgico convencional, o TAVI apresenta menor taxa de sangramentos considerados significativos. Génèreux et al, em subanálise do estudo PARTNER I, encontrou taxas de sangramento maior em aproximadamente 10% dos pacientes (36). O surgimento desta complicação relacionou-se a uma série de desfechos desfavoráveis, como complicações

vasculares maiores, complicações graves intraprocedimento, resultando em maior necessidade de uso de suporte hemodinâmico e maior quantidade de hemotransfusões (36).

A ocorrência de sangramento está intimamente relacionada a complicações vasculares maiores e associa-se a aumento de permanência hospitalar, conforme demonstrado por Barbanti et al (34). Esses resultados foram semelhantes aos de outros trabalhos na literatura, como o estudo de Mallikethi-Reddy em que a ocorrência de sangramento esteve associada a menor taxa de alta hospitalar precoce nos Estados Unidos (*odds ratio* [OR] de 0,36 para alta precoce, IC 95%: 0,18-0,72, $p=0,004$) (35).

1.6.1 Sangramento Tardio

Enquanto os sangramentos precoces estão relacionados a complicações do procedimento (principalmente ocorridas no sítio de acesso vascular), há escassez de estudos que avaliem os fatores relacionados ao sangramento tardio em pacientes submetidos ao TAVI, bem como seu impacto prognóstico (28).

O conhecimento de fatores associados ao sangramento tardio é importante para a redução de eventos adversos, uma vez que auxilia na tomada de decisões quanto ao tipo e tempo de terapia antitrombótica a ser implementada, na identificação do risco de sangramento nestes indivíduos e potenciais benefícios de sobrevida e qualidade de vida nessa população. O risco de eventos hemorrágicos graves nesses pacientes não pode ser ignorado e a reavaliação periódica do regime de tratamento antitrombótico deve ser realizada.

1.7 ESCORES DE RISCO DE SANGRAMENTO E EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

A estimativa do risco de eventos tromboembólicos e de sangramentos por modelos de predição de eventos é bem estabelecida em vários cenários clínicos. Diversos escores de risco foram criados e validados para auxiliar na tomada de decisão clínica a respeito do tratamento antitrombótico em situações como fibrilação

atrial, intervenção coronária com implante de stents farmacológicos e síndromes coronárias agudas. Dentre esses escores, destacam-se: CHADS (e posteriormente o CHA₂DS₂-VASC), HAS-BLED e PRECISE DAPT(37)

O escore CHA₂DS₂-VASC foi validado para pacientes com fibrilação atrial como refinamento do escore anterior CHADS₂ (*Congestive heart failure, Hypertension, Age 75, Diabetes, prior Stroke/transient ischemic attack*), sendo publicado em 2001. O novo escore adicionou outras variáveis como sexo, a presença de doença vascular e idade entre 65-74 anos, separando o grupo considerado como risco intermediário do escore original (>60% dos casos). Um escore ≥ 2 pontos esteve implicado no aumento do risco de eventos tromboembólicos na população avaliada (com p valor para a tendência=003). O novo escore reclassificou em 26% os pacientes com escore de CHADS₂ de 1 (tidos como de risco incerto pelo escore original), que já teriam benefício em iniciar anticoagulação oral (38,39). O escore foi validado em outros trabalhos, com seu uso associado a diversas aplicabilidades, como predizer piora de função ventricular e associação com mortalidade cardiovascular, mesmo em pacientes sem fibrilação atrial (40–42).

O escore HASBLED (*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio [INR], elderly [age ≥ 65 years], drugs/alcohol concomitantly*) foi desenvolvido em 2010 a partir de coorte de mundo real de 3978 pacientes do *Euro Heart Survey* tratados com anticoagulação por fibrilação atrial. Este escore, tem como objetivo estimar o risco de sangramento maior durante anticoagulação, estratificando indivíduos em três grupos – de acordo com a pontuação – a saber: 0 de baixo risco, 1-2 de risco intermediário e ≥ 3 de alto risco (43).

O HASBLED apresenta alta sensibilidade em avaliar eventos de sangramento maior, além de ter alto valor preditivo positivo. Após sua publicação, tem sido adotado e estudado em vários estudos de coorte, como em pacientes em risco para eventos tromboembólicos e até mesmo em pacientes que serão submetidos a cirurgias cardíacas (37,44,45).

Por sua vez, o escore PRECISE-DAPT (*Predicting Bleeding Complication in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy*),

foi mais recentemente desenvolvido e validado em 2017. Tal escore se propõe como uma ferramenta de fácil acesso para predição de sangramento extra-hospitalar em pacientes com dupla antiagregação plaquetária após a realização de intervenção coronária percutânea, sugerindo menor duração de tratamento para pacientes com escores ≥ 25 (considerado grupo de alto risco). Essa recomendação está referendada em diretrizes europeias de doença arterial coronária estável (46).

Nenhum dos escores acima citados foram bem estudados ou validados em pacientes submetidos ao TAVI. Esses escores, de aplicação consolidada em outros cenários clínicos, poderiam ter também aplicabilidade em guiar o regime antitrombótico após a realização do implante de TAVI, cuja duração e tipo de tratamento utilizado permanecem sem definições demonstradas em grandes estudos randomizados, além de poder avaliar o risco de eventos tromboembólicos nesta população.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIOS

- a) Avaliar a incidência de sangramento tardio em pacientes submetidos ao TAVI;
- b) Analisar o prognóstico da ocorrência de sangramento tardio nessa população.

2.2 SECUNDÁRIOS

- a) Discriminar os principais sítios de sangramento tardio em pacientes submetidos ao TAVI;
- b) Determinar potenciais fatores de risco associados à ocorrência de sangramento tardio;
- c) Correlacionar a ocorrência de sangramento tardio com escores de risco já estabelecidos em outros cenários clínicos;
- d) Avaliar a influência da terapia medicamentosa na ocorrência dos sangramentos tardios.

3 MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de pesquisa de caráter observacional e retrospectivo com análise de banco de dados de um único centro, composto por pacientes consecutivos submetidos ao TAVI.

3.2 LOCAL E PERÍODO DA PESQUISA

O Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia tem por finalidade a prestação de assistência médico-hospitalar, em regime ambulatorial, de emergência e de internação na área cardiovascular, visando a promoção de saúde, a proteção contra doenças cardiovasculares e ao diagnóstico, tratamento e reabilitação da população portadora dessa patologia. Promove também a investigação e pesquisa na área cardiovascular, incluindo o desenvolvimento de novas tecnologias, equipamentos, procedimentos, práticas e fármacos, bem como o ensino para os profissionais de saúde que atuam na área de cardiologia.

