



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA (CARDIOLOGIA)

MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA

**DESFECHOS DOS PACIENTES SUBMETIDOS A IMPLANTE
VALVAR AÓRTICO TRANSCATETER INCLUÍDOS NO
REGISTRO BRASILEIRO DE IMPLANTE DE BIOPRÓTESE
VALVAR AÓRTICA POR CATETER.**

Rio de Janeiro
2024

MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA

**DESFECHOS DOS PACIENTES SUBMETIDOS A IMPLANTE
VALVAR AÓRTICO TRANSCATETER INCLUÍDOS NO
REGISTRO BRASILEIRO DE IMPLANTE DE BIOPRÓTESE
VALVAR AÓRTICA POR CATETER.**

Dissertação de Mestrado submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Cardiologia.

Orientadores:

Prof^ª. Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Prof. Basílio de Bragança Pereira

Rio de Janeiro
2024

CIP - Catalogação na Publicação

F383d Ferreira, Maria Cristina Meira
Desfechos dos pacientes submetidos a implante valvar aórtico transcater incluídos no Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter / Maria Cristina Meira Ferreira. -- Rio de Janeiro, 2024.
128 f.

Orientadora: Glaucia Maria Moraes de Oliveira.
Coorientador: Basílio de Bragança Pereira.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia), 2024.

1. valvulopatia aórtica. 2. estenose aórtica. 3. implante de prótese valvar cardíaca. 4. substituição da valva aórtica transcater. 5. próteses valvares cardíacas. I. Oliveira, Glaucia Maria Moraes de, orient. II. Pereira, Basílio de Bragança, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

Maria Cristina Meira Ferreira

**DESFECHOS DOS PACIENTES SUBMETIDOS A IMPLANTE
VALVAR AÓRTICO TRANSCATETER INCLUÍDOS NO
REGISTRO BRASILEIRO DE IMPLANTE DE BIOPRÓTESE
VALVAR AÓRTICA POR CATETER.**

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Cardiologia.

Aprovada em ____ de _____ de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

Presidente: Prof^a. Dra. Andrea Rocha De Lorenzo
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Esmeralci Ferreira
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof^a. Dra. Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001".

"This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001".

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais Alberto e Emilia que me mostraram o caminho, *in memoriam*.

Ao meu esposo Roberto, um porto seguro por toda a minha vida.

Ao Harry, o filho que Deus me deu, pelo amor mais puro deste mundo.

A Deus, sempre.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio de Janeiro, pela oportunidade de permitir aprimorar meus conhecimentos a um nível científico inestimável.

À Prof.^a Gláucia Maria Moraes de Oliveira, fundamental incentivo para que eu seguisse este caminho. Incansável na orientação, dedicando seu tempo a me impulsionar, transmitindo conhecimento com enorme sabedoria, tornando possível o que não pensei que alcançaria, exigente, me fazendo pensar sempre.

Ao Prof. Emérito Basílio de Bragança Pereira, que com seu imenso conhecimento estatístico tornou viável esta pesquisa baseada em dados complexos para análise.

À Prof.^a Emília Matos, pela realização da análise e pelas orientações que me possibilitaram entender os caminhos do árduo trabalho estatístico que foi realizado.

Ao meu esposo Roberto Medeiros Rodrigues, pela compreensão, paciência e auxílio inestimável dedicado neste desafio. Obrigada por dedicar seu tempo a mim.

Ao amigo de muitas décadas, Dr. Valeiro Fuks, que acreditou na parceria e esteve ao meu lado, no crescimento técnico e científico, nos diversos períodos de nossas vidas profissionais.

Às colegas do grupo Mulheres Intervencionistas-MINT que contribuíram para a elaboração dos artigos apresentados nesta dissertação, Prof.^a. Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva e Dra. Viviane de Mello Guzzo Lemke.

À Sociedade de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista que cedeu os dados do Registo para análise, em especial a Sandra Baradel, Coordenadora de Pesquisa.

Ao grande colega e Prof. Fábio Sandoli Brito Junior, a mola fundamental deste registro. Um instrutor magnífico na transmissão de conhecimentos do procedimento de TAVI, muito importante na minha formação.

Aos meus colegas de curso pelo apoio e incentivo nas horas difíceis em que achei que não conseguiria.

A Deus, obrigada por permitir que eu cumpra mais esta etapa em minha vida.

EPÍGRAFE

“Nunca é tarde demais para ser o que você poderia ter sido.”

George Eliot

RESUMO

FUNDAMENTO: O implante valvar aórtico transcater (TAVI), do inglês *Transcatheter Aortic Valve Implantation*, apresenta crescimento exponencial de suas indicações desde sua introdução na prática médica. No Brasil, a TAVI foi recentemente incorporada no rol de procedimentos do Sistema Único de Saúde, o que ampliará sua utilização em nosso país.

OBJETIVO: Conhecer os fatores associados a mortalidade e complicações não fatais intra-hospitalares, como também a sobrevida com seguimento de 2 anos, em ambos os sexos, na população do Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Valvar Aórtica por Cateter e Novas Tecnologias (RIBAC-NT).

MATERIAL E MÉTODO: Análise do banco de dados RIBAC-NT de 2008 a 2022. Aplicado modelos logísticos e *machine learning*, com construção de árvores de classificação e árvores de sobrevida, para conhecimento da associação das variáveis com os desfechos estudados. Empregou-se o *software* R com nível de significância de 5%.

RESULTADOS: Foram avaliados 2588 pacientes, com mediana de idade de 82 anos, sendo 51% mulheres. A mortalidade foi de 8,2% intra-hospitalar, 7,5%, 10,8%, 13% e 15,7% nos seguimentos de 30 dias, de 6 meses, e de 1 e 2 anos, respectivamente. As complicações do procedimento foram os principais fatores associados aos desfechos, dentre elas destacam-se as complicações vasculares maiores (CVM) e insuficiência renal aguda (IRA), que tiveram associação com morte intra-hospitalar ($p < 0,0001$). A CVM ocorreu em 6% dos pacientes com 34% de mortalidade e IRA em 8,8% com 13% de mortalidade. As complicações do procedimento diminuíram a sobrevida no período total de seguimento ($p < 0,0001$), com maior impacto para CVM ($p < 0,001$), seguida de distúrbios de condução ($p < 0,001$). A IRA diminuiu a sobrevida até 1 ano de seguimento ($p < 0,001$). Apesar das taxas de ocorrência menores, obstrução coronariana ($p < 0,002$), acidente vascular cerebral ($p = 0,046$) e *Society Thoracic Surgery* escore $> 39,7$ ($p < 0,002$), impactaram significativamente a sobrevida a curto prazo. Comorbidades como insuficiência renal crônica, doença vascular periférica e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) contribuíram para menor sobrevida nos seguimentos a partir de 6 meses do procedimento, sendo que DPOC somente quando se associou a complicações do procedimento. Mulheres foram relacionadas à maior percentual de complicações do procedimento que os homens, sendo estatisticamente significativo com uso de próteses de segunda geração ($p = 0,003$), mas sem se traduzirem em mortalidade. A melhor sobrevida nas mulheres ocorreu somente com uso de próteses de primeira geração.

CONCLUSÃO: A população do RIBAC-NT

apresenta taxa de mortalidade intra-hospitalar e de 30 dias elevadas se comparadas a registros de outros países. As complicações do procedimento, com ênfase às CVM e IRA, são as principais responsáveis pelos desfechos fatais e pela diminuição da sobrevida em todos os períodos da análise, se sobressaindo sobre os dados demográficos e as comorbidades dos pacientes. Sexo não se relacionou a mortalidade e teve influencia diferenciada na sobrevida somente quando utilizadas próteses de primeira geração.

Palavras-chave: valvopatia aórtica; estenose aórtica; implante de prótese valvar cardíaca; substituição da valva aórtica transcater; próteses valvulares cardíacas.

ABSTRACT

BACKGROUND: Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) has demonstrated exponential growth in its indications since its introduction in medical practice. In Brazil, TAVI was recently incorporated into the procedures schedule of the Brazilian Unified Public Health System, which will expand its use in our country. **AIMS:** To understand the factors associated with mortality and non-fatal in-hospital complications, as also the survival after 2-year of follow-up, in both sexes, in the population of the Brazilian Registry of Transcatheter Bioprosthesis Aortic Valve Implantation and New Technologies (RIBAC-NT). **MATERIAL AND METHOD:** Analysis of the RIBAC-NT database from 2008 to 2022. Logistic models and machine learning techniques were applied, with constructions of classification and survival trees, to understand the association between the variables and outcomes studied. The R software was applied with a significance level of 5%. **RESULTS:** A total of 2588 patients were analyzed, with median age 82 years, 51% women. In-hospital mortality was 8.2%, and the mortality rates were 7,5% at 30 days, 10.8% at 6 months, 13% and 15.7% at 1 and 2 years, respectively. Procedural complications were the main factors associated with outcomes, with highlighting for major vascular complications (MVC) and acute kidney injury (AKI), which were associated with in-hospital death ($p < 0.0001$). MVC occurred in 6% with 34% mortality, and AKI in 8.8% with 13% mortality. Procedure complications decreased survival over the entire follow-up period ($p < 0.0001$), with greater impact for MVC ($p < 0.001$), followed by conduction disturbances ($p < 0.001$). AKI decreased survival up to 1 year of follow-up ($p < 0.001$). Despite lower occurrence rates, coronary obstruction ($p < 0.002$), stroke ($p = 0.046$) and Society Thoracic Surgery score > 39.7 ($p < 0.002$) significantly impacted survival in the early months of follow-up. Comorbidities such as chronic kidney injury, peripheral vascular disease and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) contributed to decrease survival from sixth 6 months post-procedure, with COPD only when associated with procedure-related complications. Women were related to a higher percentage of procedure complications than men, statistically significant with the use of second-generation prostheses ($p = 0.003$), without translating into mortality. Better survival in women occurred only with the use of first-generation prostheses. **CONCLUSION:** The RIBAC-NT population presents high rates of in-hospital and 30-day mortality compared to registries from other countries. Procedure complications, with emphasis on MVC and AKI, are mainly responsible for fatal outcomes and decreased survival in all periods of analysis, outweighing

demographic data and patient comorbidities. Sex was not related to mortality and had differentiated influence on survival only when first-generation prostheses were used.

Keywords:

aortic valve disease; aortic stenosis; cardiac valve prosthesis implantation; transcatheter aortic valve replacement; cardiac valve prostheses.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

		Página
	Considerações iniciais	
Figura 1	Proporção da população residente no Brasil, segundo grupos de idade (%) de 1980 a 2022.	22
Figura 2	Mortalidade por estenose aórtica não reumática calcificada no Brasil, de 1990 a 2019, no sexo feminino e masculino.	23
Figura 3	Volume anual de cirurgias de troca valvar aórtica e de TAVI no Registro <i>Transcatheter Valve Therapeutic</i> (TVT).	29
	Artigo 1	
Figura 1	Árvore de classificação dos fatores relacionados à mortalidade intra-hospitalar.	49
Figura 2	Árvore de classificação dos fatores relacionados a complicações não fatais intra-hospitalares.	52
Figura 3	Árvore de classificação do desfecho composto morte e complicações não fatais intra-hospitalares.	54
Figura 4	Gráfico <i>star plot</i> de mortalidade e complicações relacionadas à mortalidade a cada ano.	55
Figura Central	Resultados do estudo.	60
Apêndice 6B	Fluxograma do estudo.	65
	Artigo 2	
Figura 1	Árvore de sobrevida de 30 dias dos pacientes incluídos no RIBAC-NT.	77
Figura 2	Árvore de sobrevida de 6 meses dos pacientes do RIBAC-NT.	79
Figura 3	Árvore de sobrevida de 1 ano dos pacientes do RIBAC-NT.	81
Figura 4	Árvore de sobrevida de 2 anos dos pacientes do RIBAC-NT.	83
Figura Central	Influência das variáveis na sobrevida de acordo com o período e importância de cada.	88

LISTA DE TABELAS

Página

Considerações iniciais

Tabela 1	Classificação dos estágios evolutivos da estenose aórtica.	26
Tabela 2	Diferenças de indicações terapêuticas entre as diretrizes.	30

Artigo 1

Tabela 1	Taxa de ocorrência das variáveis demográficas, clínicas, comorbidades e dados laboratoriais nos pacientes do RIBAC-NT, comparativo entre sobreviventes e óbito.	47
Tabela 2	Variáveis identificadas pelo modelo de regressão logística para o desfecho óbito.	48
Tabela 3:	Variáveis identificadas pelo modelo de regressão logística para o desfecho complicações não fatais.	50
Tabela 4:	Variáveis identificadas pelo modelo de regressão logística para os desfechos complicações não fatais e fatais.	53
Apêndice 6A	Classificação das Biopróteses.	64
Apêndice 6C	Mortalidade e complicações, comparativo entre os anos do RIBAC-NT.	66

Artigo 2

Tabela 1	Características da população do estudo e dos que evoluíram a óbito em cada período estudado (30 dias, 6 meses, 1 e 2 anos).	75
Tabela 2	Complicações do procedimento na população do estudo e dos pacientes que evoluíram a óbito em cada período estudado (30 dias, 6 meses, 1 e 2 anos).	76
Apêndice 7A	Classificação das Biopróteses.	93
Apêndice 7B	Comparativo de características demográficas, clínicas, comorbidades e complicações do procedimento entre sobreviventes e óbitos nos períodos 30 dias, 6 meses, 1 e 2 anos pós procedimento.	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AE	Autoexpansível
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
ASTRONOMER	<i>Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin</i>
AVA	Área Valvar Aórtica
AVAi	Área Valvar Aórtica Indexada
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BE	Balão Expansível
BRE	Bloqueio de Ramo Esquerdo
CF	Classe Funcional
CIV	Comunicação Interventricular
CNF	Complicações Não Fatais
Cr	Creatinina
CV	Complicação Vascular
CVM	Complicação Vascular Maior
DAC	Doença Aterosclerótica Coronariana
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DC	Doença Carotídea
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DPP	Desproporção Prótese Paciente
DVP	Doença Vascular Periférica
EA	Estenose Aórtica
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
Eco	Ecocardiograma
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação Atrial
FE	Fração de Ejeção
FEVE	Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo
G1	Primeira Geração ou <i>First-Generation</i>

G2	Segunda Geração ou <i>Second-Generation</i>
Grad	Gradiente
H	Homens
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
IQ	Interquartil
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LDL	<i>Low-density-lipoprotein</i>
M	Mulheres
ME	Mecanicamente expansível
MPD	Marcapasso Definitivo
MVC	Major Vascular Complication
NFC	Non-Fatal Complication
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCR	<i>Paris Course of Revascularization</i>
Pr	Nível de Significância Observado
RIBAC-NT	Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Valvar Aórtica por Cateter e Novas Tecnologias
SALTIRE	<i>Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial</i>
SAVR	<i>Surgical Aortic Valve Replacement</i>
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBHCI	Sociedade de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista
SEAS	<i>Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis</i>
SOLACI	Sociedade Latino Americana de Cardiologia Intervencionista
Std error	Erro padrão
STS	<i>Society of Thoracic Surgery</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
VARC	<i>Valve Academic Research Consortium</i>
VE	Ventrículo Esquerdo

Vmax	Velocidade Máxima de Fluxo
VS.	Versus
VSVE/Ao	Velocidade de Fluxo da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo sobre a Velocidade em Aorta
VTI	<i>Velocity Time Integral</i>

SUMÁRIO

	Página
1- INTRODUÇÃO	20
2- CONSIDERAÇÕES INICIAIS	22
2.1- Etiopatogenia	24
2.2- Diagnóstico	25
2.3- Tratamento	27
2.4- Diferença de tratamento entre os sexos	30
2.5- Dilemas	31
3- JUSTIFICATIVAS	33
4- OBJETIVOS	34
4.1- Principais	34
4.2- Secundários	34
5- REFERÊNCIAS	35
6- ARTIGO 1: Desfechos intra-hospitalares no Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter -14 anos em análise	41
6.1- Resumo	42
6.2- Abstract	43
6.3- Introdução	44
6.4- Material e Método	45
6.4.1- Análise Estatística	45
6.5- Resultados	46
6.6- Discussão	55
6.7- Limitações do Estudo	58
6.8- Conclusão	59
6.9- Figura Central	60
6.10- Referências	61
6.11- Apêndices	64
6.11.1- Apêndice 6A	64
6.11.2- Apêndice 6B	65
6.11.3- Apêndice 6C	66

7- ARTIGO 2: Sobrevida dos pacientes submetidos a TAVI: Análise do registro brasileiro (RIBAC-NT)	67
7.1- Resumo	68
7.2- Abstract	70
7.3- Introdução	72
7.4- Material e Método	73
7.4.1- Análise Estatística	73
7.5- Resultados	74
7.6- Discussão	84
7.7- Limitações do Estudo	87
7.8- Conclusão	87
7.9- Figura Central	88
7.10- Referências	89
7.11- Apêndices	93
7.11.1- Apêndice 7A	93
7.11.2- Apêndice 7B	94
8- CONSIDERAÇÕES FINAIS	97
9- PERSPECTIVAS FUTURAS	97
9.1 Referências	100
10- ANEXOS	101
10.1- Anexo 1: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	101
10.2- Anexo 2: Resumo das complicações do procedimento e TAVI retiradas do documento VARC 2	104
10.2- Anexo 3: Publicação prévia do Artigo “Degenerative Aortic Stenosis in Women: Challenges and Perspectives”	112
10.3- Anexo 4: Publicação do Artigo 1, desta dissertação, nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia	113
10.4- Anexo 5: Apresentação no Congresso SBHCI/SOLACI 2023	114
10.5- Anexo 6: Apresentação no Congresso PCR London Valve 2023 .	115

1 INTRODUÇÃO

Essa dissertação foi elaborada na forma de 2 artigos escritos de forma padronizada para publicação em periódicos científicos. Esses artigos tiveram como tema base a doença valvar cardíaca, estenose valvar aórtica degenerativa que acomete o paciente idoso, especificamente com foco no tratamento desta patologia, o implante valvar aórtico transcaterter (TAVI, do inglês *Transcatheter Aortic Valve Implantation*).

O primeiro artigo, intitulado “Mortalidade e complicações não fatais intra-hospitalares no Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter - RIBAC-NT: 14 anos em análise”, realizou uma pesquisa no banco de dados do Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Valvar Aórtica por Cateter e Novas Tecnologias (RIBAC-NT) procurando conhecer, na população brasileira que foi incluída no registro, as complicações fatais e não fatais intra-hospitalares associadas ao procedimento de TAVI.

O segundo artigo, intitulado “Sobrevida dos pacientes submetidos a TAVI: análise do Registro Brasileiro”, pesquisou os fatores associados à diminuição da sobrevida dos pacientes incluídos no RIBAC-NT, submetidos a TAVI, nos períodos de 30 dias, 6 meses, 1 e 2 anos após procedimento, estabelecendo árvores de sobrevida para cada período de seguimento destes pacientes.

O banco de dados que gerou estes dois artigos, o RIBAC-NT, é um banco nacional gerenciado pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI), sendo um banco complexo, de preenchimento voluntário, com 3793 pacientes incluídos, 266 centros colaboradores e 246 variáveis computadas, sendo: identificação do centro operador e dos médicos operadores, características demográficas da população, comorbidades, dados de exames de análise clínica e de imagem pré-procedimento, história cardiológica progressiva, dados técnicos do procedimento, complicações do procedimento, dados da alta hospitalar com exames de análise clínica e ecocardiograma de alta, seguimentos posteriores de 30 dias, 6 meses, 1 e 2 anos pós procedimento com avaliação clínica, ocorrência de complicações e exames de imagem se disponíveis. O RIBAC-NT é preenchido pelos médicos associados da SBHCI que podem requerer seus dados para produção de conhecimento científico mediante requisição e aprovação prévia pela sociedade. O pedido de acesso é analisado, visando sua aprovação na íntegra, parcial ou mesmo a recusa, podendo a SBHCI não disponibilizar acesso a dados que considerem

conflitantes com outras pesquisas em curso. Os dados disponibilizados para esta pesquisa foram extraídos do banco de forma anonimizada quanto ao centro operador, região de localização do centro, médico operador e experiência do médico operador, sendo disponibilizados os demais dados. Após análise dos dados, foram selecionadas as variáveis importantes para o desenvolvimento desta pesquisa e que fossem passíveis de serem analisadas pela técnica de *machine learning*, empregada em ambos os artigos.

Também buscamos identificar possíveis diferenças entre os sexos nos desfechos estudados. Para isso, sexo foi utilizado como uma das variáveis na análise estatística por *machine learning*, avaliando sua possível contribuição, para cada desfecho, de forma independente ou associada a outras variáveis.

A decisão de utilizar a técnica de *machine learning* foi realizada para identificar padrões nos dados que podem não ser conhecidos ou identificados por métodos tradicionais de análise estatística. Esses padrões incluem associações entre diferentes variáveis que podem apresentar interações. Os algoritmos de *machine learning* podem ser usados para detectar anomalias nos dados, como erros de entrada ou valores discrepantes, que podem afetar a precisão das análises. Isso é particularmente importante em bancos de dados médicos onde a precisão dos dados é crucial. O emprego de *machine learning* é considerado útil na análise de mortalidade e sobrevida, resultando em previsões mais precisas e robustas por desenvolver modelos de risco e prognóstico com base em uma variedade de características interrelacionadas. Com base nos resultados das análises podemos ajudar a personalizar o tratamento, levando a intervenções mais eficazes e melhores resultados para os pacientes.

Passamos a descrever as considerações iniciais, que fomentaram a pesquisa sobre o tema e sua relevância atual.

2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A estenose aórtica (EA) degenerativa, afeta de 2% a 5% dos adultos com mais de 65 anos, e tornou-se um problema de saúde pública mundial nas últimas décadas.¹ O resultado do censo de 2022 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística mostrou que a taxa de população acima desta idade é cerca de 22,2 milhões de pessoas (10,9%) em 2022, contra 14 milhões (7,4%) em 2010.² (Figura 1)

De acordo com o *Global Burden Disease* (GBD) 2019, a prevalência de doença valvar aórtica calcificada, no Brasil, aumentou 201,8% de 1990 para 2019, refletindo o envelhecimento da população, ocorrendo um incremento de 218,8% para homens e 182,2% para mulheres. Em 2019, a mortalidade por doença valvar aórtica calcificada no Brasil foi semelhante em homens (1,6; II95 1,43- 1,82) e mulheres (1,6; II95- 1,32-1,96). A maior expectativa de vida nas mulheres acarretou maior mortalidade proporcional por EA neste sexo em 2019 em todos os estados da federação.^{3,4} (Figura 2)

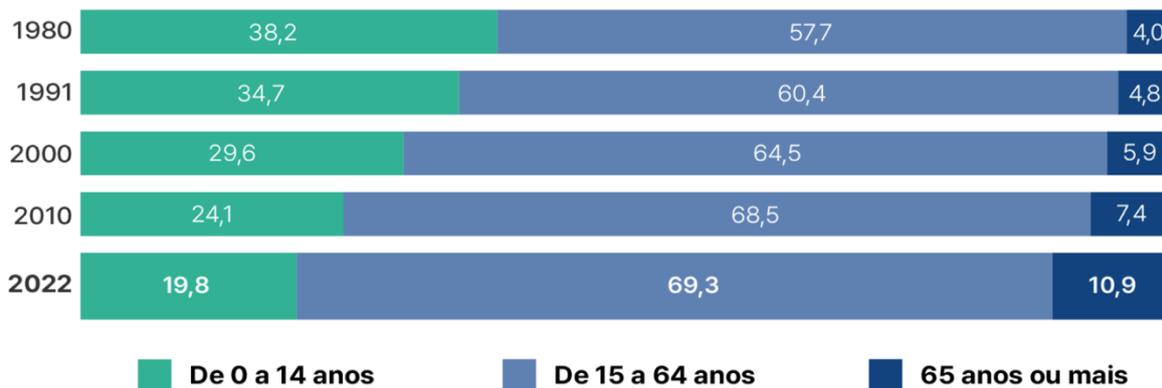


Figura 1: Proporção da população residente no Brasil, segundo grupos de idade (%) de 1980 a 2022.

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

<https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/populacao/18318-piramide-etaria.html>

Ainda que a mortalidade padronizada pela idade tenha diminuído nesse período, as taxas de mortalidade bruta por doença valvar aórtica calcificada tiveram aumento de 17% em idosos (≥ 70 anos), ressaltando as mudanças do perfil etário da população brasileira,

notadamente nas mulheres.¹ Estima-se que a taxa de mortalidade seja superior a 50% em 2 anos em pacientes com EA sintomáticos, a menos que a substituição da válvula aórtica seja feita. Esses fatos tornaram o tratamento da estenose aórtica um importante problema de saúde pública, especialmente por seu impacto econômico.³

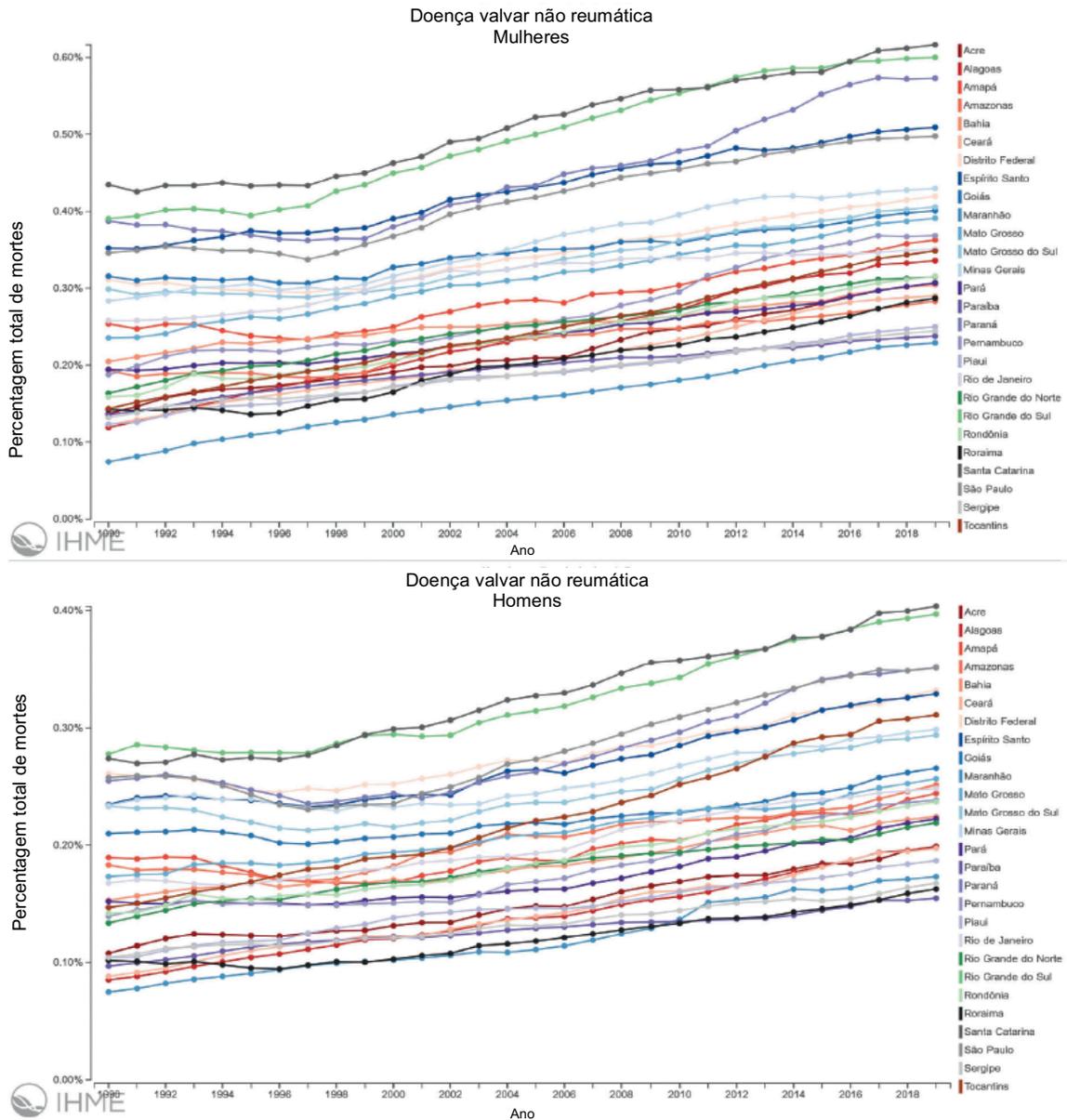


Figura 2: Mortalidade por estenose aórtica não reumática calcificada no Brasil, de 1990 a 2019, no sexo feminino e masculino.
Fonte: Dados do *Global Burden Disease* (GBD) 2019.

