

PEDRO CAMPELO NETO

Durabilidade após implante de bioprótese aórtica transcater: incidência e preditores de deterioração estrutural

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

2020

PEDRO CAMPELO NETO

Durabilidade após implante de bioprótese aórtica transcater: incidência e preditores de deterioração estrutural

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

2020

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTA 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

Campelo Neto, Pedro

Durabilidade após implante de bioprótese aórtica transcater: incidência e preditores de deterioração estrutural / Pedro Campelo Neto – São Paulo, 2020.

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

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

Descritores: 1. Valva aórtica. 2. Implante de Prótese de Valva Cardíaca. 3. Substituição da Valva Aórtica Transcater

USP/IDPC/Biblioteca/25/20

Nome: Pedro Campelo Neto

Título: Durabilidade após implante de bioprótese aórtica transcater: incidência e preditores de deterioração estrutural

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 e irmãos, que sempre estiveram presentes em minha caminhada.

À minha esposa e filha queridas, fontes de toda e qualquer inspiração.

A Deus, pelo dom da vida.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador, Prof. Dr. Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira, pela aceitação do meu convite, além dos ensinamentos prestados durante a pós graduação e residência médica.

Aos membros da Comissão Examinadora de Qualificação, pelas valiosas contribuições oferecidas ao trabalho.

Aos meus professores do colégio Instituto Dom Barreto, pelo estímulo desde a infância à busca constante do conhecimento.

Aos meus preceptores do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo incentivo ao ingresso na carreira acadêmica.

Aos funcionários do setor de Hemodinâmica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela fraterna convivência diária.

"Não vai demorar que passemos adiante uma grande e bela ciência, que faz arte em defesa da vida."

Carlos Chagas (1928)

RESUMO

Campelo Neto, P. **Durabilidade após implante de bioprótese aórtica transcater: incidência e preditores de deterioração estrutural** [Dissertação]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: O implante valvar aórtico percutâneo (TAVI - *transcatheter aortic valve implantation*) se estabeleceu como o tratamento mais indicado para pacientes com estenose aórtica (EA) severa sintomática de alto ou proibitivo risco cirúrgico. Estudos recentes demonstraram não-inferioridade ou superioridade para TAVI em relação à cirurgia tradicional em pacientes de risco intermediário e baixo. Em razão da alta mortalidade de pacientes idosos e de alto risco, associada ao fato de que a deterioração raramente ocorre nos primeiros anos, pouco ainda se sabe sobre a durabilidade do TAVI. Com a expansão de suas indicações a pacientes mais jovens e com menor risco cirúrgico, faz-se necessário conhecer melhor a incidência de deterioração protética e prognóstico ao longo dos anos. Os objetivos deste estudo são descrever a evolução do perfil hemodinâmico e a durabilidade da bioprótese nos pacientes submetidos ao TAVI. Além disso, identificar fatores de risco independentes para deterioração valvar relacionados a características clínicas e do procedimento. **Metodologia:** Pesquisa observacional, longitudinal, com análise retrospectiva de banco de dados de pacientes com diagnóstico de EA sintomática submetidos ao TAVI no período de dezembro de 2009 até outubro de 2017, em dois centros nacionais. Foram selecionados pacientes sobreviventes e sem insucesso do procedimento em até 30 dias do TAVI, e acompanhados através de seguimento clínico e ecocardiográfico sistemático. Utilizamos as definições para deterioração estrutural (SVD – *structural valve deterioration*) e falência de prótese (BVF – *bioprosthesis valve failure*) publicadas pelo consenso da *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI), *European Society of Cardiology* (ESC) e *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS). **Resultados:** Obtivemos dados iniciais de 318 pacientes, com média de idade de $81,9 \pm 7,1$ anos, sendo 54,7% (n=174) mulheres. A média do Euroscore II foi de $7,4 \pm 5,9\%$ e o STS (*Society of Thoracic Surgeons*) de $6,4 \pm 5,8\%$. Após seguimento médio de 25,4 meses, e 28 (8,89%) pacientes apresentaram SVD, e 2 (0,63%) pacientes com BVF. O gradiente pressórico médio reduziu de $52,9 \pm 15$ mmHg (pré-TAVI) para $10,4 \pm 4,8$ mmHg (pós-TAVI) ($p < 0,001$), e manteve-se estável ao longo do tempo. Área valvar aórtica aumentou de $0,7 \pm 18$ para $1,9 \pm 0,3$ cm² após TAVI ($p < 0,001$), e em nossa amostra teve leve

redução ao longo do tempo. Em análise univariada, o uso de bioprótese balão expansível ($p < 0,001$), gradiente aórtico médio prévio ($p = 0,026$) e ausência de pós dilatação ($p = 0,013$) se associaram com SVD. O uso de prótese balão expansível ($p = 0,001$) foi preditor de SVD em análise multivariada. **Conclusões:** O seguimento após TAVI mostrou favorável performance hemodinâmica, com baixas taxas de deterioração valvar e falência de prótese em nossa população selecionada. Fatores clínicos e de procedimento estão relacionados à deterioração estrutural.

Palavras-chave: Valva aórtica. Implante de Prótese de Valva Cardíaca. Substituição da Valva Aórtica Transcateter.

ABSTRACT

Campelo Neto, P. **Durability after transcatheter aortic bioprosthesis implantation: incidence and predictors of structural deterioration** [Dissertation]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2020.

Introduction: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an established treatment for patients with severe symptomatic aortic stenosis who are considered at high or prohibitive surgical risk. Recent studies have demonstrated non-inferiority or superiority for TAVI over traditional surgery in patients at intermediate and low risk. Due to the high mortality of elderly and high-risk patients, associated with the fact that deterioration rarely occurs in the first years, little is known about the durability of TAVI. With the expansion of its indications to younger patients and with less surgical risk, it is necessary to better understand the incidence of prosthetic deterioration and prognosis over the years. The objectives of this study are to describe the evolution of the hemodynamic profile and the durability of the bioprosthesis in patients undergoing TAVI. In addition, to identify independent risk factors for valve deterioration related to clinical and procedure characteristics. **Methodology:** Observational, longitudinal research, with retrospective analysis of the database of patients diagnosed with symptomatic aortic stenosis submitted to TAVI from December 2009 to October 2017, in two national centers. Surviving patients with no bioprosthesis failure within 30 days of TAVI were selected. Systematic clinical and echocardiographic follow-up was performed. We used the definitions for structural deterioration (SVD - structural valve deterioration) and prosthesis failure (BVF - bioprosthetic valve failure) published by the consensus of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio -Thoracic Surgery (EACTS). **Results:** We obtained initial data from 318 patients; mean age was 81.9 ± 7.1 years, with 54.7% (n = 174) women. Euroscore II was $7.4 \pm 5.9\%$ and the STS score was $6.4 \pm 5.8\%$. After a mean follow-up of 25.4 months, 28 (8.89%) patients had SVD, and 2 (0.63%) patients had BVF. The mean gradient decreased from 52.9 ± 15 mmHg (pre TAVI) to 10.4 ± 4.8 mmHg (post TAVI) (p <0.001), and remained stable over time. Aortic valve area increased from 0.7 ± 18 to 1.9 ± 0.3 cm² after TAVI (p <0.001), and in our sample it had a slight reduction over time. In univariate analysis, the use of an expandable balloon bioprosthesis (p <0.001), previous mean aortic gradient (p = 0.026) and absence of post-dilation (p = 0.013) were associated with SVD. The use of an expandable

balloon prosthesis ($p = 0.001$) was a predictor of SVD in multivariate analysis. **Conclusions:** Follow-up after TAVI showed favorable hemodynamic performance, with low rates of valve deterioration and prosthesis failure in our selected population. Clinical and procedural factors are related to structural deterioration.

Keywords: Aortic Stenosis. Heart Valve Prosthesis Implantation. Transcatheter Aortic Valve Replacement.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Pestana MC, Dziabas MCC, Garcia EM, Santos MF dos, Nascimento MM, Cardoso SC. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) [Internet]. 3.ed. rev. Funaro VMB de O, organizador. Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas; 2016.

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

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|--|
| BVD | <i>Bioprosthetic valve dysfunction</i> |
| C1Cr | Clearance de creatinina |
| DPOC | Doença pulmonar obstrutiva crônica |
| EA | Estenose Aórtica |
| EACTS | <i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i> |
| EAPCI | <i>European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions</i> |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| FEVE | Fração de ejeção do ventrículo esquerdo |
| HCor | Hospital do Coração |
| HR | <i>Hazard ratio</i> |
| IDPC | Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia |
| IMC | Índice de massa corpórea |
| mL/min | Mililitros por minuto |
| mmHg | Milímetros de mercúrio |
| n | Número |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| p | Valor de p |
| SAVR | <i>surgical aortic valve replacement</i> |
| SHR | <i>subdistribution hazard ratio</i> |
| STS | <i>Society of Thoracic Surgeons</i> |
| SVD | <i>Structural valve deterioration</i> |
| TAVI | <i>Transcatheter aortic valve implantation</i> |
| TC | Tomografia computadorizada |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Causas de Disfunção Bioprotética Valvar | 23 |
| Figura 2 – Falência bioprotética valvar | 24 |
| Figura 3 – Fluxograma do estudo..... | 31 |
| Figura 4 – Perfil da idade dos pacientes submetidos ao TAVI..... | 36 |
| Figura 5 – Gráfico de sobrevida geral (Kaplan-Meier) com intervalo de confiança de 95%..... | 37 |
| Figura 6 – Comportamento da distribuição dos valores de gradiente transvalvar aórtico médio e da área valvar da prótese aórtica ao longo do período de observação..... | 38 |
| Figura 7 – Incidência cumulativa de SVD estimada (análise de risco competitivo), com intervalo de confiança de 95%..... | 40 |
| Figura 8 – Análise multivariada de fatores preditores de SVD..... | 43 |
| Figura 9 – Incidência cumulativa estimada (análise de risco competitivo) de SVD para o tipo de prótese..... | 43 |
| Figura 10 – Análise multivariada de fatores preditores de mortalidade..... | 45 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1 – Tipos de deterioração estrutural valvar (SVD)..... | 29 |
| TABELA 2 – Características clínico-demográficas..... | 32 |
| TABELA 3 – Características ecocardiográficas basais..... | 33 |
| TABELA 4 – Características relacionadas procedimento..... | 34 |
| TABELA 5 – Complicações relacionadas ao procedimento e desfechos clínicos em 30 dias..... | 35 |
| TABELA 6 – Evolução do escore de risco e idade dos pacientes submetidos ao TAVI..... | 36 |
| TABELA 7 – Momento de ocorrência e frequência do diagnóstico de SVD..... | 39 |
| TABELA 8 – Proporção de pacientes de acordo com a gravidade da SVD hemodinâmica e critério ecocardiográfico..... | 39 |
| TABELA 9 – Análise univariada de preditores clínicos de SVD em pacientes submetidos ao TAVI.. | 41 |
| TABELA 10 – Análise univariada de preditores ecocardiográficos de SVD em pacientes submetidos ao TAVI..... | 42 |
| TABELA 11 – Análise univariada de preditores de SVD relacionados ao procedimento em pacientes submetidos ao TAVI..... | 42 |
| TABELA 12 – Análise univariada de preditores tardios de mortalidade por todas as causas em pacientes submetidos ao TAVI (e sobreviventes após 30 dias)..... | 44 |

SUMÁRIO

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 16 |
| 1.1 | Estenose aórtica – aspectos relevantes..... | 16 |
| 1.2 | Evolução do TAVI no tratamento da estenose aórtica..... | 18 |
| 1.3 | Bioprótese e deterioração estrutural valvar (SVD)..... | 21 |
| 1.4 | Durabilidade valvar após TAVI..... | 21 |
| 1.5 | Novas definições para deterioração estrutural e falência valvar..... | 22 |
| 2 | OBJETIVOS | 26 |
| 2.1. | Objetivo Primário..... | 26 |
| 2.2. | Objetivos Secundários..... | 26 |
| 3. | METODOLOGIA | 27 |
| 3.1 | Casuística do estudo | 27 |
| 3.1.1 | CrITÉRIOS de Inclusão..... | 27 |
| 3.1.2 | CrITÉRIOS de Exclusão..... | 27 |
| 3.2 | Tipo de Estudo..... | 27 |
| 3.3 | Protocolo de TAVI, coleta de dados e acompanhamento..... | 27 |
| 3.4 | Definições..... | 28 |
| 3.5 | Análise estatística..... | 30 |
| 3.6 | Aspectos éticos e legais..... | 30 |
| 4 | RESULTADOS | 31 |
| 4.1 | Características da população..... | 32 |
| 4.2 | Características do procedimento..... | 33 |
| 4.3 | Evolução do perfil de risco dos pacientes submetidos ao TAVI..... | 35 |
| 4.4 | Análise de sobrevida..... | 36 |
| 4.5 | Evolução do perfil hemodinâmico da bioprótese conforme dados ecocardiográficos..... | 37 |
| 4.5.1 | Deterioração estrutural valvar (SVD) e falência bioprotética valvar (BVF)..... | 38 |
| 4.6 | Preditores tardios de ocorrência de SVD após TAVI..... | 40 |
| 4.7 | Preditores tardios de mortalidade após TAVI..... | 44 |
| 5 | DISCUSSÃO | 46 |
| 6 | LIMITAÇÕES | 50 |
| 7 | CONCLUSÃO | 51 |
| | REFERÊNCIAS | 52 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 ESTENOSE AÓRTICA – ASPECTOS RELEVANTES