O estudo foi realizado no serviço de Cardiologia Invasiva, onde se desenvolveu a coleta de dados no período de abril de 2018 até setembro de 2018, após cadastro na Plataforma Brasil e parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi constituída de pacientes portadores de estenose aórtica submetidos ao TAVI no período de novembro de 2009 até março de 2018 e acompanhados no setor de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes portadores de estenose aórtica importante e sintomática submetidos ao TAVI.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes cujo tempo de seguimento foi inferior a 30 dias

3.6 DESFECHOS

Os critérios para definição dos tipos de sangramentos tardios foram baseados naqueles definidos pela *Valve Academic Research Consortium 2* (VARC-2), sendo divididos em ameaçadores a vida, maiores e menores (47–49).

O sangramento ameaçador a vida ou incapacitante é definido como:

- a) Sangramento fatal;
- b) Sangramento em órgão crítico como intracraniano, intraespinal, intraocular ou pericárdico (necessitando de pericardiocentese), ou intramuscular cursando com síndrome compartimental;
- c) Sangramento que resulte em choque hipovolêmico ou hipotensão severa com necessidade de uso de vasopressores ou cirurgia;
- d) Queda de hemoglobina $\geq 5\text{g/dl}$ ou necessidade de transfusão de ≥ 04 concentrados de hemácias.

O sangramento maior é definido como sítio de sangramento conhecido e que preencha os seguintes critérios:

- a) Queda de hemoglobina de pelo menos 3g/dl ou transfusão de 2-3 unidades de hemácias;
- b) Resulte em nova internação $> 24\text{h}$ para o seu tratamento;
- c) Não preencher critérios para sangramento ameaçador a vida/incapacitante;

O sangramento menor, por sua vez, tem como critérios:

- a) Sangramento em sítio evidente;
- b) Não preencher critérios para o sangramento maior ou ameaçador a vida/incapacitante.

Para fins de definição neste estudo, utilizou-se o termo *sangramento tardio significativo* para aqueles ocorridos a partir dos 30 dias da realização do procedimento, englobando tanto os sangramentos ameaçadores à vida como os sangramentos classificados como maiores.

Outros desfechos analisados foram:

- a) Mortalidade por todas as causas
- b) Morte cardiovascular, definida segundo os critérios de VARC-2 como: morte devido a causa cardíaca imediata; causada por condições vasculares não coronárias (como eventos neurológicos, embolia pulmonar, ruptura de aneurisma de aorta, aneurisma dissecante ou outras doenças vasculares); morte relacionada ao procedimento (incluindo as relacionadas às complicações do procedimento ou decorrentes do tratamento destas complicações); morte relacionadas a válvula (incluindo disfunção da prótese ou eventos adversos relacionados a outras válvulas); morte súbita ou de causa desconhecida;
- c) Ocorrência de AVE;
- d) Ocorrência de Lesão Renal aguda (LRA), definida conforme os critérios de AKIN (segundo recomendações do VARC-2). Neste estudo, foram considerados apenas os estágios 2 e 3 de AKIN (categorizados como aumento na creatinina basal $\geq$ duas vezes o valor basal; débito urinário $<0,5\text{mL/kg/h}$ por mais de 12h ou $< 0.3 \text{ mL/kg/h}$ por 24 horas; anúria por ≥ 12 horas ou ainda creatinina sérica $\geq 4\text{mg/dl}$).

3.7 COLETA DE DADOS

Todas as variáveis clínicas e ecocardiográficas, as características do procedimento e do seguimento clínico foram coletadas prospectivamente e armazenadas em banco de dados dedicado e desenvolvido especificamente para o programa institucional de tratamento da estenose aórtica.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram apresentadas por média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, sendo utilizado o mais adequado. As variáveis qualitativas foram apresentadas pela frequência absoluta e relativa.

Para verificar a relação entre as características de bases entre pacientes com sangramento tardio, foram utilizados o teste exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste de T-student (caso haja suposição da normalidade no teste de

Kolmogorov-Smirnov) ou de Mann-Whitney (caso seja rejeitada a normalidade) para variáveis quantitativas, quando apropriado.

Curvas de sobrevivência das variáveis no tempo até a ocorrência do evento foram construídas a partir dos dados de seguimento disponíveis utilizando-se estimativas de Kaplan-Meier; as comparações foram realizadas usando testes de Log-rank.

Para o desfecho de óbito por qualquer causa, também foi ajustado um modelo de Cox considerando-se o sangramento grave tardio como variável tempo dependente. Após o ajuste, foi utilizado o teste de Wald para avaliar a significância da associação e estimada a medida de associação *hazard ratio* (HR) apresentando o intervalo de confiança de 95%.

Para avaliar a adequação do ajuste foi feita a análise baseada nos resíduos de Schoenfeld. Em todos os testes, valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA, sendo informados os valores percentuais dos dados analisados, expostos em tabelas e gráficos.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

Em atendimento à Resolução No/96 do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde, que estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 1996), este estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com seres humanos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, instituição na qual os pacientes foram acompanhados. O projeto foi submetido na Plataforma Brasil, com aprovação em 27/03/2018, com Nº do Protocolo no CEP: 4828 (ANEXO 1).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Entre novembro de 2009 e março de 2018, 371 pacientes foram submetidos ao TAVI e apresentaram sobrevida ≥ 30 dias, sendo incluídos nessa pesquisa. Cinco pacientes não mantiveram acompanhamento ambulatorial na instituição, e as informações referentes ao seguimento não puderam ser obtidas; 23 pacientes apresentaram tempo de seguimento inferior a um mês, sendo também excluídos da análise. Assim, o total de casos selecionados nesta pesquisa foi de 343 pacientes, com tempo médio de seguimento de 32,2 meses. A figura 4 mostra o fluxograma do estudo.

Figura 4 - Fluxograma do estudo.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Na coorte geral, a idade média foi de $82 \pm 6,7$ anos, com predomínio do sexo feminino (54,8%). Esta população apresentou STS mediano de 5,2% e EuroScore II com valor mediano de 5,9%, sendo categorizada como de risco intermediário para a cirurgia de troca valvar convencional. Os pacientes apresentavam-se sintomáticos

no momento da realização do TAVI, com dispnéia NYHA CF III-IV em 75% dos casos. As características clínicas e demográficas da população estão explicitadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características Clínico-Demográficas.