2.1 Etiopatogenia

A EA degenerativa, que historicamente foi considerada de evolução passiva, é um processo ativo, que envolve lipídios, sistema renina-angiotensina, inflamação e predisposição genética. Caracterizada por um processo inflamatório complexo e progressivo da matriz valvar, o início do desenvolvimento da EA ocorre com estresse mecânico levando a ruptura da membrana basal, acúmulo subendotelial de lipídios, lipoproteínas, infiltração de macrófagos e linfócitos T. Este processo inflamatório promove ativação pró-fibrótica estimulada por diversos marcadores inflamatórios e tumorais, miofibroblastos, angiotensina e presença de estresse oxidativo local, que promovem remodelamento e espessamento dos folhetos valvares. O processo final é a calcificação com depósito de osteoblastos na matriz extracelular, havendo também evidências de angiogênese como estímulo a calcificação.⁵ Fibrose e calcificação levam a um aumento gradual na espessura e rigidez dos folhetos valvares com consequente obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo (VE) por estreitamento progressivo do orifício valvar aórtico efetivo. Consequente a obstrução valvar há aumento da pressão intracavitária de VE com desenvolvimento de hipertrofia e remodelamento ventricular. A não intervenção na valva aórtica leva a fibrose miocárdica progressiva e falência do VE.⁶

Fatores clínicos associados com a progressão da doença valvar são semelhantes àqueles da aterosclerose coronariana, e a lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c) desempenha um papel importante nas células vasculares, valvares e no desenvolvimento da calcificação.⁵ Idade avançada, sexo masculino, hipertensão, tabagismo, dislipidemia e obesidade são fatores de risco comuns para ambas as doenças, provavelmente refletindo uma etiopatogenia comum.⁷

Alguns dos aspectos evolutivos da EA diferem entre homens e mulheres. Homens evoluem com mais calcificação valvar que mulheres, sendo a fibrose um fator importante no sexo feminino.⁸ O remodelamento concêntrico de VE é mais frequente no sexo feminino, os homens apresentam usualmente remodelamento excêntrico.⁹ A fibrose miocárdica apresenta habitualmente padrão focal nos homens, considerado irreversível, e nas mulheres o mais comum é o padrão difuso, reversível. Fração de ejeção (FE) preservada é mais frequente em mulheres, assim como gradientes transvalvares mais elevados.^{10,11}

2.2 Diagnóstico

A suspeita diagnóstica da EA degenerativa ocorre quando se apresentam os sintomas da tríade clássica de cansaço, dor no peito e/ou síncope. Porém, quando tratamos de pacientes idosos, estes podem ser classificados como assintomáticos por se auto limitarem pela própria idade ou fragilidade, e os sintomas só aparecem em estágio muito avançado da doença. Neste cenário, as mulheres são menos sintomáticas que os homens e portanto, são diagnosticadas mais tardiamente.^{12,13}

O ecocardiograma é o padrão ouro no diagnóstico e na classificação de gravidade da estenose aórtica, atualmente estratificada em estágios de acordo com a situação anatômica, sintomatologia, repercussão hemodinâmica e medidas de fluxo transvalvar ao ecocardiograma. Apresentamos na Tabela 1, a classificação de estenose aórtica estabelecida pelo *American College of Cardiology (ACC)* de 2020.¹⁴ A diretriz de doença valvar da *European Society of Cardiology (ESC)* de 2021 apresenta uma subdivisão a mais nos estágios C e D, denominados C4 e D4, sendo consideradas como EA classificadas como de fluxo normal, baixo gradiente e fração de ejeção preservada, onde o gradiente médio < 40 mmHg, área valvar < ou igual a 1cm², FE > 50%, volume sistólico final > 35 ml/m²), porém, estes pacientes normalmente têm apenas estenose aórtica moderada.¹⁵

Tabela 1: Classificação dos estágios evolutivos da estenose aórtica.
Adaptação da fonte: *American College of Cardiology (ACC)*.¹⁴

	Anatomia Valvar	Hemodinâmica
Estágio A ▪ Risco de EA	<ul style="list-style-type: none"> • Bicúspide • Esclerose valvar 	<ul style="list-style-type: none"> • Vmax <2m/s • Mobilidade normal dos folhetos
Estágio B ▪ Progressiva	<ul style="list-style-type: none"> • Leve a moderada calcificação ou alguma redução de mobilidade • Valva reumática com fusão de comissura 	<ul style="list-style-type: none"> • Leve EA: Vmax 2,0 – 2,9 m/s, Grad. médio <20 mmHg • Moderada EA: Vmax 3,0 – 3,9 m/s, Grad. médio 20 – 39 mmHg
Estágio C: Assintomática grave		
C1 ▪ Assintomática grave	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificação severa, fibrose e • Redução importante de mobilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • AVA ≤1.0 cm² (ou AVAi ≤0,6 cm²/m²), Vmax. ≥4m/s, Grad. médio ≥40 mmHg • FEVE normal
C2 ▪ Assintomática grave	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificação severa/fibrose e • Redução importante de mobilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • AVA ≤1.0 cm² (ou AVAi ≤0,6 cm²/m²), Vmax. ≥4m/s, Grad. médio ≥40 mmHg • FEVE <50%
Estágio D: Sintomática, grave.		
D1 ▪ Sintomática, grave, grad. alto	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificação severa, fibrose e • Redução importante de mobilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Vmax. ≥4m/s Grad. médio ≥40 mmHg • AVA ≤1,0 cm² (ou AVAi ≤0,6 cm²/m²), podendo ser maior se associada a IA
D2 ▪ Sintomática, grave, baixo fluxo, baixo grad. FEVE reduzida.	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificação severa, fibrose e • Redução importante de mobilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • AVA ≤1,0 cm² (ou AVAi ≤0,6 cm²/m²), Vmax. <4m/s em repouso ou Grad. médio <40 mmHg • FEVE <50% • Ecocardiograma com dobutamina mostra AVA <1,0 cm² (ou AVAi ≤0,6 cm²/m²), Vmax. ≥4m/s
D3 ▪ Sintomática, grave, grad. baixo, FEVE normal (EA paradoxal)	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificação severa, fibrose e • Redução importante de mobilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • AVA ≤1,0 cm² (ou AVAi ≤0,6 cm²/m²), Vmax. <4m/s em repouso ou Grad. médio <40 mmHg • Inclui: Volume sistólico indexado <35ml/m²

Tabela 1: AVA= área valvar aórtica, AVAi= área valvar aórtica indexada, EA= estenose aórtica, Grad= gradiente, FEVE= fração de ejeção de ventrículo esquerdo, Vmax= velocidade máxima de fluxo valvar aórtico.

O tratamento da EA grave é recomendado para os casos de doença em estágio D e alguns casos específicos no estágio C, onde a EA é considerada muito severa, com gradiente médio > 60 mmHg e Vmax > 5m/s.

Quando estamos diante dos estágios C2, D2 e D3 são necessárias medidas adicionais para melhor quantificar a gravidade da EA. No estágio D2 da doença, o ecocardiograma de stress definirá a gravidade. Nos casos de C2 e D3 a medida do volume sistólico ejeção indexado auxilia na definição da gravidade. Parâmetros ecocardiográficos mais recentes, a velocidade de fluxo da via de saída do ventrículo esquerdo sobre a velocidade em aorta (VSVE/Ao), ou *Velocity Time Integral* (VTI) auxiliam nesta definição diagnóstica, valores inferiores a 0,25 sinalizam para EA grave.^{14,16}

A tomografia cardíaca com quantificação do escore de cálcio na valva aórtica, medida por unidade Angstrom (UA) ao raio X, pode auxiliar na definição de gravidade nos casos duvidosos. A incorporação desta medida a prática clínica foi fortalecida com publicação do 2017 *European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Guideline*,¹⁷ assim definido:

- EA grave muito provável: homem ≥ 3000 , mulheres ≥ 1600 UA
- EA grave provável: homem ≥ 2000 , mulheres ≥ 1200 UA
- EA grave improvável: homem < 1600 , mulheres < 800 UA

2.3 Tratamento

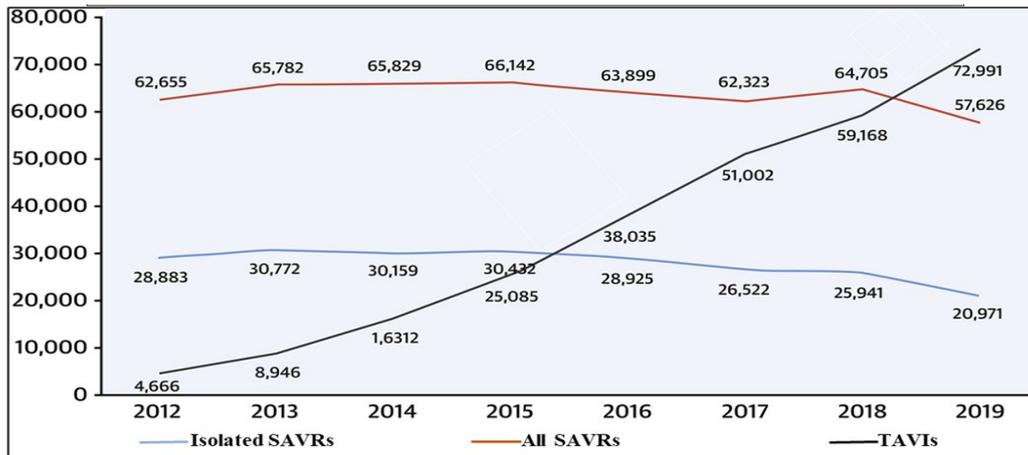
Três grandes estudos clínicos falharam na tentativa de comprovar benefícios do tratamento medicamentoso na tentativa de retardar ou impedir a progressão da EA, com consequente diminuição dos eventos clínicos, sendo eles o *Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial* (SALTIRE), o *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS), e o *Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin* (ASTRONOMER).¹⁸⁻²⁰ Terapias medicamentosas são úteis em aliviar sintomas, no entanto, não modificam o curso clínico. Sendo assim, cirurgia de troca valvar aórtica (SAVR, do inglês *surgical aortic valve replacement*) e TAVI são os únicos tratamentos capazes de modificar a qualidade de vida e o prognóstico evolutivo da patologia.^{14,21}

A SAVR é um procedimento com mais de 60 anos de história, sendo realizada pela primeira vez por Harken em 1960,²² para tratamento da insuficiência aórtica, expandida rapidamente pela aceitabilidade e eficácia das próteses de Starr-Edwards. Inúmeras evoluções foram feitas nestes dispositivos desde então, sendo SAVR um procedimento amplamente seguro e eficaz, com cerca de 50.000 procedimentos realizados por ano nos

Estados Unidos da América (EUA), na última década, para substituição da valva aórtica estenótica.²³

Cerca de um terço dos pacientes portadores de EA degenerativa não são submetidos a cirurgia por apresentarem elevado risco cirúrgico devido a idade avançada e comorbidades associadas,^{24,25} e com o envelhecimento da população, um elevado número de pacientes ficavam sem tratamento efetivo. Realizada pela primeira vez em 2002 por Alain Cribier, na França,²⁶ TAVI teve sua indicação inicial para atender este grupo populacional.

Os primeiros grandes estudos clínicos mostraram superioridade de TAVI vs. tratamento conservador em pacientes inoperáveis,^{27,28} sendo seguidos de estudos de TAVI vs. SAVR em pacientes de alto risco cirúrgico, mostrando não inferioridade da TAVI.^{29,30} Nos pacientes com risco cirúrgico intermediário TAVI mostrou similaridade a SAVR nos desfechos de mortalidade.^{31,32} Com menos de 2 décadas do primeiro implante, 2 grandes estudos clínicos avaliaram TAVI vs. SAVR em pacientes de baixo risco. O *Partner 3*, mostrou superioridade da TAVI quanto aos desfechos mortalidade, rehospitalização e acidente vascular cerebral em 1 ano de seguimento.³³ O estudo *Evolut Low-Risk*, com seguimento de 2 anos demonstrou não inferioridade de TAVI vs. SAVR nos desfechos mortalidade e acidente vascular cerebral, com maior necessidade de marcapassos definitivos e maior ocorrência de moderado *leak* paravalvar pós TAVI, enquanto a SAVR apresentou incidência maior de nova fibrilação atrial, insuficiência renal aguda e sangramento grave.³⁴ Com base nos resultados destes estudos houve uma ampliação das indicações de TAVI, o que fez com que este procedimento ultrapassasse o número de SAVR realizadas nos EUA em 2018.³⁵ **(Figura 3)**



Carroll J. D. et al. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(21):2492-2516.

Figura 3: Volume anual de cirurgias de troca valvar aórtica e de TAVI no *Transcatheter Valve Therapeutic (TVT)*

Fonte: *Registry of Surgeons Thoracic Society (STS) e American College of Cardiology (ACC)*.

Na última década, diversos países desenvolveram registros clínicos dos pacientes submetidos a TAVI com objetivo de conhecer o emprego desta nova tecnologia no mundo real, incluindo o registro brasileiro. Não dispomos de dados para comparação do número de SAVR por estenose valvar aórtica vs. TAVI no Brasil. No banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), consta o total de cirurgias valvares realizadas no Sistema Único de Saúde (SUS), mas sem identificação da valva tratada, por qual patologia e em que faixa etária. Enquanto no banco de dados brasileiro de TAVI, RIBAC-NT, além de não ser um banco de preenchimento obrigatório, a maioria das TAVI registradas provém da saúde suplementar.

Com a experiência decorrida das duas décadas de procedimento, alguns princípios, sobre TAVI, foram fundamentados:

- A importância do *heart team* na tomada de decisão terapêutica.
- O emprego fundamental da angiotomografia no planejamento do procedimento.
- A necessidade de constante evolução tecnológica das biopróteses para evitar complicações que interferem no resultado clínico: insuficiência paravalvar, distúrbios de condução, complicações vasculares e hemorrágicas, segurança do implante em altura ideal do anel valvar, durabilidade das próteses e possíveis necessidade de novas intervenções percutâneas posteriores.
- O acesso femoral para o procedimento é o que traz benefícios deste tratamento.

- A relação positiva entre melhores desfechos clínicos em centros hospitalares de maior volume e experiência.

Atualmente a opção entre SAVR ou TAVI é baseada na decisão do *heart team* e em evidências clínicas que nortearam as diretrizes sobre doença valvar cardíaca. Estas diretrizes, reforçam a importância do *heart team* e estabelecem a indicação terapêutica com base na idade do paciente, no risco cirúrgico e na possibilidade de acesso femoral. Embora existam algumas discordâncias entre as diretrizes brasileira, americana e europeia a respeito das indicações de SAVR ou TAVI, há concordância quanto a TAVI figurar como primeira opção para pacientes de risco proibitivo e alto risco cirúrgico, independente da idade. As principais diferenças entre as diretrizes estão expressas na tabela 2.^{14,15,36}

Tabela 2: Diferenças de indicações terapêuticas entre nas diretrizes

	SAVR	SAVR OU TAVI	TAVI
SBC 2020	<ul style="list-style-type: none"> • < 70 anos sem contraindicação ou risco elevado • Risco intermediário ou idosos (>70 anos) de baixo risco a depender do <i>heart team</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Em aberto as indicações para idoso >70 anos, de baixo e intermediário risco 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥70 anos ou • Primeira escolha em risco elevado, proibitivo ou intermediário • Ampliada indicação para baixo risco
ACC 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Idade menor de 65 anos ou • Anatomia não favorável a TAVI ou • Acesso femoral não elegível 	<ul style="list-style-type: none"> • Idade entre 65 e 80 anos • Valor a expectativa de vida 	<ul style="list-style-type: none"> • >80 anos • Risco elevado ou proibitivo, independente de idade, com anatomia e acesso femoral elegíveis
ESC 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Idade < 75 anos de baixo risco ou acesso femoral para TAVI não elegível 	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os outros pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥75 anos ou • Risco elevado ou proibitivo independente da idade. • Sempre em casos de anatomia favorável a acesso femoral

ACC 2020= 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease,¹⁴ ESC 2021= 2021 ESC/EACTS Guideline for the management of valvular heart disease,¹⁵ SBC 2020= Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020³⁶

2.4 Diferença do tratamento entre os sexos.

O estudo de Vaquero, com 5084 pacientes, mostrou que após SAVR ambos os sexos têm expectativa de vida diminuída em relação a população da mesma idade, e o sexo

feminino foi fator independente de mortalidade, chegando a ser 20% superior em relação ao masculino.³⁷ O estudo de Ducan referiu risco 2,5 vezes maior para mulheres encaminhadas a SAVR.³⁸ Além do encaminhamento mais tardio a cirurgia, outra razão para essa maior mortalidade seria a superfície corporal menor com maior ocorrência de desproporção prótese-paciente (DPP).^{39,40} O implante percutâneo se mostrou uma melhor alternativa para mulheres, com melhores resultados que a SAVR.^{41,42}

Existe uma forte tendência, nos estudos clínicos, sobre a melhor sobrevida com TAVI nas mulheres vs. homens, mas ainda há conflito nesta afirmativa. Metanálise de O'Connors com 11.310 pacientes mostrou que a sobrevida a curto prazo foi igual entre os sexos, mas após 1 ano, mulheres tiveram melhor sobrevida,⁴³ mesmo resultado encontrado na metanálise de Saad com 47188 pacientes, em estudo publicados até 2017.⁴⁴ O TVT *Registry* na análise do período de 2011 a 2014 apresentou resultado também favorável às mulheres.⁴⁵ Porém esses resultados não se mantêm no estudo Partner 2-S3, que não mostrou diferença entre os sexos.⁴¹ Novos estudos, com as próteses de últimas gerações e maior experiência mundial com o procedimento são necessários para melhor elucidação.

2.5 Dilemas

Os resultados a longo prazo de TAVI vs. SAVR são controversos. O estudo Partner 2, com pacientes de risco intermediário, não mostrou diferença na sobrevida de 5 anos entre os grupos.⁴⁶ Dois estudos clínicos randomizados em pacientes de baixo risco cirúrgico, o Partner 3 e o Evolut *Low-Risk* trouxeram novas discussões. O Partner 3 mostrou não inferioridade da TAVI em 5 anos de evolução e o Evolut *Low Risk* mostrou superioridade da TAVI em 4 anos.^{47,48} Documento conjunto da STS e do EACTS, com base no registro da STS com 42000 pacientes, sendo 19000 de baixo risco, mostrou que pacientes submetidos a SAVR isolada têm sobrevida de 92% e 90% em 5 e 8 anos respectivamente, e se <75 anos com STS score baixo, a sobrevida pode chegar a 95% em 8 anos. Pacientes submetidos a SAVR isolada têm sobrevida melhor que os que são submetidos a SAVR com procedimentos concomitantes, o que ocorreu em até 26% dos estudos clínicos citados.⁴⁹ Resultados do registro da Áustria (AUTHEARTVISIT), em qualquer cenário de risco cirúrgico, foi apresentado no EACTS 2023, com análise de 18882

pacientes acima de 65 anos, 62,2% submetido a SAVR com bioprótese e 37,8% a TAVI. O grupo TAVI apresentou pior sobrevida após 4 anos de seguimento ($p < 0,001$).⁵⁰

A durabilidade das próteses valvares é um desafio. A primeira definição padronizada de disfunção de bioprótese transcater foi publicada em 2017 pela ESC / EACTS e, em 2021, o *Valve Academic Research Consortium (VARC)* publicou nova definição no documento *VARC 3*.^{51,52} Conclui-se que os estudos clínicos e registro não foram desenhados para avaliar a durabilidade das próteses baseados nestas definições. Montarello, em recente publicação de revisão do tema, concluiu que o risco de disfunção valvar estrutural é potencialmente mais baixo nas biopróteses de TAVI que nas SAVR e o risco de falência de bioprótese é similar nas duas terapêuticas.⁵³

Um melhor esclarecimento da relação custo-efetividade de TAVI é necessário. Em 2013, Queiroga publicou uma análise voltada para a incorporação da TAVI no serviço de saúde suplementar do Brasil, concluindo que TAVI tem eficácia superior na qualidade de vida e sobrevida de pacientes inelegíveis para cirurgia com incremento de custo de R\$ 70 a R\$ 121 milhões em 5 anos.⁵⁴ Mennini avaliou os pacientes do estudo *Partner 3* da Itália, pacientes de baixo risco cirúrgico, concluindo que com valva *Sapien 3* (Edward Lifesciences, Irvine, California, EUA), TAVI pode ser custo-efetiva na Itália.⁵⁵ Metanálise de Petrou, em diversos cenários de risco cirúrgico, não chegou à conclusão devido a diversidade de variáveis nos estudos analisados. Porém, enfatizou a necessidade de conscientização que nos centros de maior experiência, menos complicações do procedimento melhoraram a relação de custo-efetividade da TAVI.⁵⁶

3 JUSTIFICATIVAS

O SUS está diante da incorporação de uma nova tecnologia de alto custo para tratamento da EA. O grande número de pacientes sem opções de tratamento, por não serem passíveis de cirurgia de troca valvar, requerem que essa terapêutica tenha maior abrangência nas diferentes camadas sociais da população, mas uma análise criteriosa de sua aplicabilidade nos diferentes cenários clínicos se faz necessária.

A compreensão dos resultados da TAVI em mundo real, baseada na análise de 14 anos do RIBAC-NT, único registro nacional sobre o tema, é importante para guiar as políticas de saúde em nosso país. O conhecimento das associações de diversos fatores envolvidos com as complicações fatais e não fatais pós TAVI e a relação destes com a sobrevida a médio prazo desta população é necessária para auxiliar na melhor distribuição dos recursos de saúde. Principalmente considerando que a SAVR é um procedimento de menor custo e que permanece como padrão ouro de tratamento em diversos grupos de portadores de EA.

Além disso, esclarecer a possibilidade de diferentes desfechos entre os sexos pode nortear a terapêutica mais apropriada para cada caso, evitando direcionamentos generalizados, respeitando a individualidade de cada grupo.

4 OBJETIVOS

4.1. Principais:

- Identificar os fatores associados à mortalidade intra-hospitalar dos pacientes submetidos a TAVI no RIBAC-NT.
- Analisar os fatores associados à diminuição da sobrevida em diferentes períodos pós procedimento (30 dias, 6 meses, 1 e 2 anos), dos pacientes submetidos a TAVI no RIBAC-NT.

4.2 Secundários:

- Identificar os fatores associados a complicações não fatais intra-hospitalares dos pacientes submetidos a TAVI no RIBAC-NT.
- Avaliar possíveis relação com sexo nos fatores relacionados a mortalidade e complicações não fatais intra-hospitalares dos pacientes submetidos a TAVI do RIBAC-NT.
- Analisar possíveis relação entre o sexo e os fatores associados à diminuição da sobrevida até 2 anos pós procedimento, dos pacientes submetidos a TAVI no RIBAC-NT.

6 REFERÊNCIAS

1. Lopes MACQ, Nascimento BR, Oliveira GMM. Treatment of Aortic Stenosis in Elderly Individuals in Brazil: How Long Can We Wait? *Arq Bras Cardiol.* 2020 Feb; 114(2):313-8.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2022. Disponível em <https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/populacao/18318-piramide-etaria.html> Acessado em 4/jan/2024.
3. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. PARTNER Trial Investigators. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N. Engl. J. Med.* 2012 May 3, 366 (18), 1686–95.
4. Summerhill VI, Moschetta D, Orekhov AN, Poggio P, Myasoedova VA. Sex-Specific features of Calcific Aortic Valve Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 6; 21(16): 5620.
5. Valerio V, Myasoedova VA, Moschetta D, Porro B, Perrucci GL, Cavalca V, et al. Impact of Oxidative Stress and Protein S-Glutathionylation in Aortic Valve Sclerosis Patients with Overt Atherosclerosis. *J. Clin. Med.* 2019 Apr 24; 8 (4):552.
6. Voisine M, Hervault M, Shen M, Boilard AJ, Filion B, Rosa M, et al. Age, Sex, and Valve Phenotype Differences in Fibro-Calcific Remodeling of Calcified Aortic Valve. *J Am Heart Assoc.* 2020 May 18;9(10):e015610.
7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Mar 1;29 (3):630-4.
8. Singh A, Chan DCS, Greenwood JP, Dawson DK, Sonecki P, Hogrefe K, et al. Symptom Onset in Aortic Stenosis: Relation to Sex Differences in Left Ventricular Remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Jan;12(1):96-105.
9. Kararigas G, Dworatzek E, Petrov G, Summer H, Schulze TM, Baczko I, et al. Sex-dependent regulation of fibrosis and inflammation in human left ventricular remodeling under pressure overload. *Eur J Heart Fail.* 2014 Nov;16(11):1160-7.
10. Petrov G, Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Krabatsch T, Dunkel A, Dandel M, et al. Regression of myocardial hypertrophy after aortic valve replacement: faster in women? *Circulation.* 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S23-8.
11. Treibel TA, Kozor R, Fontana M, Torlasco C, Reant P, Badiani S, et al. Sex Dimorphism in the Myocardial Response to Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Jul;11(7):962-73.