A estenose aórtica (EA) é uma condição na qual ocorre abertura incompleta da valva aórtica, gerando obstrução parcial do fluxo sanguíneo proveniente do ventrículo esquerdo (VE), durante a sístole. A redução da luz da valva aórtica é causada pela menor flexibilidade de seus folhetos, bem como por lesão, inflamação e calcificação ou espessamento do tecido. Desta forma, leva-se à formação de um gradiente de pressão sistólico entre o VE e a aorta. Obstruções fixas da via de saída do VE localizam-se em geral na valva, como na estenose aórtica, mas também podem ser supraavulares, subavulares ou ocasionadas por miocardiopatia hipertrófica. (1,2)

Trata-se da doença valvar mais comum nos países desenvolvidos, sendo ainda a terceira causa mais importante de doença cardiovascular, estando atrás apenas de hipertensão arterial e doença arterial coronária. (3) Suas principais etiologias são: calcificação de uma valva aórtica tricúspide, calcificação de uma valva aórtica bicúspide, congênita, e cardiopatia reumática. Esta última está invariavelmente associada à valvopatia mitral, e, apesar da diminuição de sua incidência nos países desenvolvidos, continua frequente no Brasil e demais países da América Latina, levando ao acometimento de pacientes mais jovens. (2,4)

O estereótipo da EA é a etiologia calcifica senil. Atualmente, é a causa mais comum de EA em adultos e idosos no mundo. Caracteriza-se por fibrocalcificação e aumento de espessura dos folhetos da valva aórtica que evoluem ao longo de anos para obstrução severa ao fluxo cardíaco. (5) A esclerose aórtica, identificada por ecocardiografia ou tomografia computadorizada (TC), é o estágio inicial da doença valvar calcificada, mesmo na ausência de obstrução valvar ou cardiopatia conhecida, e está associada a um risco aumentado em 50% de morte cardiovascular e de infarto agudo do miocárdio em aproximadamente 5 anos de seguimento. Associações significativas têm sido documentadas entre valvopatia aórtica por calcificação e fatores de risco cardiovasculares. (6,7,8)

Estudos avaliando a prevalência de EA demonstram resultados diversos. Lindman e colaboradores, compilando vários registros realizados nos Estados Unidos e em países da Europa, mostraram que ocorre aumento progressivo da prevalência da estenose aórtica calcífica com a idade, atingindo 1,7% dos pacientes acima de 65 anos e 3,4% após 75 anos. (5) Uma metanálise realizada por Osnabrugge e colaboradores (2013) relatou que a prevalência

populacional de EA calcífica em idosos acima de 75 anos variou de 2,6% a 22,8% entre os diferentes estudos analisados, e a prevalência de formas graves de EA variou de 1,2 a 6,1%, com alta heterogeneidade entre os estudos avaliados. ⁽⁹⁾

Nas próximas décadas, há uma tendência no aumento da prevalência da EA, devido ao envelhecimento populacional. ^(1,9) Estimativas baseadas nas taxas de prevalência atuais e previsões demográficas sugerem que o número de pacientes com EA calcífica acima de 75 anos de idade aumentará de duas a três vezes nos próximos 50 anos em países desenvolvidos. ⁽¹⁰⁾ Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, também é provável que a proporção de EA de etiologia calcífica aumente, devido à incidência decrescente de febre reumática e ao aumento esperado da expectativa de vida em nosso país. De acordo com dados do IBGE, estima-se que, em 2060, aproximadamente 25% da população brasileira terá acima de 65 anos de idade, e 13,5% terá mais que 75 anos. Desta forma, a EA tende a se tornar importante problema de saúde pública, com projeção superior a 1 milhão de pessoas acima de 75 anos acometidas por EA calcífica no país, a partir de projeção feita com base nos dados de prevalência apresentados. ^(4,11)

A história natural da EA em adultos cursa de forma lenta e insidiosa, com um período de latência assintomático de 10 a 20 anos. A dispneia aos esforços é, com frequência, a queixa inicial. Outros sintomas inespecíficos são fadiga, angina, vertigem e síncope, que podem não ser evidenciados em indivíduos autolimitados, geralmente idosos e com baixa capacidade física. ^(12,13) Após o início dos sintomas da doença, geralmente os pacientes com EA sofrem piora importante de seu prognóstico, com sobrevida média de aproximadamente 50% em 2 anos e 20% em 5 anos. Assim, em indivíduos sintomáticos, recomenda-se o tratamento de substituição valvar. ^(2,14)

Nesse contexto, a cirurgia de troca valvar aórtica (SAVR, do inglês *surgical aortic valve replacement*) era – até o início deste século – o único tratamento curativo disponível, resultando em melhora dos sintomas e aumentando a sobrevida em pacientes com EA importante. ^(15,16) No entanto, a realização da SAVR apresenta riscos, os quais se apresentam particularmente mais elevados em pacientes com idade avançada e portadores de comorbidades, tais como cirurgia cardíaca prévia, doença pulmonar crônica, doença vascular periférica, acidente vascular encefálico, insuficiência renal, doença arterial coronariana, fragilidade e mobilidade reduzida. Além destes, existem outros fatores que aumentam os riscos da SAVR, tais como a “aorta em porcelana” (extensa calcificação da aorta ascendente e/ou do arco aórtico), deformidades da parede torácica, enxertos coronários aderidos ao esterno, escoliose e cirurgias torácicas prévias.

(17,18) Estima-se que a SAVR não seja um procedimento aplicável em pelo menos um terço dos pacientes com EA sintomática grave, os quais mostram risco cirúrgico maior do que o benefício esperado (19); este risco é avaliado através de modelos de predição tais como o EuroSCORE logístico, o EuroSCORE II e o escore da *Society of Thoracic Surgeons* (STS). (20-22)

Realizado pela primeira vez em 2002, o implante percutâneo de prótese aórtica (TAVI, do inglês *transcatheter aortic valve implantation*) consiste na inserção de uma prótese biológica montada na extremidade de um cateter, que é posicionada e implantada por sobre a valva aórtica nativa acometida. (23) Desde então, diversos hospitais em todo o mundo passaram a adotar o tratamento percutâneo como alternativa no cuidado dos pacientes idosos, e evidências científicas robustas foram publicadas que corroboram o TAVI como o tratamento padrão-ouro para os portadores de EA grave inviáveis para a SAVR. Além disso, múltiplos estudos documentam uma ampla gama de desfechos favoráveis, tais como aumento de sobrevida, melhora da sintomatologia e ganho de qualidade de vida, assim como a redução do número de re-hospitalizações, entre outros benefícios. (24)

1.2 EVOLUÇÃO DO TAVI NO TRATAMENTO DA ESTENOSE AÓRTICA

Os ensaios clínicos *The Placement of Aortic Transcatheter Valves* (PARTNER) foram os primeiros grandes estudos multicêntricos randomizados a respeito do TAVI.

Publicado inicialmente, o estudo PARTNER 1B incluiu 358 pacientes com idade média de 83 anos, randomizados (1:1) para o tratamento clínico padrão ou para TAVI em 21 centros. Os pacientes desta coorte B eram considerados inoperáveis ou de extremo risco para o procedimento cirúrgico (mortalidade prevista > 50% ou comorbidades irreversíveis importantes). Utilizando a prótese Edwards Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, California), expansível por balão, mostrou redução de 20% na mortalidade por todas as causas em um ano no grupo TAVI (30,7% vs. 50,7% HR-0,55; $p < 0,001$). Além disso, neste grupo houve menor taxa de re-hospitalização e redução na magnitude de sintomas de insuficiência cardíaca. Por tratar-se de procedimento invasivo, pacientes tratados com TAVI apresentaram maiores taxas de AVE e de complicações vasculares maiores. (25) Após cinco anos de seguimento, observou-se manutenção dos resultados, sendo a mortalidade por todas as causas no grupo TAVI de 71,8% versus 93,6% com o tratamento padrão. (26) Alguns anos depois, o *CoreValve Extreme Risk Pivotal Trial*, utilizando a prótese autoexpansível Corevalve (Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota) e mesmo critério de inclusão do PARTNER 1B, mostrou benefício

semelhante para a TAVI. Neste estudo, o desfecho primário composto de mortalidade por todas as causas e acidente vascular cerebral maior aos 12 meses foi de 26%, demonstrando redução significativa em comparação ao valor de referência de 43% que foi estimado com base nos resultados obtidos em estudos com a valvoplastia por cateter balão e com o tratamento clínico padrão do grupo controle no estudo PARTNER 1B ($p < 0,0001$).⁽²⁷⁾

Os 699 pacientes da coorte A do estudo PARTNER (2011) foram randomizados (1:1) para TAVI com a prótese Edwards Sapien ou SAVR. Aqui, os pacientes tinham alto risco cirúrgico, pelo definido pelo escore STS $\geq 10\%$. O grupo submetido ao TAVI apresentou mortalidade e AVE em um ano semelhante ao procedimento cirúrgico (24,3 x 26,8%, $p > 0,05$), resultado mantido em dois e cinco anos. Com relação aos demais desfechos clínicos, o grupo submetido ao TAVI apresentou taxas mais frequentes de complicações vasculares maiores, com menores taxas de Fibrilação Atrial (FA) de início recente e de sangramento maior.^(28,29) Um estudo com 795 pacientes com alto risco cirúrgico (risco de morte $\geq 15\%$ em 30 dias), comparou TAVI com a prótese autoexpansível Corevalve ou cirurgia tradicional. Em 1 ano mostrou superioridade da TAVI em relação à mortalidade; em 2 anos manteve a superioridade e no seguimento de 5 anos TAVI foi não inferior à cirurgia convencional.⁽³⁰⁻³²⁾

Haja vista o menor risco transoperatório de eventos como morte e AVE frente ao tratamento cirúrgico tradicional de substituição valvar, não tardou para que começassem a surgir estudos investigando o implante de TAVI em populações com perfil de risco mais baixo, com risco cirúrgico intermediário. Assim, o estudo PARTNER 2A incluiu 2032 pacientes com risco intermediário (definido por escore STS entre 4 e 8%), evidenciando a não inferioridade do TAVI utilizando a bioprótese balão expansível Sapien XT (Edwards Lifesciences) frente à SAVR, em relação a desfecho primário composto de morte e AVE em 2 anos (19,3% vs 21,1%, $p = 0,25$). Se avaliados apenas os pacientes submetidos ao TAVI pela via transfemoral, houve redução do desfecho primário em relação à SAVR (HR 0,78; $p = 0,04$). Após TAVI, houve menor risco de lesão renal aguda, sangramento ameaçador a vida e FA de início recente, porém com maior risco de regurgitação paravalvar. O seguimento de 5 anos também não mostrou diferença em relação ao desfecho primário, mesmo na análise de pacientes submetidos ao TAVI pelo acesso transfemoral.^(33,34) Utilizando próteses auto expansíveis CoreValve de primeira geração, o estudo SURTAVI também incluiu pacientes com 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 novamente a não inferioridade do TAVI frente à SAVR ao se analisar o desfecho composto por mortalidade por

todas as causas e AVE com sequelas aos 2 anos de seguimento. Além disso, observou-se que a SAVR esteve associada com menor risco de regurgitação valvar e implante de marca-passo (MP), enquanto TAVI apresentou menor risco de LRA, FA e necessidade de transfusão. ⁽³⁵⁾

O primeiro estudo *all-comers* a incluir pacientes também de baixo risco cirúrgico foi o *Nordic Aortic Valve Intervention Trial* (NOTION). Randomizou 280 pacientes com idade maior que 70 anos (STS médio foi 2,9% no grupo TAVI e 3,1% no grupo SAVR), utilizando prótese auto expansível Corevalve para TAVI. Não houve diferença entre os desfechos compostos por morte por todas as causas, AVE e infarto agudo do miocárdio (IAM) comparativamente à SAVR em 1 ano, e isto manteve-se aos 5 anos de seguimento (38,0% vs 36,3%, $p=0,86$). 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. Aos 5 anos, manteve-se maior taxa de FA no grupo SAVR e maior necessidade de MP definitivo no grupo TAVI. ⁽³⁶⁻³⁷⁾

Os estudos PARTNER 3 e Evolut TAVR *Low risk* avaliaram pacientes de baixo risco cirúrgico, com STS <4%. Próteses de nova geração foram usadas nestes estudos; o PARTNER 3 utilizou a SAPIEN S3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA); o Evolut *Low risk* utilizou em sua maioria a Evolut R e Evolut PRO (CoreValve - Medtronic, Minneapolis, MN, USA). No PARTNER 3 ($n=1000$, STS médio 1,9%, média de idade de 73 anos), o TAVI revelou-se não-inferior à cirurgia, bem como satisfaz critérios de superioridade para o desfecho composto de mortalidade geral, AVE ou reinternação em 1 ano (8,5% vs 15,1%). TAVI relacionou-se à menor incidência de AVE, FA e tempo de internação hospitalar, além de melhora de qualidade de vida em relação à SAVR. Aos 2 anos de seguimento, o benefício primário se manteve favorável para TAVI. ⁽³⁸⁻³⁹⁾ No ensaio clínico EVOLUT *Low-risk* ($n=1468$, STS médio 1,9%, média de idade de 74 anos), TAVI foi não inferior à SAVR em relação à ocorrência do desfecho composto por morte e AVE incapacitante em 24 meses (5,3% no grupo TAVI vs 6,7% no grupo cirúrgico (com probabilidade posterior de não-inferioridade >0,999). ⁽⁴⁰⁾

Em conjunto, essas evidências ajudaram a fortalecer a eficácia e segurança do TAVI para os pacientes com EA importante sintomática, nos variados cenários de risco cirúrgico.