Características Demográficas da população submetida a TAVI	
	Total (N=343)
Idade, anos	82 ± 6,7 (54 - 100)
Sexo Masculino, n (%)	155 (45,2)
Peso, kg	69,4 ± 12,9 (38 - 128)
IMC, kg/m²	26,8 ± 4,4 (17,3 - 43)
STS score	5,2 (1 - 77,9)
EuroScore II	5,9 (0 - 46,7)
Angina CCS III-IV, n (%)	17 (5)
Dispneia CF III-IV, n (%)	256 (75,7)
HAS, n (%)	284 (82,8)
DM, n (%)	124 (36,2)
DM insulínodépendente, n (%)	27 (7,9)
DLP, n (%)	236 (68,8)
Tabagismo, n (%)	63 (18,4)
DPOC, n (%)	51 (14,9)
DAC (lesão >50%), n (%)	179 (52,2)
IAM prévio, n (%)	73 (21,3)
CRM prévia, n (%)	72 (21)
AVE/AIT prévio, n (%)	28 (8,2)
DVP, n (%)	83 (24,2)
Doença Carotídea (> 50%), n (%)	64 (18,7)
Aorta em porcelana, n (%)	24 (7)
HP grave (PSAP> 55mmHg) , n (%)	103 (30)
MP definitivo, n (%)	36 (10,5)
FA/Flutter paroxísticos, n (%)	13 (3,8)
FA/Flutter permanentes, n (%)	38 (11,1)
CICr (mL/min.1,73 m²)	49,6 ± 20 (13,9 - 134,7)
Hemoglobina (g/dl)	12,4 ± 1,7 (8 - 18,2)
Plaquetas (mil/mm³)	210,551 ± 69,98 (55 - 469)
Leucócitos (mil/mm³)	7222 ± 2409 (2940 - 19700)
Creatinina (mg/dl)	1,17 ± 0,41 (0,5 - 3,8)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica, DM – Diabetes Mellitus, DLP – dislipidemia, DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, DAC – Doença Arterial Coronária, IAM – Infarto Agudo do Miocárdio, CRM – Cirurgia de Revascularização Miocárdica, AVE – Acidente Vascular Encefálico, AIT – Acidente Isquêmico Transitório, DVP – Doença Vascular Periférica, HP – Hipertensão Pulmonar, PSAP – Pressão Sistólica de Artéria Pulmonar, MP – Marca-passo, FA – Fibrilação Atrial.

As características ecocardiográficas estão demonstradas na tabela 2. O gradiente valvar aórtico médio era de $53 \pm 14,8$ mmHg, com área valvar média de $0,70 \pm 0,17$ cm² e fração de ejeção de ventrículo esquerdo de $57,5 \pm 12,7\%$.

Tabela 2 - **Características Ecocardiográficas da população submetida a TAVI.**

Características Ecocardiográficas da população submetida a TAVI	
	Total (N=343)
Gradiente transvalvar médio, mmHg	$53 \pm 14,8$ (21 - 96)
Área Valvar, cm²	$0,70 \pm 0,17$ (0,38 - 1,90)
Espessura PP, mm	$11,9 \pm 1,5$ (7 - 19)
Regurgitação aórtica total moderada/severa, n (%)	31 (9,1)
Regurgitação mitral moderada/severa, n (%)	60 (17,3)
DDFVE, mm	$50,6 \pm 7,1$ (35 - 76)
DSFVE, mm	$33,8 \pm 7,8$ (20 - 68)
FEVE, %	$57,5 \pm 12,7$ (22 - 75)
Volume sistólico, mL	$21,2 \pm 2,1$ (9 - 32)
PSAP, mmHg	$48,9 \pm 13,3$ (22 - 87)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

PP – Parede Posterior, DDFVE – Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo, DSFVE – Diâmetro Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo, FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, PSAP – Pressão Sistólica de Artéria Pulmonar.

4.2 CARACTERÍSTICAS DO PROCEDIMENTO

Os aspectos técnicos do procedimento são mostrados na tabela 3. A abordagem transfemoral foi utilizada em 93,4% dos pacientes, com taxas de sucesso do dispositivo e do procedimento de 94,5% e 92,4%, respectivamente.

Tabela 3 - Características do Procedimento na população submetida a TAVI.

Características do Procedimento na população submetida a TAVI	
	Total (N=343)
Tipo de Anestesia	
Sedação, n (%)	28 (8,3)
Anestesia Geral, n (%)	310 (91,7)
Tipo de Abordagem	
Transfemoral, n (%)	313 (93,4)
Transaórtico/ Transapical, n (%)	21 (6,3)
Outros, n (%)	1 (0,3)
Tipo de Prótese	
Balão Expansível, n (%)	190 (55,4)
Auto Expansível, n (%)	123 (35,9)
Mecanicamente Expansível, n (%)	10 (2,9)
Valve Medical/Nautilus, n (%)	20 (5,8)
Sucesso do dispositivo, n (%)	324 (94,5)
Sucesso do procedimento, n (%)	317 (92,4)
Dispositivo de fechamento hemostático, n (%)	281 (83,1)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

Com relação às complicações do procedimento, cerca de um terço dos pacientes apresentaram algum tipo de sangramento < 30 dias. As demais complicações associadas ao procedimento estão demonstradas na tabela 4.

Tabela 4 - Complicações relacionadas ao Procedimento na população submetida ao TAVI.

Complicações relacionadas ao Procedimento na população submetida ao TAVI	
	Total (N=343)
Sangramento precoce (<30 dias), n (%)	101 (29,4)
Sangramento menor, n (%)	53 (15,4)
Sangramento maior, n (%)	42 (12,2)
Sangramento ameaçador a vida, n (%)	6 (1,7)
AVE, n (%)	10 (2,9)
Sem sequelas, n (%)	0 (0)
Com sequelas, n (%)	10 (2,9)
Complicações vasculares, n (%)	21 (6,1)
LRA Estágio II e III, n (%)	79 (23,0)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

4.3 ESCORES DE RISCO

A população estudada apresentou escores de risco para sangramento e eventos tromboembólicos elevados. Cerca de 80,5% apresentaram HAS-BLED ≥ 3 . Quase a totalidade da amostra (99,7% dos casos) apresentava CHA2DS2-VASc ≥ 2 . O PRECISE-DAPT mediano foi de 32 (7-83). Os escores de risco encontram-se sumarizados na tabela 5.

Tabela 5 - Escores de Risco na população submetida a TAVI.

Escores de Risco na população submetida a TAVI	
	Total (N=343)
HAS-BLED	
0, n (%)	1 (0,3)
1-2, n (%)	66 (19,2)
≥ 3, n (%)	276 (80,5)

Escore de Risco na população submetida a TAVI (continuação):	
	Total (N=343)
CHA₂DS₂-VASc	
1, n (%)	1 (0,3)
2-3, n (%)	25 (7,3)
4-5, n (%)	160 (46,6)
≥6, n (%)	157 (45,8)
PRECISE-DAPT	
	32 (7 - 83)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

4.4 SANGRAMENTOS TARDIOS

Sangramentos tardios maiores ou ameaçadores à vida ocorreram em 10 pacientes (2,9% da amostra); nove deles apresentaram apenas um único episódio de sangramento e um dos pacientes evoluiu com dois episódios de sangramentos considerados significativos. O tempo médio para a ocorrência de sangramento tardio foi de 17,8 meses (1,2-96 meses), com a maioria dos eventos ocorrendo no primeiro ano após o TAVI (80% dos casos). A proporção de sangramentos tardios considerados significativos ao longo do tempo encontra-se na figura 5.

Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier para sangramento maior/risco de morte - tardio (tempo até a ocorrência do evento).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

Os principais sítios de sangramento tardio estão mostrados na Tabela 6. O local mais frequente de origem de sangramento tardio foi o trato gastrointestinal (N=5), seguido do trato geniturinário (N=2) e no sistema nervoso central (N=1).

Tabela 6 - Tipos de Sangramento tardio e sua frequência.

Tipos de Sangramento tardio e sua frequência	
Sítio de sangramento	Frequência n (%)
Trato Gastrointestinal	5 (50%)
Hemorragia Digestiva Alta (HDA)	3 (30%)
Hemorragia Digestiva Baixa (HDB)	2 (20%)
Trato geniturinário (TGU)	2 (20%)
Sistema Nervoso Central (SNC)	1 (10%)
Desconhecido	2 (20%)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

O perfil dos pacientes que apresentaram sangramento tardio encontra-se na tabela 7.

4.5 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM SANGRAMENTO TARDIO

As características demográficas de acordo com a ocorrência de sangramento tardio encontram-se na tabela 8. Pacientes que sofreram sangramento tardio apresentavam maior prevalência de FA/flutter atrial permanente (30% vs 10,5%, $p=0,087$) e ClCr mais reduzido ($39 \pm 12,5$ vs $49,9 \pm 20,1$, $p=0,091$).

Tabela 7 - Perfil dos pacientes que apresentaram sangramento tardio.

Perfil dos pacientes que apresentaram sangramento tardio										
Paciente	Idade	STS	Tipo de Sangramento	Local	Tempo até sangramento	Terapia Antitrombótica	Desfecho	HAS BLED	CHADS-VASC	PRECISE DAPT
01	89	15,39	Maior	HDA	1,8 meses	AAS + Clopidogrel	Seguiu vivo	5	5	33
02	88	6,3	Risco de morte	TGU	10,2 meses	Sem terapia	Morte por outra causa	3	6	21
03	80	6,5	Risco de morte	HDB	2,5 meses	AAS + Clopidogrel	Seguiu vivo	7	4	37
			Maior	HDB	7 meses	AAS	Seguiu vivo			
04	80	2,24	Maior	HDB	6,1 meses	AAS + Clopidogrel	Seguiu vivo	5	2	29
05	77	2,9	Maior	HDA	5,8 meses	AAS + Clopidogrel	Morte não CV	4	5	43
06	80	11,02	Maior	HDA	3,6 meses	AAS + Clopidogrel	Morte CV	6	4	34

Tabela 7 – Perfil dos pacientes que apresentaram sangramento tardio (continuação):

Paciente	Idade	STS	Tipo de Sangramento	Local	Tempo até sangramento	Terapia Antitrombótica	Desfecho	HAS BLED	CHADS-VASC	PRECISE DAPT
07	95	6,3	Maior	Desconhecido	49,4 meses	Desconhecido	Morte não CV (relacionada ao sangramento)	6	3	34
08	84	3,79	Maior	TGU	1,4 meses	AAS + Clopidogrel	Seguiu vivo	6	3	47
09	83	4,7	Risco de Morte	Desconhecido	1,2 meses	AAS + Clopidogrel	Morte não CV	6	4	43
10	89	4,9	Risco de Morte	SNC	85,8 meses	Anticoagulante oral	Morte não-CV	5	4	29

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

AAS – ácido acetilsalicílico, CV – cardiovascular, HDA – hemorragia Digestiva Alta, TGU – Trato Genito-urinário, HDB – Hemorragia Digestiva Baixa, SNC – Sistema Nervoso Central,

Tabela 8 - Características Demográficas de acordo com a ocorrência de sangramento tardio.

Características Demográficas de acordo com a ocorrência de sangramento tardio			
	Sem Sangramento tardio (N=333)	Com Sangramento tardio (N=10)	P valor
Idade, anos	81,9 ± 6,7	84,0 ± 5,0	0,346
Sexo Masculino, n (%)	162 (45,4)	4 (44,4)	1
Peso, kg	69,3 ± 13,2	65,2 ± 9,0	0,359
IMC, kg/m²	26,7 ± 4,5	25,5 ± 2,4	0,446
STS score	5,2 (1 - 77,9)	5,6 (2,2 - 15,4)	0,994
EuroScore II	5,9 (0 - 46,7)	4,6 (1,8 - 17,6)	0,579
Angina CCS III-IV, n (%)	19 (5,3)	0 (0)	1
Dispneia CF III-IV, n (%)	263 (74,9)	7 (77,8)	1
HAS, n (%)	296 (82,9)	7 (77,8)	0,656
DM, n (%)	131 (36,7)	2 (22,2)	0,496
DM insulino dependente, n (%)	30 (8,4)	0 (0)	1
DLP, n (%)	245 (68,6)	5 (55,6)	0,473
Tabagismo, n (%)	65 (18,2)	1 (11,1)	1
DPOC, n (%)	57 (16)	1 (11,1)	1
DAC (lesão >50%), n (%)	187 (52,4)	7 (77,8)	0,181
IAM prévio, n (%)	72 (20,2)	3 (33,3)	0,397
CRM prévia, n (%)	74 (20,7)	2 (22,2)	1
AVE/AIT prévio, n (%)	29 (8,1)	0 (0)	1
Doença Carotídea , n (%) (>50%)	71 (19,9)	1 (11,1)	1
DVP, n (%)	88 (24,6)	4 (44,4)	0,237
Aorta em porcelana, n (%)	29 (8,1)	0 (0)	1
HP grave (PSAP > 55mmHg) , n (%)	110 (30,8)	1 (11,1)	0,287
MP definitivo, n (%)	40 (11,2)	0 (0)	0,605
FA/Flutter paroxístico, n (%)	16 (4,5)	0 (0)	1
FA/Flutter permanente, n (%)	39 (10,9)	2 (22,2)	0,266
CICr, mL/min.1,73 m²	49,6 ± 20,2	38,6 ± 13,2	0,108
Hemoglobina (g/dl)	12,5 ± 1,7	11,7 ± 1,9	0,173
Plaquetas (mil/mm³)	211,14 ± 69,26	193,55 ± 84,06	0,455
Leucócitos (mil/mm³)	7317 ± 2622	5594 ± 684	0,001
Creatinina (mg/dl)	1,18 ± 0,43	1,27 ± 0,26	0,503

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

Os achados ecocardiográficos e do procedimento estão demonstrados na Tabela 9. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis analisadas.

Tabela 9 - Características Ecocardiográficas de acordo com a ocorrência de sangramento tardio.