12. Lindman BR, Dweck MR, Lancellotti P, Généreux P, Piérard LA, O’Gara PT, et al. Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Evolving Concepts in Timing of Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Feb;13(2 Pt 1):481-93.
13. Ferreira MCM, Oliveira MV, Paiva MSM, Lemke V, Mangione F, Oliveira GMM. Closing the Gender Gap in Ischemic Heart Diseases and Myocardial Infarction. *Int J Cardivasc Sci* 2021;34(4):471-83.
14. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e72-e227.
15. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632.
16. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar 1;18(3):254-75.
17. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739–2791.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 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 Jun 20;135(25): e1159–95.

22. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960 Dec;40:744-62.
23. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 24;76(21):2492-2516.
24. Lung 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.
25. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD Jr, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009 Nov;2(6):533-9.
26. 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 10;106(24):3006-8.
27. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597-607.
28. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. CoreValve United States Clinical Investigators. 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 May 20;63(19):1972-81.
29. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011 Jun 9;364(23):2187-98.
30. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014 May 8;370(19):1790-8.
31. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016 Apr 28;374(17):1609-20.
32. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M; SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017 Apr 6;376(14):1321-1331.

33. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1695-1705.
34. Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, Rovin JD, Mumtaz M, Gada H, et al. 2-Year Outcomes After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar 8;79(9):882-896.
35. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 24;76(21):2492-2516.
36. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Oct;115(4):720-775.
37. Hernández-Vaquero D, Rodríguez-Caulo E, Vigil-Escalera C, Blanco-Herrera Ó, Berastegui E, Arias-Dachary J, et al. Life expectancy after surgical aortic valve replacement for low-gradient aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023 Jan;76(1):32-39.
38. Duncan AI, Lin, J, Koch C, Colleen G. Gillinov AM, Xu M, Starr NJ. The Impact of Gender on In-Hospital Mortality and Morbidity After Isolated Aortic Valve Replacement. *Anesth Analg* 2006 Oct;103(4):800-8.
39. Bilkhu R, Jahangiri M, Otto CM. Patient-prosthesis mismatch following aortic valve replacement. *Heart*. 2019 Mar;105(Suppl 2):s28-s33.
40. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJ, et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1518-29.
41. Szerlip M, Gualano S, Holper E, Squiers JJ, White JM, Doshi D, et al. Sex-Specific Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3 Valve: Insights From the PARTNER II S3 High-Risk and Intermediate-Risk Cohorts. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Jan 8;11(1):13-20.
42. Tchetché D, Boiago M. Understanding Women Specificities: The Right Way to Improve Their Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022 Aug 22;15(16):1661-3.
43. O'Connor SA, Morice MC, Gilard M, Leon MB, Webb JG, Dvir D, et al. Revisiting Sex Equality With Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: A Collaborative, Patient-Level Meta-Analysis of 11,310 Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 21;66(3):221-8.

44. Saad M, Nairooz R, Pothineni NVK, Almomani A, Kovelamudi S, Sardar P, et al. Long-Term Outcomes With Transcatheter Aortic Valve Replacement in Women Compared With Men: Evidence From a Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Jan 8;11(1):24-35.
45. Chandrasekhar J, Dangas G, Yu J, Vemulapalli S, Suchindran S, Vora AN, et al. STS/ACC TVT Registry. Sex-Based Differences in Outcomes With Transcatheter Aortic Valve Therapy: TVT Registry From 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec 27;68(25):2733-44.
46. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, PARTNER 2 Investigators. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020 Jan 29;382(9):799-809.
47. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Pibarot P, Hahn RT, Genereux P, PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years. *N Engl J Med.* 2023 Nov 23;389(21):1949-60.
48. Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, Gada H, Mumtaz MA, Ramlawi B, Evolut Low Risk Trial Investigators. 4-Year Outcomes of Patients With Aortic Stenosis in the Evolut Low Risk Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Nov 28;82(22):2163-5.
49. European Association of Cardio-Thoracic Surgery. Joint Statement from STS and EACTS regarding Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. Disponível no site <https://www.eacts.org/joint-statement-from-sts-and-eacts-regarding-aortic-valve-replacement-in-low-risk-patients/>. Acessado em 4-jan-2023.
50. Auer J, on behalf of the AUTHEARTVISIT investigators. Selection for transcatheter versus surgical aortic valve replacement and mid-term survival: results of the AUTHEARTVISIT study. presented at: EACTS 202. October 7, 2023, Vienna, Austria.
51. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, et al. 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 Dec 1;38(45):3382–90.
52. Généreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1825–57.
53. Montarello NJ, Willemen Y, Tirado-Conte G, Travieso A, Bieliauskas G, Sondergaard L, et al. Transcatheter aortic valve durability: a contemporary clinical review. *Front Cardiovasc Med.* 2023 May 9;10:1195397.

54. Queiroga MC, Nishikawa MA, Paladini LM, Neto PA, Brito Jr FS, Leite RS, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe aortic valve stenosis in inoperable patients under the perspective of the Brazilian Supplemental Health System: cost-effectiveness analysis. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2013;21(3):212-20.
55. Mennini FS, Meucci F, Pesarini G, Vandoni P, Lettino M, Sarmah A, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in low surgical risk aortic stenosis patients. *Int J Cardiol.* 2022 Jun 15;357:26-32.
56. Petrou P. The economics of TAVI: A systematic review. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2023 Jan 25;44:101173.

6 ARTIGO 1

DESFECHOS INTRA HOSPITALARES NO REGISTRO BRASILEIRO DE IMPLANTE DE BIOPRÓTESE AÓRTICA POR CATETER - 14 ANOS EM ANÁLISE.

Autores: Maria Cristina Meira Ferreira (UFRJ), Maria Sanali Moura Paiva, Viviana Lemke, Emilia Matos do Nascimento (UERJ), Basílio de Bragança Pereira (UFRJ), Glauca Maria Moraes Oliveira (UFRJ).

Publicação:

Arq Bras Cardiol. 2024; 121(5):e20230551
DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230551i>

6.1 RESUMO

FUNDAMENTO: O implante valvar aórtico transcater (TAVI) apresenta crescimento exponencial de suas indicações e esforços têm sido dispensados na incorporação desta tecnologia no Sistema Único de Saúde, tornando necessário avaliar os resultados do uso dessa tecnologia no Brasil.

OBJETIVO: Conhecer os fatores associados à mortalidade e complicações não fatais (CNF) intra-hospitalares, em ambos os sexos, na população do Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Valvar Aórtica por Cateter e Novas Tecnologias (RIBAC-NT).

MÉTODO: Análise do banco de dados RIBAC-NT de 2008 a 2022. Aplicado modelos logísticos e *machine learning* na avaliação estatística da associação das variáveis com os desfechos, utilizado o *software R*, sendo empregado nível de significância de 5%.

RESULTADO: Analisados 2588 pacientes, 51,2% mulheres. Óbito intra-hospitalar ocorreu em 8,2%. Mortalidade foi relacionada a complicações do procedimento, destacando-se complicações vasculares maiores (CVM), insuficiência renal aguda (IRA) e acidente vascular cerebral associadas a morte com $p < 0,001$. A CVM ocorreu em 6% dos pacientes, com 34% de mortalidade, IRA ocorreu em 8,8% com 13% de mortalidade, que aumentou até 8x se associada a outras complicações. As complicações não fatais (CNF) ocorreram em 50,5% dos pacientes, o uso da biopróteses de 1ª geração (1G) associou-se com 63% de complicações vs. 39% nas de 2ª geração (2G), $p < 0,001$. O acesso não femoral e o ritmo cardíaco influenciaram as CNF nas próteses 1G, enquanto complicações de prótese 2G se associam com o sexo feminino (39,6% vs. 30,4%, $p = 0,003$).

CONCLUSÃO: As complicações decorrentes do procedimento foram os principais fatores associados à mortalidade intra-hospitalar, se sobressaindo as características clínico-demográficas dos pacientes. As CNF foram mais frequentes nas próteses 1G e se diferenciaram conforme o tipo de bioprótese utilizada. Sexo feminino apresentou mais CNF com uso de próteses 2G.

Palavras chaves: valvopatia aórtica (D000082862), estenose aórtica (D001024), implante de prótese valvar cardíaca (D019918), substituição da valva aórtica transcater (D065467), próteses valvulares cardíacas (D006350).

6.2 ABSTRACT

IN-HOSPITAL OUTCOMES FROM THE BRAZILIAN REGISTRY OF TRANSCATHETER AORTIC BIOPROSTHESIS IMPLANTATION: A 14-YEAR ANALYSIS.

Authors: Maria Cristina Meira Ferreira (UFRJ), Maria Sanali Moura Paiva, Viviana Lemke, Emilia Matos do Nascimento (UERJ), Basílio de Bragança Pereira (UFRJ), Glauca Maria Moraes Oliveira (UFRJ).

BACKGROUND: There is an exponential growth in transcatheter aortic valve implantation (TAVI) indications. In Brazil, efforts have been developed to incorporate this technology into the Brazilian Unified Public Health System. It is necessary to evaluate the use of this technology in our country.

AIM: To understand the factors associated with mortality and in-hospital non-fatal complications (NFC), in both sexes, within the Brazilian Registry of Transcatheter Aortic Bioprosthesis Implantation and New Technologies (RIBAC-NT) population.

METHOD: Analysis of the RIBAC-NT database from 2008 to 2022. Logistical model and machine learning were applied in the statistical evaluation concerning association of variables with outcomes, employing software R and significance level was 5%.

RESULT: A total of 2588 patients were analyzed, 51.2% women. In-hospital death occurred in 8.2%. Mortality was related to procedural complications, with emphasis to major vascular complications (MVC), acute kidney injury (AKI) and stroke, associated with death ($p < 0,001$). MVC occurred in 6% patients, with 34% mortality, AKI occurred in 8.8% with 13% mortality, which increases up to 8x if associated with other complications. The non-fatal complications (NFC) occurred in 50.5% of patients, and the use of 1st generation (1G) bioprosthesis was associated with complications in 63% vs. 39% in 2nd generation (2G), $p < 0.001$. Non-femoral access and heart rhythm influenced NFC in 1G prostheses, while complications of 2G prostheses were associated with the female sex (39.6% vs. 30.4%, $p = 0.003$).

CONCLUSION: Procedure-related complications were the main factors associated with in-hospital population mortality, outweighing the clinic-demographic patients characteristics. The NFC were more frequent using 1G prostheses, and differs according to the type used. Female sex presented more complications when 2G prostheses were used.

Keywords: aortic valve disease (D000082862), aortic stenosis (D001024), cardiac valve prosthesis implantation (D019918), transcatheter aortic valve replacement (D065467), cardiac valve prostheses (D006350).

6.3 INTRODUÇÃO

A estenose aórtica (EA) degenerativa afeta atualmente 2% a 5% dos adultos com mais de 65 anos, tornando-se um problema de saúde pública mundial nas últimas décadas.¹ No Brasil, a prevalência de doença valvar aórtica calcificada aumentou 201,8% de 1990 para 2019, refletindo o envelhecimento da população.² O implante valvar aórtico transcaterter (TAVI) surgiu como opção para reduzir a mortalidade dos pacientes portadores de EA inoperáveis e de alto risco cirúrgico.³⁻⁵ Embora diversos estudos clínicos tenham tido importante papel no avanço da TAVI, publicação recente de Barili et al,⁶ com análise de 8 estudos randomizados de TAVI vs. cirurgia de troca valvar aórtica, identificou a ocorrência de diversos vieses com desbalanceamentos favoráveis a TAVI, como desvio da randomização 6,7 vezes e perda de seguimento 2,5 vezes menores no grupo TAVI, enquanto tratamentos adicionais, durante o procedimento, foram 3,7 maior no grupo cirúrgico.

Objetivando entender o emprego da TAVI, diversos países realizaram seus registros nacionais, mostrando mortalidade e complicações não fatais com taxas mais elevada que nos estudos clínicos.⁷ Com intuito de conhecer os resultados da incorporação dessa tecnologia no Brasil, a Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista implementou um registro dos pacientes submetidos a TAVI no território nacional denominado Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Valvar Aórtica por Catéter e Novas Tecnologias (RIBAC-NT), que reúne dados dos pacientes submetidos a este procedimento desde 2008.

Com os esforços desenvolvidos, nos últimos anos, para incorporação da TAVI pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é importante avaliar seu desempenho nos diversos cenários clínicos no Brasil, no que tange às complicações decorrentes do procedimento. Um problema particular se refere as mulheres, que têm maior expectativa de vida, maior probabilidade de serem submetidas a TAVI com mais complicações decorrentes do procedimento, ainda que sem maior mortalidade.⁸⁻¹⁰ Desse modo, o objetivo deste estudo é avaliar os fatores associados aos desfechos mortalidade e complicações não fatais intra-hospitalares nos pacientes do RIBAC-NT submetidos a TAVI. e identificar se existe associação do sexo com esses desfechos.

6.4. MATERIAL E MÉTODO

Estudo observacional, retrospectivo, de análise do banco de dados RIBAC-NT, no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2022. O preenchimento do banco foi voluntário, com 266 centros participantes em 20 estados da federação. O estudo foi aprovado em 21/9/2022 pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Federal dos Servidores do Estado com CAAE 60808622.4.0000.5252.

As biopróteses utilizadas no RIBAC-NT foram classificadas conforme a geração de fabricação e o mecanismo de expansão. **(Apêndice 6A)**

As complicações decorrentes do procedimento foram padronizadas conforme o documento *Valve Academic Research Consortium 2012 (VARC 2)*.¹¹ Nesse estudo, as complicações hemorrágicas classificadas no VARC 2 como maior e de risco de vida foram agrupadas, sendo denominadas complicações hemorrágicas maiores. Uma reprodução das definições principais do documento VARC 2 constam desta dissertação **(Anexo 2)**.

6.4.1 Análise estatística:

As características da população foram descritas com variáveis qualitativas dicotômicas representadas em percentual de ocorrência e as variáveis contínuas em mediana e intervalo interquartil (IQ). Na análise comparativa entre percentuais de ocorrências de eventos foi aplicado o teste de qui-quadrado. O teste de normalidade de Shapiro-Wilk rejeitou a hipótese de normalidade das variáveis. A não normalidade dos dados foi confirmada através de inspeção gráfica.

Para análise dos fatores associados aos desfechos mortalidade e complicações não fatais foram consideradas as variáveis demográficas, as clínico-laboratoriais e as comorbidades, assim como dados técnicos e complicações do procedimento.

Inicialmente foi empregado o modelo de regressão logística com o uso da regularização elastic net,¹² método para seleção prévia das variáveis independentes. Em seguida, outros modelos logísticos foram utilizados descartando as variáveis que não apresentaram significância estatística no modelo anterior. O uso de diversos modelos objetivou identificar padrões e associações, que podem não ser facilmente detectáveis em apenas um modelo devido à complexidade dos dados.

Técnicas de *machine learning* foram empregadas com os modelos não paramétricos baseados em árvores de classificação.¹³ Uma estrutura hierárquica baseada em algoritmos foi formada, buscando associações e interdependência das variáveis entre os nós.

O modelo multinomial foi utilizado para análise dos desfechos sob a forma composta de morte e complicações não fatais.

O pacote Partykit do software R foi empregado para análise.^{14,15} O nível de significância estatística utilizado foi de 5%.

Realizou-se uma análise temporal, comparativa entre os anos de 2008 a 2021, utilizando o *star plot*, técnica de visualização de análise de dados multivariados. Esse método produz gráficos em forma de estrela, onde cada variável é representada por uma área proporcional ao valor observado. Os dados utilizados nesta análise foram os resultantes da divisão dos valores correspondentes às variáveis morte e das complicações identificadas como associadas a este desfecho.¹⁶

6.5 RESULTADOS

Procedimento de TAVI foi realizado em 3793 pacientes (1883 homens e 1910 mulheres), dos quais 1.205 foram excluídos da análise por falta de algumas informações, sem diferença estatisticamente significativa entre os sexos. (619 homens e 586 mulheres, $p=0,067$). Dados completos foram obtidos em 2.588 pacientes, que foram submetidos à análise. **(Apêndice 6B)**

Óbito intra-hospitalar ocorreu em 8,2% dos pacientes, sendo proporcionalmente mais elevado nas mulheres. Pacientes que evoluíram ao desfecho óbito eram mais idosos. A população do estudo se apresentou na sua maioria em classe funcional (CF) III ou IV, da *New York Heart Association (NYHA)*, embora este grupo tenha apresentado um percentual mais elevado de mortalidade que a média do estudo, esta não mostrou importante diferença percentual comparada a outras comorbidades do grupo óbito. Dentre as comorbidades, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi a que apresentou o maior percentual de ocorrência nos pacientes que evoluíram para óbito, similar a dos pacientes de CF III e IV. O clearance de creatinina foi mais elevado nos sobreviventes ($p= 0,0001$) e o *Society of Thoracic Surgeons (STS)* score mais elevado nos que evoluíram a óbito ($p<0,0001$). **(Tabela 1)**

Tabela 1: Taxa de ocorrência das variáveis demográficas, clínicas, comorbidades e dados laboratoriais nos pacientes do RIBAC-NT, comparativo entre sobreviventes e óbitos.

	Total	Sobreviventes	Óbitos
Número de pacientes, n (%)	2588 (100%)	2375 (91,8%)	213 (8,2%)
Dados demográficos			
Sexo Masculino, n (%)	1264 (48,8%)	1181 (93,4%)	83 (6,6%)
Sexo Feminino, n (%)	1324 (51,2%)	1194 (90,2%)	130 (9,8%)
Idade, mediana (IQ)	82 (78—86)	82 (77—86)	84 (79—88)
Índice de Massa Corporal, kg/m², mediana (IQ)	25,8 (23,3—29,0)	25,8 (23,3—29)	26,2 (23,1—29,4)
Dados clínicos			
Classe funcional III ou IV, n (%)	559 (74,3%)	495 (88,6%)	64 (11,4%)
Angina pectoris, n (%)	637 (24,6%)	594 (93,2%)	43 (6,8%)
Síncope, n (%)	681 (26,3%)	631 (92,7%)	50 (7,3%)
Comorbidades			
DAC, n (%)	1399 (54%)	1284 (91,8%)	115 (8,2%)
IAM prévio, n (%)	363 (14%)	332 (91,5%)	31 (8,5%)
AVC prévio, n (%)	207 (7,9%)	188 (90,8%)	19 (9,2%)
DC e cerebrovascular, n (%)	421 (16,2%)	383 (91,0%)	38 (9,0%)
DPOC, n (%)	474 (18,3%)	418 (88,2%)	56 (11,8%)
Aneurisma de Aorta, n (%)	108 (4%)	99 (91,7%)	9 (8,3%)
Diabetes Mellitus, n (%)	869 (33,6%)	800 (92,1%)	69 (7,9%)
Dislipidemia, n (%)	1495 (57,8%)	1375 (92,0%)	120 (8,0%)
HAS, n (%)	2148 (82,9%)	1966 (91,5%)	182 (8,5%)
DAP, n (%)	493 (19%)	448 (90,9%)	45 (9,1%)
HAP, n (%)	607 (23,5%)	547 (90,1%)	60 (9,9%)
IRC, n (%)	1917 (74%)	1748 (91,2%)	169 (8,8%)
Dados Laboratoriais			
Ritmo sinusal, n (%)	2043 (78,9%)	1883 (92,2%)	160 (7,8%)
Ritmo marcapasso, n (%)	214 (8,3%)	199 (93,0%)	15 (7,0%)
Fibrilação/flutter atrial, n (%)	331 (12,8%)	293 (88,5%)	38 (11,5%)
Creatinina (mg/dl), mediana, (IQ)	1,1 (0,9—1,4)	1,1 (0,9—1,4)	1,1 (0,9—1,6)
Clearance de Creatinina (ml/min), mediana (IQ)	46,6 (34,8—62,2)	47 (35,2- 62,4)	39,5 (29,8—57,4)
FE Ecocardiograma, (%), mediana (IQ)	63 (53—69)	63 (53—69)	63 (50—69)
STS score, mediana (IQ)	5,5 (3,4—10,2)	5,3 (3,3—9,9)	7,7 (4,5—14,0)

AVC= acidente vascular cerebral, DC= doença carotídea, DAC= doença aterosclerótica coronariana, DAP= doença arterial periférica, DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica, FE= fração de ejeção, HAP= hipertensão arterial pulmonar, HAS= hipertensão arterial sistêmica, IAM= infarto agudo do miocárdio, IMC= índice de massa corporal, IRC= insuficiência renal crônica, STS= *Society of Thoracic Surgeons*.

O modelo logístico identificou as variáveis clínica e laboratorial, DPOC e nível de creatinina, assim como as complicações clínicas, cirúrgicas ou mecânicas do procedimento, decorrentes da bioprótese, como as variáveis associadas com a morte. **(Tabela 2)**

Tabela 2: Variáveis identificadas pelo modelo de regressão logística para o desfecho óbito.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>z value</i>	<i>Pr(> z)</i>	
Creatinina	0.25226	0.07389	3.414	0.000640	***
DPOC	0.67307	0.18777	3.585	0.000338	***
Complicação IAM	2.03395	0.53088	3.831	0.000127	***
Complicação AVC	1.81760	0.32690	5.560	2.70e-08	***
Complicação hemorrágica maior	0.91282	0.23560	3.874	0.000107	***
Complicação hemorrágica menor	-0.04292	0.51031	0.084	0.932966	
Insuficiência renal aguda	1.40844	0.17848	7.891	2.99e-15	***
Complicação vascular maior	1.25127	0.26325	4.753	2.00e-06	***
Complicação vascular menor	-0.50648	0.49991	-1.013	0.310990	
Estenose de bioprótese	12.15345	535.41122	-0.023	0.981890	
Insuficiência de bioprótese	1.34886	0.41188	3.275	0.001057	**
Bloqueio de ramo esquerdo	-0.58469	0.26618	-2.197	0.028047	*
Necessidade de MPD	-0.93291	0.32887	-2.837	0.004558	**
Obstrução coronariana	3.77983	1.23676	3.056	0.002241	**
CIV	1.94111	1.14184	1.700	0.089135	.
Perfuração de VE	2.09158	0.51046	4.097	4.18e-05	***
Significado estatístico `***' 0.001, `**' 0.01, `*' 0.05, `.' 0.1, ` ' 1					

Estimate = Estimativa, *Std. Error* = Erro-padrão da estimativa, *z value* = percentil da distribuição Normal padrão, *Pr(>|z|)* = nível de significância observado.

AVC= acidente vascular cerebral, CIV= comunicação interventricular, DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica, IAM= infarto agudo do miocárdio, MPD= marcapasso definitivo.

A árvore de classificação, construída a partir das variáveis selecionadas no modelo logístico, demonstrou a associação entre as complicações do procedimento com a morte. A primeira variável selecionada foi a CVM (nó 1), seguida de IRA (nó 2). Quando não ocorre nenhuma destas complicações a mortalidade é de 4,3% (nó 3).

A CVM isolada (nós 1 e 12) teve mortalidade de 34,8%. Pacientes que apresentam CVM e perfuração de ventrículo esquerdo (VE), apresentaram mortalidade de 73,3% (nós 1,11 e 13). Na ausência de CVM, quando IRA foi associada a acidente vascular cerebral, a mortalidade foi 84,6% (nó 2,4 e 10), a disfunção de biopróteses do tipo insuficiência foi 58,3% (nó 2, 5 e

9), a complicação hemorrágica maior foi 31,7% (nó 2, 6 e 8), e sem nenhuma destas complicações ou com complicação hemorrágica menor, a taxa é de 13% (nó 2, 6 e 7).

(Figura 1)

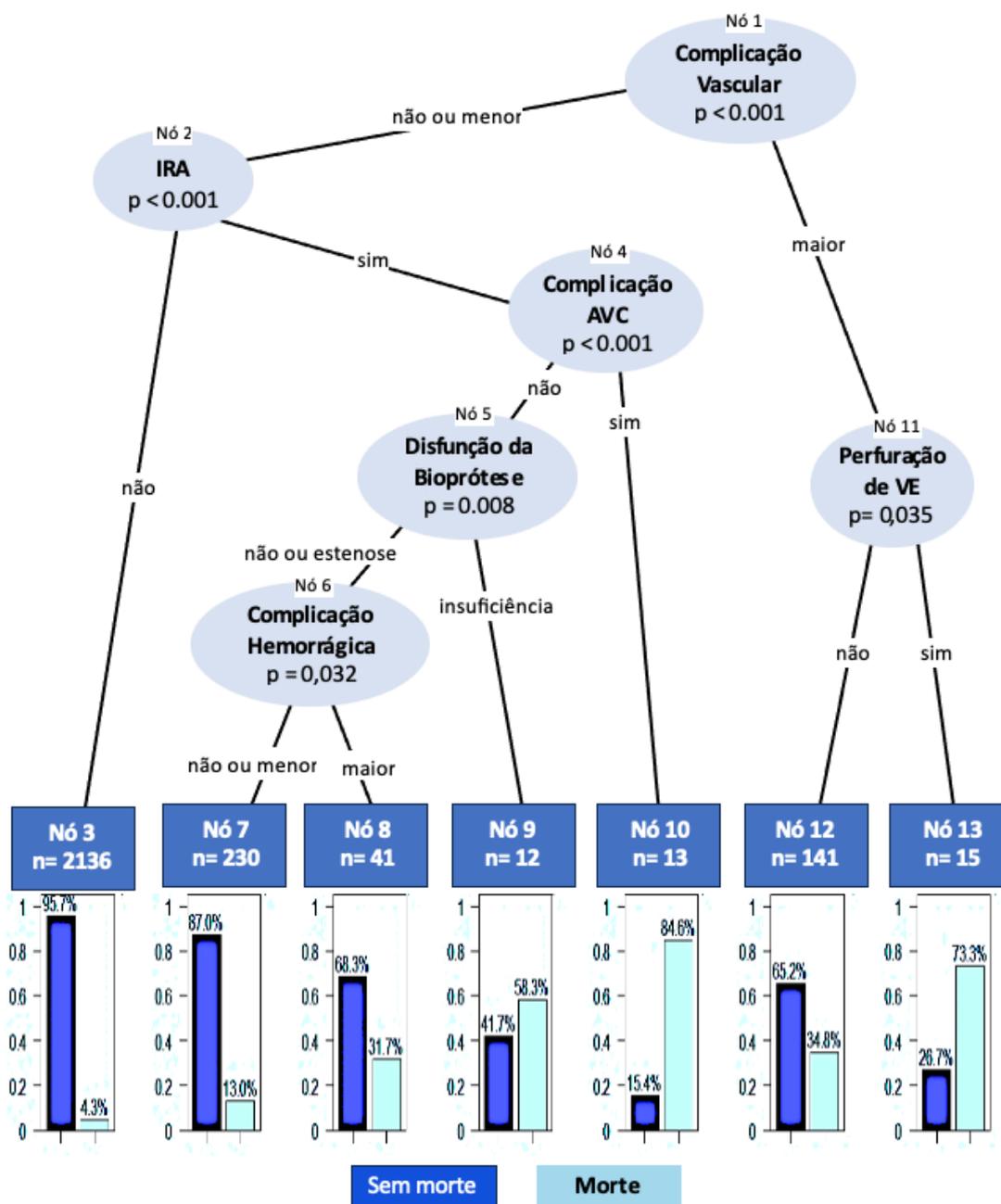


Figura 1: Árvore de classificação dos fatores relacionados à mortalidade intra-hospitalar: AVC= acidente vascular cerebral, IRA= insuficiência renal aguda, VE= ventrículo esquerdo.