1.3 BIOPRÓTESE E DETERIORAÇÃO ESTRUTURAL VALVAR (SVD)

As biopróteses valvares têm sido cada vez mais implantadas em procedimentos de substituição valvar, comparativamente às próteses mecânicas; assim, têm sido utilizadas na maioria dos implantes cirúrgicos e, via de regra, em todos os implantes por cateter ⁽⁴¹⁾. Próteses biológicas são favorecidas em relação às próteses mecânicas devido à sua menor trombogenicidade e à não necessidade de anticoagulação a longo prazo. No entanto, as biopróteses cirúrgicas estão mais propensas à deterioração estrutural de seus folhetos e esta tende a aumentar com o tempo, particularmente após 7 a 8 anos do implante, resultando em por vezes em menor durabilidade a longo prazo. ⁽⁴²⁾

Em pacientes submetidos ao implante cirúrgico de bioprótese aórtica, estima-se que a incidência de deterioração estrutural protética seja <1%, de 10-30% e de 20-50% após 1, 10 e 15 anos de acompanhamento, respectivamente ^(42,43). Na literatura, a ocorrência de degeneração valvar tem sido definida aplicando-se como desfechos substitutos a reoperação (após falência da bioprótese cirúrgica) ou a sobrevida livre de reintervenção valvar. ⁽⁴⁴⁾ No entanto, tais definições subestimam a real incidência de SVD e estudos mais recentes propuseram-se a definir a ocorrência de SVD de acordo com o desenvolvimento de disfunção hemodinâmica da prótese, documentada pela ecocardiografia seriada. Ao se aplicar as novas definições, incidência de até 20% pode ser observada após seguimento médio de 8 anos; alguns fatores constitucionais e de risco determinam tal evolução ao longo do tempo. ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾

1.4 DURABILIDADE VALVAR APÓS TAVI

As biopróteses aórticas implantadas por cateter oferecem excelente perfil hemodinâmico associado à manutenção dos resultados ecocardiográficos a curto prazo. ⁽²⁵⁻⁴⁰⁾. Entretanto, poucos são os estudos que determinam a durabilidade do TAVI a médio e longo prazo: isso continua a ser uma preocupação, uma vez que TAVI tem sido proposta cada vez mais para o tratamento de pacientes com maior expectativa de vida do que há alguns anos. Apesar do primeiro paciente ter sido tratado em 2002, o TAVI tornou-se amplamente adotado após sua aprovação na Europa em 2007 e nos Estados Unidos em 2011. ⁽²³⁾ Ademais, a principal limitação dos estudos iniciais no que diz respeito à durabilidade do TAVI relaciona-se à alta mortalidade (55 a 72% em 5 anos) da população incluída, constituída por indivíduos muito

idosos e com outras comorbidades que impactaram no prognóstico. ^(28,30) Assim, dados além de 5 de acompanhamento são escassos.

Permanece incerto se as biopróteses implantadas por cateter serão tão duráveis quanto as biopróteses cirúrgicas. Por um lado, se o tipo tecidual e processos anti-calcificantes são semelhantes às biopróteses cirúrgicas – as quais documentaram boa evolução a longo prazo –, a durabilidade das biopróteses percutâneas também seria teoricamente similar. ⁽⁴⁸⁾ Por outro lado, existem vários fatores específicos do TAVI que poderiam limitar a durabilidade destas biopróteses: o desenho do stent e o tipo de ancoragem dos folhetos ao arcabouço de metal são muito diferentes em relação às cirúrgicas; a entrega das biopróteses transcater por meio de um acesso arterial requer “crimpar” os folhetos ao longo de um balão e depois expandi-los com insuflação (biopróteses balão-expansíveis) ou carregar os folhetos dentro do sistema de entrega do cateter (biopróteses auto-expansíveis)⁽⁴⁹⁾. Além disso, a pós-dilatação com balão pode ser requerida em até 13% e 29% dos procedimentos de implante com as biopróteses balão-expansível e auto-expansível, respectivamente, a fim de reduzir o *leak* paravalvar ao final do procedimento ⁽³⁵⁾. Estudos *in vitro* mostraram ainda que o processo de “crimpagem” e carregamento podem estar associados à alterações significativas na morfologia estrutural das fibras de colágeno com potencial comprometimento das propriedades mecânicas dos folhetos: o impacto destas alterações na durabilidade da bioprótese ainda é desconhecido ⁽⁵⁰⁾. Ademais, lesões na camada superficial dos folhetos podem predispor à trombose da prótese subclínica e, subsequentemente, SVD. Por último, devido ao formato elíptico do anel aórtico nativo e à presença de calcificações importantes, a implantação do *stent* é muitas vezes não-circular e irregular. Isto poderia aumentar a tensão mecânica nos folhetos e causar padrões de fluxo transvalvar e pós-valvar anormais com áreas de stress por cisalhamento e estase de fluxo. ⁽⁴⁹⁾

1.5 NOVAS DEFINIÇÕES PARA DETERIORAÇÃO ESTRUTURAL E FALÊNCIA VALVAR

Com o amadurecimento e a expansão das indicações do TAVI, associada às necessidades de se determinar a evolução estrutural das biopróteses percutâneas a longo prazo e normatizar as diversas definições existentes de SVD no contexto das biopróteses cirúrgicas, em 2017 foi proposta uma atualização quanto às definições de deterioração e falência valvar. Embora existam diferenças acerca da etiologia e dos mecanismos de falência, uma terminologia unificada é fundamental para avaliação funcional independentemente do tipo de implante, se

percutâneo ou cirúrgico. Os folhetos podem degenerar, sofrer trombose ou apresentarem endocardite, e as estruturas de suporte (*stent*, anel ou moldura) podem sofrer fraturas, embolizações ou deiscências. Recentemente, consenso da Associação Europeia de Intervenções Cardiovasculares Percutâneas (EAPCI - *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*), endossado pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC - *European Society of Cardiology*) e pela Associação Europeia para Cirurgia Cardio-Torácica (EACTS - *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*), propôs o termo “disfunção valvar bioprotética” (BVD – *bioprosthetic valve dysfunction*) como sinônimo de desempenho funcional prejudicado de uma bioprótese, manifesto como estenose, regurgitação ou misto. Este termo inclui quatro modos de disfunção: deterioração estrutural (SVD), deterioração não-estrutural, trombose e endocardite (Figura 1).⁽⁵¹⁾

Figura 1 – Causas de Disfunção Bioprotética Valvar



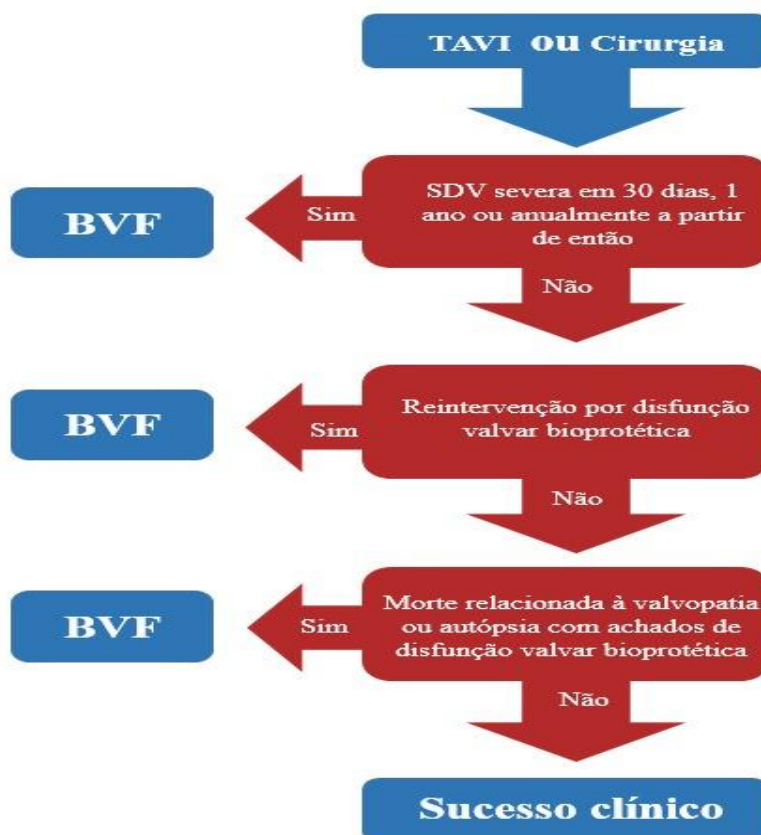
Fonte: Adaptado de Capodanno, 2017⁽⁵¹⁾.

Deterioração estrutural da válvula (SVD) configura alterações intrínsecas, permanentes e irreversíveis da prótese. Estas incluem a fibrose de folhetos, calcificação, ruptura ou formação de *pannus*; são causadas por degeneração e/ou proliferação tecidual envolvendo vários processos fisiopatológicos. SVD pode ser um achado morfológico puro (avaliação ecocardiográfica de rotina ou autópsia) ou pode resultar em disfunção valvar (com ou sem

sintomas clínicos). A disfunção não-estrutural da prótese inclui processos não relacionados aos folhetos valvares, como regurgitação paravalvar, incompatibilidade paciente-prótese (*mismatch*), mal posicionamento da mesma e embolização tardia. Trombose e endocardite podem causar disfunção precoce da valva, mas também podem ocorrer durante o seguimento a longo prazo após implante. Enquanto SVD causa disfunção irreversível, a trombose e endocardite são teoricamente reversíveis e devem ser, portanto, categorizadas separadamente. De fato, processos trombóticos ou infecciosos podem determinar disfunção permanente da bioprótese — caso permanecerem não diagnosticados ou sem tratamento ⁽⁵¹⁾.

O consenso europeu padroniza a definição de SVD para biopróteses cirúrgicas e transcater em dois tipos de disfunção, que podem ou não coexistirem: SVD morfológica e SVD hemodinâmica. Além disso, introduz o termo falência de valva bioprotética (BVF – *Bioprosthetic valve failure*), que integra SVD grave com suas consequências clínicas. Destaca-se que BVF pode ocorrer como resultado de SVD, mas também como consequência de todas as outras causas de BVD mencionadas anteriormente (Figuras 1 e 2).

Figura 2 – Falência bioprotética valvar (BVF)



*Linha de base: antes da alta ou em 30 dias após implante
 BVF: *Bioprosthetic Valve Failure* - falência bioprotética valvar
 Fonte: Adaptado de Capodanno, 2017⁽⁵¹⁾.

Sabe-se que alguns fatores de risco relacionados ao paciente e à bioprótese são previamente associados com risco aumentado de SVD⁽⁴⁹⁾. Neste contexto de expansão da TAVI para populações de baixo risco e com maior expectativa de vida, depreende-se que tanto a avaliação estrutural e do perfil hemodinâmico das biopróteses ao ecocardiograma, como o acompanhamento clínico tornam-se cruciais. Assim, identificar a incidência e a presença de preditores de deterioração estrutural valvar após TAVI - com base em critérios atualizados - é de grande importância.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O presente estudo tem como objetivo principal:

- Determinar a evolução do perfil hemodinâmico da bioprótese nos pacientes submetidos ao TAVI entre 2009 a 2017, analisando-se a ocorrência de deterioração estrutural protética conforme as novas definições propostas, baseadas nos achados ecocardiográficos.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Constituem objetivos secundários:

- Determinar a ocorrência de falência da bioprótese valvar;
- Avaliar potenciais fatores preditores de deterioração estrutural da prótese.

3 METODOLOGIA

3.1 CASUÍSTICA DO ESTUDO

Pacientes portadores de estenose aórtica grave e sintomática submetidos ao TAVI entre dezembro de 2009 a outubro de 2017, acompanhados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e no Hospital do Coração (HCor) - Associação do Sanatório Sírio, em São Paulo.

3.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes:

- Portadores de estenose aórtica grave (em valva nativa) e sintomática avaliados pelo *Heart Team* e que foram submetidos ao TAVI;
- Com pelo menos um primeiro ecocardiograma de controle após TAVI, realizado no pós-procedimento imediato ou em até 30 dias (ecocardiograma index);
- Com seguimento clínico e ecocardiográfico mínimo de 6 meses após a intervenção.

3.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes:

- Com óbito em até 30 dias após TAVI e/ou insucesso do procedimento;
- Com perda de dados no seguimento;
- Com seguimento clínico inferior a seis meses pós-procedimento.

3.2 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de pesquisa observacional, longitudinal, com análise retrospectiva de banco de dados.