Características Ecocardiográficas de acordo com a ocorrência de sangramento tardio			
	Sem Sangramento tardio (N=333)	Com sangramento tardio (N=10)	P valor
Gradiente transvalvar médio, mmHg	52,7 ± 14,9 (21 - 96)	57,6 ± 16,9 (27 - 77)	0,311
Área Valvar, cm²	0,70 ± 0,17 (0,38 - 1,9)	0,66 ± 0,11 (0,49 - 0,8)	0,495
Espessura PP, mm	11,9 ± 1,5 (7 - 19)	12,1 ± 1,2 (10 - 14)	0,691
Regurgitação aórtica total moderada/severa, n (%)	29 (9,1)	0 (0)	1
Regurgitação mitral moderada/severa, n (%)	58 (18)	0 (0)	0,220
DDFVE, mm	50,8 ± 7 (35 - 76)	50,1 ± 7,1 (41 - 65)	0,771
DSFVE, mm	33,9 ± 7,8 (20 - 68)	33 ± 7,1 (26 - 44)	0,759
FEVE, %	57,3 ± 12,8 (22 - 75)	60,5 ± 11,3 (36 - 71)	0,440
Volume sistólico, mL	21,3 ± 2,1 (9 - 32)	20,1 ± 2,1 (16 - 23)	0,080
PSAP, mmHg	48,7 ± 13,3 (22 - 87)	44,3 ± 12,8 (27 - 66)	0,300

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

PP – Parede Posterior; DDFVE – diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, DSFVE – diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

4.6 TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Com relação à terapia antitrombótica administrada no momento em que ocorreu sangramento tardio, a maioria dos pacientes (80%) encontrava-se em uso de dupla terapia antiplaquetária. Não foram detectadas diferenças em relação ao tipo de terapia antitrombótica prescrita entre os pacientes que apresentaram ou não sangramento tardio, conforme resumido na tabela 10.

Tabela 10 - Terapia antitrombótica utilizada de acordo com a ocorrência de sangramento.

Terapia antitrombótica utilizada de acordo com a ocorrência de sangramento			
	Sem sangramento tardio (n=333)	Com sangramento tardio (n=10)	P valor
AAS, n (%)	295 (88,6)	8 (80)	0,329
Clopidogrel, n (%)	280 (84,1)	8 (80)	0,665
Anticoagulante Oral, n (%)	23 (6,9)	1 (10)	0,521
AAS+Clopidogrel, n (%)	271 (81,4)	8 (80)	1
AAS + Anticoagulante Oral, n (%)	19 (5,7)	0 (0)	1
Clopidogrel + Anticoagulante Oral, n (%)	18 (5,4)	0 (0)	1

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

4.7 DESFECHOS CLÍNICOS

Os desfechos clínicos ocorridos após o episódio de sangramento tardio estão relatados na Tabela 11. A ocorrência de sangramentos tardios esteve associada a menor taxa de sobrevida, conforme revelado mostrado na figura 6. Após aplicação de modelo de regressão de Cox – incluindo-se o sangramento como uma variável tempo-dependente – foi observada associação estatística do sangramento tardio com o risco de óbito geral ($p=0,031$; $HR=2,8$ com IC 95%: 1,1-7,4).

Tabela 11 - Desfechos clínicos após a ocorrência de sangramento tardio.

Desfechos clínicos após a ocorrência de sangramento tardio		
	N	%
Óbito por todas as causas	5	50%
Óbito CV	1	10%
AVE	2	20%
LRA estágios II e III	2	20%

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier para tempo de sobrevida de acordo com a ocorrência de sangramento tardio.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

As figuras 7 a 9 ilustram as incidências acumuladas de óbito cardiovascular, AVE e lesão renal aguda estágios 2 e 3 de acordo com a ocorrência ou não de sangramento tardio.

Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a incidência cumulativa de óbito cardiovascular ao longo do tempo.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a incidência cumulativa de AVE ao longo do tempo.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a incidência cumulativa de LRA estágios II e III ao longo do tempo.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com os dados retirados do banco de dados

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram: 1) em pacientes octagenários submetidos ao TAVI – e em sua maioria em uso de dupla terapia antiplaquetária com AAS e Clopidogrel – a incidência de sangramentos tardios considerados significativos (que incluem aqueles classificados como ameaçadores à vida ou maiores) foi de 2,9%; 2) nesta população, a ocorrência de sangramento tardio associou-se à maior risco de mortalidade por todas as causas.

As definições de sangramento utilizadas em nossa pesquisa seguiram as recomendações do VARC-2, consideradas atuais, em conformidade com estudos mais recentemente publicados (47–49). A taxa de sangramentos tardios observada (2,9%) é inferior à reportada em estudos até então publicados sobre o tema. Em subanálise do estudo PARTNER com 2401 pacientes, Génèreux e colaboradores demonstraram taxa sangramentos tardios maiores de 5,9% em 12 meses. Por sua vez, em registro suíço com 926 pacientes submetidos ao TAVI e seguidos por 5 anos, Piccolo e colaboradores encontraram sangramentos em geral em 285 pacientes (30,7% da amostra); a taxa de sangramentos tardios representou cerca de 40% do total de eventos hemorrágicos, com 5,7% dos pacientes apresentando mais de um evento hemorrágico (50). Kibler e colaboradores, avaliando população de 372 pacientes submetidos ao TAVI com sobrevida > 30 dias, observou incidência de sangramentos tardios de 11,3% (51).

O sítio mais comum de sangramento em nossa população foi o trato gastrointestinal, ocorrendo em mais da metade dos casos de sangramento tardio. No estudo de Génèreux e colaboradores, sangramento digestivo correspondeu a 40,8% dos casos de sangramento tardio; no registro suíço, cerca de 33,4% dos sangramentos não relacionados ao sítio de acesso eram de etiologia gastrointestinal. (28,50). A gênese do sangramento gastrointestinal pode estar associada a distúrbios de hemostasia adquiridos, em que o tempo de fechamento difosfato de adenosina (do inglês *closure time of adenosine diphosphate* - CT-ADP), um marcador da proteólise do fator de von Willebrand já foi demonstrado como preditor de sangramento tardio (HR=3,08 IC95% 1,62-5,81, p=0,005).(51). A associação entre o aparecimento de angiodisplasias e EAo é bem estabelecida na literatura (síndrome de Heyde); somando-se ao fato de termos população predominantemente

composta por octagenários aumenta a incidência de neoplasias do trato gastrointestinal, podendo estar associado a elevada proporção de sangramentos dessa etiologia.

Existem diversos estudos na literatura tentando estabelecer um perfil de pacientes mais propensos a apresentar complicações hemorrágicas na evolução após TAVI. Fatores inerentes ao procedimento (tamanho da prótese implantada, sucesso do procedimento e embolização, etc.), dados ecocardiográficos (como a presença de regurgitação aórtica moderada ou severa, volumes sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo [VSFVE e VDFVE], massa ventricular esquerda) foram apontados como preditores de sangramento precoce. De fato, características próprias do paciente submetido ao TAVI, como menor hemoglobina (Hb) de base, menor índice de massa corpórea (IMC), presença de DM insulino-dependente, HAS e FA associam-se também a sangramentos precoces e podem estar implicados na ocorrência de sangramentos tardios (28,36). A incidência de sangramento é maior no sexo feminino, a despeito de apresentarem-se com menos comorbidades (33). Em nossa casuística, não foi possível demonstrar correlação estatisticamente significativa entre sangramentos tardios e as diversas características clínico-demográficas pesquisadas - como menor hemoglobina de base, baixo peso, sexo feminino -, ou mesmo variáveis ecocardiográficas (como a presença de regurgitação paravalvar).