Os modelos estatísticos não identificaram o sexo como fator relacionado a mortalidade, embora houvesse predomínio no sexo feminino nas complicações. A CVM ocorreu em 156(6%) pacientes, mais frequente em mulheres (8,1% vs 3,9%, $p < 0,001$), perfuração de VE em 25(0,9%), 2x mais frequente no sexo feminino (1,4% vs 0,6%, $p = 0,03$) e complicação hemorrágica menor em 87(3,7%), predominando em mulheres (5,3% vs 3,2%, $p = 0,05$). A IRA ocorreu em 355(13,7%) e AVC em 65(2,5%), ambas sem diferença entre os sexos. A disfunção da bioprótese do tipo insuficiência em 47 pacientes (1,8%), com predomínio em homens (2,4% vs 1,3%, $p = 0,03$) e a do tipo estenose em somente 1 paciente no estudo.

Ao avaliar as complicações não fatais, observou-se que 1308(50,5%) pacientes tiveram algum tipo de complicação relacionada ao procedimento. As complicações nas biopróteses de 1ª geração (1G), utilizadas em 47,3% da população, foram maiores que as de 2ª geração (2G), ocorreram em 774(63,1%) vs 532(39,1%) respectivamente, $p < 0,001$.

Entre as variáveis independentes com associação estatisticamente mais significativa com as complicações não fatais, o modelo de regressão logística identificou as seguintes: sexo feminino, AVC e ritmo de marcapasso prévios, assim como as relacionadas com o procedimento, como acesso vascular e tipo de bioprótese. (**Tabela 3**)

Tabela 3: Variáveis identificadas pelo modelo de regressão logística para o desfecho complicações não fatais.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>z value</i>	<i>Pr(> z)</i>	
Sexo feminino	0.20839	0.08689	2.398	0.01647	*
História AVC	0.52861	0.16235	3.256	0.00113	**
Ritmo de MPD	-0.74091	0.16631	-4.455	8.39e-06	***
Ritmo de FA/flutter atrial	-0.13150	0.13223	-0.99	0.32001	
Acesso vascular não femoral	0.38136	0.19996	1.907	0.05650	.
Bioprótese autoexpansível	-0.64416	0.08935	-7.210	5.61e-13	***
Bioprótese ME	0.21087	0.28060	0.751	0.45236	
Bioprótese 2ª geração	-0.94258	0.08841	-10.661	< 2e-16	***

Significado estatístico '***' 0.001, '**' 0.01, '*' 0.05, '.' 0.1, ' ' 1

Estimate = Estimativa, *Std. Error* = Erro-padrão da estimativa, *z value* = percentil da distribuição Normal padrão, *Pr(>|z|)* = nível de significância observado.

AVC= acidente vascular cerebral, FA= fibrilação atrial, MPD= marcapasso definitivo, ME= mecanicamente expansível.

A árvore de classificação, construída a partir das variáveis selecionadas no modelo logístico, mostrou que as complicações não fatais se diferenciam conforme a geração e o mecanismo de liberação da bioprótese utilizada. O nó 1 divide a árvore em dois grupos de acordo com a geração de bioprótese utilizada. As próteses 1G se associaram a diferentes complicações conforme o mecanismo de liberação (nó 2). Quando autoexpansível (AE) ou mecanicamente expansíveis (ME) o percentual de complicação foi dependente do ritmo cardíaco (nó 3), pacientes com ritmo sinusal ou fibrilação/flutter atrial o percentual foi 70,3% (nó 4), e com ritmo de marcapasso foi 42,4% (nó 5). As complicações das próteses 1G balão expansíveis (BE) apresentaram associação com o acesso vascular utilizado (nó 6). No acesso femoral a taxa de complicação foi 41,5% (nó 7) e no não femoral foi 63,6% (nó 8). **(Figura 2)**

O emprego de próteses 2G se associou a complicação relacionada ao sexo (nó 9, $p=0,003$). No sexo masculino o percentual de complicação foi 30,4% (nó 10), e no feminino foi 39,6% (nó 11). **(Figura 2)**

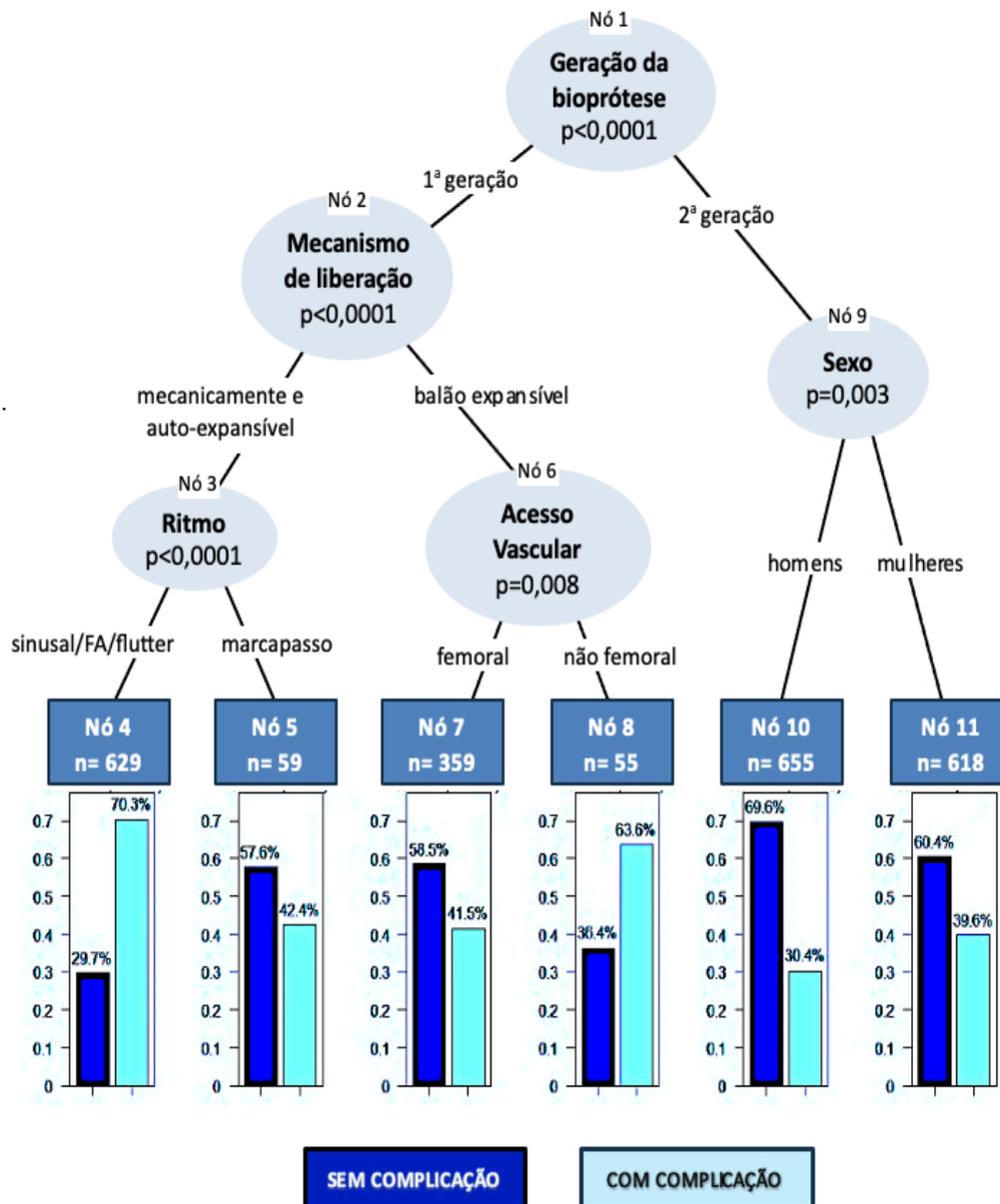


Figura 2: Árvore de classificação dos fatores relacionados a complicações não fatais intra-hospitalares: FA = fibrilação atrial.

O modelo multinomial aplicado na análise dos desfechos compostos morte e complicações não fatais, mostrou associações de ritmo de marcapasso com complicações não fatais, DPOC com complicações fatais e próteses BE com complicações não fatais e fatais.

Tabela 4: Variáveis identificadas pelo modelo de regressão logística para os desfechos complicações não fatais e fatais.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
COMPLICAÇÕES NÃO FATAIS					
Creatinina	-0.071772	0.057691	-1.2441	0.2134779	
Angina	-0.120351	0.097514	-1.2342	0.2171300	
DPOC	0.010330	0.110159	0.0938	0.9252862	
Ritmo de marcapasso	-0.672786	0.161549	-4.1646	3.119e-05	***
Ritmo FA/flutter atrial	-0.103293	0.128402	-0.8045	0.4211338	
Bioprótese balão expansível	-0.668686	0.086679	-7.7145	1.221e-14	***
Bioprótese ME	0.047406	0.516099	0.09	0.9268136	
COMPLICAÇÕES COM MORTE					
Creatinina	0.121578	0.072942	1.6668	0.0955582	.
Angina	-0.357984	0.184781	-1.9373	0.0527033	.
DPOC	0.495042	0.174086	2.8437	0.0044598	**
Ritmo de marcapasso	-0.395878	0.286658	-1.3810	0.1672751	
Ritmo de FA/flutter atrial	0.298336	0.201967	1.4771	0.1396355	
Bioprótese balão expansível	-0.523401	0.155061	-3.3755	0.0007369	***
Bioprótese ME	0.047406	0.516099	0.0919	0.9268136	
Significado estatístico: `***'0.001, `**'0.01, `*'0.05, `.'0.1, ` '1					

Estimate = Estimativa, *Std. Error* = Erro-padrão da estimativa, *z value* = percentil da distribuição Normal padrão, *Pr(>|z|)* = nível de significância observado.
DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica, FA= fibrilação atrial, ME= mecanicamente expansível.

A árvore de classificação construída a partir da seleção de variáveis do elastic net do modelo multinomial mostra que o mecanismo de liberação da prótese (nó 1) divide a árvore em dois ramos. Pacientes que receberam próteses AE e ME apresentam complicações dependente do ritmo cardíaco (nó 2). Com ritmo sinusal ou fibrilação/flutter atrial as complicações não fatais foram de 50% e as fatais de 9%. (nó 3). Pacientes com ritmo de marcapasso prévio, as complicações não fatais diminuíram para 31,1% e fatais foram de 7,4% (nó 4). Esses dados reforçam a análise do modelo estatístico anterior. Pacientes que usaram próteses BE apresentaram complicações não fatais de 33,7% e fatais de 7,3% (nó 5), independente de ritmo cardíaco. Houve maior taxa de complicações não fatais nos pacientes pertencentes ao nó 3, porém, as taxas de mortalidade foram similares nos 3 nós terminais. **(Figura 3)**

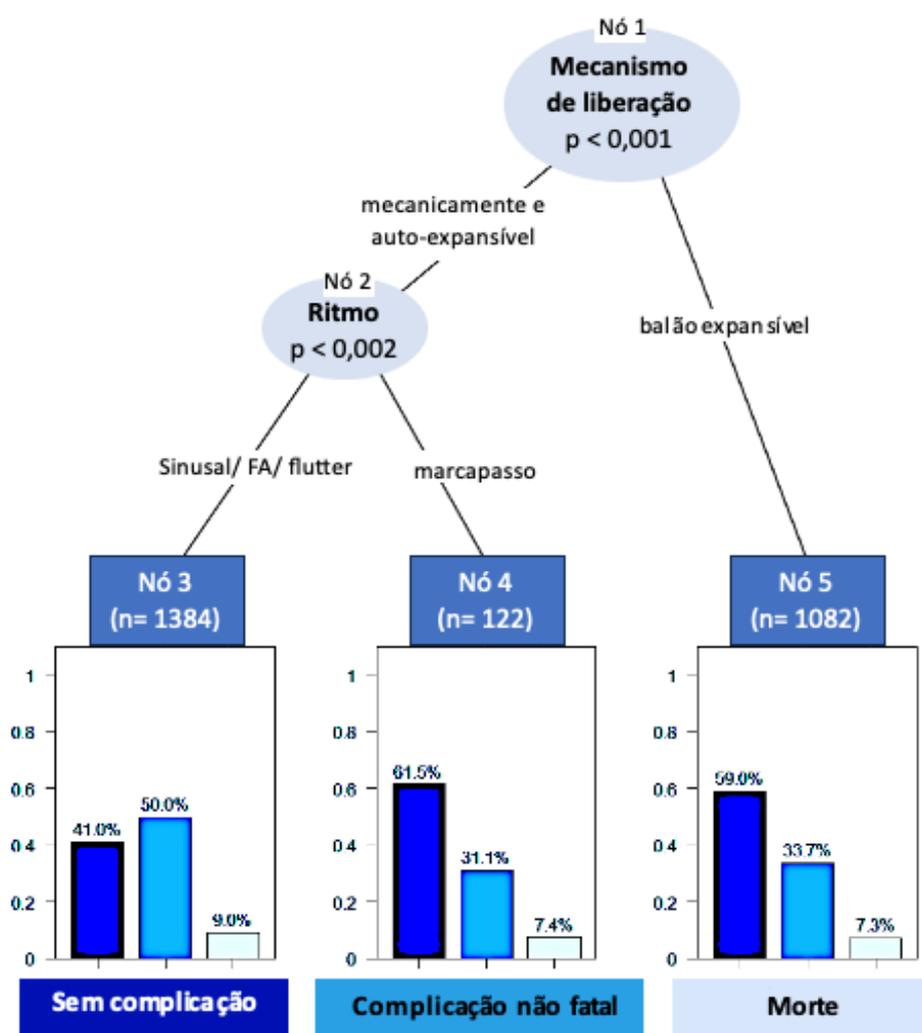


Figura 3: Árvore de classificação do desfecho composto morte e complicações não fatais intra hospitalares FA= fibrilação atrial.

Na análise comparativa a cada ano, dos desfechos morte e complicações a ela relacionadas, realizada pela técnica do *star plot*, observou-se uma redução de todos estes desfechos ao longo do tempo. **(Figura 4) (Apêndice 6C)**

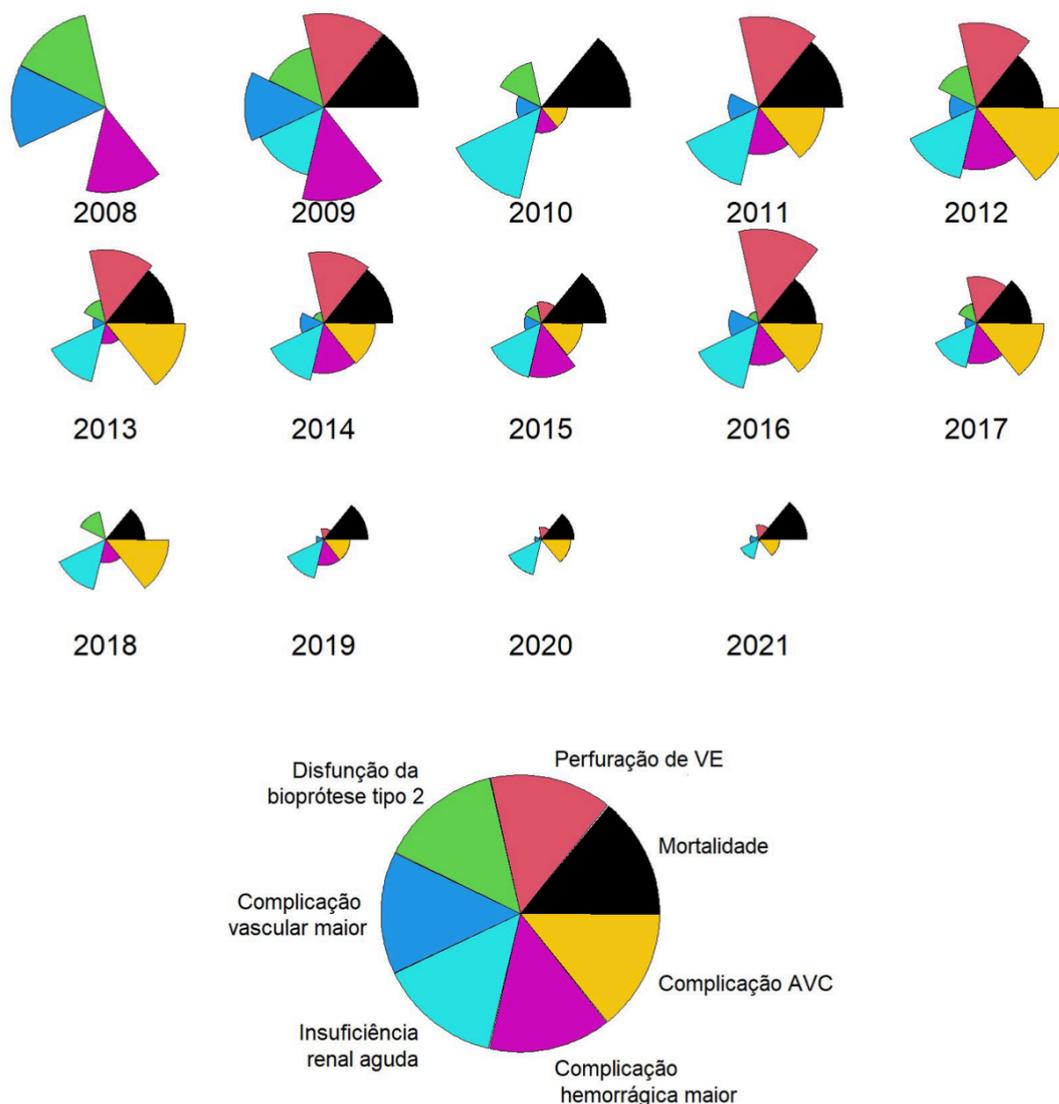


Figura 4: Gráfico *star plot* de mortalidade e complicações relacionadas à mortalidade a cada ano.
 Disfunção da bioprótese tipo 2 = insuficiência, VE= ventrículo esquerdo.

6.6 DISCUSSÃO

A média de mortalidade intra-hospitalar do RIBAC-NT pode ser considerada elevada para o período observado. Os registros nacionais de outros países apresentaram mortalidade de cerca de 10% nos primeiros anos de TAVI,¹⁶ com queda gradual a cada ano, decrescendo para valores entre 1,3% a 3,5% nos anos mais recentes, com média de mortalidade de 2% a 3,5% na última década.^{17,18} Como um número cada vez maior de

pacientes sendo submetido a TAVI a cada ano, os óbitos diminuiriam decorrente de melhora da técnica, evolução dos dispositivos e abordagem de pacientes menos complexos. Embora o RIBAC-NT demonstre claramente uma queda na mortalidade a cada ano, não chegou a atingir o percentual de outros registros citados anteriormente.

Uma hipótese para a mortalidade elevada no RIBAC-NT é a característica de obrigatoriedade de os profissionais que necessitem adquirir certificação de proficiência em TAVI, atribuída pela SBHCI, serem obrigados a registrarem os seus primeiros casos executados, o que representa um viés de início da curva de aprendizado. Outra hipótese é a possível expansão do procedimento para centros de menor volume. Estudo recente sobre a influência da experiência do operador sobre os resultados intra-hospitalares de TAVI, mostrou que este não é um fator de interferência quando há eficácia do *heart team* hospitalar.¹⁹ Cabe ressaltar que, Besterhorn et al,²⁰ avaliaram a relação do volume de procedimentos do centro com os desfechos no registro alemão e encontraram uma contínua e significativa diminuição das complicações e mortalidade com o aumento do volume dos centros, com $5,6\% \pm 5\%$ de mortalidade em hospitais com volume anual < 50 TAVI e de $2,4 \pm 1\%$ com volume > 200 TAVI. A TAVI tem uma longa curva de aprendizado e dos 266 centros participantes do RIBAC-NT, poucos podem ser considerados de alto volume comparado aos países europeus ou norte americano.

No nosso estudo, os fatores mais importantes associados à mortalidade foram as complicações decorrentes do procedimento, sendo a CVM a mais relevante. É grande a variabilidade do percentual de complicações vasculares (CV) descritas na literatura. Sardar et al reportaram para as CV uma faixa de 1,9% a 30,7%, incluindo CV maiores e menores.²¹ No estudo Partner³, que incluiu as próteses BE de primeira geração, com perfil mais calibroso, a frequência de CVM foi de 15%, ocasionando aumento de 4x na mortalidade inicial (3,6%) no seguimento de 30 dias, se essa complicação ocorresse. Metanálise realizada por Rahhab et al²², com 14308 pacientes, encontrou média de 7,71% de CVM em análise que incluiu as duas gerações de biopróteses. Uma importante observação dos estudos é o pior desfecho a curto prazo quando CVM ocorreram, e a diminuição da ocorrência dessas complicações com dispositivos de menor perfil. A frequência de CVM em nosso estudo foi de 6%, refletindo um número satisfatório comparado às publicações citadas. No entanto, chama atenção a mortalidade de 34% relacionada a sua ocorrência,

sugerindo pouca efetividade na resolução deste evento, o que pode estar relacionado à falta de experiência do operador e da interação de um *heart team* multiprofissional, como ocorre nos grandes centros. A importância da CV na mortalidade em um registro, que representa em boa parte a curva de aprendizado, demonstra a necessidade de atenção dos instrutores não somente com o ensino do emprego do dispositivo, mas com o ensino do passo a passo de todo o procedimento.

A IRA foi a segunda variável, selecionada pela técnica de *machine learning*, que foi associada com a mortalidade. Na literatura, a frequência varia de 8% a 58%, estando associada com mortalidade 4 a 6 vezes maior,²³ conforme observado em nosso estudo. São múltiplas as razões para desenvolvimento de IRA neste grupo de pacientes, entre elas o uso de meios de contraste, hipotensão temporária por diminuição de débito cardíaco durante a liberação das biopróteses, embolização de debris de aterosclerose para artérias renais, hipovolemias, hemorragias e regurgitação importante da prótese são algumas causas citadas.²⁴

Apesar do percentual de óbitos nas mulheres ser superior ao dos homens, o sexo não foi associado com a mortalidade em nenhum dos modelos estatísticos apresentados, similar ao que encontramos na literatura onde mulheres se beneficiam de TAVI.¹⁰

As complicações não fatais ocorrem com maior frequência nas biopróteses 1G, devido ao seu perfil elevado, características dos dispositivos com maior dificuldade técnica de manuseio, e menor experiência dos operadores e centros.^{22,25,26} A primeira bioprótese liberada no Brasil foi a AE CoreValve (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA), usada em 56,6% dos pacientes com próteses 1G. Essas próteses apresentavam dificuldade de posicionamento na altura adequada do anel valvar, podendo levar a contato indesejado com o sistema de condução, desta forma, se associavam com maior necessidade de implante de marcapasso definitivo e novo BRE,^{6,25} justificando o maior índice de complicação nos portadores de ritmo sinusal ou fibrilação/flutter atrial do que no grupo com ritmo prévio de marcapasso. As próteses BE de 1G se relacionam com complicações pela via de acesso não femoral, porém, eram as únicas que podiam ser implantadas por acesso transapical, não havendo evidências robustas sobre a segurança e eficácia deste acesso, hoje só recomendado em situações excepcionais.^{27,28}

A maior frequência de complicações intra-hospitalares em mulheres com uso de próteses 2G foi um achado sem referência na literatura, mas pode ser justificado por alguns dados anatômicos característicos deste sexo. Por serem compatíveis com artérias femorais menos calibrosas, essas próteses passaram a atender um número maior de mulheres, especialmente as de menor porte, antes incompatíveis com implante transcateter. Devido a vasos de menor diâmetro há mais chance de CV e hemorrágicas, que já ocorrem com maior frequência no sexo feminino,²⁸⁻³⁰ não sendo diferente no RIBAC-NT. Outro dado anatômico é a pequena dimensão do complexo valvar aórtico, com menor diâmetro do anel valvar e coronárias baixas, aumentando o risco de oclusão coronária, complicação associada a próteses BE que ocorreu 4 vezes mais em mulheres no RIBAC-NT. No maior registro multicêntrico reportando obstrução coronária pós TAVI, mulheres apresentaram a maioria das ocorrências (> 80%).³¹ Ressalta-se finalmente que, como ocorre no RIBAC-NT, numerosos estudos clínicos sobre sexo demonstram que complicações do procedimento de TAVI são mais frequentes em mulheres, mas não se traduzem em mortalidade, havendo diversas explicações para este fato nos estudos clínicos⁸⁻¹⁰

6.7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nosso estudo foi realizado em um banco de dados eletrônico, construído voluntariamente, e analisado de forma retrospectiva. Por esse motivo, pode apresentar risco de viés inerente ao aporte múltiplo de dados, embora todas as variáveis fossem padronizadas e o preenchimento orientado por manual de instrução. O não preenchimento de dados foi outra limitação importante, embora não tenha prejudicado a análise. A característica de obrigatoriedade de preenchimento somente pelos profissionais iniciantes na técnica, sendo facultativo após adquirida a certificação de proficiência no método, contribuiu para um percentual grande de registros obtidos durante a curva de aprendizado. A anonimização dos dados impediu o conhecimento de diferenças regionais, entre centros de porte diferente e entre profissionais de graus diversos de experiência. Porém, este é um banco de dados único em nosso meio, sendo a fonte que permite avaliar a incorporação dessa tecnologia no Brasil, constituindo um registro de grande importância neste campo.