3.3 PROTOCOLO DE TAVI, COLETA DE DADOS E ACOMPANHAMENTO

A elegibilidade para TAVI, o tipo de prótese e a via de acesso utilizados foram determinados por grupo multidisciplinar (*Heart Team*), constituído por cardiologistas clínicos, intervencionistas, cirurgiões cardiovasculares e especialistas em imagem. O procedimento foi realizado conforme descrições anteriores ^(52,53) com diversos tipos de próteses, incluindo auto-expansíveis e balão-expansíveis. Desfechos clínicos e ecocardiográficos foram definidos de acordo com os critérios do VARC-2. ⁽⁵⁴⁾

O estudo foi realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que tem por finalidade a prestação de assistência médico-hospitalar, em regime ambulatorial, de emergência e de internação, visando a promoção de saúde, a proteção contra doenças cardiovasculares e ao diagnóstico, tratamento e reabilitação cardiovascular. 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. A pesquisa foi realizada nos setores de Cardiologia Invasiva e Ecocardiografia, no período de abril de 2019 até novembro de 2019.

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

Seguimento clínico e ecocardiográfico foi rotineiramente realizado em 30 dias, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses e anualmente a partir de então. *Follow-up* clínico foi feito através de consultas médicas ou contato telefônico, ou ambos, em todos os períodos de seguimento.

3.4 DEFINIÇÕES

A avaliação de risco pré-procedimento foi realizada através do *STS score e Euroscore II*. Os desfechos clínicos e ecocardiográficos foram definidos de acordo com os critérios do VARC-2. ⁽⁵⁴⁾

Utilizamos os critérios atualizados pelo consenso europeu para SVD, como mostra a Tabela 1. Falência de bioprótese (BVF – *Bioprosthetic Valve Failure*) foi especificada quando, na presença de SVD severa, o paciente apresentava-se sintomático; quando teve indicação de reabordagem (transcateter ou cirúrgica); ou apresentasse óbito no seguimento. ⁽⁵¹⁾

Tabela 1 – TIPOS DE DETERIORAÇÃO ESTRUTURAL VALVAR (SVD)

| SVD morfológica |
|--|
| Em caso de autópsia, o diagnóstico de SVD morfológico deve ser reavaliado com base nos achados patológicos. SVD morfológico inclui anormalidades de: integridade do folheto; estrutura do folheto (espessamento e/ou calcificação causando estenose ou regurgitação); função dos folhetos (mobilidade reduzida resultando em estenose e/ou regurgitação central); e suporte/estrutura (fratura). |
| SVD hemodinâmica |
| 1) SVD hemodinâmica moderada: |
| a) gradiente transvalvar aórtico médio ≥ 20 e < 40 mmHg e / ou ≥ 10 e < 20 mmHg de alteração em relação à linha de base *e / ou |
| b) moderada nova ou piora ($> 1 + / 4 +$) de regurgitação aórtica intra-prótese |
| 2) SVD hemodinâmica severa |
| a) gradiente médio ≥ 40 mmHg e / ou ≥ 20 mmHg de alteração em relação linha de base* e / ou |
| b) grave nova ou piora ($> 2 + / 4 +$) de regurgitação aórtica intra-prótese |

*Linha de base: antes da alta ou em 30 dias após implante
 SVD : (*structural valve deterioration* - deterioração valvar estrutural)

Fonte: Adaptado de Capodanno, 2017⁽⁵¹⁾.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA. Os valores dos dados analisados foram expostos em tabelas e gráficos.

Os resultados foram descritos por médias, desvios padrões, valores mínimos, valores máximos (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas). As comparações entre as avaliações de pré-TAVI e pós- imediato, em relação ao gradiente médio e área valvar, foram feitas usando-se o teste t de *Student* para amostras pareadas. Para análise da tendência destas variáveis de pós- imediato a 72 meses, foram usados modelos lineares generalizados considerando-se o tempo (meses) como fator fixo. Para a análise univariada e multivariada de fatores associados à incidência de SVD foram estimados os valores da subdistribution hazard rate (SHR), ajustando-se modelos de Fine e Gray e apresentando gráficos de incidência cumulativa de SVD. Em todos os modelos ajustados, o óbito foi incluído como risco competitivo. Para a análise de sobrevida foram apresentadas curvas de Kaplan-Meier e ajustados modelos de Regressão de Cox. A medida de associação estimada foi a *hazard ratio* (HR). Nesta análise, a variável SVD foi incluída como tempo dependente. Em todos os modelos

ajustados, a decisão sobre a significância das variáveis foi avaliada usando-se o teste de Wald. O tempo de seguimento para casos censurados foi calculado com base na data do último exame ecocardiográfico do paciente. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

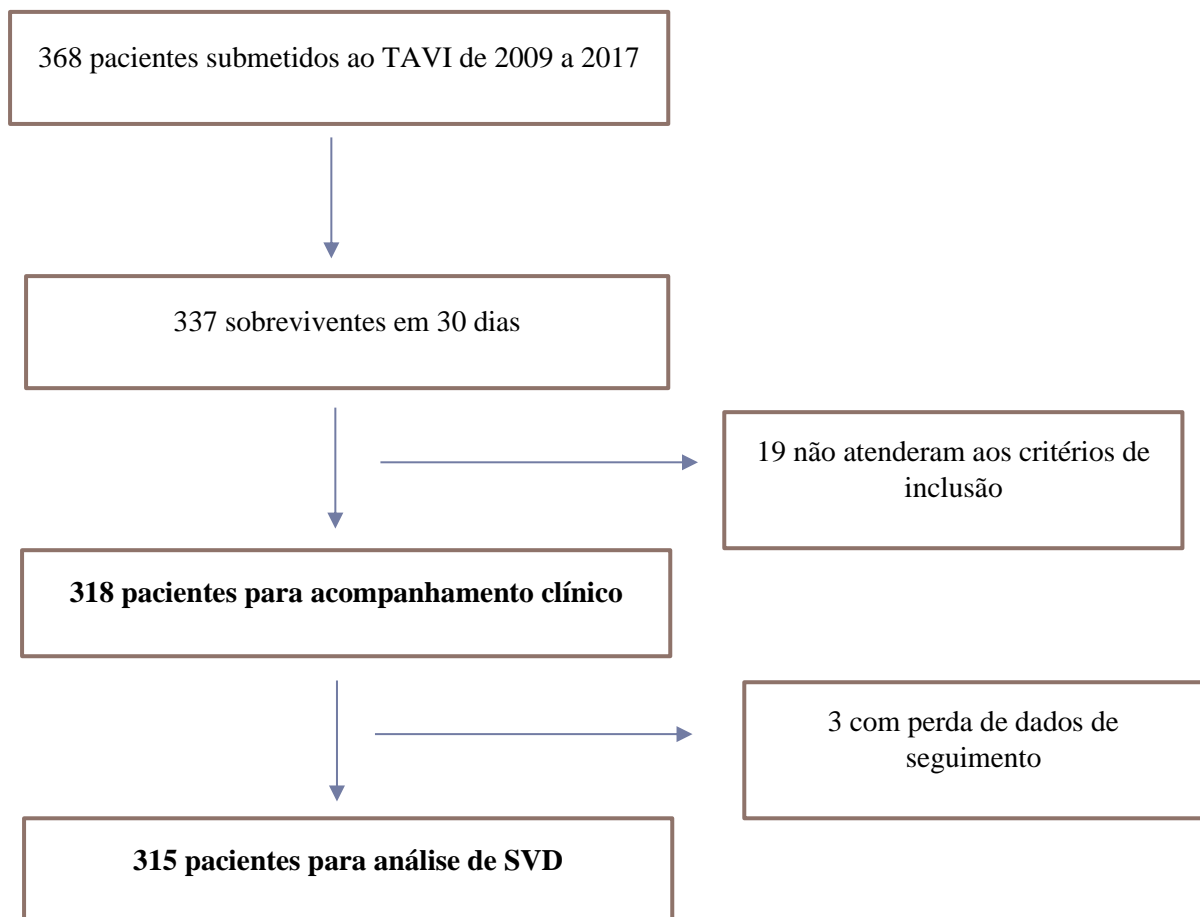
Em atendimento à Resolução No/96 do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde, que estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 1996), este estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com seres humanos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, instituição na qual os pacientes foram acompanhados. Todos os pacientes assinaram os termos de consentimento para realização dos procedimentos e coleta prospectiva de dados. O projeto foi submetido na Plataforma Brasil, aprovado com N° do Protocolo no CEP: 4832.

4 RESULTADOS

Entre dezembro de 2009 a outubro de 2017, identificamos 368 pacientes portadores de estenose aórtica grave e sintomática submetidos ao TAVI.

Dos 337 casos sobreviventes após 30 dias, foram excluídos 19 por não atenderem os critérios de inclusão. A pesquisa foi, portanto, realizada com linha de base nos dados de 318 pacientes. Ainda, para a análise de ocorrência de SVD, foram excluídos 3 pacientes por perda de alguns dados ecocardiográficos fundamentais para a definição deste desfecho. A figura 3 mostra o fluxograma do estudo.

Figura 3 – Fluxograma do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

A média de idade foi $81,9 \pm 7,1$ anos, sendo 54,7% do sexo feminino. A população apresentava critérios ecocardiográficos definidores de estenose aórtica importante (gradiente médio transvalvar aórtico de $52,9 \pm 15,1$ mmHg, área valvar $0,7 \pm 0,18$ mmHg) e era sintomática (96,8% em classe funcional NYHA [*New York Heart Association*] II, III ou IV; 74,2% em NYHA III ou IV). Os escores de risco para cirurgia de troca valvar convencional nesta população a categorizam como de moderado risco cirúrgico (STS mediano de 6,4 % e Euroscore II mediano de 7,4%). As características clínicas basais estão dispostas na Tabela 2.

Tabela 2 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

| Variável | Total (N=318) |
|------------------------------------|--------------------------------|
| Idade (anos) | $81,9 \pm 7,1$ (35 - 100) |
| Sexo feminino, n (%) | 174 (54,7) |
| IMC (kg/m ²) | $26,9 \pm 4,5$ |
| STS score, (%) | $6,4 \pm 5,8$ |
| EuroScore II, (%) | $7,4 \pm 5,9$ |
| Dispneia NYHA II/III/IV, n (%) | 308 (96,8) |
| HAS, n (%) | 264 (83,0) |
| DM, n (%) | 116 (36,5) |
| DM insulino-dependente, n (%) | 24 (7,5) |
| DPOC, n (%) | 45 (14,2) |
| Tabagismo, n (%) | 56 (17,6) |
| DLP, n (%) | 220 (69,2) |
| DAC (lesão > 50%), n (%) | 166 (52,2) |
| IAM prévio, n (%) | 68 (21,4) |
| CRM prévia, n (%) | 69 (21,7) |
| ICP prévia, n (%) | 87 (27,4) |
| DVP, n (%) | 78 (24,5) |
| HP grave (PSAP > 55mmHg) | 35 (11,0) |
| Doença carotídea (>50%), n (%) | 59 (18,6) |
| AVE/AIT prévio, n (%) | 28 (8,8) |
| Aorta em porcelana, n (%) | 20 (6,3) |
| MP definitivo prévio, n (%) | 33 (10,4) |
| FA/flutter, n (%) | 41 (12,9) |
| VAP prévia, n (%) | 23 (7,2) |
| ClCr (mL/min.1,73 m ²) | $45,6 \pm 18,9$ (13,0 – 128,1) |
| IRC dialítica, n (%) | 1 (0,3) |
| Uso de AAS, n (%) | 289 (90,9) |
| Uso de clopidogrel, n (%) | 291 (91,5) |
| Anticoagulação oral, n (%) | 14 (4,4) |

Fonte: Elaborado pelo autor com dados retirados do banco de TAVI

IMC – Índice de massa corpórea; STS – *Society of Thoracic Surgeons*; NYHA – *New York Heart Association*; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica, DM – Diabetes Mellitus; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DLP – dislipidemia; DAC – Doença Arterial Coronária; IAM – Infarto Agudo do Miocárdio; CRM – Cirurgia de Revascularização Miocárdica; ICP – Intervenção Coronária Percutânea; DVP – Doença Vascular Periférica; HP – Hipertensão Pulmonar, PSAP – Pressão Sistólica de Artéria Pulmonar; AVE – Acidente Vascular Encefálico,

AIT – Acidente Isquêmico Transitório; MP – Marca-passo; FA – Fibrilação Atrial; VAP – Valvoplastia aórtica percutânea; ClCr: *clearence* de creatinina; IRC – Insuficiência renal crônica; AAS – Ácido Acetilsalicílico.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo inicial foi de $59,6 \pm 11,3\%$. A presença de refluxo mitral \geq a moderado ocorreu em 11,8% dos pacientes. Insuficiência tricúspide \geq a moderada foi encontrada em 10,3% dos pacientes. Regurgitação aórtica moderada e/ou severa foi observada em 2,6% dos pacientes. Na Tabela 3, estão expostos os dados ecocardiográficos pré-procedimento.

Tabela 3 – CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS BASAIS

| Variável | Total (N = 318) |
|---|-----------------------------|
| FEVE (%) | $59,6 \pm 11,3$ (23 - 77) |
| Gradiente transvalvar aórtico médio (mmHg) | $52,9 \pm 15,1$ (20 - 96) |
| Área valvar aórtica (cm ²) | $0,7 \pm 0,18$ (0,38 - 1,9) |
| Regurgitação mitral moderada/severa, n (%) | 37 (11,8)* |
| Regurgitação valvar tricúspide moderada/severa, n (%) | 32 (10,3)** |
| Regurgitação aórtica total moderada/severa, n (%) | 8 (2,6)* |
| PSAP (mmHg) | $40,2 \pm 13,6$ (20 - 88) |

Fonte: Elaborado pelo autor com dados retirados do banco de TAVI

* relativo a n = 313 pacientes

** relativo a n = 312 pacientes

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP: Pressão Sistólica de Artéria Pulmonar.