A disfunção renal apresenta-se como fator associado à ocorrência de sangramentos. Em estudo de Franzone et al, que avaliou a taxa de filtração glomerular de 927 pacientes e seus desfechos associados, a disfunção renal moderada e severa esteve associada tanto a sangramentos peri-procedimentos quanto a sangramentos tardios (36,52). Em nossa série, a presença de LRA estágios II e III não esteve associada ao surgimento de sangramentos tardios ($p=0,07$)

Em estudo que avaliou o impacto da hemotransfusão nos pacientes com sangramento pós-TAVI, Seiffert e colaboradores, demonstraram a queda importante da sobrevida de quase 30% naqueles que necessitaram de suporte hemoterápico ao longo de 12 meses (53). Em nossa pesquisa, não foi possível estabelecer relação entre o número de transfusões realizadas e aumento de desfechos clínicos.

A avaliação de escores de risco de sangramentos e eventos tromboembólicos em população de pacientes idosos e submetidos ao TAVI é inovadora. A utilização de tais modelos de predição de eventos como CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED e PRECISE DAPT facilita a tomada de decisão sobre o tipo e o tempo de terapia antitrombótica a ser implementada em outros cenários clínicos. A população incluída no presente estudo foi caracterizada como de alto risco tanto para fenômenos tromboembólicos (CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 em 99,7% dos casos, risco de eventos de 1,6% ao ano) como de médio risco para sangramentos conforme PRECISE DAPT (mediano de 32, risco de eventos hemorrágicos de 2,9% em 12 meses). Não foi possível correlacionar a ocorrência de sangramento tardio significativo com os escores avaliados, porém é interessante ressaltar que a estimativa de sangramentos fornecida pelo PRECISE DAPT foi semelhante à observada em nossa população.

A associação entre sangramentos tardios e mortalidade é bem estabelecida no cenário de pacientes idosos e submetidos ao TAVI. No estudo de Génèreux e colaboradores, verificou-se um aumento em quatro vezes no risco de óbito por todas as causas na população acometida por hemorragias (28). De forma semelhante, a análise de registro suíço evidenciou que a ocorrência de eventos hemorrágicos tardios teve impacto cumulativo importante na mortalidade por todas as causas (HR: 1,56 IC 95%: 1,12 vs 2,18, $p=0,009$) (50). Em estudo de Kibler e colaboradores, os sangramentos tardios também estiveram associados a aumento de mortalidade por todas as causas (HR: 5,66, IC 95%: 3,10-10,31, $p<0,001$) e a óbito cardiovascular (HR: 11,62, IC 95%: 4,59-29,37, $p<0,001$). Em nosso estudo, o sangramento tardio esteve associado ao aumento de risco de 2,8 vezes na mortalidade por todas as causas, achado este semelhante aos encontrados na literatura. Considerando-se o pequeno número de óbitos entre os casos de sangramento (cinco casos em 10), o fato de que a condição de proporcionalidade do modelo ajustado é frágil (teste dos resíduos de Shoenfeld com $p=0,054$) e a impossibilidade de se avaliar se este fator é independente para o risco de óbito (não foram incluídas outras variáveis no modelo), este resultado não deve ser visto como conclusivo, mas sim como um gerador de hipótese sobre a importância do sangramento grave tardio no desfecho de óbito na população alvo do estudo.

Este estudo não foi capaz de demonstrar associação entre a terapia antitrombótica utilizada e a ocorrência de sangramentos tardios. O regime antitrombótico prescrito após a realização do procedimento é muito importante na

prevenção de eventos isquêmicos, como acidentes vasculares encefálicos e trombose da prótese, que podem resultar em mais elevada morbimortalidade. O tipo e período de manutenção de terapia antiplaquetária ou mesmo a indicação de anticoagulação oral não são atualmente bem estabelecidos na literatura, sendo geralmente baseadas na experiência adquirida com a intervenção coronária com stents (32,54–56). As diretrizes das Sociedades Brasileira, Americana e Européia de Cardiologia recomendam o uso de AAS e Clopidogrel como terapia antitrombótica por 3-6 meses após TAVI, com uso posterior de AAS a longo prazo.

Em nossa instituição, preconiza-se o uso de terapia antiplaquetária dupla nos primeiros três a seis meses após a realização de TAVI, mantendo-se a prescrição de AAS após esse período. A maioria dos eventos hemorrágicos nesta série ocorreram nos primeiros seis meses após o procedimento, com pacientes ainda em uso de terapia antiplaquetária dupla. Em metanálise de nove estudos comparando regimes de dupla antiagregação plaquetária após TAVI, a prescrição de DAPT resultou em significativa redução na mortalidade (12,2% vs 14,4%, OR: 0,81, IC 95%: 0,69-0,93, $p=0,004$), sem haver, contudo, aumento no risco de sangramentos maiores (OR: 1,69, IC 95% 0,86-3,31, $p=0,13$) (54). Tais resultados contrastam com aqueles provenientes do ensaio clínico *Aspirin Versus Aspirin + ClopidogRel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation* (ARTE) trial. Neste estudo com 222 pacientes, observou-se risco três vezes maior de sangramentos graves do grupo tratado com DAPT (10,8% vs 3,6%, $p=0,0038$), além de maior frequência no desfecho composto de morte, sangramento ameaçador a vida, IAM, AVE ou ataque isquêmico transitório (AIT) (15,3% vs 7,2%, $p=0,0065$) - sendo interrompido prematuramente. Estudo de Ichibori e colaboradores, por sua vez, demonstrou aumento da incidência de eventos hemorrágicos com a DAPT, em comparação como monoterapia com antiplaquetário (30,3% vs 15,4%, $p=0,031$). (54,55,57,58)

Um dos pacientes de nossa amostra apresentou sangramento tardio em uso de anticoagulante oral. A associação entre sangramento maior e uso de anticoagulação oral (ACO) também apresenta resultados divergentes na literatura. Estudo de Verdoia et al não mostrou benefício em utilizar a ACO (OR: 0,86, IC 95% 0,55-1,35, $p=0,51$), com tendência a aumento de risco de sangramento (OR: 1,89, IC 95%: 0,74-2,49, $p=0,11$), enquanto análise retrospectiva de único centro na Alemanha não demonstrou aumento de sangramento, em regime de anticoagulação oral + Clopidogrel, quando comparado a DAPT (25,1% vs 27,8%, $p=0,53$). (54,56)

Estudos em andamento como o estudo Anti-Thrombotic Strategy to Lower All cardiovascular and Neurologic Ischemic and Hemorrhagic Events after Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis (ATLANTIS) (NCT02664649) é um estudo randomizado de fase III que está sendo desenvolvido a fim de demonstrar superioridade do uso de Apixaban comparando com o uso de DAPT ou ACO com varfarina (ou combinação de ambos), tendo completado sua fase de recrutamento de pacientes (com a utilização de 1510 pacientes) (32,59).