6.8 CONCLUSÃO

A análise do RIBAC-NT mostrou que a mortalidade e as complicações não fatais intra-hospitalares estão principalmente associadas a atos que ocorrem no procedimento e menos frequentemente as características clínicas e demográficas dos pacientes. A análise também mostrou diminuição gradativa destes desfechos com decorrer dos anos de incorporação da tecnologia. O sexo feminino foi relacionado com as complicações não fatais, porém sem associação a mortalidade. **(Figura Central)**

6.9 FIGURA CENTRAL

REGISTRO BRASILEIRO DE IMPLANTE DE BIOPRÓTESE AÓRTICA POR CATETER RIBAC-NT DE 2008 A 2022

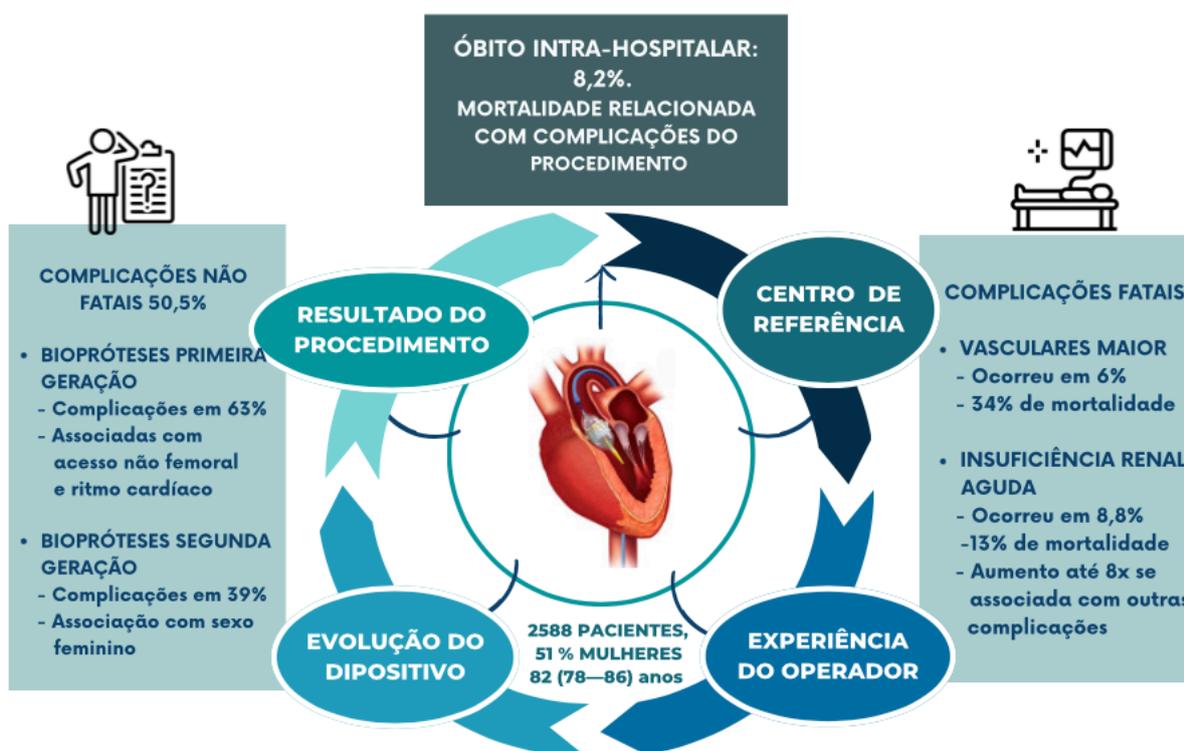


Figura Central: Resultado do estudo.

RIBAC-NT= Registro Brasileiro de Implante de Biopróteses Valvar Aórtico por Cateter e Novas Tecnologias.

6.10 REFERÊNCIAS

1. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Apr;21(5):1220-5.
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. Erratum in: *Lancet.* 2020 Nov 14;396(10262):1562.
3. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597-607.
4. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. CoreValve United States Clinical Investigators. 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 May 20;63(19):1972-81.
5. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011 Jun 9;364(23):2187-98.
6. Barili F, Brophy JM, Ronco D, Myers PO, Uva MS, Almeida RMS, et al. International Evidence Grading Research Initiative Targeting Transparency and Quality (INTEGRITTY). Risk of Bias in Randomized Clinical Trials Comparing Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2023 Jan 3;6(1):e2249321.
7. Krasopoulos G, Falconieri F, Benedetto U, Newton J, Sayeed R, Kharbanda R, et al. European real-world trans-catheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis of European national registries. *J Cardiothorac Surg.* 2016 Nov 29;11(1):159.
8. Saad M, Nairooz R, Pothineni NVK, Almomani A, Kovelamudi S, Sardar P, et al. Long-Term Outcomes With Transcatheter Aortic Valve Replacement in Women Compared With Men: Evidence From a Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Jan 8;11(1):24-35.
9. Stangl V, Baldenhofer G, Laule M, Baumann G, Stangl K. Influence of sex on outcome following transcatheter aortic valve implantation (TAVI): systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol* 2014;27(6):531–9.
10. O'Connor SA, Morice MC, Gilard M, Leon MB, Webb JG, Dvir D, et al. Revisiting Sex Equality With Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: A

- Collaborative, Patient-Level Meta-Analysis of 11,310 Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 21;66(3):221-228.
11. Kappetein AP, Head SJ, Généreux 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 Nov;42(5):S45-60.
 12. Zou H, Hastie T. Regularization and Variable Selection Via the Elastic Net. *J.R. Statistic Soc B*. 2005;67(Part 2):301-20.
 13. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. *Classification and Regression Trees*. Chapman and Hall/CRC, 1984.
 14. Hothorn T, Zeileis A. (2015). partykit: A Modular Toolkit for Recursive Partytioning in R. *Journal of Machine Learning Research*, 16, 3905-3909.
 15. R Core Team (2021). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
 16. Chambers JM, Cleveland WS, Kleiner B, Tukey PA. *Graphical methods for data analysis*. New Jersey: Wadsworth, 1983.
 17. Didier R, Le Breton H, Eltchaninoff H, Cayla G, Commeau P, Collet JP, et al., France-TAVI investigators. Evolution of TAVI patients and techniques over the past decade: The French TAVI registries. *Arch Cardiovasc Dis*. 2022 Apr;115(4):206-13. Erratum in: *Arch Cardiovasc Dis*. 2022 Jun-Jul;115(6-7):408-9.
 18. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 24;76(21):2492-516.
 19. Rong LQ, Gaudino M, Tam DY, Mao J, Zheng X, Hameed I, et al. Impact of Operator Characteristics on Outcomes in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2021 Mar;111(3):853-60.
 20. Bestehorn K, Eggebrecht H, Fleck E, Bestehorn M, Mehta RH, Kuck KH. Volume-outcome relationship with transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the compulsory German Quality Assurance Registry on Aortic Valve Replacement (AQUA). *EuroIntervention*. 2017 Oct 20;13(8):914-920.
 21. Sardar MR, Goldsweig AM, Abbott JD, Sharaf BL, Gordon PC, Ehsan A, et al. Vascular complications associated with transcatheter aortic valve replacement. *Vasc Med*. 2017 Jun;22(3):234-244.

22. Rahhab Z, Misier KR, El Faquir N, Kroon H, Ziviello F, Kardys I, et al. Vascular Complications after Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Structural Heart*. 2020; 4(1):62-71.
23. Scherner M, Wahlers T. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis*. 2015 Sep;7(9):1527-35.
24. Morcos M, Burgdorf C, Vukadinivikj A, Mahfoud F, Latus J, Persson PB, et al. Kidney injury as post-interventional complication of TAVI. *Clin Res Cardiol*. 2021 Mar;110(3):313-22.
25. Ruparelia N, Latib A, Kawamoto H, Buzzatti N, Giannini F, Figini F, et al. A Comparison Between First-Generation and Second-Generation Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Devices: A Propensity-Matched Single-Center Experience. *J Invasive Cardiol*. 2016 May;28(5):210-6.
26. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Feb 18.
27. Madigan M, Atoui R. Non-transfemoral access sites for transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Dis*. 2018 Jul;10(7):4505-4515.
28. Szerlip M, Gualano S, Holper E, Squiers JJ, White JM, Doshi D, et al. Sex-Specific Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3 Valve: Insights From the PARTNER II S3 High-Risk and Intermediate-Risk Cohorts. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Jan 8;11(1):13-20.
29. Al-Lamee R, Broyd C, Parker J, Davies JE, Mayet J, Sutaria N, et al. Influence of gender on clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation from the UK transcatheter aortic valve implantation registry and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. *Am J Cardiol*. 2014 Feb 1;113(3):522-8.
30. Tchetché D, Boiago M. Understanding Women Specificities: The Right Way to Improve Their Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022 Aug 22;15(16):1661-1663.
31. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S. Predictive Factors, Management, and Clinical Outcomes of Coronary Obstruction Following Transcatheter Aortic Valve Implantation *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 22;62(17):1552-62.

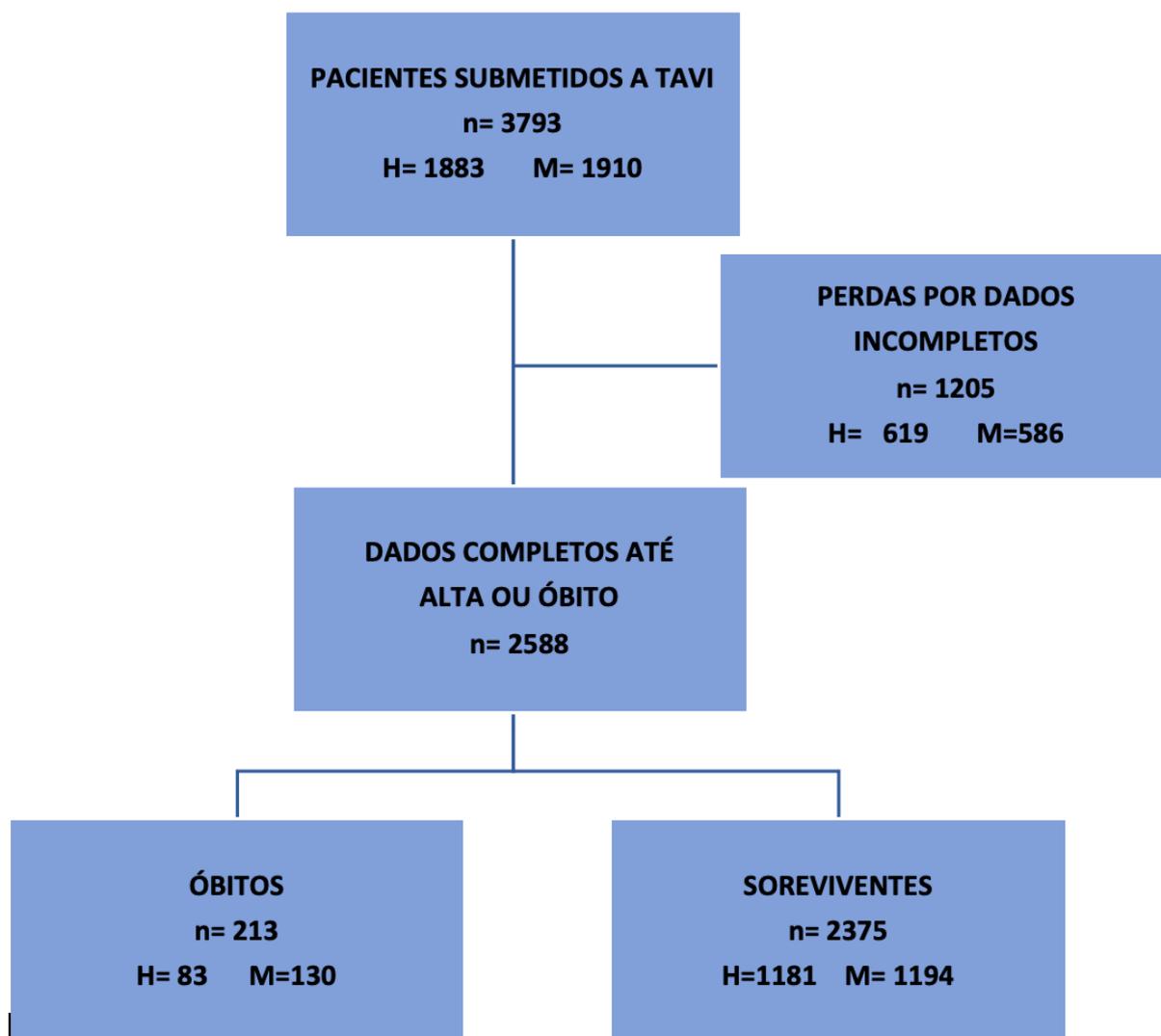
6.11 APÊNDICES

6.11.1 Apêndice 6A

Tabela: Classificação das Biopróteses.

GERAÇÃO		
	PRÓTESES	FABRICANTE
1ª geração	CoreValve	Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA
	Sapien XT	Edward Lifescience, Irvine, Califórnia, EUA
	Inovare	MR Biomédica, São José do Rio Preto, São Paulo, BR
	Lotus	Boston Scientific, Massachusetts, Massachusetts, EUA
2ª geração	Evolut R e Pro	Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA
	Sapien 3	Edward Lifescience, Irvine, Califórnia, EUA
	Acurate	Boston Scientific, Massachusetts, Massachusetts, EUA
	Pórtico	Abbott, Abbott Park, Illinois, EUA
	Myval	Meril Life, Mumbai, Maharashtra, Índia
MECANISMO DE LIBERAÇÃO		
	PRÓTESES	
Autoexpansível	CoreValve, Evolut R, Evolut Pro, Acurate, Pórtico	
Balão expansível	Sapien XT, Sapien 3, Inovare, Myval	
Expansível mecanicamente	Lotus	

6.11.2 APÊNDICE 6B



Fluxograma do estudo: Reflete as limitações do estudo representada pela perda de seguimento. H= Homens, M= mulheres.

6.11.3 APÊNDICE 6C

Tabela: Mortalidade e complicações, comparativo entre os anos do RIBAC-NT.
Dados originários do gráfico plot representado na Figura 4.

ANO		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Número de TAVI		9	42	74	87	140	214	220	185	209	169	271	360	324	275
Mortalidade	n	0	6	10	11	14	22	23	18	18	14	16	24	16	20
	%	0	14,3	13,5	12,6	10	10,3	10,5	9,7	8,6	8,3	5,9	6,7	4,9	7,3
Perfuração de VE	n	0	1	0	2	3	4	4	1	5	2	0	1	1	1
	%	0	2,4	0	2,3	2,1	1,8	1,8	0,5	2,4	1,9	0	0,3	0,3	0,4
Disfunção da bioprótese tipo 2	n	1	3	4	0	7	6	3	4	3	4	9	1	1	1
	%	11,1	7,1	5,4	0	5	2,8	1,4	2,2	1,4	2,4	3,3	0,3	0,3	0,4
Complicação vascular maior	n	2	8	6	8	12	12	17	12	19	9	8	16	14	13
	%	22,2	19	8,1	9,2	8,6	5,6	7,7	6,5	9	5,3	2,9	4,4	4,3	4,7
Insuficiência renal aguda	n	0	8	19	19	28	35	35	28	38	21	38	39	32	15
	%	0	19	25,7	21,8	20	16,4	15,9	15,1	18,2	12,4	14	10,8	9,8	5,4
Complicação hemorrágica maior	n	2	10	8	13	25	21	34	30	29	23	28	39	19	17
	%	22,2	23,8	10,8	14,9	17,9	9,8	15,4	16,2	13,9	13,6	10,3	10,8	5,9	6,2
Complicação acidente vascular cerebral	n	0	0	1	3	7	9	6	4	7	6	9	5	5	3
	%	0	0	1,3	3,4	5	4,2	2,7	2,2	3,4	3,5	3,3	1,4	1,5	1,1

Disfunção da bioprótese tipo 2= insuficiência, VE= ventrículo esquerdo

7 ARTIGO 2

SOBREVIDA DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TAVI: ANÁLISE DO REGISTRO BRASILEIRO (RIBAC-NT)

Autores: Maria Cristina Meira Ferreira (UFRJ), Maria Sanali Moura Paiva, Viviana Lemke, Emilia Matos do Nascimento (UERJ), Basílio de Bragança Pereira (UFRJ), Glaucia Maria Moraes Oliveira (UFRJ).

7.1 RESUMO

FUNDAMENTO: Diante dos esforços para incorporação do implante valvar aórtico transcaterter (TAVI) no Sistema Único de Saúde e, visando conduzir de forma segura a introdução desta tecnologia, é importante conhecer os fatores que possam impactar a sobrevida destes pacientes.

OBJETIVO: Conhecer os fatores relacionados com a sobrevida da população submetida a TAVI, incluída no Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Valvar Aórtica por Cateter e Novas Tecnologias (RIBAC-NT). Verificar possível relação com sexo.

MÉTODO: Análise do banco de dados RIBAC-NT de 2008 a 2022. Aplicado modelos logísticos e *machine learning* na criação de árvores de sobrevida para períodos de seguimento de 30 dias, 6 meses, 1 e 2 anos pós procedimento, estabelecendo os fatores que influenciam a sobrevida em cada período. Empregado o *software* R com nível de significância de 5%.

RESULTADO: Analisados 2588 pacientes, mediana de 82 anos, 51,2% mulheres. Mortalidade de 7,5% em 30 dias, 10,8% em 6 meses, 13% e 15,7% em 1 e 2 anos, respectivamente. As complicações do procedimento exerceram influência na curva da sobrevida ($p < 0,0001$) em todos os períodos; a complicação vascular maior (CVM) foi a mais relevante ($p < 0,0001$), seguidas de insuficiência renal aguda e distúrbios de condução ($p < 0,001$). A sobrevida aos 6 meses foi impactada mais significativamente pela obstrução coronariana ($p < 0,002$) e por acidente vascular cerebral ($p = 0,046$), e aos 2 anos por infarto agudo do miocárdio ($p < 0,049$). Valor de STS score $> 39,7$ reduziu a sobrevida a menos de 10% no primeiro ano ($p < 0,002$) se qualquer complicação do procedimento estivesse presente. Comorbidades como; doença vascular periférica, associada com menor sobrevida aos 6 meses e insuficiência renal crônica em 1 ano, influenciaram a sobrevida mesmo na ausência de complicações; doença pulmonar obstrutiva crônica somente se associada a complicações. Mortalidade ligada ao sexo apresentou diferença, favorável as mulheres, no seguimento de 2 anos, com uso das próteses de primeira geração ($p < 0,012$).

CONCLUSÃO: A mortalidade até o seguimento de 2 anos foi associada às complicações ocorridas no procedimento, em especial a CVM. As comorbidades tiveram uma influência menor na sobrevida. Um valor de STS score muito elevado pode sugerir um ponto de corte para indicação do procedimento. Mortalidade associada ao sexo só ocorreu com as próteses de primeira geração, não mais utilizadas na prática atual.

Palavras chaves: valvopatia aórtica (D000082862), estenose aórtica (D001024), implante de prótese valvar cardíaca (D019918), substituição da valva aórtica transcater (D065467), próteses valvulares cardíacas (D006350).

7.2 ABSTRACT

SURVIVAL OF PATIENTS UNDERGOING TAVI: ANALYSIS OF THE BRAZILIAN REGISTRY (RIBAC-NT)

Authors: Maria Cristina Meira Ferreira (UFRJ), Maria Sanali Moura Paiva, Viviana Lemke, Emilia Matos do Nascimento (UERJ), Basílio de Bragança Pereira (UFRJ), Glauca Maria Moraes Oliveira (UFRJ).

BACKGROUND: Given the efforts to incorporate the transcatheter aortic valve implant in the Brazilian Unified Public Health System and, to safely conduct the introduction of this technology, it is important to know the factors that can impact the survival of these patients.

AIM: To understand the factors related to the survival of the population submitted to TAVI, included into the Brazilian Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation and New Technologies (RIBAC-NT). Verify possible relationship with sex.

METHOD: Analysis of the RIBAC-NT database from 2008 to 2022. Logistical models and machine learning were applied to create survival trees for follow-up periods of 30 days, 6 months, 1 and 2 years after procedure, establishing the factors that influence survival in each period. The R software was employed with significance level of 5%.

RESULT: 2588 patients were analyzed, median 82 years old, 51.2% women. Mortality of 7.5%, 10.8%, 13%, and 15.7% at 30 days, 6 months, 1 and 2 years, respectively. The procedure-related complications influenced the survival curve ($p < 0.0001$) in all periods; the major vascular complication (CVM) was the most relevant ($p < 0.0001$), followed by acute kidney injury and conduction disturbances ($p < 0.001$). Survival at six months was more significantly impacted by coronary obstruction ($p < 0.002$) and stroke ($p = 0.046$), and at two years post-procedure by acute myocardial infarction ($p < 0.049$). STS score > 39.7 reduced survival to less than 10% in the first year ($p < 0.002$) if any complication was present. The comorbidities, peripheral vascular disease, associated with lower survival at six months, and chronic kidney injury at one year, influence survival even without complications; chronic

obstructive pulmonary disease only if complications occur. Sex-related mortality favorable to women, at 2 years follow-up, occurred when first-generation prostheses were used.

CONCLUSION: Mortality up to 2 years of follow-up was associated with procedure-related complications, especially CVM. The comorbidities had less influence on the survival . A very high STS score may suggest a possible cutoff point for procedure indication. Sex-linked mortality only occurred with first-generation prostheses, no longer used in current practice.

Keywords: aortic valve disease (D000082862), aortic stenosis (D001024), cardiac valve prosthesis implantation (D019918), transcatheter aortic valve replacement (D065467), cardiac valve prostheses (D006350).

7.3 INTRODUÇÃO

O implante valvar aórtico transcater (TAVI), realizado pela primeira vez em 2002 por Alain Cribier,¹ objetivou atender pacientes portadores de estenose aórtica degenerativa grave considerados inoperáveis.^{2,3} Baseado em resultados de estudos clínicos, houve um crescente aumento das indicações de TAVI na última década, sendo esse procedimento atualmente executado em pacientes de médio e baixo risco cirúrgico. A mortalidade de curto e médio prazo foi estudada nestes grupos, mostrando igualdade ou superioridade à cirurgia de troca valvar aórtica (SAVR).⁴⁻⁶ Particularmente no sexo feminino, que apresenta resultados de SAVR inferiores ao sexo masculino, a TAVI se mostrou uma alternativa valiosa.⁷

Diversos países que desenvolveram seus registros clínicos sobre TAVI, com objetivo de acompanhar a incorporação dessa tecnologia em mundo real, mostraram resultados sucessivamente mais promissores a cada ano, apesar do aumento da complexidade das indicações.^{8,9} Estudos iniciais surgiram com a perspectiva de que TAVI teria desfechos diferenciados entre os sexos e poderia trazer mais benefícios para as mulheres,¹⁰ porém esses dados não foram confirmados posteriormente.¹¹ O registro WINTAVI desenhado para avaliar o desempenho da TAVI em mulheres, e identificar se características específicas relacionados ao sexo teriam influência na morbimortalidade a curto e médio prazo, não observou nenhum fator sexo específico que pudessem ser associado as diferenças de desfechos.¹²

Nos últimos anos, no Brasil, foram desenvolvidos esforços para a incorporação da TAVI no Sistema Único de Saúde, o que ampliará significativamente sua aplicabilidade, sendo importante o conhecimento dos resultados da implantação desta tecnologia em nosso meio. Com a finalidade de alcançar este objetivo, a Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, desenvolveu e coordena o Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter e Novas Tecnologias (RIBAC-NT) que inclui pacientes submetidos a TAVI desde 2008. O objetivo do estudo é avaliar os fatores associados com a sobrevida dos pacientes incluídos no RIBAC-NT, em 4 períodos distintos: 30 dias, 6 meses, 1 e 2 anos após procedimento, e a possível diferença desta entre os sexos.

7.4 MATERIAL E MÉTODO

Estudo observacional, retrospectivo, de análise do banco de dados RIBAC-NT, de preenchimento voluntário, com 266 centros participantes em 20 estados da federação. O período de análise foi de janeiro de 2008 a janeiro de 2022. O RIBAC-NT foi desenhado para avaliar as características de base dos pacientes submetidos a TAVI, os dados do procedimento e de seguimentos de 30 dias, 6 meses, 1 e 2 anos. As complicações do procedimento foram registradas no RIBAC-NT conforme padronização estabelecida no documento *Valve Academic Research Consortium 2012 (VARC 2)*.¹³ Com a finalidade da análise deste estudo, as complicações hemorrágicas classificadas no VARC 2 como de risco de vida foram agrupadas junto com as classificadas em complicações hemorrágicas maiores. Uma reprodução das definições principais do documento VARC 2 constam desta dissertação (**Anexo 2**).

As biopróteses valvares aórticas utilizadas no RIBAC-NT foram classificadas conforme a geração de fabricação e mecanismo de liberação. (**Apêndice 7A**)

A pesquisa foi aprovada em 21/9/2022 pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Federal dos Servidores do Estado, com CAAE 60808622.4.0000.5252.

7.4.1 Análise estatística

As características da população foram descritas com as variáveis qualitativas dicotômicas representadas em percentual de ocorrência e as variáveis contínuas em mediana e intervalo interquartil (IQ). Os resultados destas variáveis foram demonstrados pelo total da população e por cada um dos períodos em análise.

Considerando a complexidade dos dados e o objetivo de alcançar resultados mais robustos, foi aplicado técnicas de *machine learning* com os modelos não paramétricos baseados em árvores de sobrevivência com finalidade de identificar e quantificar os diferentes fatores associados com a diminuição da sobrevivência dos pacientes.¹⁴ Desta forma, definindo entre dados demográficos, clínicos, dados técnicos do procedimento e as complicações registradas no banco de dados, a contribuição de cada variável, por um determinado período de tempo, até a ocorrência do evento óbito. No caso de perda de seguimento, os pacientes foram censurados.

Com este objetivo uma estrutura hierárquica baseada em algoritmos foi formada, buscando associações e interdependência das variáveis entre os nós e a relação destas variáveis com a alteração na sobrevida. A associação das variáveis com a sobrevida foi analisada com a construção das árvores de sobrevida. Um modelo de estrutura hierárquica foi construído para cada um dos períodos em análise. O pacote Partykit do software R foi empregado para análise.^{15,16} O nível de significância estatística utilizado foi de 5%.

7.5. RESULTADOS

Um total de 3793 procedimentos de TAVI foram registrados no RIBAN-NT. Ficha de dados completos para análise foi obtida em 2588 pacientes, sendo 1205 excluídos por falta de alguma informação que impediu a realização da análise por *machine learning*. Destes, 619 eram homens e 586 mulheres, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os sexos ($p= 0,067$).

A mortalidade foi de 7,5% em 30 dias, 10,8% em 6 meses, 13% e 15,7% em 1 e 2 anos respectivamente. O percentual de óbitos foi maior nas mulheres nos 4 períodos do estudo (**Tabela 1**). A mediana de idade dos não sobreviventes foi de 84 anos vs. 82 anos nos sobreviventes, para qualquer dos períodos em estudo. A mediana do *Society of Thoracic Surgeons (STS)* score dos pacientes que evoluíram a óbito foi de 7,6 para óbito em 30 dias e 7,8 para óbito de 6 meses a 2 anos. Esse valor foi maior do que o da população total do estudo, mediana STS= 5,5, como também da população de sobreviventes, mediana de STS= 5,2 a 5,3 nos 4 períodos em análise. A mediana da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (VE) não mostrou diferença entre os grupos de sobreviventes e não sobreviventes, assim como o nível de creatinina sérica. (**Apêndice 7B**)

Pacientes portadores de ritmo de flutter ou fibrilação atrial (FA) apresentaram mortalidade maior que os portadores de ritmo sinusal ou ritmo prévio de marcapasso definitivo (MPD). Os portadores de ritmo sinusal apresentaram mortalidade maior que os portadores de MPD a curto prazo (1 e 6 meses), porém, esta relação se inverte a médio prazo (1 a 2 anos). Os pacientes que receberam próteses de primeira geração morreram mais que os que receberam de segunda geração, sendo essa diferença mais acentuada em 1 e 2 anos após o procedimento. Dentre as comorbidades, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a hipertensão arterial pulmonar (HAP) e a doença vascular

periférica (DVP) foram as que percentualmente estiveram mais presentes nos não sobreviventes. (Tabela 1)

Tabela 1: Características da população total do estudo e dos que evoluíram a óbito em 30 dias, 6 meses, 1 e 2 anos.