4.2 CARACTERÍSTICAS DO PROCEDIMENTO

A maioria dos pacientes foi submetido ao TAVI com biopróteses auto-expansíveis (58,9%). O acesso transfemoral foi o mais utilizado nesta casuística, em 92,5% dos casos. A tabela 4 mostra os aspectos técnicos relacionados ao procedimento.

Tabela 4 – CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS PROCEDIMENTO

| Variável | Total (N=318) |
|----------------------------------|---------------|
| Tipo de prótese, n (%) | |
| Balão expansível | 121 (38,0) |
| Auto expansível | 187 (58,9) |
| Mecanicamente expansível | 10 (3,1) |
| Dispositivo, n (%) * | |
| Sapien-XT (Edwards Lifesciences) | |
| 29 mm | 6 (1,9) |
| 26 mm | 58 (18,3) |
| 23 mm | 57 (18) |
| Acurate (Symetis / Boston Sci) | |
| S (pequena) | 25(7,9) |
| M (média) | 40 (12,6) |
| L (grande) | 22 (6,9) |
| CoreValve (Medtronic Inc.) | |
| 23 mm | 3 (0,9) |
| 26 mm | 41 (12,9) |
| 29 mm | 31 (9,8) |
| 31 mm | 10 (3,2) |
| Allegra (NVT) | |
| 23 mm | 4 (1,3) |
| 27 mm | 7 (2,2) |
| 31 mm | 2 (0,6) |
| Lotus (Boston Sci) | |
| 23 mm | 2 (0,6) |
| 25 mm | 4 (1,3) |
| 27 mm | 4 (1,3) |
| Valve Medical (Valve Medical) | |
| | 1 (0,3) |
| Acesso vascular, n (%) | |
| Transfemoral | 294 (92,5) |
| Transaórtico/transapical | 23 (7,2) |
| Outros | 1 (0,3) |
| Pós dilatação, n (%) | |
| | 110 (34,6) |
| Tipo de anestesia, n (%) | |
| Sedação | 23 (7,2) |
| Anestesia Geral | 295 (92,8) |

* relativo a n = 317 pacientes

A tabela 5 mostra as principais complicações relacionados ao procedimento em nossa amostra, que inclui somente pacientes sobreviventes após 30 dias do procedimento de TAVI.

Tabela 5 – COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO PROCEDIMENTO E DESFECHOS CLÍNICOS EM 30 DIAS

| Variável | Total (N=318) |
|--|---------------|
| AVE (<30 dias), n (%) | 8 (2,5) |
| Marca-passo permanente (<30 dias), n (%) | 34 (10,7) |
| Sangramento precoce (<30 dias), n (%) | |
| Sangramento Menor | 53 (16,7) |
| Sangramento Maior/ameaçador à vida | 43 (13,5) |
| IAM periprocedimento, n (%) | 1 (0,3) |
| LRA Estágio II e III (<30 dias), n (%) | 36 (11,3) |
| Leak paravalvar \geq moderado, n (%) | 4 (1,3) |
| Necessidade de internação (<30 dias), n (%) | 1 (0,3) |

AVE – Acidente Vascular Encefálico; IAM – Infarto Agudo do Miocárdio; LRA: Lesão Renal Aguda.

4.3 EVOLUÇÃO DO PERFIL DE RISCO DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TAVI

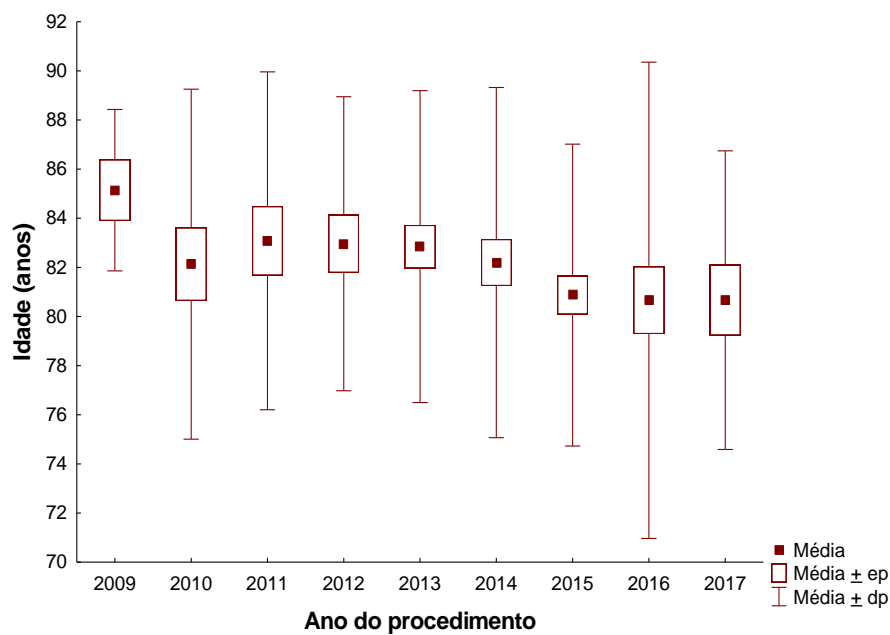
Os pacientes submetidos ao TAVI em nossa amostra não apresentaram, no período analisado, variação de queda significativa dos escores de risco para cirurgia de troca valvar convencional utilizados (STS score e EuroScore II). Entretanto, a média de idade dos pacientes submetidos ao TAVI se reduziu com o passar dos anos. Tais dados estão mostrados na Tabela 6 e na Figura 4.

Tabela 6 – EVOLUÇÃO DO ESCORE DE RISCO E IDADE DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TAVI

| Variável | Ano do procedimento | N | Média | p* |
|-----------------------|---------------------|-----|-----------------------|-------|
| EURO SCORE II | Até 2014 | 188 | 7,8 ± 6,4 (1,0 – 47) | |
| | Após 2014 | 130 | 7,0 ± 5,2 (0,9 – 31) | 0,280 |
| STS SCORE MORTALIDADE | Até 2014 | 188 | 6,6 ± 6,5 (1,2 – 78) | |
| | Após 2014 | 130 | 6,1 ± 4,7 (1,0 – 33) | 0,379 |
| Idade (anos) | Até 2014 | 188 | 82,7 ± 6,6 (54 – 100) | |
| | Após 2014 | 130 | 80,8 ± 7,6 (35 – 100) | 0,016 |

*Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p<0,05

Figura 4 – PERFIL DA IDADE DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TAVI

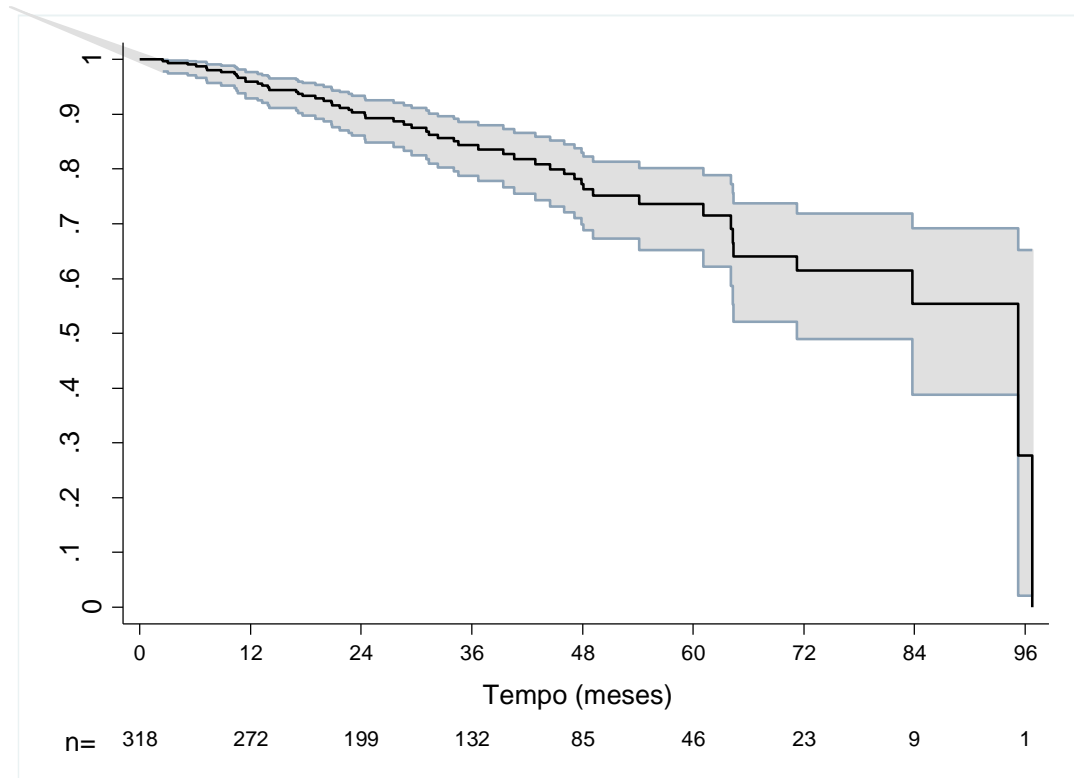


4.4 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Para o total de 318 casos incluídos em nossa análise, foram observados 55 (17,3%) óbitos. A figura 5 mostra o gráfico de sobrevivência geral.

Os pacientes foram acompanhados com variação de 1 a 8 anos, com um seguimento mediano de 25,4 meses.

Figura 5 – GRÁFICO DE SOBREVIDA GERAL (KAPLAN-MEIER) COM INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%

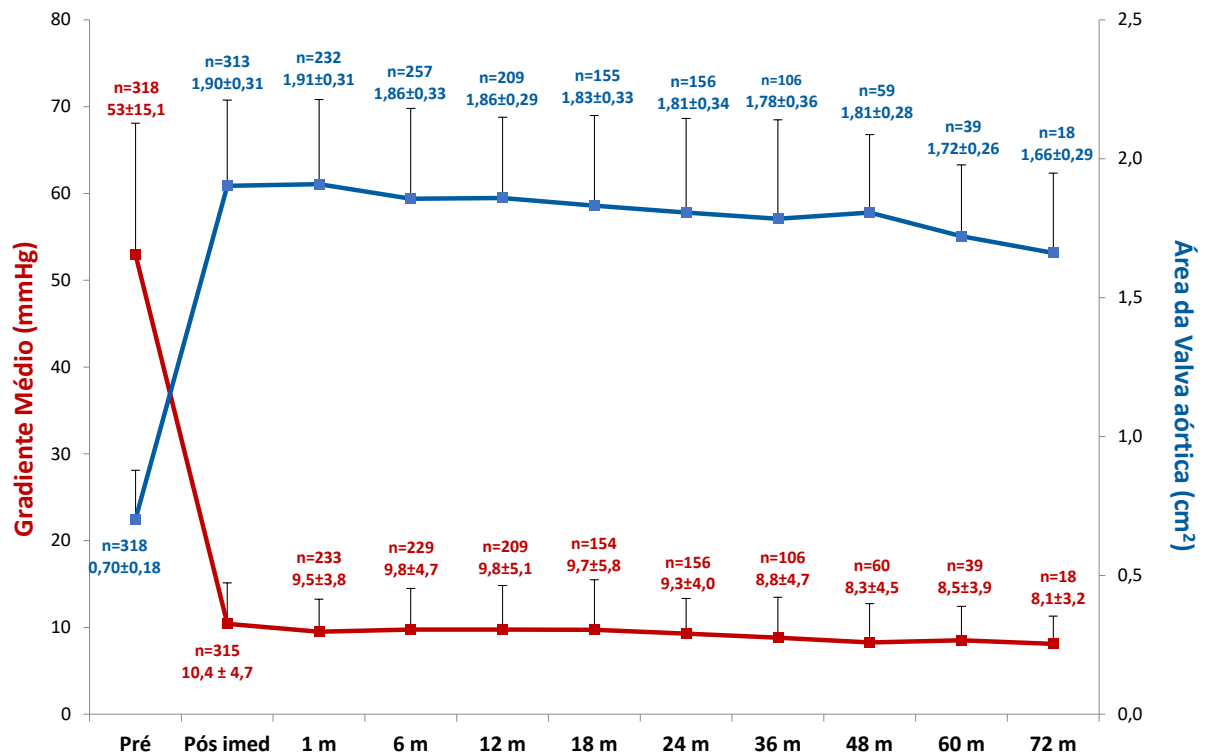


Fonte: Elaborado com dados retirados do banco de TAVI

4.5 EVOLUÇÃO DO PERFIL HEMODINÂMICO DA BIOPRÓTESE CONFORME DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Após a realização do TAVI, o gradiente aórtico médio reduziu-se a $10,4 \pm 4,8\text{mmHg}$ ($p < 0,001$) e a área valvar aórtica média passou a $1,9 \pm 0,3\text{mmHg}$ ($p < 0,001$). Os achados ecocardiográficos que expressam o perfil hemodinâmico das biopróteses estão representados na figura 6.