Outro estudo que estaria avaliando a utilização de outro anticoagulante (Rivaroxabana) como estratégia de tratamento após realização de TAVI, o *Global Study Comparing a rivAroxaban-based Antithrombotic Strategy to an antiplatelet-based Strategy After Transcatheter aortic valve replacement to Optimize Clinical Outcomes* (GALILEO, NCT02556203) foi interrompido precocemente por razões de segurança devido a maior ocorrência de mortalidade, eventos tromboembólicos e sangramento no grupo da Rivaroxabana em comparação ao braço placebo (60,61).

5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A pesquisa apresentada possui algumas limitações. Trata-se de estudo não-randomizado que descreve a experiência de centro único mediante análise retrospectiva de banco de dados. Vieses de seleção podem estar presentes, além de fatores de mensuração e confusão.

O reduzido tamanho amostral pode ter comprometido a força de associação do sangramento tardio com outros desfechos clínicos. A perda de seguimento dos pacientes também não pode ser negligenciada..

Embora a ocorrência de sangramentos tardios considerados significativos tenha sido associada com maiores taxas de mortalidade por todas as causas, essa correlação não pode ser observada com outros desfechos clínicos, como AVE e lesão renal aguda. Além disso, apenas um paciente apresentou óbito diretamente relacionado ao sangramento. É possível que o sangramento tenha sido potencializador dos eventos de mortalidade, em pacientes com múltiplas comorbidades. O pequeno número de eventos impossibilitou a análise multivariada simultânea de fatores potencialmente associados a esta complicação, reduzindo ainda o valor individual de cada variável.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Nesta cauística com pacientes idosos e submetidos ao implante de prótese aórtica transcater, a ocorrência de sangramentos tardios foi de 2,9%, porém associada a maior mortalidade por todas as causas. Fatores clínico-demográficos, ecocardiográficos e laboratoriais – bem como o tipo de terapia antitrombótica prescrita – não estiveram associados ao surgimento de sangramentos a longo prazo. Estudos com maior número de pacientes são necessários para se estabelecer os fatores implicados na ocorrência desta complicação.

ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Comitê de Ética em Pesquisa

DATA DA ENTRADA: 18 de Março de 2018.
DATA DA AVALIAÇÃO: 27 de Março de 2018.
CAAE : 85081318.4.0000.5462
Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 4828
 (este nº deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)
Investigador Principal: FELIPE DE OLIVEIRA RAMALHO
Orientador: Profº Drº Dimytri Alexandre de Alvin Siqueira
Nº Total de Sujeitos no Estudo: 600
Área Temática Especial: não se aplica
Área de Conhecimento: Ciências da Saúde
Fase: Não se aplica
Duração do Estudo: 12 meses
Apoio/ Patrocinador: Recurso próprio
Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
CEP Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Título da Pesquisa: Sangramento tardio em pacientes submetidos a implante de válvula aórtica transcater fatores relacionados e implicações prognósticas.

Número do Parecer: 2.616.730
Data Relatoria: 30/04/2018

Apresentação do Projeto:

Nº DO PROTOCOLO DO CEP: 4828/ 2018 **Nº DE PARTICIPANTES DA PESQUISA:** 600 Trata-se de apresentação inicial de projeto de estudo retrospectivo observacional, que avaliará a evolução de pacientes submetidos ao implante de bioprótese aórtica transcater (do inglês transcatheter aortic valve replacement – TAVR). Os pesquisadores não terão contato com os pacientes e utilizarão apenas informações de banco de dados.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a incidência e fatores associados ao sangramento tardio (30 dias) em pacientes submetidos a TAVR.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos correspondem apenas à perda de sigilo dos dados dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados. Os pesquisadores pediram dispensa da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), uma vez que utilizarão apenas informações do banco de dados.

Recomendações:

Os pesquisadores não podem abordar os pacientes para coleta de dados, nem mesmo por contato telefônico. Caso decidam fazê-lo, há necessidade de aplicação de um TCLE, que deve ser submetido previamente a este CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP?:

Não

Considerações Finais a Critério do CEP:

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, em reunião ordinária de 27/03/2018 manifesta-se pela aprovação do projeto.

São Paulo, 24 de Abril de 2018.

Dr. Pedro Silvio Farsky
Coordenador do CEP

Dr. Pedro Silvio Farsky
Coordenador do CEP
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

REFERÊNCIAS

1. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 03;2:16006.
2. Izquierdo-Gómez MM, Hernández-Betancor I, García-Niebla J, Marí-López B, Laynez-Cerdeña I, Lacalzada-Almeida J. Valve Calcification in Aortic Stenosis: Etiology and Diagnostic Imaging Techniques. *BioMed Res Int* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 6];2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546080/>
3. Otto CM, Bonow RO. Valvopatias. In: Braunwald - Tratado de Doenças Cardiovasculares. 10 ed. Elsevier; 2018. p. 1499–580.
4. Marinho Mangione F, Zulliani Mauro MF, André Bavaresco Cristóvão S, Alexandre Dutra G, Armando Mangione J. Principais estudos clinicos sobre implante de valvula aortica transcater. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2017 Mar 15;27(1):20–5.
5. Rosa VEE, Tarasoutchi F. Seleção de pacientes para implante de valva aórtica transcater. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 201701;27(1):f:14-l:19.
6. IBGE :: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. [cited 2019 May 11]. Available from: https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/piramide/piramide.shtm
7. Badiani S, van Zalen J, Treibel TA, Bhattacharyya S, Moon JC, Lloyd G. Aortic Stenosis, a Left Ventricular Disease: Insights from Advanced Imaging. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(8):80.
8. Malaisrie SC, Iddriss A, Flaherty JD, Churyla A. Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Curr Atheroscler Rep*. 2016 May;18(5):27.
9. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597–607.

10. Ross John, Braunwald Eugene. Aortic Stenosis. *Circulation*. 1968 Jul 1;38(1 Suppl):61–7.
11. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1343–56.
12. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010 Jan 19;121(2):306–14.
13. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2389–97.
14. Tarasoutchi F, Montera M, Ramos A, Sampaio R, Rosa V, Accorsi T, et al. Atualização das diretrizes brasileiras de valvopatias: abordagem das lesões anatomicamente importantes. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2017 [cited 2019 Mar 2];109(6). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20180007>
15. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
16. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005 Dec;26(24):2714–20.
17. Cribier A. The development of transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Glob Cardiol Sci Pract [Internet]*. [cited 2019 Mar 2];2016(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5624190/>
18. Hamm CW, Arsalan M, Mack MJ. The future of transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2016 Mar 7;37(10):803–10.

19. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Tr... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Mar 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24291283>
20. Siqueira DA, Meneguz-Moreno RA, Abizaid AA. Perspectivas futuras e novos dispositivos transcater no tratamento da estenose aórtica. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2017;27(1):f:33-l:38.
21. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187–98.
22. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2015 Jun 20;385(9986):2477–84.
23. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 28;374(17):1609–20.
24. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 06;376(14):1321–31.
25. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26;65(20):2184–94.
26. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1706–15.

27. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1695–705.
28. Gnreux P, Cohen DJ, Mack M, Rodes-Cabau J, Yadav M, Xu K, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):2605–15.
29. Nombela-Franco L, del Trigo M, Morrison-Polo G, Veiga G, Jimenez-Quevedo P, Abdul-Jawad Altisent O, et al. Incidence, Causes, and Predictors of Early (≤ 30 Days) and Late Unplanned Hospital Readmissions After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Nov;8(13):1748–57.
30. Rods-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG, Mehran R, Small EM, Smyth SS, et al. Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: insights for cerebrovascular and bleeding events. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25):2349–59.
31. Rosseel L, De Backer O, Sndergaard L. Clinical Valve Thrombosis and Subclinical Leaflet Thrombosis Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Is There a Need for a Patient-Tailored Antithrombotic Therapy? *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2019 Apr 18 [cited 2019 Sep 10];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6482296/>
32. Iung B, Rods-Cabau J. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart J*. 2014 Nov 7;35(42):2942–9.
33. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1790–8.
34. Barbanti M, Capranzano P, Ohno Y, Attizzani GF, Gulino S, Imm S, et al. Early discharge after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Heart Br Card Soc*. 2015 Sep;101(18):1485–90.

35. Mallikethi-Reddy S, Akintoye E, Telila T, Sudhakar R, Jagadeesh K, Briasoulis A, et al. Transcatheter aortic valve implantation in the United States: Predictors of early hospital discharge. *J Intervent Cardiol.* 2017 Apr;30(2):149–55.
36. Généreux P, Cohen DJ, Williams MR, Mack M, Kodali SK, Svensson LG, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol.* 2014 Mar 25;63(11):1100–9.
37. Rief P, Raggam RB, Hafner F, Avian A, Hackl G, Cvirn G, et al. Calculation of HAS-BLED Score Is Useful for Early Identification of Venous Thromboembolism Patients at High Risk for Major Bleeding Events: A Prospective Outpatients Cohort Study. *Semin Thromb Hemost.* 2018 Jun;44(4):348–52.
38. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010 Feb;137(2):263–72.
39. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GYH, Dorian P, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J.* 2013 Jan;34(3):170–6.
40. Chan Y-H, Yiu K-H, Lau K-K, Yiu Y-F, Li S-W, Lam T-H, et al. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict adverse vascular function, ischemic stroke and cardiovascular death in high-risk patients without atrial fibrillation: role of incorporating PR prolongation. *Atherosclerosis.* 2014 Dec;237(2):504–13.
41. Teodorovich N, Swissa MS, Kogan Y, Gandelman G, Jonas M, George J, et al. Atrial fibrillation and CHADS2 score as mortality predictors in young versus elderly patients undergoing coronary angiography. *J Geriatr Cardiol JGC.* 2017 Sep;14(9):582–6.
42. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GYH. Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke,

- Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1030–8.
43. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093–100.
 44. Santise G, Nardella S, Migliano F, Testa A, Maselli D. The HAS-BLED Score is Associated With Major Bleeding in Patients After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Jan 9;
 45. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015 Sep;38(9):555–61.
 46. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet Lond Engl*. 2017 11;389(10073):1025–34.
 47. Stortecky S, Stefanini GG, Pilgrim T, Heg D, Praz F, Luterbacher F, et al. Validation of the Valve Academic Research Consortium Bleeding Definition in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc*. 2015 Sep 25;4(10):e002135.
 48. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2011 Jan;32(2):205–17.
 49. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2403–18.

50. Piccolo R, Pilgrim T, Franzone A, Valgimigli M, Haynes A, Asami M, et al. Frequency, Timing, and Impact of Access-Site and Non-Access-Site Bleeding on Mortality Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 24;10(14):1436–46.
51. Kibler M, Marchandot B, Messas N, Labreuche J, Vincent F, Grunebaum L, et al. Primary Hemostatic Disorders and Late Major Bleeding After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 30;72(18):2139–48.
52. Franzone A, Stortecky S, Pilgrim T, Asami M, Lanz J, Heg D, et al. Incidence and impact of renal dysfunction on clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 2018 Jan 1;250:73–9.
53. Seiffert M, Conradi L, Terstesse AC, Koschyk D, Schirmer J, Schnabel RB, et al. Blood transfusion is associated with impaired outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2015 Feb 15;85(3):460–7.
54. Verdoia M, Barbieri L, Nardin M, Suryapranata H, De Luca G. Dual Versus Single Antiplatelet Regimen With or Without Anticoagulation in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Indirect Comparison and Meta-analysis. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2018 Apr;71(4):257–66.
55. Rodés-Cabau J, Masson J-B, Welsh RC, Garcia Del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 10;10(13):1357–65.
56. Holy EW, Kebernik J, Allali A, El-Mawardy M, Richardt G, Abdel-Wahab M. Comparison of dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulation following transcatheter aortic valve replacement: A retrospective single-center registry analysis. *Cardiol J.* 2017;24(6):649–59.
57. Mangieri A, Jabbour RJ, Montalto C, Pagnesi M, Regazzoli D, Ancona MB, et al. Single-Antiplatelet Therapy in Patients with Contraindication to Dual-Antiplatelet

- Therapy After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2017 01;119(7):1088–93.
58. Ichibori Y, Mizote I, Maeda K, Onishi T, Ohtani T, Yamaguchi O, et al. Clinical Outcomes and Bioprosthetic Valve Function After Transcatheter Aortic Valve Implantation Under Dual Antiplatelet Therapy vs. Aspirin Alone. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2017 Feb 24;81(3):397–404.
 59. Collet J-P, Berti S, Cequier A, Van Belle E, Lefevre T, Leprince P, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial. *Am Heart J.* 2018;200:44–50.
 60. Windecker S, Tijssen J, Giustino G, Guimarães AHC, Mehran R, Valgimigli M, et al. Trial design: Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: Rationale and design of the GALILEO study. *Am Heart J.* 2017 Feb;184:81–7.
 61. Global Study Comparing a rivAroxaban-based Antithrombotic Strategy to an antiPlatelet-based Strategy After Transcatheter aortic vaLve rEplacement to Optimize Clinical Outcomes - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 May 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02556203>