	Total	Óbito			
		30 dias	6 meses	1 ano	2 anos
Nº de pacientes, n (%)	2588 (100%)	194 (7,5%)	279 (10,8%)	337 (13%)	406 (15,7%)
Dados demográficos					
Sexo feminino, n(%)	1324 (51,2%)	122 (9,2%)	159 (12%)	182 (13,7%)	213 (16,1%)
Sexo masculino, n(%)	1264 (48,8%)	72 (5,7%)	120 (9,5%)	155 (12,3%)	193 (15,3%)
Idade, mediana (IQ)	82 (78 – 86)	84 (79 – 87,8)	84 (79 – 88)	84 (79 – 88)	84 (79 – 87,8)
Dados clínico-laboratoriais					
Classe funcional III e IV, n(%)	1924 (74,3%)	154 (8%)	221 (11,5%)	269 (14%)	329 (17,1%)
Creatinina, mediana (IQ)	1,1 (0,9 – 1,4)	1,1 (0,9 – 1,6)	1,1 (0,9 – 1,6)	1,2 (0,9 – 1,6)	1,2 (0,9 – 1,5)
STS score, mediana (IQ)	5,5 (3,4 – 10,2)	7,6 (4,4 – 13,1)	7,8 (4,5 – 15)	7,8 (4,4 – 15,1)	7,8 (4,4 – 15,2)
Ritmo sinusal, n(%)	2043 (78,9%)	146 (7,1%)	205 (10%)	246 (12%)	294 (14,4%)
Ritmo de marcapasso, n(%)	214 (8,3%)	12 (5,6%)	21 (9,8%)	28 (13,1%)	37 (17,3%)
Ritmo de FA ou flutter, n(%)	331 (12,8%)	36 (10,9%)	53 (16%)	63 (19%)	75 (22,7%)
FE ao Eco, mediana (IQ)	63 (53–69)	64 (55-68)	63(50-68)	63 (50-68)	63 (53-68)
Dados técnicos do procedimento (geração das bioprótese implantadas)					
Primeira geração, n(%)	1225 (47,3%)	106 (8,7%)	167 (13,6%)	212 (17,3%)	271 (22,1%)
Segunda geração, n(%)	1363 (52,7%)	88 (6,5%)	112 (8,2%)	125 (9,2%)	135 (9,9%)
Comorbidades					
DPOC, n(%)	474 (18,3%)	47 (9,9%)	78 (16,5%)	86 (18,1%)	106 (22,4%)
DVP, n(%)	493 (19%)	42 (8,5%)	67 (13,6%)	79 (16%)	94 (19,1%)
DAC, n (%)	1399 (54%)	105 (7,5%)	159 (11,4%)	191 (13,7%)	227 (16,2%)
IAM prévio, n (%)	363 (14%)	28 (7,7%)	41 (11,3%)	51 (14%)	62 (17,1%)
AVC prévio, n (%)	207 (7,9%)	16 (7,7%)	26 (12,6%)	33 (15,9%)	42 (20,3%)
DC e cerebrovascular, n (%)	421 (16,2%)	35 (8,3%)	48 (11,4%)	67 (15,9%)	80 (19%)
Aneurisma de Aorta, n (%)	108 (4%)	8 (7,4%)	13 (12%)	15 (13,9%)	20 (18,5%)
Diabetes Mellitus, n (%)	869 (33,6%)	58 (6,7%)	92 (10,6%)	117 (13,5%)	135 (15,5%)
Dislipidemia, n (%)	1495 (57,8%)	111 (7,4%)	158 (10,6%)	189 (12,6%)	231 (15,5%)
HAS, n (%)	2148 (82,9%)	167 (7,8%)	243 (11,3%)	285 (13,3%)	343 (16%)
HAP, n (%)	607 (23,5%)	52 (8,6%)	84 (13,8%)	98 (16%)	122 (20,1%)
IRC, n (%)	1917 (74%)	157 (8,2%)	224 (11,7%)	272 (14,2%)	330 (17,2%)

AVC= acidente vascular cerebral, DAC= doença aterosclerótica coronariana, DC= doença carotídea, DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica, DVP= doença vascular periférica, Eco= ecocardiograma, FA= fibrilação atrial, FE= fração de ejeção, HAP= hipertensão arterial pulmonar, HAS= hipertensão arterial sistêmica, IAM= infarto agudo do miocárdio, IQ= interquartil, IRC= insuficiência renal crônica, STS= *Society of Thoracic Surgeons*.

Dentre as complicações do procedimento, os distúrbios de condução foram os mais frequentes, porém, não mostraram ser de ocorrência elevada nos não sobreviventes, quando comparados às demais complicações. A insuficiência renal aguda (IRA) teve ocorrência percentualmente elevada na população total do estudo e nos não sobreviventes. Cinco complicações, apesar do percentual baixo de ocorrência ($\leq 6\%$); infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), complicação vascular maior (CVM), obstrução coronária e perfuração de VE, apresentaram as maiores taxas de ocorrência entre os pacientes não sobreviventes nos períodos de 1 e 2 anos após procedimento.

(Tabela 2)

Tabela 2: Complicações do procedimento na população do estudo e dos pacientes que evoluíram a óbito em cada período estudado (30 dias, 6 meses, 1 e 2 anos).

	Total	Óbito			
		30 dias	6 meses	1 ano	2 anos
Número de pacientes, n (%)	2588 (100%)	194 (7,5%)	279 (10,8%)	337 (13%)	406 (15,7%)
Complicações do Procedimento					
Total de Complicações, n(%)	1308 (50,5%)	193 (14,8%)	253 (19,3%)	291 (22,2%)	337 (25,8%)
BRE, n(%)	387 (15%)	18 (4,7%)	37 (9,6%)	49 (12,7%)	65 (16,8%)
Necessidade de MPD, n(%)	307 (11,9%)	13 (4,2%)	23 (7,5%)	28 (9,1%)	40 (13%)
IAM, n(%)	26 (1%)	11 (42,3%)	13 (50%)	15 (57,7%)	15 (57,7%)
AVC, n(%)	65 (2,5%)	17 (26,2%)	27 (41,5%)	29 (44,6%)	29 (44,6%)
IRA, n(%)	355 (13,7%)	73 (20,6%)	99 (27,9%)	114 (32,1%)	127 (35,8%)
Vascular maior, n(%)	156 (6%)	58 (37,2%)	63 (40,4%)	69 (44,2%)	71 (45,5%)
Vascular menor, n(%)	114 (4,4%)	5 (4,4%)	10 (8,8%)	11 (9,6%)	13 (11,4%)
Obstrução Coronária, n(%)	7 (0,3%)	5 (71,4%)	6 (85,7%)	6 (85,7%)	6 (85,7%)
Perfuração de VE, n(%)	25 (1%)	15 (60%)	17 (68%)	20 (80%)	20 (80%)

AVC= acidente vascular cerebral, BRE= bloqueio de ramo esquerdo, IRA= insuficiência renal aguda, VE= ventrículo esquerdo.

A árvore de sobrevida de 30 dias mostrou associação das complicações do procedimento com a sobrevida, sendo a CVM (nó 1) a que assume maior importância isoladamente (156 pacientes = 6%, com mortalidade de 37,2%). Pacientes que não apresentaram CVM ou outra complicação do procedimento apresentaram a curva de sobrevida em 30 dias com menos eventos (nós 2 e 3). A ocorrência de obstrução coronariana (nó 6) determinou a menor sobrevida dos pacientes nos primeiros 30 dias após o procedimento (7 pacientes = 0,3%, com mortalidade de 71,4%). A complicação bloqueio de ramo esquerdo (BRE) é relevante pelo volume de ocorrência, 15% da amostra, porém,

sem impacto significativo na sobrevida (nós 4 e 13) se ocorre de forma isolada, quando associado a IRA resulta em menor sobrevida (nós 12 e 14). O implante MPD (nó 5) e as complicações vasculares menores (nó 7), respectivamente representados nas curvas de sobrevida dos nós 11 e 9, foram associados com poucos eventos. A influência na curva de sobrevida de todas as demais possíveis complicações, descritas no VARC 2, que não foram selecionadas de forma isolada pela árvore anteriormente, estão representadas no nó 8. (tabela 2 e figura 1)

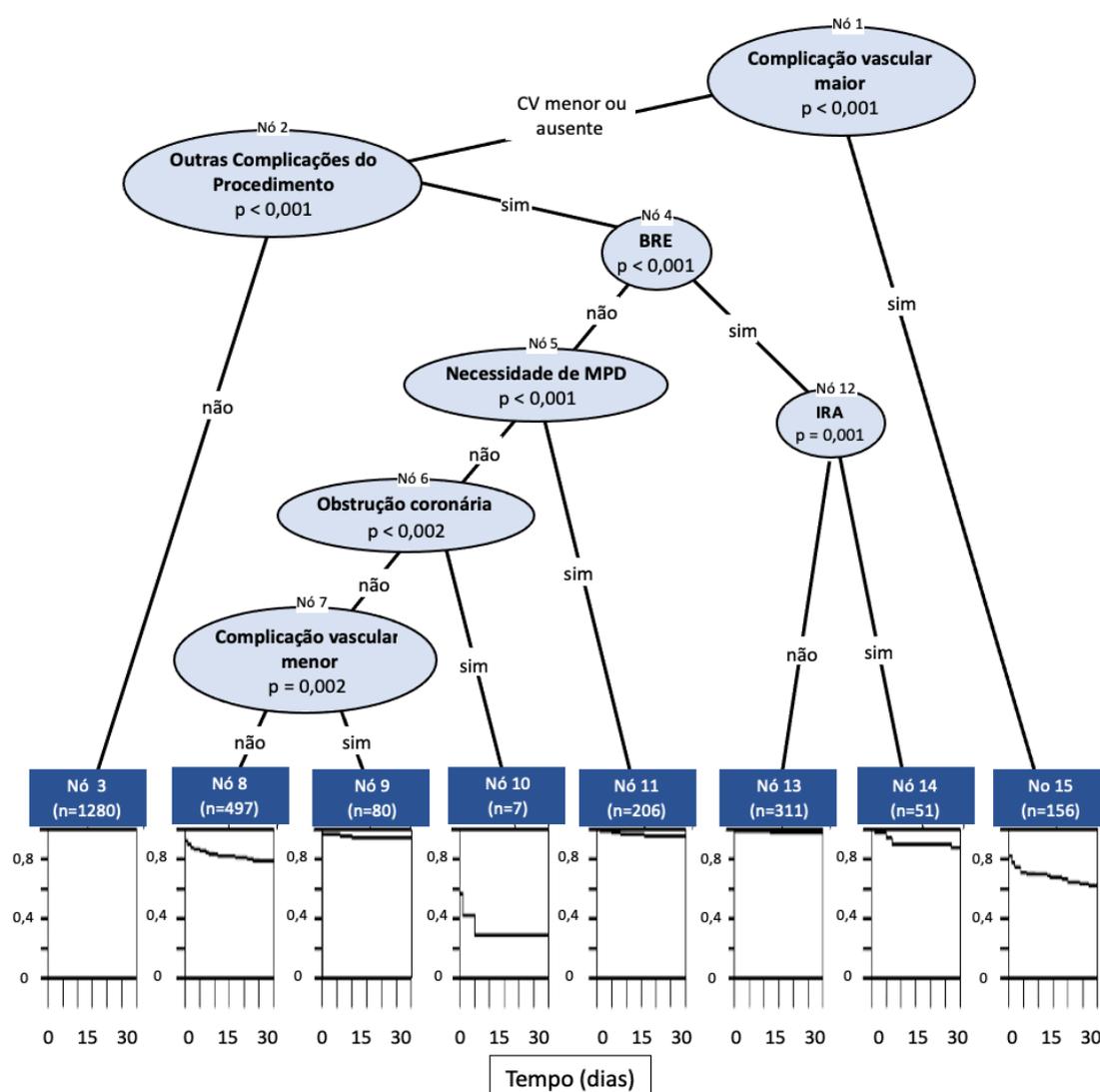


Figura 1: Árvore de sobrevida de 30 dias dos pacientes do RIBAC-NT. Os nós 1,2,4,5,6,7 e 12 representam as variáveis associadas à mortalidade neste período. Os nós 3,8,9,10,11,13,14 e 15 as curvas de sobrevida relacionadas às variáveis interligadas a eles. BRE= bloqueio de ramo esquerdo, MPD= marcapasso definitivo e IRA= insuficiência renal aguda.

A árvore de sobrevida de 6 meses também demonstra associação com as complicações do procedimento, mas já inclui algumas comorbidades neste período da análise. Pacientes sem complicações do procedimento e com *STS* score ≤ 17 apresentam a melhor curva de sobrevida (nós 1, 2 e 3), seguida dos que apresentam *STS* score ≥ 17 (nó 5) sem outras comorbidades ou complicações associadas. No entanto, a associação de doença vascular periférica nos pacientes com *STS* score ≥ 17 modificou a curva com maior ocorrência de eventos (nós 4 e 6). A obstrução coronária isoladamente, foi a variável que determinou a menor sobrevida (nó 7), havendo aumento da mortalidade dos pacientes entre os períodos de 30 dias (71,4%) e de 6 meses do procedimento (85,7%). A ocorrência de CVM (nó 7) apresentou impacto diferenciado na sobrevida conforme a associação com outras variáveis. Dentre os pacientes com CVM, os que tinham nível prévio de creatinina $\leq 2,4$ mg/dl, sem outra complicação ou comorbidade, tiveram a melhor curva de sobrevida deste grupo (nós 7 e 24), seguida dos que apresentavam DPOC associado (nós 7, 22 e 25). Na associação de CVM e IRA (nós 7 e 21), mesmo com níveis prévios de creatinina $\leq 2,4$ mg/dl, houve a menor sobrevida do grupo (nós 7, 21 e 26), sendo inferior inclusive a dos pacientes com CVM e creatinina $>2,4$ mg/dl que não apresentaram IRA (nó 7, 20 e 27). Pacientes com *STS* score $>39,7$ (nó 10 e 18) e os com obstrução coronariana (nó 9 e 17), apresentaram as piores curvas de sobrevida deste período de análise. Destaca-se também a diminuição na sobrevida da ocorrência de AVC em pacientes com *STS* score $\leq 39,7$ (nós 10, 13 e 15). O nó 14 refere-se à influência na curva de sobrevida, de todas as demais complicações, descritas no VARC 2, que não foram selecionadas de forma isolada anteriormente pela árvore. **(Figura 2)**

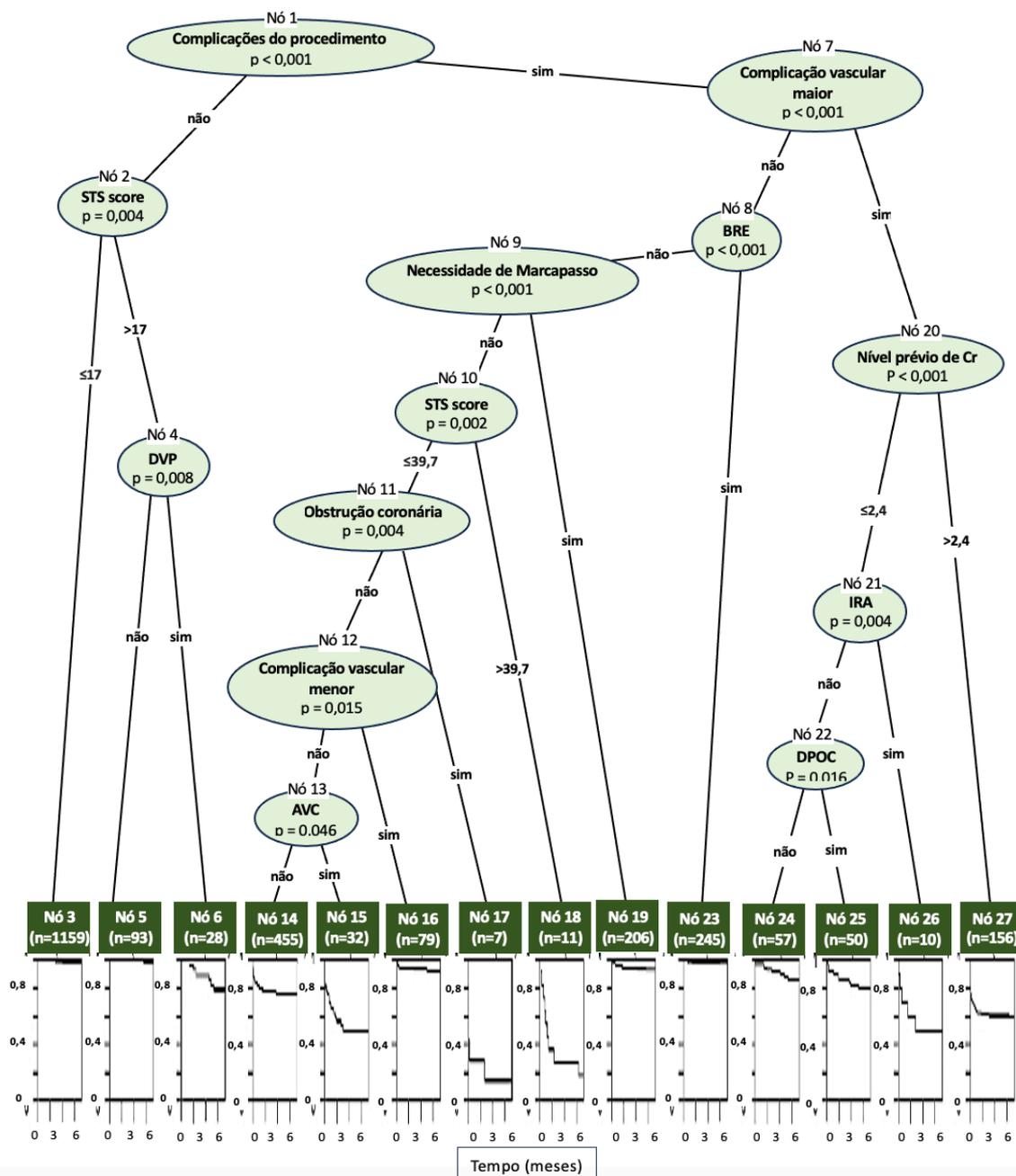


Figura 2: Árvore de sobrevivência de 6 meses dos pacientes do RIBAC-NT.

Os nós 1,2,4,7,8,9,10,11,12,13,20,21,2,22 representam as variáveis associadas à mortalidade neste período. Os nós 3,5,6,14,15,16,17,18,19,23,24,25,26 e 27 as curvas de sobrevivência relacionadas às variáveis interligadas a eles. AVC= acidente vascular cerebral, BRE= bloqueio de ramo esquerdo, DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica, DVP= doença vascular periférica, IRA= insuficiência renal aguda e STS= *Society of Thoracic Surgeons*. Valor de creatinina expresso em mg/dl.

A figura 3 representa a árvore de sobrevivência de 1 ano. O nó 4 concentra a maioria dos pacientes e têm a melhor sobrevivência, correspondendo a ausência de complicações em pacientes com STS score $\leq 18,7$ e nível de creatinina prévio $\leq 4,3$ (nós 1, 2, 3 e 4). As CVM

(nó 7), mesmo ocorrendo isoladamente, acarretaram diminuição na sobrevida até 1 ano após procedimento (nó 26). Quando CVM ocorreu associada com perfuração de VE houve piora na curva de sobrevida (nós 7, 25 e 27), que permaneceu decrescente entre 6 meses (32%) e 1 ano (20%) pós procedimento. A menor sobrevida deste período (nó 15), ocorreu nos pacientes com STS score >39,7 (nó 11), similar ao observado na análise de 6 meses. Presença de AVC comprometeu a curva de sobrevida em mais de 50%, similar ao ocorrido na análise de 6 meses (nós 12 e 14). Necessidade de MPD (nós 8 e 23) e BRE (nó 9 e 19) pouco impactaram a curva se ocorridos isoladamente, porém, o estado da função renal, seja pré ou pós procedimento (nó 17, 18 e 22) ocasionou piora da curva de sobrevida destes pacientes (nó 20, 21 e 24). A curva do nó 13 demonstra o impacto de todas as demais complicações descritas no VARC 2, não selecionada anteriormente pela árvore de sobrevida. **(Figura 3)**

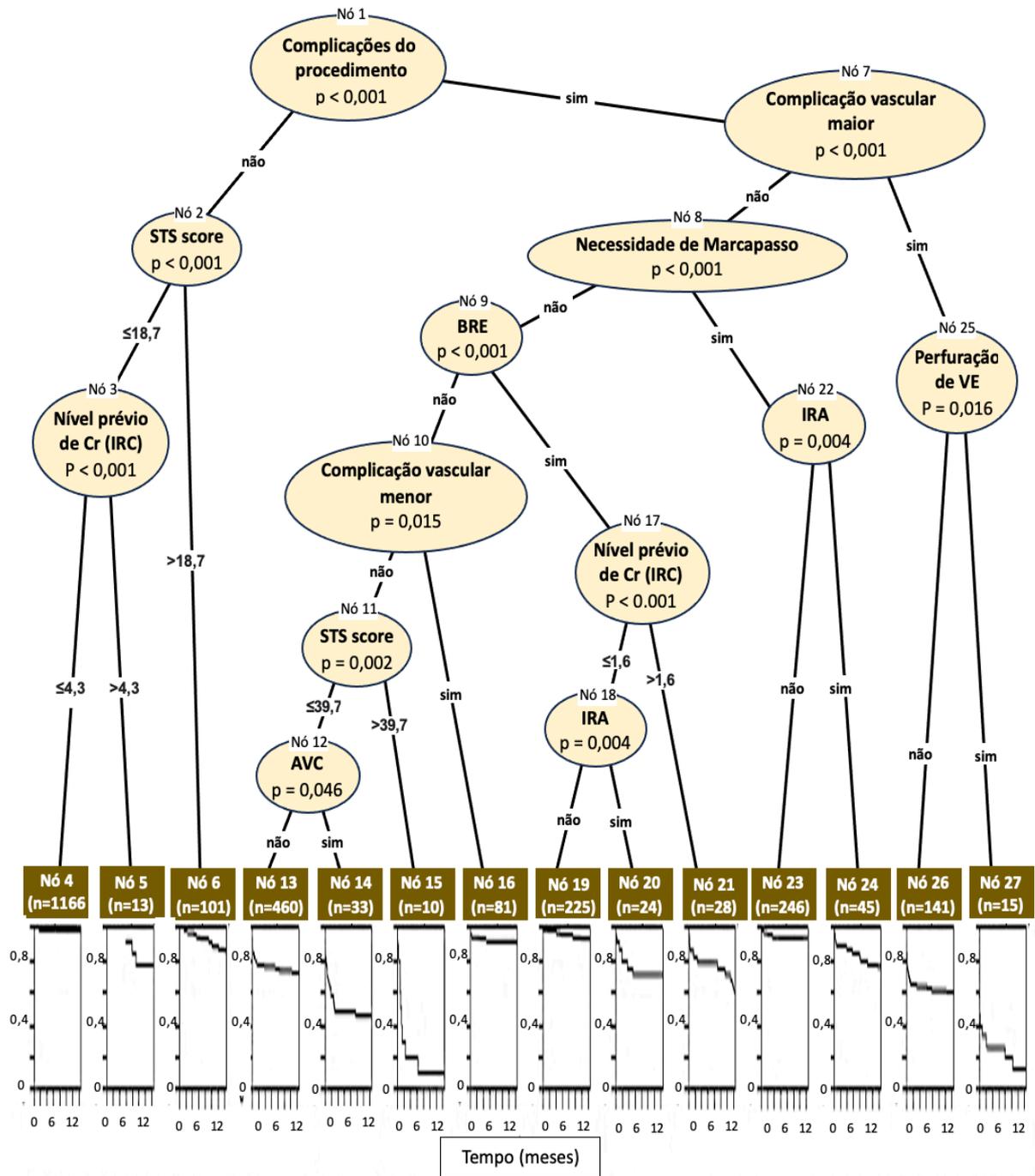


Figura 3: Árvore de sobrevivência de 1 ano dos pacientes do RIBAC-NT.

Os nós 1,2,3,7,8,9,10,11,12,17,18,22 e 25 representam as variáveis associadas à mortalidade neste período. Os nós 4,5,6,13,14,15,16,19,20,21,23,24,26 e 27 as curvas de sobrevivência relacionadas às variáveis interligadas a eles. AVC= acidente vascular cerebral, BRE= bloqueio de ramo esquerdo, Cr= creatinina, IRA= insuficiência renal aguda, IRC= insuficiência renal crônica, STS= Society of Thoracic Surgeons e VE= ventrículo esquerdo. Valor de creatinina expresso em mg/dl.

A figura 4 representa a árvore de sobrevida no seguimento de 2 anos após o procedimento. Pacientes que não apresentaram complicações do procedimento (nó 1), estão representados do lado esquerdo da árvore. Os que tinham STS score ≤ 25 e usaram próteses de primeira geração, tiveram curva de sobrevida diferentes conforme o sexo (nós 1, 2, 3 e 4), com menos eventos no sexo feminino (nó 6). Os que receberam próteses de segunda geração apresentaram sobrevida dependente da função renal prévia e do ritmo cardíaco (nós 1, 2, 3, 7 e 8). A maior sobrevida ocorreu nos que apresentavam creatinina $\leq 2,64$ mg/dl com ritmo sinusal ou de MPD (nó 9), seguido dos com ritmo de FA ou flutter (nó 10). Neste grupo de prótese de segunda geração, o nível de creatinina $\geq 2,64$ mg/dl representou a pior curva, independente do ritmo cardíaco (nó 11). Os pacientes sem complicações decorrentes do procedimento, mas com STS score > 25 , tiveram sobrevida de 80% (nós 1, 2 e 12).