Figura 6 – COMPORTAMENTO DOS VALORES DE GRADIENTE TRANSVALVAR AÓRTICO MÉDIO E DA ÁREA VALVAR DA PRÓTESE AÓRTICA AO LONGO DO PERÍODO DE OBSERVAÇÃO



* média ± desvio padrão

p=0,004 para comparação de medidas de gradiente médio após TAVI e no seguimento de 6 anos

p<0,001 para comparação de medidas de área da prótese obtidas após TAVI e no seguimento de 6 anos

Fonte: Elaborado com dados retirados do banco de TAVI

4.5.1 DETERIORAÇÃO ESTRUTURAL VALVAR (SVD) E FALÊNCIA BIOPROTÉTICA VALVAR (BVF)

Dos 315 casos incluídos na análise de SVD, 28 (8,9%) dos pacientes atenderam os critérios de SVD em alguma avaliação. Abaixo são apresentadas frequências e percentuais de casos de acordo com o momento da ocorrência de SVD. (Tabela 7).

Tabela 7 – MOMENTO DE OCORRÊNCIA E FREQUÊNCIA DO DIAGNÓSTICO DE SVD

| Momento | Casos com seguimento (N) | Casos com SVD (N) | % |
|----------------|---------------------------------|--------------------------|---------------|
| 1 mês | 318 | 2 | 0,6% |
| 6 meses | 306 | 7 | 2,3% |
| 12 meses | 272 | 6 | 2,2% |
| 18 meses | 240 | 7 | 2,9% |
| 24 meses | 199 | 3 | 1,5% |
| 36 meses | 132 | 2 | 1,5% |
| 60 meses | 46 | 1 | 2,2% |
| Total | | 28 | 100,0% |

Fonte: Elaborado pelo autor com dados retirados do banco de TAVI

SVD : (*structural valve deterioration* - deterioração valvar estrutural)

Na Tabela 8 é demonstrado o número de pacientes por critério específico de SVD. Dos 28 pacientes com SVD, 26 apresentaram SVD moderada, com exceção de 2 pacientes - um no qual foi atingido o critério de SVD severa, com base na avaliação do gradiente transvalvar aórtico médio; e outro que evoluiu com regurgitação aórtica importante, e foi submetido à reintervenção *Valve-in-Valve* com sucesso.

Tabela 8 – PROPORÇÃO DE PACIENTES DE ACORDO COM A GRAVIDADE DA SVD HEMODINÂMICA E CRITÉRIO ECOCARDIOGRÁFICO

| Critério de SVD atendido (mmHg) | N | % |
|---|-----------|---------------|
| SVD hemodinâmica moderada | 26 | 92,9% |
| Alteração do Gdmed em relação ao ecocardiograma index* de ≥ 10 e < 20 mmHg | 10 | 35,7% |
| Gdmed ≥ 20 mmHg em algum seguimento | 8 | 28,6% |
| Ambos os critérios acima | 8 | 28,6% |
| Nova regurgitação aórtica moderada | 0 | 0% |
| SVD hemodinâmica severa | 2 | 7,1% |
| Alteração do Gdmed em relação ao ecocardiograma index* de ≥ 20 mmHg | 0 | 0% |
| Gdmed ≥ 40 mmHg em algum seguimento | 0 | 0% |
| Ambos os critérios acima | 1 | 3,6% |
| Nova regurgitação aórtica severa | 1 | 3,6% |
| Total | 28 | 100,0% |

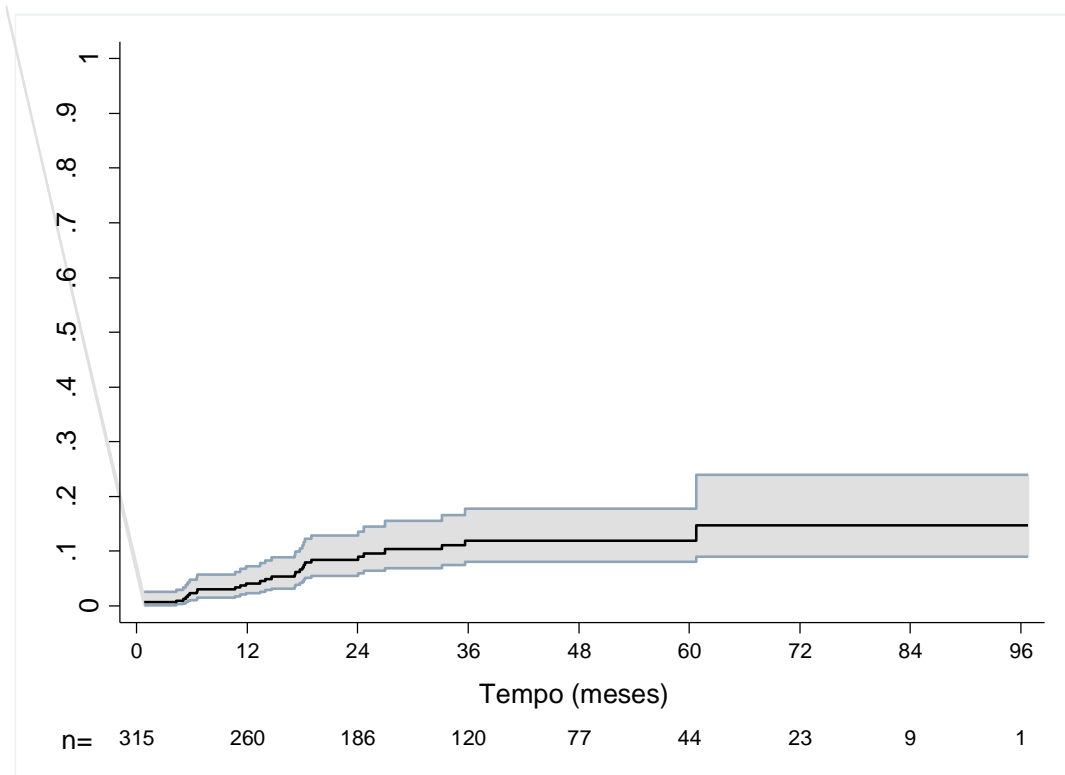
Fonte: Elaborado com dados retirados do banco de TAVI

*Linha de base: ecocardiograma antes da alta ou em 30 dias após implante

SVD : (*structural valve deterioration* - deterioração valvar estrutural); Gdmed: Gradiente transvalvar aórtico médio

Em nossa amostra, a incidência global de SVD (moderada e severa) foi de 8,9%. Na figura 7, é mostrada a incidência cumulativa de SVD (por análise de risco competitivo).

Figura 7 – INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE SVD ESTIMADA (ANÁLISE DE RISCO COMPETITIVO), COM INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%



4.6 PREDITORES TARDIOS DE OCORRÊNCIA DE SVD APÓS TAVI

As análises univariadas dos preditores de SVD após TAVI (n=315) estão representadas nas Tabelas 9, 10 e 11. Em análise univariada, o uso de bioprótese balão-expansível ($p < 0,001$), o gradiente sistólico médio prévio ($p = 0,026$) e a não-realização de pós dilatação ($p = 0,013$) foram significativamente preditores de deterioração estrutural valvar. O tamanho da prótese $\leq 23\text{mm/S}$ não foi preditor de SVD ($p = 0,074$). Na análise multivariada, apenas o uso de bioprótese balão-expansível ($p = 0,001$) se manteve relacionado, de forma independente, com a ocorrência de SVD, como visto na Figura 8. A Figura 9 mostra a incidência cumulativa de SVD estimada de acordo com o tipo de prótese.

Tabela 9 – ANÁLISE UNIVARIADA DE PREDITORES CLÍNICOS DE SVD EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TAVI

| Variável | Classificação | n/N | Resultado | p* | SHR* (IC95%) |
|-------------------------------------|-----------------|--------|-----------|-------|--------------------|
| Idade (anos) | | | 81,8/82,6 | 0,666 | 1,01 (0,96 – 1,06) |
| Sexo | Masculino (ref) | 12/142 | 8,4% | | |
| | Feminino | 16/173 | 9,2% | 0,880 | 0,94 (0,45 – 1,98) |
| IMC (kg/m ²) | | | 26,8/27,5 | 0,325 | 1,04 (0,97 – 1,11) |
| STS score mortalidade (%) | | | 6,5/6,1 | 0,614 | 0,98 (0,93 – 1,05) |
| Euro score II (%) | | | 7,5/6,4 | 0,224 | 0,96 (0,89 – 1,03) |
| DM | Não (ref) | 19/200 | 9,5% | | |
| | Sim | 9/115 | 7,8% | 0,626 | 0,82 (0,37 – 1,81) |
| DPOC | Não (ref) | 24/271 | 8,9% | | |
| | Sim | 4/44 | 9,1% | 0,906 | 1,07 (0,37 – 3,09) |
| Tabagismo | Não (ref) | 24/259 | 9,3% | | |
| | Sim | 4/56 | 7,1% | 0,545 | 0,72 (0,25 – 2,08) |
| DVP | Sim (ref) | 3/78 | 3,9% | | |
| | Não | 25/237 | 10,6% | 0,084 | 2,85 (0,87 – 9,39) |
| Aorta em porcelana | Não (ref) | 26/295 | 8,8% | | |
| | Sim | 2/20 | 10,0% | 0,806 | 1,20 (0,29 – 5,02) |
| FA / Flutter | Não | 25/275 | 9,1% | | |
| | Sim | 3/40 | 7,5% | 0,657 | 0,77 (0,24 – 2,49) |
| ClCr (mL/min. 1,73 m ²) | | | 45,6/46,0 | 0,661 | 1,00 (0,99 – 1,02) |
| Uso de AAS na alta | Não (ref) | 1/29 | 3,4% | | |
| | Sim | 27/286 | 9,4% | 0,209 | 2,92 (0,40 – 21,2) |
| Uso de Clopidogrel na alta | Não (ref) | 2/27 | 7,4% | | |
| | Sim | 26/288 | 9,0% | 0,670 | 1,37 (0,32 – 5,74) |
| Anticoagulação oral na alta | Não (ref) | 27/301 | 9,0% | | |
| | Sim | 1/14 | 7,1% | 0,801 | 0,80 (0,11 – 5,72) |

Resultado: média de casos sem SVD/média de casos com SVD (variáveis quantitativas); percentual de casos com SVD (variáveis categóricas)

*Modelo de Fine & Gray e teste de Wald, p<0,05

SHR: Subdistribution Hazard Ratio

Tabela 10 – ANÁLISE UNIVARIADA DE PREDITORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE SVD EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TAVI

| | Classificação | n/N | Resultado | p* | SHR* (IC95%) |
|--|----------------------|------------|------------------|-----------|---------------------|
| FEVE (%) | | | 59,7/59,9 | 0,954 | 1,00 (0,97 – 1,03) |
| Gradiente aórtico médio (mmHg) | | | 52,6/57,8 | 0,026 | 1,02 (1,002 – 1,04) |
| Área valvar aórtica (cm ²) | | | 0,70/0,67 | 0,357 | 0,36 (0,04 – 3,19) |
| PSAP>55mmHg | Não (ref) | 21/228 | 9,2% | | |
| | Sim | 7/87 | 8,0% | 0,602 | 0,79 (0,34 – 1,88) |

Resultado: média de casos sem SVD/média de casos com SVD (variáveis quantitativas); percentual de casos com SVD (variáveis categóricas)

*Modelo de Fine & Gray e teste de Wald, p<0,05

SHR: Subdistribution Hazard Ratio

Tabela 11 – ANÁLISE UNIVARIADA DE PREDITORES DE SVD RELACIONADOS AO PROCEDIMENTO EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TAVI

| | Classificação | n/N | Resultado | p* | SHR* (IC95%) |
|--------------------|-----------------------|------------|------------------|-----------|---------------------|
| Tipo prótese | Auto expansível (ref) | 6/186 | 3,2% | | |
| | Balão expansível | 19/119 | 16,0% | <0,001 | 6,32 (2,44 – 16,4) |
| Tamanho de prótese | >23mm/M ou L | 15/216 | 6,9% | | |
| | 23mm/S | 10/88 | 11,4% | 0,074 | 2,06 (0,93 – 4,55) |
| Pós dilatação | Sim (ref) | 3/110 | 2,7% | | |
| | Não | 25/205 | 12,2% | 0,013 | 4,56 (1,37 – 15,1) |

Resultado: média de casos sem SVD/média de casos com SVD (variáveis quantitativas); percentual de casos com SVD (variáveis categóricas)

*Modelo de Fine & Gray e teste de Wald, p<0,05

SHR: Subdistribution Hazard Ratio

Figura 8 – ANÁLISE MULTIVARIADA DE FATORES PREDITORES DE SVD

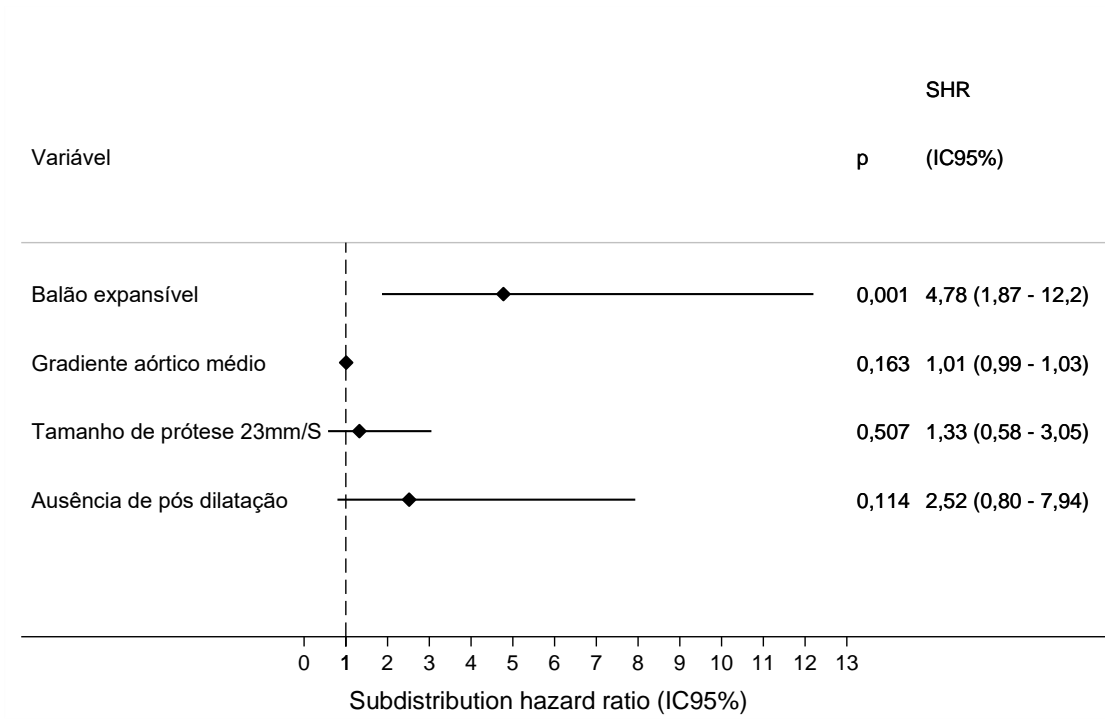
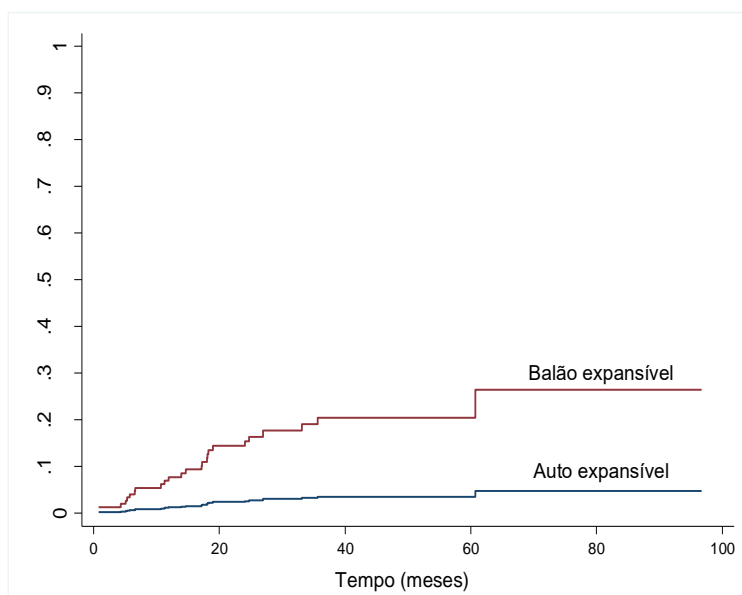


Figura 9 – INCIDÊNCIA CUMULATIVA ESTIMADA (ANÁLISE DE RISCO COMPETITIVO) DE SVD PARA O TIPO DE PRÓTESE



4.7 PREDITORES TARDIOS DE MORTALIDADE APÓS TAVI

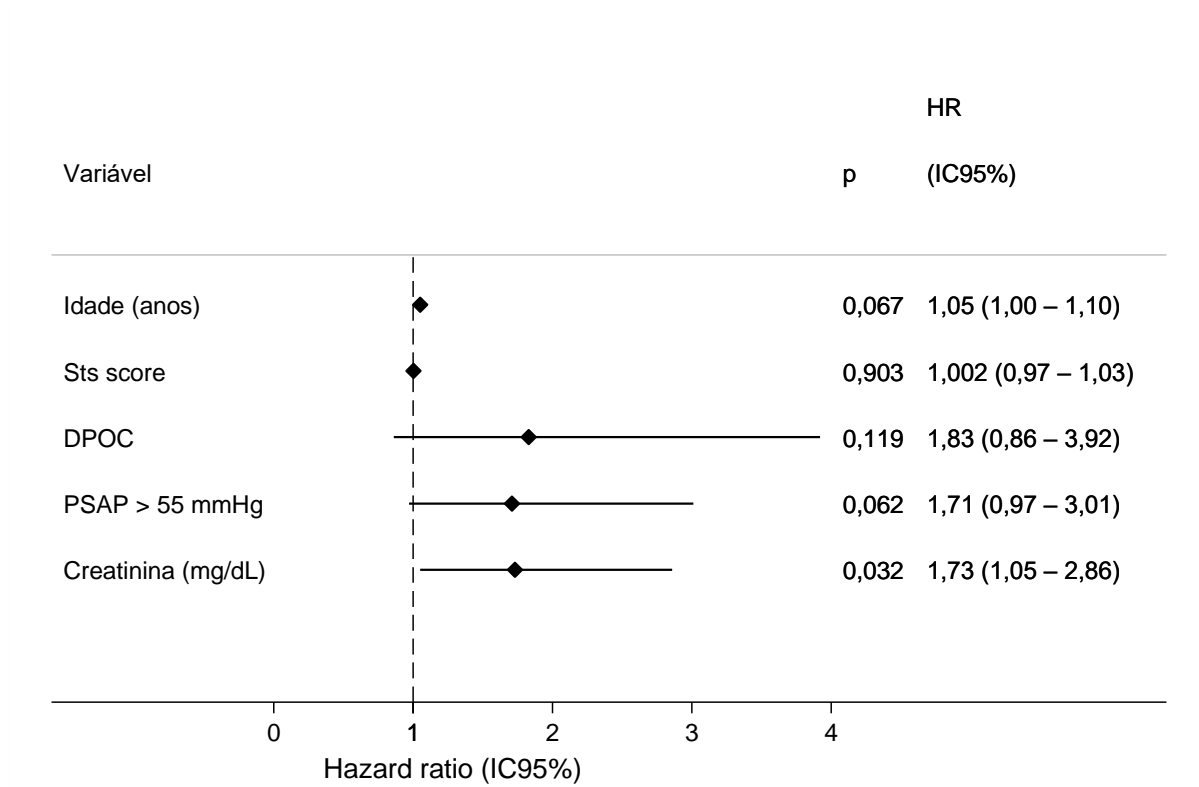
Análises univariada e multivariada de preditores de mortalidade nos pacientes submetidos ao TAVI em nossa amostra (n=318) estão demonstradas na Tabela 12 e na Figura 10, respectivamente. Na análise univariada, o escore de risco pré-procedimento STS Score (p=0,009), a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (p=0,042), a disfunção renal (p =0,010) e hipertensão pulmonar severa com PSAP > 55mmHg (p=0.052) foram significativamente preditores de mortalidade. Na análise multivariada, apenas a disfunção renal (p =0,020) se manteve relacionado, de forma independente, com a ocorrência de mortalidade geral.

Observou-se também que a presença de SVD não foi fator preditor significativo de mortalidade, em nossa amostra.

Tabela 12 – ANÁLISE UNIVARIADA DE PREDITORES TARDIOS DE MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TAVI (E SOBREVIVENTES APÓS 30 DIAS)

| Classificação | | n/N | Resultado | p* | HR* (IC95%) |
|---------------|-----------|--------|-------------|-------|--------------------|
| Idade (anos) | | | 81,5 / 83,9 | 0,074 | 1,00 (0,97 – 1,03) |
| STS score | | | 6,0/8,5 | 0,009 | 1,03 (1,01 – 1,05) |
| DPOC | Não | 44/273 | 16,2% | 0,042 | 2,00 (1,03 – 3,90) |
| | Sim | 11/45 | 24,4% | | |
| PSAP>55mmHg | Não (ref) | 30/229 | 13,1% | 0,052 | 1,71 (0,99 – 2,94) |
| | Sim | 25/89 | 28,1% | | |
| Creatinina | | | 1,25/1,45 | 0,010 | 1,87 (1,16 – 3,00) |
| SVD | Não | 51/287 | 17,8% | 0,700 | 1,26 (0,39 – 4,09) |
| | Sim | 3/28 | 10,7% | | |

Figura 10 – ANÁLISE MULTIVARIADA DE FATORES PREDITORES DE MORTALIDADE



5 DISCUSSÃO

Neste estudo, que buscou determinar a evolução do perfil hemodinâmico da bioprótese nos pacientes submetidos ao TAVI em dois centros nacionais - analisando-se a ocorrência de deterioração estrutural protética conforme as novas definições propostas-, ⁽⁵¹⁾ evidenciou-se que: 1) o perfil hemodinâmico das biopróteses permaneceu estável na maioria dos pacientes, conforme achados ecocardiográficos de adequada área da prótese e baixos gradientes transvalvares; 2) a incidência de SVD foi de 8,8% após seguimento de até 6 anos, e a maioria dos casos apresentaram critérios para SVD moderada; 3) 2 pacientes apresentaram falência da bioprótese após TAVI, com critérios para SVD severa e manifestações clínicas e/ou reintervenção; 4) a utilização de próteses balão-expansíveis associou-se ao desenvolvimento de SVD; 5) o desenvolvimento de SVD não constitui-se em preditor de mortalidade nesta população. Os resultados deste estudo demonstram que a incidência de SVD e BVF foram baixas no período de acompanhamento e segundo nosso conhecimento, trata-se do primeiro estudo nacional a avaliar a incidência e preditores de deterioração estrutural valvar transcaterter.

Uma vez que as evidências apontam que o TAVI é um procedimento seguro em populações de cada vez mais baixo risco cirúrgico, ⁽²⁵⁻⁴⁰⁾ estudos que detectem dados de durabilidade valvar se fazem cada vez mais necessários. Nossa casuística caracterizou-se por uma amostra de pacientes octagenários (média de idade de $81,9 \pm 7,1$ anos) e avaliados como de moderado ou alto escore de risco para cirurgia de troca valvar convencional (STS de 6,4%, EuroScore II de 7,4%). Constituída por pacientes tratados a partir de 2009 até 2017, é importante ressaltar que, no período citado, os grandes *trials* envolvendo pacientes com baixo risco cirúrgico ainda não haviam sido publicados. ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ Com efeito, devido às características de nossa população, é provável que alguns pacientes tenham falecido por causas não-cardíacas, não tendo sobrevivido o suficiente para o desenvolvimento de SVD; tal fato também constitui limitação aos estudos primordiais que avaliam o resultado do TAVI a longo prazo.

Como exposto, o propósito das novas definições de deterioração valvar estrutural é uniformizar o diagnóstico desta evolução tanto após SAVR como TAVI, permitindo a realização de análises em futuros ensaios clínicos, baseados em critérios homogêneos. Tais definições estão fundamentadas em análises ecocardiográficas seriadas de alterações em gradiente transvalvar médio, área valvar e regurgitação aórticos, gerando critérios simplificados para uma avaliação hemodinâmica de SVD. Além disso, sabe-se que o processo de deterioração valvar é um *continuum*. Desta forma, optamos por analisar pacientes que obrigatoriamente

apresentassem um tempo de seguimento ecocardiográfico mínimo de 6 meses após o TAVI e excluímos os pacientes com mortalidade inferior a 30 dias após o procedimento, a fim de obter uma análise mínima evolutiva e simplificada. Assim, a maioria dos pacientes que atingiu critérios de SVD apresentou aumento no gradiente médio transvalvar entre duas avaliações, com intervalo mínimo de 6 meses (71%) entre as observações. ⁽⁵⁵⁾

Registros anteriores que aplicaram classificações distintas de SVD podem ter subestimado a incidência deste achado. Barbanti e colaboradores, por exemplo, observaram baixa taxa de SVD de 1,4% ao aplicarem os critérios do VARC-1. Toggweiler e colaboradores, por sua vez, encontraram taxa de SVD de 3,4% após 5 anos. O registro FRANCE-2 demonstrou taxas de incidência cumulativa em 5 anos de SVD severa e SVD moderada/severa de 2,5% e 13,3%, respectivamente. ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ Utilizando as novas definições ⁽⁵¹⁾, pequenas séries também não mostram taxas inesperadamente altas de deterioração valvar até 7–10 anos. ⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾ Da mesma forma, Eltchaninoff e colaboradores, do centro pioneiro mundial em TAVI, relatou 378 pacientes submetidos ao TAVI com dispositivo balão-expansível entre 2002 e 2012: as incidências de SVD e BVF após 8 anos foram de 3,2% (IC 95% 1,45–6,11) e 0,58% (IC 95% 0,15–2,75), respectivamente. ⁽⁶¹⁾ No registro UK TAVI, com 241 pacientes tratados de 2007 a 2011 (149 biopróteses auto-expansíveis e 80 balão-expansíveis), registrou apenas um caso de SVD grave aos 5,3 anos e 21 casos (8,7%) de SVD moderado, ⁽⁶²⁾ números bastante semelhantes aos encontrados em nossa série.