No lado direito da árvore estão os pacientes que apresentaram alguma complicação do procedimento. Na ocorrência CVM observa-se 60% de sobrevida em 2 anos (nós 1, 13 e 26), se CVM ocorresse associada com perfuração de VE, os pacientes apresentaram diminuição relevante da sobrevida (nós 1, 13, 25 e 27). Pacientes sem CVM e com STS score $\leq 9,8$, associados com necessidade de marcapasso (nós 1, 14, 15 e 23), BRE (nós 1, 14, 16 e 22) e complicação vascular menor (nó 1, 14, 17 e 21) tiveram maior sobrevida. Porém, a ocorrência de IAM neste grupo de STS score $\leq 9,8$, comprometeu a sobrevida em mais de 50% (nós 1, 14, 18 e 20). A curva de sobrevida do nó 19 representa todas as demais complicações descritas no VARC 2, ocorridas nos pacientes com STS score $\leq 9,8$, não selecionada anteriormente pela árvore de sobrevida. Este valor de STS score representou um corte, com valores superiores levando a diminuição da sobrevida mesmo na ausência das complicações descritas na árvore (nós 1, 14 e 24) (figura 4)

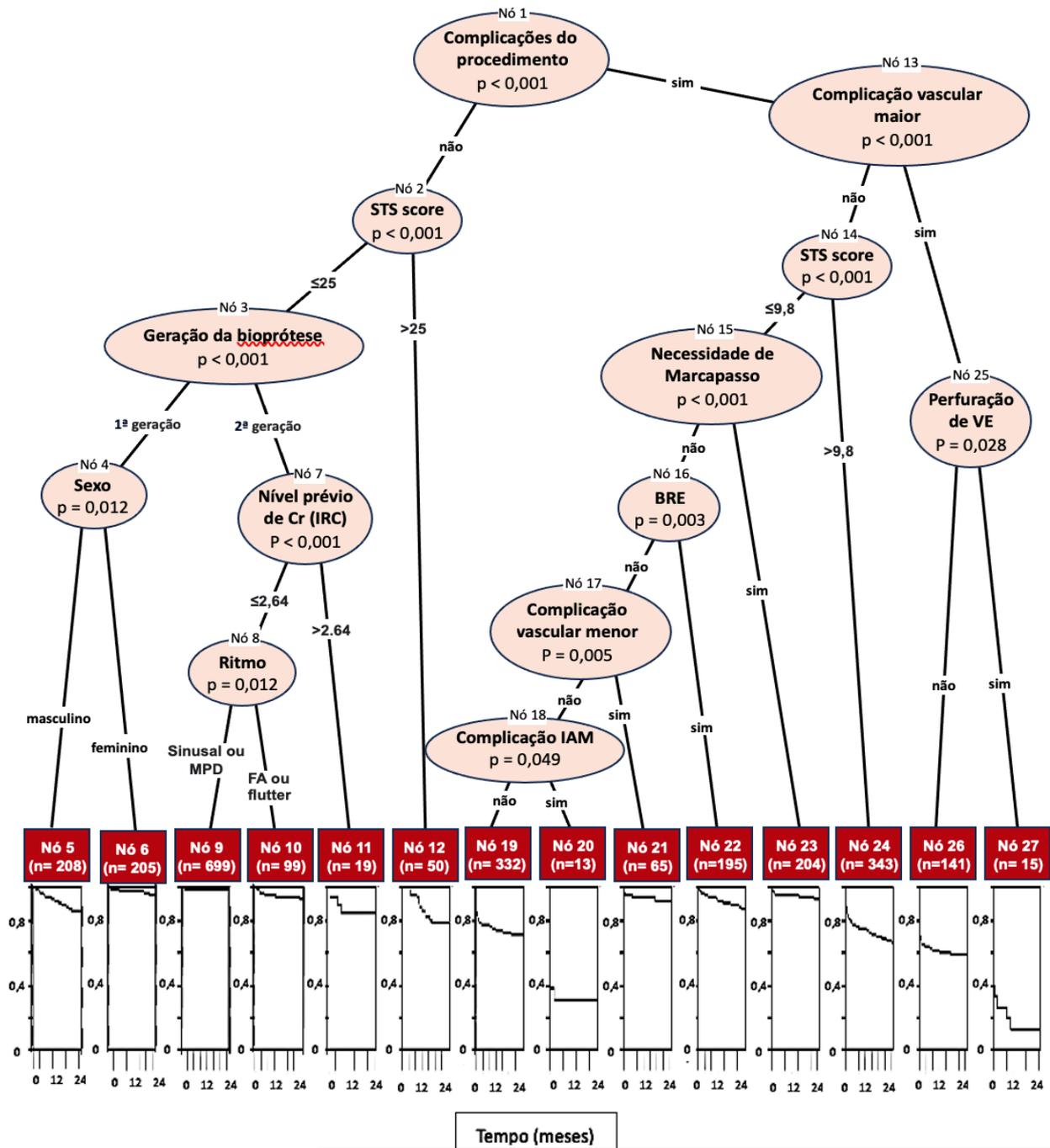


Figura 4: Árvore de sobrevivência de 2 anos dos pacientes do RIBAC-NT.

Os nós 1,2,3,4, 7,8,9,10,11,12,17,18,22 e 25 representam as variáveis associadas à mortalidade neste período. Os nós 4,5,6,13,14,15,16,19,20,21,23,24,26 e 27 as curvas de sobrevivência relacionadas às variáveis interligadas a eles. BRE= bloqueio de ramo esquerdo, Cr= creatinina, IAM= infarto agudo do miocárdio, IRC= insuficiência renal crônica, STS= Society of Thoracic Surgeons e VE= ventrículo esquerdo.

7.6. DISCUSSÃO

Em nossa análise, o principal impacto nas curvas de sobrevida foram as complicações do procedimento, que dividiram as árvores em dois grupos distintos, com e sem complicações. O impacto se deu em todos os períodos de análise, no seguimento de 30 dias a influência na sobrevida foi totalmente atribuída às complicações do procedimento e a partir de 6 meses houve também influência crescente de outras variáveis. O RIBAC-NT, se comparado aos registros americano (3,3%) e francês (3,9%), apresenta maior mortalidade em 30 dias. No seguimento de 1 ano a mortalidade é similar, 12,2% no americano e 13,85% no francês. Porém, não é possível uma análise comparativa adequada decorrente de diferenças de perdas de seguimentos nos registros.^{8,9}

A CVM foi associada com menor sobrevida desde 30 dias até 2 anos após o procedimento. Na literatura encontramos uma incidência de 3% a 30%, dependendo da classificação utilizada para definição e do período da avaliação, havendo uma decrescente incidência com o avanço da técnica, experiência do operador e melhora do dispositivo, sendo referida no estudo Partner 3 como ocorrência em 2,2%.¹⁷ Metanálise realizada por Rahhab com 14308 pacientes mostrou uma média de 7,7% de ocorrência de CVM.¹⁸ O impacto no desfecho mortalidade é referido desde os primeiros estudos clínicos,^{2,19} como aumento de mortalidade em até 4 vezes.²⁰

Nesse estudo, o estado da função renal pré e pós procedimento são importantes fatores determinantes do decréscimo da sobrevida. Pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) estão mais predispostos a ocorrência de IRA no pós-procedimento, ambas impactando nos resultados pós TAVI.²¹ O grau de IRC reflete-se na severidade do processo inflamatório pós cirúrgico destes pacientes.²² O estudo de Souza demonstrou que níveis de proteína C reativa elevados e IRA são preditores de mortalidade pós TAVI.²³ A ocorrência de IRA impacta a sobrevida em nosso estudo até 1 ano e a IRC até 2 anos após procedimento.

Distúrbios da condução são considerados frequente pós TAVI, sendo o bloqueio de ramo esquerdo (BRE) o de maior ocorrência.²⁴ A contribuição do BRE para mortalidade ainda é controversa. Estudo de Houthuizen com 679 pacientes, considerou novo BRE como

preditor independente de mortalidade.²⁵ enquanto o estudo Mangieri,²⁴ mais recente, defende o fato de que o efeito do aparecimento de BRE pós TAVI é prejudicial a recuperação da função ventricular esquerda reduzindo os benefícios do procedimento, porém não havendo evidências de impacto na mortalidade. Nosso estudo mostrou que o BRE, se associado com IRC, IRA ou STS score de alto risco, ocasionam piora da sobrevida dos pacientes que receberam TAVI. A indicação clínica para implante de MPD pós TAVI não é padronizada, e os relatos de implante variam de 5% a 37% de acordo com a equipe médica e tipo de prótese utilizada.^{26,27} Embora inicialmente se acreditasse que o implante de MPD poderia prevenir morte súbita pós TAVI, atualmente há consenso de que o implante de MPD impacta a sobrevida dos pacientes pós TAVI. O registro americano, com uma análise de 9785 pacientes entre 2011 a 2014 demonstrou que o implante está associado com aumento de mortalidade (24.1% vs. 19.6%; hazard ratio:1.31; 95% CI).²⁸ O presente estudo mostrou que, embora não impactem significativamente a sobrevida, acarretam um decréscimo na curva entre 6 meses e 2 anos após procedimento. Outro achado foi a pior sobrevida aos 2 anos nos pacientes com ritmo de Fibrilação ou flutter atrial prévios. O estudo WIN TAVI classificou a FA como preditor de mortalidade.¹²

Embora de baixas frequências; obstrução coronariana, perfuração de VE, AVC e IAM têm impacto significativo na queda da sobrevida dos pacientes. O registro espanhol com 13675 casos observou taxa de 0,8% de obstrução coronária, com 83,5% ocorrendo durante o procedimento. O tratamento de escolha foi a intervenção percutânea com sucesso em 78% dos casos. Independente do sucesso descrito, a taxa de mortalidade foi maior nos pacientes com obstrução coronariana, 38.3% vs. 4.3% em 30 dias e 39.1% vs. 9.1% em 1 ano pós procedimento, $p < 0.001$.²⁹ No presente estudo, a obstrução coronariana apresentou a pior curva de sobrevida de 30 dias e de 6 meses após procedimento, com mais de 80% de mortalidade em 6 meses, sugerindo que o tratamento instituído para a complicação não foi capaz de melhorar a sobrevida. Metanálise de Muralidharan mostrou que a ocorrência de AVC periprocedimento está associado a 6 vezes maior risco de mortalidade em 30 dias.³⁰ A ocorrência de AVC em nosso estudo impactou na sobrevida em 1 ano. Perfuração de VE é uma complicação de alta mortalidade em todos os registros.^{8,9} A ocorrência de IAM, selecionada pelo método logístico somente no seguimento de 2 anos, não reflete a mortalidade dos pacientes que tiveram obstrução

coronariana, pois estes morreram mais precocemente, mas provavelmente está relacionada a complicação de doença coronariana prévia destes pacientes.

A DPOC foi a comorbidade de maior percentual de ocorrência entre os pacientes que evoluíram para óbito e impactaram a curva de sobrevida se associada com CVM. Porém, persistem controvérsias se DPOC é preditor independente de mortalidade. Rodés-Cabau, no estudo canadense, considerou DPOC preditor de mortalidade a longo prazo.³¹ Greason avaliou 728 pacientes da Mayo Clinic e identificou DPOC como alto risco de mortalidade em 1 ano, porém, após análise do acesso vascular, verificou dependência de acessos torácicos neste aumento de mortalidade.³² Dziewierz deixou de considerar DPOC preditor de mortalidade quando ajustada a análise para o grau de fragilidade do paciente.³³ Infelizmente fragilidade não era um dado disponível para análise no RIBAC-NT. DPOC também é relacionado como fator preditor a ocorrência de complicações do procedimento, entre as quais IRA e FA, que têm impacto na sobrevida destes pacientes.³⁴ Presença de DVP, geração de bioprótese empregada e sexo masculino são outros fatores não relacionados a complicações do procedimento que mostraram interferência na sobrevida. Pacientes portadores de DVP tem mais frequentemente complicações vasculares, no estudo de Kjonas DVP foi considerada preditor independente de mortalidade a curto prazo.^{35,36}

A evolução das bioprótese melhorou os desfechos dos pacientes submetidos a TAVI com diminuição das complicações do procedimento que se refletem na mortalidade.³⁷ A menor sobrevida no sexo masculino com uso de prótese de 1ª geração está em acordo com dados dos estudos iniciais da literatura que demonstraram maior benefício de TAVI em mulheres,¹⁰ o mesmo não podendo ser afirmado com as próteses mais recentes.¹¹

Os escores de risco cirúrgico cardiovascular, como o *STS* score e o *Euroscore*, são amplamente utilizados para indicação do procedimento de TAVI. Muitos casos considerados como de baixo risco podem, na realidade, ser decorrentes destes escores não contemplarem fatores como fragilidade, aorta em porcelana, doença hepática grave, tórax hostil por cirurgia prévia, radiação torácica por doença cancerígena prévia ou uso de artéria torácica interna como enxerto coronário, que são fatores importantes para decisão a favor do procedimento de TAVI pelo *heart team*. Esses escores falharam quando foram

usados para prever mortalidade de pacientes submetidos a TAVI.³⁸ Na nossa análise, a presença de *STS* score elevado contribuiu para menor sobrevivência, *STS* >39,7 ocasionou mais de 80% de mortalidade em 6 meses, podendo ser questionado a indicação de TAVI nestes casos. Alguns registros de TAVI desenvolveram scores específicos para prever mortalidade em TAVI, mas não levaram em consideração a ocorrência de complicações no procedimento.³⁹⁻⁴¹ Considerando o impacto das complicações do procedimento em nossa análise, podemos dizer que os escores de risco deveriam ser individualizados, levando em conta o peso das variáveis associadas a mortalidade de cada população.

7.7 LIMITAÇÃO DO ESTUDO

Nosso estudo é uma análise retrospectiva de um banco de dados nacional de preenchimento voluntário. Portanto, apresenta risco de viés por preenchimento múltiplo, embora todas as variáveis fossem padronizadas e o preenchimento orientado por manual de instrução. O não aporte de dados, com perda de seguimento, foi uma limitação importante. O banco apenas possui obrigatoriedade de preenchimento pelos profissionais iniciantes no procedimento e objetivando obtenção de certificação de proficiência na técnica, ocorrendo provável viés de aferição pelo grande número de registros preenchidos durante a curva de aprendizado. A anonimização dos dados referentes aos centros contribuidores nos impediu de separar os resultados de acordo com a experiência dos centros ou profissionais. Porém, trata-se de um registro nacional único, sendo a fonte que permite avaliar a incorporação dessa tecnologia no Brasil, podendo trazer importantes informações para orientação da implantação desta tecnologia no Sistema Único de Saúde.

7.8 CONCLUSÃO

Os dados do registro RIBAC-NT mostraram que a mortalidade dos procedimentos de TAVI está relacionada a complicações que ocorrem no procedimento, em especial as CVM. A mortalidade entre os sexos só apresentou diferença na análise do seguimento de 2 anos e com uso de próteses de primeira geração, atualmente não mais comercializadas. Comorbidades e dados demográficos isoladamente tiveram menor influência na mortalidade, porém, um valor de *STS* score muito acima do valor de corte para alto risco pode ser um questionador da indicação do procedimento. (**Figura central**)

7.9 FIGURA CENTRAL

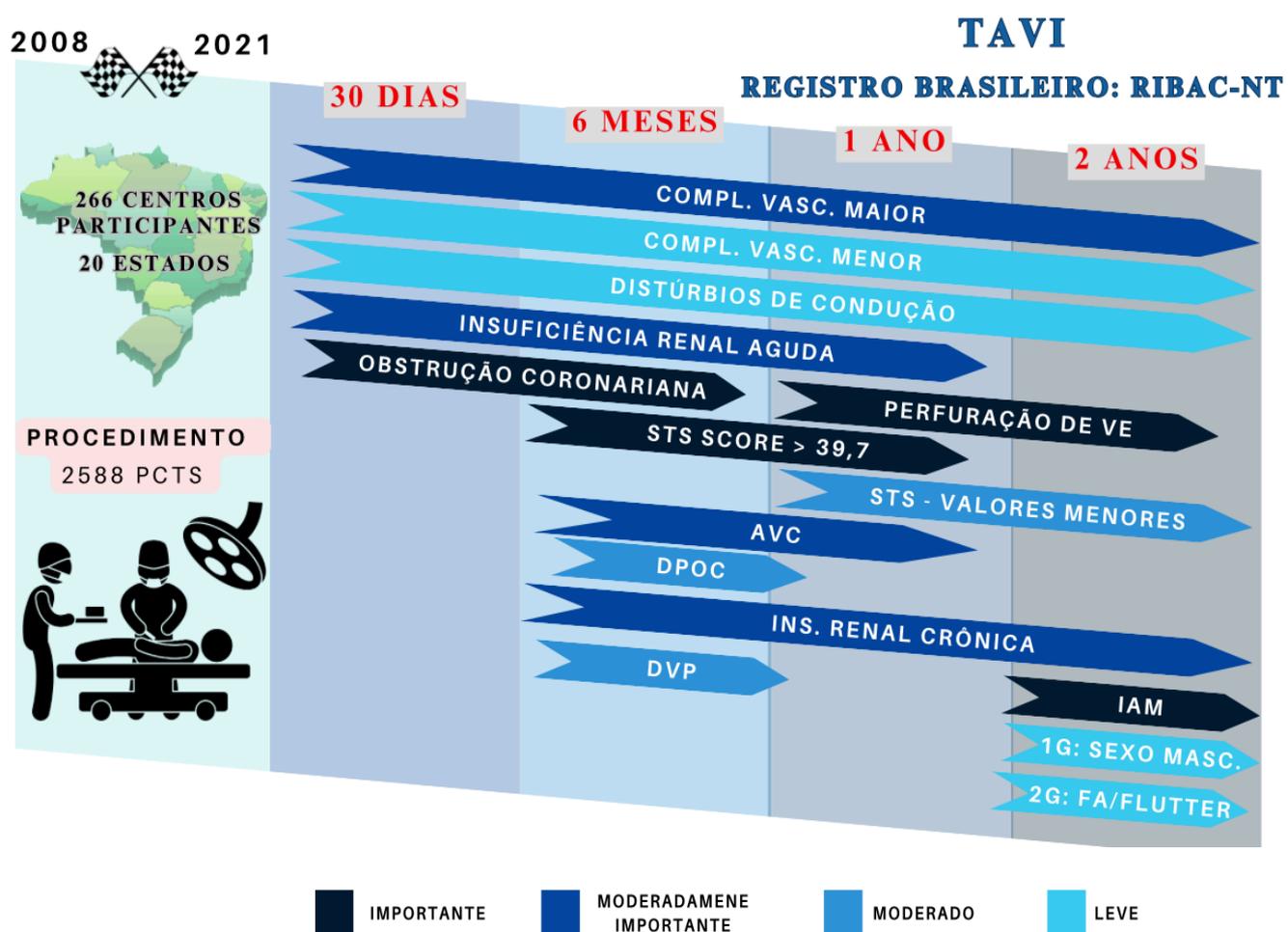


Figura Central: Influência das variáveis na sobrevida de acordo com o período e importância de cada.

AVC= acidente vascular cerebral, Compl.= complicação, DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica, DVP= doença vascular periférica, FA= fibrilação atrial, IAM= infarto agudo do miocárdio, Ins.= insuficiência, Masc.= masculino, PCTS= pacientes, STS= Society of Thoracic Surgery, Vasc.= vascular, VE= ventrículo esquerdo,

7.10 REFERÊNCIAS

1. 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 10;106(24):3006-8.
2. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607.
3. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. CoreValve United States Clinical Investigators. 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 May 20;63(19):1972-81.
4. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609-20.
5. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al; Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1706-15.
6. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1695-705.
7. Dagan M, Yeung T, Stehli J, Stub D, Walton AS, Duffy SJ. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis With a Focus on Outcomes by Sex. *Heart Lung Circ*. 2021 Jan;30(1):86-99.
8. Didier R, Le Breton H, Eltchaninoff H, Cayla G, Commeau P, Collet JP, et al; France-TAVI investigators. Evolution of TAVI patients and techniques over the past decade: The French TAVI registries. *Arch Cardiovasc Dis*. 2022 Apr;115(4):206-13.
9. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 24;76(21):2492-516.
10. Chaker Z, Badhwar V, Alqahtani F, Aljohani S, Zack CJ, Holmes DR, et al. Sex Differences in the Utilization and Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 21;6(9):e006370.

11. Trongtorsak A, Thangjui S, Adhikari P, Shrestha B, Kewcharoen J, Navaravong L, et al. Gender Disparities after Transcatheter Aortic Valve Replacement with Newer Generation Transcatheter Heart Valves: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci (Basel)*. 2023 May 9;11(2):33.
12. Chieffo A, Petronio AS, Mehilli J, Chandrasekhar J, Sartori S, Lefèvre T, et al; WIN-TAVI Investigators. 1-Year Clinical Outcomes in Women After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the First WIN-TAVI Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Jan 8;11(1):1-12.
13. Kappetein AP, Head SJ, Généreux 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 Nov;42(5):S45-60.
14. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. *Classification and Regression Trees*. Chapman and Hall/CRC, 1984.
15. Hothorn T, Zeileis A. (2015). partykit: A Modular Toolkit for Recursive Partytioning in R. *Journal of Machine Learning Research*, 16, 3905-3909.
16. R Core Team (2021). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
17. Mach M, Okutucu S, Kerbel T, Arjomand A, Fatihoglu SG, Werner P, et al. Vascular Complications in TAVR: Incidence, Clinical Impact, and Management. *J Clin Med*. 2021 Oct 28;10(21):5046.
18. Rahhab Z, Misier KR, El Faquir N, Kroon H, Ziviello F, Kardys I, et al. Vascular Complications after Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Structural Heart*, 2020; 4(1), 62-71.
19. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187-98.
20. Généreux P, Webb JG, Svensson LG, Kodali SK, Satler LF, Fearon WF, et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: Insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012;60:1043–52.
21. Crimi G, De Marzo V, De Marco F, Conrotto F, Oreglia J, D'Ascenzo F, et al. Acute Kidney Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement Mediates the Effect of Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2022 Oct 4;11(19):e024589.

22. Morcos M, Burgdorf C, Vukadinivikj A, Mahfoud F, Latus J, Persson PB, et al. Kidney injury as post-interventional complication of TAVI. *Clin Res Cardiol*. 2021 Mar;110(3):313-322.
23. Sousa ALS, Carvalho LAF, Salgado CG, Oliveira RL, Lima LCCLE, Mattos NDFG, et al. C-reactive Protein as a Prognostic Marker of 1-Year Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in Aortic Stenosis. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Nov;117(5):1018-27.
24. Mangieri A, Montalto C, Pagnesi M, Lanzillo G, Demir O, Testa L, et al. TAVI and Post Procedural Cardiac Conduction Abnormalities. *Front Cardiovasc Med*. 2018 Jul 3;5:85.
25. Houthuizen P, Van Garsse LA, Poels TT, de Jaegere P, van der Boon RM, Swinkels BM, et al. Left bundle-branch block induced by transcatheter aortic valve implantation increases risk of death. *Circulation*. 2012 Aug 7;126(6):720-8.
26. Erkapic D, De Rosa S, Kelava A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Hohnloser SH. Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Apr;23(4):391-7.
27. van Rosendael PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):2003-2013.
28. Fadahunsi OO, Olowoyeye A, Ukaigwe A, Li Z, Vora AN, Vemulapalli S, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Analysis From the U.S. Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2016, 9(21), 2189-99.
29. Ojeda S, González-Manzanares R, Jiménez-Quevedo P, Piñón P, Asmarats L, Amat-Santos I, et al. Coronary Obstruction After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the Spanish TAVI Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023 May 22;16(10):1208-17.
30. Muralidharan A, Thiagarajan K, Van Ham R, Gleason TG, Mulukutla S, Schindler JT, et al. Meta-Analysis of Perioperative Stroke and Mortality in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2016 Oct 1;118(7):1031-45.
31. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 6;60(19):1864-75.

32. Greason KL, Eleid MF, Nkomo VT, King KS, Williamson EE, Sandhu GS, et al. Predictors of 1-year mortality after transcatheter aortic valve replacement. *J Card Surg.* 2018 May;33(5):243-9.
33. Dziewierz A, Tokarek T, Kleczynski P, Sorysz D, Bagiński M, Rzeszutko L, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease and frailty on long-term outcomes and quality of life after transcatheter aortic valve implantation. *Aging Clin Exp Res.* 2018 Sep;30(9):1033-40.
34. Gluhovschi G, Velciov S, Petrica L, Gluhovschi C. Aspects of renal-pulmonary pathogenic relationships in chronic kidney disease and chronic pulmonary diseases--a less-known connection. *Rom J Intern Med.* 2014 Apr-Jun;52(2):68-77.
35. van Ginkel DJ, Brouwer J, van Hemert ND, Kraaijeveld AO, Rensing BJWM, Swaans MJ, et al. Major threats to early safety after transcatheter aortic valve implantation in a contemporary cohort of real-world patients. *Neth Heart J.* 2021 Dec;29(12):632-42.
36. Kjørnås D, Dahle G, Schirmer H, Malm S, Eidet J, Aaberge L, et al. Predictors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Open Heart.* 2019 Apr 23;6(1):e000936.
37. Ruparelia N, Latib A, Kawamoto H, Buzzatti N, Giannini F, Figini F, et al. A Comparison Between First-Generation and Second-Generation Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Devices: A Propensity-Matched Single-Center Experience. *J Invasive Cardiol.* 2016 May;28(5):210-6.
38. Silva LS, Caramori PRA, Nunes Filho ABC, Katz M, Guaragna JCVC, Lemos P, et al. Performance of Surgical Risk Score to Predict Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Arq Bras Cardiol.* 2015 Sep;105(3):241-7.
39. Lee ZX, Elangovan S, Anderson R, Groves P. Short- and medium-term survival after TAVI: Clinical predictors and the role of the FRANCE-2 score. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Oct 24;31:100657.
40. Maeda K, Kumamaru H, Kohsaka S, Shimamura K, Mizote I, Yamashita K, et al. A Risk Model for 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement From the J-TVT Registry. *JACC: Asia.* 2022 Oct, 2 (5) 635–44.
41. Kötting J, Schiller W, Beckmann A, Schäfer E, Döbler K, Hamm C, et al. German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 May;43(5):971-7.

7.11 APÊNDICES:

7.11.1 APÊNDICE 7A:

Apêndice 7A: Classificação das Biopróteses.

GERAÇÃO		
	PRÓTESES	FABRICANTE
1ª geração	CoreValve	Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA
	Sapien XT	Edward Lifescience, Irvine, Califórnia, EUA
	Inovare	MR Biomédica, São José do Rio Preto, São Paulo, BR
	Lotus	Boston Scientific, Massachusetts, Massachusetts, EUA
2ª geração	Evolut R e Pro	Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA
	Sapien 3	Edward Lifescience, Irvine, Califórnia, EUA
	Acurate	Boston Scientific, Massachusetts, Massachusetts, EUA
	Pórtico	Abbott, Abbott Park, Illinois, EUA
	Myval	Meril Life, Mumbai, Maharashtra, Índia
MECANISMO DE LIBERAÇÃO		
Autoexpansível	PRÓTESES CoreValve, Evolut R, Evolut Pro, Acurate, Pórtico	
Balão expansível	Sapien XT, Sapien 3, Inovare, Myval	
Expansível mecanicamente	Lotus	

7.11.2 APÊNDICE 7B:

Apêndice 7B: Comparativo de características demográficas, clínicas, comorbidades e complicações do procedimento entre sobreviventes e óbitos nos períodos 30 dias, 6 meses, 1 e 2 anos pós procedimento.