O perfil hemodinâmico da bioprótese transcater se manteve adequado ao longo do tempo, com o gradiente transvalvar médio com comportamento estável. Houve discreta redução da área valvar aórtica no seguimento mais tardio. Tais dados corroboram os achados de estudos que investigaram a durabilidade valvar após o TAVI. Os dados disponíveis mais significativos sobre a durabilidade do TAVI vêm do estudo PARTNER-IA, que avaliou parâmetros hemodinâmicos aos 5 anos de seguimento. Conforme laboratório ecocardiográfico independente, nenhum sinal de alerta sugestivo de maior propensão à degeneração valvar foi observado no grupo TAVI. De fato, nenhum paciente necessitou de reintervenção por disfunção valvar, que era o critério de SVD utilizado à época. Em comparação com a cirurgia, os pacientes submetidos ao TAVI apresentaram similar perfil hemodinâmico (gradiente transvalvar médio de 10,6 vs 10,7 mmHg, $p=0,92$; e área valvar aórtica 1,5 vs. 1,6 cm²; $p=0,29$). A taxa de refluxo paravalvar foi, no entanto, ligeiramente superior nos pacientes do grupo TAVI, com uma diferença já presente desde o pós-procedimento ⁽²⁹⁾. Em 5 anos de seguimento, o *CoreValve U.S. Pivotal High Risk* também demonstrou baixas taxas de SVD e BVF. ⁽³²⁾ A análise de 6 anos do

ensaio NOTION foi a primeira a fornecer dados comparativos sobre a durabilidade da bióprótese em pacientes com baixo risco cirúrgico. Este estudo revelou que a taxa de SVD foi maior com SAVR do que TAVI (24,0% vs. 4,8%; $P < 0,001$), com taxas semelhantes de mortalidade por todas as causas (42,5% para TAVI vs. 37,7% para SAVR; $P = 0,58$) e sem diferenças em termos de deterioração valvar não estrutural (57,8% vs. 54,0%; $P = 0,52$) e endocardite (5,9% vs. 5,8%; $P = 0,95$).⁽⁶³⁾

No presente estudo, a utilização de próteses balão-expansíveis Sapien XT esteve associada ao desenvolvimento de SVD. Em análise de 5 anos do estudo PARTNER IIa, Pibarot e colaboradores demonstraram que – quando comparado à cirurgia - o TAVI com este tipo de prótese correlacionou-se à maior incidência de SVD após 5 anos, ao passo que a geração mais atual deste tipo de prótese (Sapien 3) mostrou evolução semelhante às biopróteses cirúrgicas.⁽⁶⁴⁾

Ainda neste sentido, devido a sua implantação e funcionamento de folhetos a nível intra-anular, há tendência de gradientes mais elevados em próteses expansíveis por balão - principalmente quando estas são de menor tamanho. Próteses auto-expansíveis tem seus folhetos em posição supra-anular, com favorecimento hemodinâmico quando implantadas em anatomias de menores dimensões.⁽⁶⁵⁾ No entanto, mesmo apresentando uma incidência acima das auto-expansíveis, é importante ressaltar que incidência global de SVD ainda permanece baixa quando se utiliza este tipo de dispositivo.⁽⁶⁶⁾

O tamanho da prótese implantada não foi preditor de SVD em nossa coorte. Próteses com diâmetro menor do que 23mm apresentam área de orifício efetivo (AOE) menor, o que por vezes proporciona maiores gradientes no pós-procedimento e, potencialmente, maior desgaste do tecido valvar com degeneração mais acelerada. Além disso, pequenos AOE apresentam elevações mais proeminentes de gradientes com pequenas reduções nesse valor de área da prótese, apresentando assim maior impacto nos gradientes de acompanhamento. De fato, pacientes que apresentem desproporção prótese-paciente (*mismatch*) têm maior incidência de SVD⁽⁶⁷⁾, porém nenhum dos casos de nossa coorte preencheu critérios para *mismatch*.

Por fim, o regime antitrombótico utilizado nos pacientes após TAVI pode interferir na incidência de SVD a longo prazo. Alguns estudos apontam para a ocorrência de trombose na superfície dos folhetos e sugerem que tal alteração possa acelerar o processo de SVD.^(68,69) Em sua maioria, os pacientes desta casuística foram submetidos a dupla antiagregação por 3-6 meses, conforme protocolo institucional. Assim, o uso de anticoagulantes não se mostrou protetor de SVD. A realização de angiotomografia para se avaliar possível trombose subclínica

não é factível e indicada na prática, e desta forma, a real incidência desse achado é desconhecida.⁽⁷⁰⁾.

6 LIMITAÇÕES

O presente estudo apresenta algumas limitações. Por tratar-se de análise retrospectiva, com tamanho de amostra relativamente pequeno e acompanhamento médio abaixo de 5 anos, seus resultados devem ser interpretados neste contexto. Ao incluirmos coorte de pacientes idosos e com sobrevida não tão longa, os achados da pesquisa não devem ser extrapolados para pacientes mais jovens e com menor risco cirúrgico. Por definição, selecionamos pacientes com sobrevida mínima de 30 dias e nos quais se tenha alcançado o sucesso do procedimento - logo as taxas de mortalidade global, desfechos clínicos e de disfunção de prótese peri-procedimento não foram inferidas. Ainda, a avaliação do desfecho principal SVD foi totalmente dependente da análise ecocardiográfica e, embora realizada de acordo com as recomendações de diretrizes atuais, os dados ecocardiográficos foram interpretados e reportados por cada serviço e não por laboratório de ecocardiografia com análise independente. Contudo, apesar destas limitações, os resultados aqui apresentados apontam a necessidade de estudos futuros propostos a investigar a incidência de SVD e BVF, e talvez ainda mais relevante, identificar fatores que influenciam na durabilidade de biopróteses implantadas por cateteres.

7 CONCLUSÕES

Nesta casuística, o ganho hemodinâmico auferido após TAVI permaneceu sustentado na maioria dos pacientes, e os exames ecocardiográficos seriados demonstraram adequada área da bioprótese e baixos gradientes trans-protéticos. A incidência de deterioração estrutural bioprotética foi de 8,9% (na maioria dos casos com surgimento de estenose de grau moderado) e apenas 2 pacientes preencheram os novos critérios definidores de falência da bioprótese após TAVI. O uso de bioprótese balão expansível foi preditor independente de SVD. O desenvolvimento de deterioração estrutural não constitui-se em preditor de mortalidade nesta população.

REFERÊNCIAS

1. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005 Jun; 111(24):3316-26.
2. Otto CM, Bonow RO. Valvopatias. In: Braunwald - Tratado de Doenças Cardiovasculares. 10 ed. Elsevier; 2018. p. 1499–580.
3. Nathaniel S, Saligram S, Innasimuthu AL. Aortic stenosis: An update. *World J Cardiol*. 2010 Jun; 2(6): 135-139.
4. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Oct; 115(4): 720-775.
5. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Mar; 03(2):16006.
6. Owens DS, Otto CM. Is it time for a new paradigm in calcific aortic valve disease? *J Am Coll Cardiol Img*. 2009 Aug; 2:928.
7. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American journal of cardiology*. 2010 Mar; 105(5):701.
8. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *The lancet*. 2009 Mar; 373(9667): 956-966.
9. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 May; 62:1002–12.
10. Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart*. 2012 Nov; 98 (Suppl 4): iv7-iv13.
11. 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
12. Schwartz JB, Zipes DP. 76 – Cardiovascular Disease in the Elderly. 20th ed. [s.l.] Elsevier Inc.; 2015.
13. Ren X, Lange RA. Aortic stenosis. [Internet]. [cited 2019 May 11]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/150638-overview>.
14. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968 Jul; 38(1s5):61-7.
15. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982 Nov; 66(5): 1105-10.

16. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm P, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017; 38 (36): 2739-91.
17. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, Barbosa MM, Barbosa GV et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 97(5 supl. 1): 1-67.
18. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017 Mar;135 (25): e1159–e1195.
19. 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 Sept; 26 (24): 2714-20.
20. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Jun; 15(6):816-22.
21. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003 May; 24(9):882-3.
22. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, et al.; Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons: 30- day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jun;75(6):1856-64.
23. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002 Dec; 106 (24):3006-8.
24. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoun JH, Desai MY, Kaul S, 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;69(10):1313-1346
25. 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; 363 (17):1597-607.
26. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Jun; 385(9986): 2485-91.

27. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar;63(19):1972-81.
28. 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; 364(23): 2187-98.
29. 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*. 2015 Jun; 385(9986):2477–84.
30. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a selfexpanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014 May; 370 (19):1790-8.
31. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb JB, et al. 2-year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun; 66 (2): 113 – 21.
32. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, Kleiman NS et al. 5-year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep; 72:2687–2696.
33. 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 Apr; 374 (17): 1609-20.
34. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020 Feb; 382(9):799-809.
35. 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 Apr; 376 (14): 1321-31.
36. 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 Mar; 65(20):2184–94.
37. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jorgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrom T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Steinbruchel DA, Olsen PS, Søndergaard L. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the nordic aortic valve intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation*. 2019 Feb; 139 (4): 2714-2723.

38. 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; 380(18):1695-1705.
39. Presented by Dr. Michael J. Mack at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session Together With World Congress of Cardiology (ACC 2020/WCC), March 29, 2020.
40. 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;380(18):1706-1715.
41. Isaacs AJ, Shuhaiber J, Salemi A, Isom OW, Sedrakyan A. National trends in utilization and in-hospital outcomes of mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacements. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 May;149(5):1262-69.
42. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009 Feb; 119(7):1034-48.
43. Ruel M, Kulik A, Rubens FD, Bédard P, Masters RG, Pipe AL, et al. Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Mar; 25(3):364-70.
44. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg*. 2015 Apr; 99 (4):1239–1247.
45. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R, et al. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol*. 2003 Dec; 92 (12):1479–82.
46. Briand M, Pibarot P, Despres JP, Voisine P, Dumesnil JG, Dagenais F, et al. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation*. 2006 Jul; 114 (1):1512–7.
47. Mahjoub H, Mathieu P, Senechal M, Larose E, Dumesnil J, Després JG, et al. ApoB/ApoA-I ratio is associated with increased risk of bioprosthetic valve degeneration. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb; 61(7):752–61.
48. Perrin N, Frei A, Noble S. Transcatheter aortic valve implantation: Update in 2018. *European Journal of Internal Medicine*. 2018 Set; 55:12-19.
49. Salaun, E, Clavel, MA, Rodés-Cabau, J, Pibarot, P. Bioprosthetic aortic valve durability in the era of transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2018 May;104(16): 1323–1332.
50. Alavi SH, Groves EM, Kheradvar A. The effects of transcatheter valve crimping on pericardial leaflets. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97 (4):1260–6.
51. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus

- statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017 Jul; 38 (45):3382–3390.
52. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb; 43:698-703.
 53. Rodes-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Jan; 9 (1):15-29.
 54. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Valve Academic Research Consortium (VARC)-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Oct; 42: S45-60.
 55. Capodanno D, Søndergaard L. How to Define Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*. 2020 Jan; 13 (2): 257–260.
 56. Barbanti M, Petronio AS, Ettori F, Latib A, Bedogni F, De Marco F, et al. 5-Year outcomes after transcatheter aortic valve implantation with corevalve prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Jun; 8 (8):1084–1091.
 57. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll*. 2013 Dec; 61 (4):413–419.
 58. Didier R, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, et al. Five-year clinical outcome and valve durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *Circulation*. 2018 Aug; 138 (23):2597-607
 59. Holy EW, Kebernik J, Abdelghani M, Stämpfli SF, Hellermann J, Allali A, et al. Long-term durability and haemodynamic performance of a self-expanding transcatheter heart valve beyond five years after implantation: a prospective observational study applying the standardised definitions of structural deterioration and valve failure. *EuroIntervention*. 2018 Jul;14(4):e390-e396.
 60. Deutsch MA, Erlebach M, Burri M, et al. Beyond the five-year horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. *EuroIntervention*. 2018 Jun;14(1):41- 9.
 61. Eltchaninoff H, Durand E, Avinee G, et al. Assessment of structural valve deterioration of transcatheter aortic bioprosthetic balloon-expandable valves using the new European consensus definition. *EuroIntervention*. 2018 Jun; 14 (3): e264-71.
 62. Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, et al. Long-term durability of transcatheter aortic valve prostheses. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb;73 (5):537-45.

63. Sondergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, et al. Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb;73(5):546-53.
64. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, et al. Structural Deterioration of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Bioprostheses in the PARTNER-2 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct; 76(16): 1830–1843.
65. Rheude T, Pellegrini C, Cassese S, Wiebe J, Wagner S, Trenkwalder T, Alvarez H, Mayr NP, Hengstenberg C, Schunkert H, Kastrati A, Husser O, Joner M. Predictors of haemodynamic structural valve deterioration following transcatheter aortic valve implantation with latest-generation balloon-expandable valves. *EuroIntervention*. 2020 Feb;15(14):1233-1239.
66. 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):33–8.
67. Flameng W, Herregods MC, Vercauteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation*. 2010 May;121(19): 2123-9.
68. Leetmaa T, Hansson NC, Leipsic J, Jensen K, Poulsen SH, Andersen HR, Jensen JM, Webb J, Blanke P, Tang M, Norgaard BL. Early aortic transcatheter heart valve thrombosis: diagnostic value of contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Apr; 8(4): e001596.
69. Bourget JM, Zegdi R, Lin J, et al. Correlation between structural changes and acute thrombogenicity in transcatheter pericardium valves after crimping and balloon deployment. *Morphologie*. 2017 Mar;101(332):19-32.
70. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *The New England journal of medicine*. 2015 Nov; 373(21): 2015-24.