	Total	Sobreviventes	Óbito	
SEGMENTO 1	Número de pacientes, n (%)	2588 (100%)	194 (7,5%)	
	Sexo feminino, n(%)	1324 (51,2%)	122 (9,2%)	
	Sexo masculino, n(%)	1264 (48,8%)	72 (5,7%)	
	Idade, mediana (IQ)	82 (78 – 86)	82 (77 – 86)	84 (79 – 87,8)
	Creatinina, mediana (IQ)	1,1 (0,9 – 1,4)	1,1 (0,9 – 1,4)	1,1 (0,9 – 1,6)
	STS escore, mediana (IQ)	5,5 (3,4 – 10,2)	5,3 (3,3 – 10)	7,6 (4,4 – 13,1)
	DPOC , n(%)	474 (18,3%)	427 (90,1%)	47 (9,9%)
	DVP n(%)	493 (19%)	451 (91,5%)	42 (8,5%)
	Ritmo sinusal, n(%)	2043 (78,9%)	1897 (92,9%)	146 (7,1%)
	Ritmo de marcapasso, n(%)	214 (8,3%)	202 (94,4%)	12 (5,6%)
	Ritmo de FA ou flutter, n(%)	331 (12,8%)	295 (89,1%)	36 (10,9%)
	BRE, n(%)	387 (15%)	369 (95,3%)	18 (4,7%)
	Necessidade de MPD, n(%)	307 (11,9%)	294 (95,8%)	13 (4,2%)
	Prótese de 1ª geração, n(%)	1225 (47,3%)	1119 (91,3%)	106 (8,7%)
	Prótese de 2ª geração, n(%)	1363 (52,7%)	1275 (93,5%)	88 (6,5%)
	Compl. do Procedimento, n(%)	1308 (50,5%)	1115 (85,2%)	193 (14,8%)
	Compl. IAM, n(%)	26 (1%)	15 (57,7%)	11 (42,3%)
	Compl. AVC, n(%)	65 (2,5%)	48 (73,8%)	17 (26,2%)
	IRA, n(%)	355 (13,7%)	282 (79,4%)	73 (20,6%)
	Compl. vascular maior, n(%)	156 (6%)	98 (62,8%)	58 (37,2%)
	Compl. vascular menor, n(%)	114 (4,4%)	109 (95,6%)	5 (4,4%)
	Obstrução coronariana, n(%)	7 (0,3%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)
	Perfuração de VE, n(%)	25 (1%)	10 (40%)	15 (60%)
SEGMENTO 2	Número de pacientes, n (%)	2588 (100%)	2309 (89,2%)	279 (10,8%)
	Sexo feminino, n(%)	1324 (51,2%)	1165 (88%)	159 (12%)
	Sexo masculino, n(%)	1264 (48,8%)	1144 (90,5%)	120 (9,5%)
	Idade, mediana (IQ)	82 (78 – 86)	82 (77 – 86)	84 (79 – 88)
	Creatinina, mediana (IQ)	1,1 (0,9 – 1,4)	1,1 (0,9 – 1,4)	1,1 (0,9 – 1,6)
	STS escore, mediana (IQ)	5,5 (3,4 – 10,2)	5,2 (3,2 – 9,6)	7,8 (4,5 – 15)
	DPOC , n(%)	474 (18,3%)	396 (83,5%)	78 (16,5%)
	DVP, n(%)	493 (19%)	426 (86,4%)	67 (13,6%)
	Ritmo sinusal, n(%)	2043 (78,9%)	1838 (90%)	205 (10%)
	Ritmo de marcapasso, n(%)	214 (8,3%)	193 (90,2%)	21 (9,8%)
	Ritmo de FA ou flutter, n(%)	331 (12,8%)	278 (84%)	53 (16%)
	BRE, n(%)	387 (15%)	350 (90,4%)	37 (9,6%)
	Necessidade de MPD, n(%)	307 (11,9%)	284 (92,5%)	23 (7,5%)

SEGMENTO 3	Prótese de 1ª geração, n(%)	1225 (47,3%)	1058 (86,4%)	167 (13,6%)
	Prótese de 2ª geração, n(%)	1363 (52,7%)	1251 (91,8%)	112 (8,2%)
	Compl. do Procedimento, n(%)	1308 (50,5%)	1055 (80,7%)	253 (19,3%)
	Compl. IAM, n(%)	26 (1%)	13 (50%)	13 (50%)
	Compl. AVC, n(%)	65 (2,5%)	38 (58,5%)	27 (41,5%)
	IRA, n(%)	355 (13,7%)	256 (72,1%)	99 (27,9%)
	Compl. vascular maior, n(%)	156 (6%)	93 (59,6%)	63 (40,4%)
	Compl. vascular menor, n(%)	114 (4,4%)	104 (91,2%)	10 (8,8%)
	Obstrução Coronariana, n(%)	7 (0,3%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)
	Perfuração de VE, n(%)	25 (1%)	8 (32%)	17 (68%)
	Número de pacientes, n (%)	2588 (100%)	2251 (87%)	337 (13%)
	Sexo feminino, n(%)	1324 (51,2%)	1142 (86,3%)	182 (13,7%)
	Sexo masculino, n(%)	1264 (48,8%)	1109 (87,7%)	155 (12,3%)
	Idade, mediana (IQ)	82 (78 – 86)	82 (77 – 86)	84 (79 – 88)
	Creatinina, mediana (IQ)	1,1 (0,9 – 1,4)	1,1 (0,9 – 1,4)	1,2 (0,9 – 1,6)
	STS escore, mediana (IQ)	5,5 (3,4 – 10,2)	5,2 (3,2 – 9,4)	7,8 (4,4 – 15,1)
	DPOC , n(%)	474 (18,3%)	388 (81,9%)	86 (18,1%)
	DVP, n(%)	493 (19%)	414 (84%)	79 (16%)
	Ritmo sinusal, n(%)	2043 (78,9%)	1797 (88%)	246 (12%)
	Ritmo de marcapasso, n(%)	214 (8,3%)	186 (86,9%)	28 (13,1%)
	Ritmo de FA ou flutter, n(%)	331 (12,8%)	268 (81%)	63 (19%)
	BRE, n(%)	387 (15%)	338 (87,3%)	49 (12,7%)
	Necessidade de MPD, n(%)	307 (11,9%)	279 (90,9%)	28 (9,1%)
	Prótese de 1ª geração, n(%)	1225 (47,3%)	1013 (82,7%)	212 (17,3%)
	Prótese de 2ª geração, n(%)	1363 (52,7%)	1238 (90,8%)	125 (9,2%)
	Compl. do Procedimento, n(%)	1308 (50,5%)	1017 (77,8%)	291 (22,2%)
	Compl. IAM, n(%)	26 (1%)	11 (42,3%)	15 (57,7%)
	Compl. AVC, n(%)	65 (2,5%)	36 (55,4%)	29 (44,6%)
	IRA, n(%)	355 (13,7%)	241 (67,9%)	114 (32,1%)
	Compl. vascular maior, n(%)	156 (6%)	87 (55,8%)	69 (44,2%)
	Compl. vascular menor, n(%)	114 (4,4%)	103 (90,4%)	11 (9,6%)
	Obstrução Coronariana, n(%)	7 (0,3%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)
	Perfuração de VE, n(%)	25 (1%)	5 (20%)	20 (80%)
SEGMENTO 4	Número de pacientes, n (%)	2588 (100%)	2182 (84,3%)	406 (15,7%)
	Sexo feminino, n(%)	1324 (51,2%)	1111 (83,9%)	213 (16,1%)
	Sexo masculino, n(%)	1264 (48,8%)	1071 (84,7%)	193 (15,3%)
	Idade, mediana (IQ)	82 (78 – 86)	82 (77 – 86)	84 (79 – 87,8)
	Creatinina, mediana (IQ)	1,1 (0,9 – 1,4)	1,1 (0,9 – 1,4)	1,2 (0,9 – 1,5)
	STS escore, mediana (IQ)	5,5 (3,4 – 10,2)	5,2 (3,2 – 9,3)	7,8 (4,4 – 15,2)
	DPOC , n(%)	474 (18,3%)	368 (77,6%)	106 (22,4%)
	DVP n(%)	493 (19%)	399 (80,9%)	94 (19,1%)
	Ritmo sinusal, n(%)	2043 (78,9%)	1749 (85,6%)	294 (14,4%)
	Ritmo de marcapasso, n(%)	214 (8,3%)	177 (82,7%)	37 (17,3%)

Ritmo de FA ou flutter, n(%)	331 (12,8%)	256 (77,3%)	75 (22,7%)
BRE, n(%)	387 (15%)	322 (83,2%)	65 (16,8%)
Necessidade de MPD, n(%)	307 (11,9%)	267 (87%)	40 (13%)
Prótese de 1ª geração, n(%)	1225 (47,3%)	954 (77,9%)	271 (22,1%)
Prótese de 2ª geração, n(%)	1363 (52,7%)	1228 (90,1%)	135 (9,9%)
Compl. do Procedimento, n(%)	1308 (50,5%)	971 (74,2%)	337 (25,8%)
Compl. IAM, n(%)	26 (1%)	11 (42,3%)	15 (57,7%)
Compl. AVC, n(%)	65 (2,5%)	36 (55,4%)	29 (44,6%)
IRA, n(%)	355 (13,7%)	228 (64,2%)	127 (35,8%)
Compl. vascular maior, n(%)	156 (6%)	85 (54,5%)	71 (45,5%)
Compl. vascular menor, n(%)	114 (4,4%)	101 (88,6%)	13 (11,4%)
Obstrução Coronariana, n(%)	7 (0,3%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)
Perfuração de VE, n(%)	25 (1%)	5 (20%)	20 (80%)

Apêndice 7.B: Suplemento: Seguimento 1= 30 dias após procedimento, seguimento 2= 6 meses após procedimento, seguimento 3= 1 ano após procedimento, seguimento 4 2 anos após procedimento. AVC= acidente vascular maior, BRE= bloqueio de ramo esquerdo, Compl= complicação, DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica, DVP= doença vascular periférica, FA= fibrilação atrial, IAM= infarto agudo do miocárdio, IRA= insuficiência renal aguda, MPD= marcapasso definitivo, STS= *Society of Thoracic Surgeons*, VE= ventrículo esquerdo.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Numa análise temporal, do período da internação até 2 anos após procedimento, destaca-se que as complicações decorrentes do procedimento tiveram influência marcante na mortalidade intra-hospitalar e na menor sobrevida dos pacientes submetidos a TAVI. Esta associação é decrescente, a cada ano, ao longo do uso da tecnologia. Dentre as complicações; as complicações vasculares, IRA, AVC, distúrbios de condução, obstrução coronária, perfuração de VE e IAM foram as mais associadas aos desfechos morte e diminuição de expectativa de vida.

A mortalidade intra-hospitalar no artigo 1 foi de 8,5%, maior que a mortalidade de 30 dias do artigo 2, que foi 7,5%. Este fato se justifica por apresentar pacientes (n=18, 0,7%), que tiveram morte intra-hospitalar com período de internação maior que 30 dias. No RIBAC-NT estes pacientes não tiveram data de alta preenchida, mas data de óbito registrada confirmando evento ocorrido em internação maior que 30 dias. Desta forma, foram incluídos na morte intra-hospitalar, estando vivos no seguimento de 30 dias, embora internados.

Pacientes que não apresentaram complicações tiveram baixa mortalidade intra-hospitalar (4,3%) e melhor curva de sobrevida em todos os períodos de seguimento, com mais de 80% de sobrevida após 2 anos, variando de acordo com sexo e comorbidades como IRC, valor do *STS* score e ritmo cardíaco. As características demográficas e as comorbidades, quando analisadas isoladamente, tiveram impacto menor na diminuição da sobrevida do que as complicações do procedimento. Quando o *STS* score apresenta nível acima de 4 vezes o valor de corte para alto risco, suscita questionamentos pertinentes à indicação do procedimento. Sexo feminino esteve relacionado a ocorrência de complicações não fatais mas sem refletir em aumento de mortalidade, o seguimento de dois anos sugere que TAVI pode ser favorável a mulheres, necessitando uma análise mais aprofundada.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Diante das características etárias da demografia global é incontestável que o implante valvar aórtico por cateter tenha se integrado à prática médica como um procedimento adequado para abordar um segmento populacional sem outra alternativa terapêutica. Contudo, há a necessidade premente de abordar inquietações relativas à

expansão das indicações, englobando considerações acerca de custos, durabilidade das próteses, desempenho em mundo real e normatização dos recursos necessários nos centros hospitalares envolvidos.

Toda terapia menos invasiva tende a ser aceita mais rapidamente, principalmente quando compete com uma cirurgia de grande porte. A maioria dos estudos clínicos que impulsionaram os avanços de TAVI foram patrocinados pela indústria, sendo necessário maior atenção aos resultados dos registros clínicos a fim de possibilitar uma avaliação abalizada comparativa de TAVI vs. SAVR antes de avançar de forma inequívoca.

Os resultados obtidos por este estudo, nos direcionam para uma possível influência na decisão da incorporação, em ampla escala, desta tecnologia no SUS, orientando que ela deva ocorrer com base em um monitoramento contínuo, através de registro de controle de indicações e resultados com obrigatoriedade de preenchimento. Regras que normatizem as necessidades de capacidade física estabelecida dos centros operadores, e as habilidades exigidas dos profissionais técnicos são necessárias, assim como o controle do número de procedimentos por centro e por operador. A exigência de equipe multidisciplinar cadastrada para o procedimento, com os nomes dos responsáveis técnicos de cada especialidade, que atendam às atuais exigências de formação de *heart team* deve ser introduzida. É indispensável o engajamento de todos os profissionais envolvidos, sejam nível técnico ou administrativo. TAVI é um procedimento complexo, devendo ser realizada de forma individualizada e por um grupo de especialistas.

Em um país com as dimensões do Brasil, com escassos recursos orçamentários de saúde, o entendimento das vantagens e desvantagens de introdução de uma nova tecnologia em larga escala torna-se premente para TAVI. Enfatiza-se que TAVI salva vidas, sendo um procedimento indispensável, que substituirá um grande volume de SAVR em alguns anos, porém, o que foi observado em nosso estudo, traduz claramente a necessidade de os órgãos governamentais assumirem o controle antes de permitir uma ampla expansão.

Após redigido as observações acima e apresentados na qualificação, o Ministério da Saúde publicou no Diário Oficial da União a Portaria GM/MS Nº 3.414, de 9 de abril de 2024, que regulamenta o procedimento de TAVI no SUS e estabelece os centros

hospitalares e unidades classificadas como de atendimento de alta complexidade em cardiologia, que estão autorizados a realizar o procedimento, estabelecendo as verbas previstas a cada unidade.¹

Nos surpreende a descentralização do monitoramento estabelecida pela portaria do Ministério da Saúde, que através de uma portaria SAES/MS Nº 1.589 de 10 de abril de 2024,² do Conselho Nacional de Secretários de Saúde, deixa a cargo da diretoria técnica dos hospitais a responsabilidade de definir e se responsabilizar pela qualificação dos profissionais do *heart team*, não estabelecendo qualquer pré-requisito prévio a ser cumprido. Assim como, fica o hospital responsável por definir seu protocolo, controlar seu cumprimento, monitorar as indicações, os resultados imediatos e seguimentos. Neste contexto há apenas a necessidade de disponibilizar os prontuários médicos para uma possível reavaliação do Ministério da Saúde quando necessário. Fato que podemos considerar no caminho oposto ao que percorre os países mais desenvolvidos e de grande volume em TAVI.

A SBHCI já possui um banco de dados que monitora indicações e resultados a nível nacional, que foi a base deste estudo. Este banco poderia passar a ser de preenchimento obrigatório para os centros autorizados, devendo este preenchimento ser vinculado às demais regras para o ressarcimento destinado ao procedimento, conforme cumprimento das exigências protocolares. A equipe multiprofissional determinada pela diretoria técnica dos hospitais deveria ser corroborada pelas Sociedades e Associações Médicas competentes, que estabeleceram regras de proficiência na técnica. Um procedimento desta complexidade com hospitais pré-determinados a executá-los deveriam cumprir um protocolo único, estabelecido previamente pelos órgãos governamentais assessorados pelos órgãos de classe competentes.

Como concluído por este amplo estudo sobre o curso da TAVI no Brasil, as complicações ocorridas durante o procedimento são de importante impacto para os pacientes, assim como não deixarão de ser nas verbas públicas disponíveis para o procedimento. Centros de maior experiência e melhores resultados seriam custo-efetivos para o SUS, permitindo atender maior quantitativo populacional com melhores desfechos.

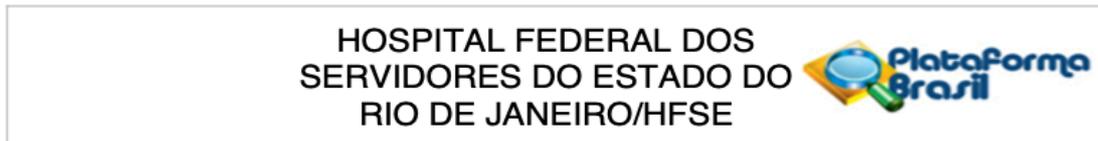
Para tal, um monitoramento unificado por banco de dados com análises frequentes seria indispensável.

9.1 REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria 3.414, de 9 de abril de 2024. Inclui, na Tabela de Procedimento, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SUS), o Implante Percutâneo de Válvula Aórtica (TAVI), por via transfemoral, para tratamento da estenose aórtica grave em pacientes com contraindicação cirúrgica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS e dá outras providências. Diário Oficial da União , Brasília, BF, 11 abr 2024. p. 96.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Especializada de Atenção em Saúde. Portaria 1.589 de 10 de abril de 2024, do Conselho Nacional de Secretários. Aprova Regulamento Técnico pra a realização do Implante Percutâneo de Válvula Aórtica (TAVI), por via transfemoral no âmbito do Sistema único de Saúde-SUS.

10 ANEXOS

10.1 Anexo 1: Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS GÊNEROS DOS PACIENTES SUBMETIDOS A IMPLANTE VALVAR AÓRTICO PERCUTÂNEO NO REGISTRO BRASILEIRO DE IMPLANTE DE BIOPRÓTESE POR CATETER

Pesquisador: MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60808622.4.0000.5252

Instituição Proponente: Hospital dos Servidores do Estado/RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.656.856

Apresentação do Projeto:

A apresentação do projeto encontra-se estabelecida no Parecer Consubstanciado 5.609/22 de 28/08/2022

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos encontram-se estabelecidos no parecer consubstanciado do CEP n 5.609.298 de 28.08.2022, que coloca o projeto de pesquisa em situação de pendência.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação dos riscos e benefícios encontra-se estabelecida no parecer consubstanciado do CEP n 5.609.298 de 28.08.2022, que coloca o projeto de pesquisa em situação de pendência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os comentários sobre a pesquisa encontram-se estabelecidos no parecer consubstanciado do CEP n 5.609.298 de 28.08.2022, que coloca o projeto de pesquisa em situação de pendência.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Pesquisador atendeu as pendências exigidas contidas no Parecer Consubstanciado do CEP:

- 1-Correção da carta de solicitação de dispensa do TCLE: atendido
- 2-Correção da Declaração de infraestrutura da Chefia do Serviço de Hemodinâmica: atendido
- 3-Anexar aos documentos a carta de anuência da Direção Geral do HFSE: atendido

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5º andar - Prédio dos Ambulatórios
Bairro: Saúde **CEP:** 20.221-903
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2291-3131 **Fax:** (21)2233-9503 **E-mail:** cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

**HOSPITAL FEDERAL DOS
SERVIDORES DO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO/HFSE**



Continuação do Parecer: 5.656.856

Recomendações:

A Pesquisadora deve encaminhar ao CEP relatórios semestrais conforme Resolução 466/2012 e Norma Operacional.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa Aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1967231.pdf	30/08/2022 18:44:59		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SOLICITACAO_DISPENSA_TCLE_CORRIGIDA.pdf	30/08/2022 18:42:30	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_INFRAESTRUTURA_CORRIGIDA.pdf	30/08/2022 18:41:45	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Declaração de concordância	CARTA_ANUENCIA.pdf	30/08/2022 18:32:07	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	CARTA_RESPOSTA_PENDENCIAS.pdf	30/08/2022 18:30:03	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	11/07/2022 11:32:50	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO_VERSAO1.docx	07/07/2022 18:58:02	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_PESQUISA_HFSE.pdf	07/07/2022 18:46:50	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	POSICIONAMENTO_PESQUISADOR.pdf	04/07/2022 19:54:56	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SOL_DISPENSA_TCLE.pdf	04/07/2022 19:54:36	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Orçamento	DECLARACAO_ORCAMENTARIA.pdf	04/07/2022 19:49:16	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_INFRAESTRUTURA.pdf	04/07/2022 19:48:46	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Outros	CARTA_ENCAMINHAMENTO.pdf	04/07/2022	MARIA CRISTINA	Aceito

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5º andar - Prédio dos Ambulatórios

Bairro: Saúde

CEP: 20.221-903

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2291-3131

Fax: (21)2233-9503

E-mail: cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL FEDERAL DOS
SERVIDORES DO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO/HFSE



Continuação do Parecer: 5.656.856

Outros	CARTA_ENCAMINHAMENTO.pdf	19:48:12	MEIRA FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculolattes_Maria_Sanali.pdf	04/07/2022 19:32:12	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculolattes_Viviana_Lemke.pdf	04/07/2022 19:31:53	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculolattes_Glauceia_Maria.pdf	04/07/2022 19:31:30	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculolattes_Valerio_Fuks.pdf	04/07/2022 19:31:02	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculolattes_Maria_Cristina.pdf	04/07/2022 19:30:37	MARIA CRISTINA MEIRA FERREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 21 de Setembro de 2022

Assinado por:
Vilma Barbosa Soares
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5º andar - Prédio dos Ambulatórios
Bairro: Saúde **CEP:** 20.221-903
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2291-3131 **Fax:** (21)2233-9503 **E-mail:** cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

10.2 ANEXO 2

Anexo 2: Resumo das complicações do procedimento e TAVI retiradas do documento VARC 2.¹¹

Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2)[†]

Arie Pieter Kappetein , Stuart J. Head, Philippe Généreux, Nicolo Piazza, Nicolas M. van Mieghem, Eugene H. Blackstone, Thomas G. Brott, David J. Cohen, Donald E. Cutlip, Gerrit-Anne van Es ... [Show more](#)

[Author Notes](#)

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Volume 42, Issue 5, November 2012, Pages S45–S60, <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs533>

Mortality

All-cause mortality

Cardiovascular mortality

Any of the following criteria

Death due to proximate cardiac cause (e.g. myocardial infarction, cardiac tamponade, worsening heart failure)

Death caused by non-coronary vascular conditions such as neurological events, pulmonary embolism, ruptured aortic aneurysm, dissecting aneurysm, or other vascular disease

All procedure-related deaths, including those related to a complication of the procedure or treatment for a complication of the procedure

All valve-related deaths including structural or non-structural valve dysfunction or other valve-related adverse events

Sudden or unwitnessed death

Death of unknown cause

Non-cardiovascular mortality

Any death in which the primary cause of death is clearly related to another condition (e.g. trauma, cancer, suicide)

Myocardial infarction

Peri-procedural MI (≤ 72 h after the index procedure)

New ischaemic symptoms (e.g. chest pain or shortness of breath), or new ischaemic signs (e.g. ventricular arrhythmias, new or worsening heart failure, new ST-segment changes, haemodynamic instability, new pathological Q-waves in at least two contiguous leads, imaging evidence of new loss of viable myocardium or new wall motion abnormality) AND

Elevated cardiac biomarkers (preferable CK-MB) within 72 h after the index procedure, consisting of at least one sample post-procedure with a peak value exceeding 15 \times as the upper reference limit for troponin or 5 \times for CK-MB.^a If cardiac biomarkers are increased at baseline (>99th percentile), a further increase in at least 50% post-procedure is required AND the peak value must exceed the previously stated limit

Spontaneous MI (>72 h after the index procedure)

Any one of the following criteria

Detection of rise and/or fall of cardiac biomarkers (preferably troponin) with at least one value above the 99th percentile URL, together with the evidence of myocardial ischaemia with at least one of the following:

Symptoms of ischaemia

ECG changes indicative of new ischaemia [new ST-T changes or new left bundle branch block (LBBB)]

New pathological Q-waves in at least two contiguous leads

Imaging evidence of a new loss of viable myocardium or new wall motion abnormality

Sudden, unexpected cardiac death, involving cardiac arrest, often with symptoms suggestive of myocardial ischaemia, and accompanied by presumably new ST elevation, or new LBBB, and/or evidence of fresh thrombus by coronary angiography and/or at autopsy, but death occurring before blood samples could be obtained, or at a time before the appearance of cardiac biomarkers in the blood.

Pathological findings of an acute myocardial infarction

^aPreviously in the original VARC it was 10 \times and 5 \times for troponin and CK-MB, respectively.

Stroke and TIA

Diagnostic criteria

Acute episode of a focal or global neurological deficit with at least one of the following: change in the level of consciousness, hemiplegia, hemiparesis, numbness, or sensory loss affecting one side of the body, dysphasia or aphasia, hemianopia, amaurosis fugax, or other neurological signs or symptoms consistent with stroke

Stroke: duration of a focal or global neurological deficit ≥ 24 h; OR < 24 h if available neuroimaging documents a new haemorrhage or infarct; OR the neurological deficit results in death

TIA: duration of a focal or global neurological deficit < 24 h, any variable neuroimaging does not demonstrate a new haemorrhage or infarct

No other readily identifiable non-stroke cause for the clinical presentation (e.g. brain tumour, trauma, infection, hypoglycaemia, peripheral lesion, pharmacological influences), to be determined by or in conjunction with the designated neurologist^a

Confirmation of the diagnosis by at least one of the following
Neurologist or neurosurgical specialist

Neuroimaging procedure (CT scan or brain MRI), but stroke may be diagnosed on clinical grounds alone

Stroke classification

Ischaemic: an acute episode of focal cerebral, spinal, or retinal dysfunction caused by infarction of the central nervous system tissue

Haemorrhagic: an acute episode of focal or global cerebral or spinal dysfunction caused by intraparenchymal, intraventricular, or subarachnoid haemorrhage

A stroke may be classified as undetermined if there is insufficient information to allow categorization as ischaemic or haemorrhagic

Stroke definitions^b

Disabling stroke: an mRS score of 2 or more at 90 days and an increase in at least one mRS category from an individual's pre-stroke baseline

Non-disabling stroke: an mRS score of < 2 at 90 days or one that does not result in an increase in at least one mRS category from an individual's pre-stroke baseline

mRS: modified Rankin Scale.

^aPatients with non-focal global encephalopathy will not be reported as a stroke without unequivocal evidence of cerebral infarction-based upon neuroimaging studies (CT scan or brain MRI).

^bModified Rankin Scale assessments should be made by qualified individuals according to a certification process [23–25].

Bleeding

Life-threatening or disabling bleeding

Fatal bleeding (*BARC type 5*) OR

Bleeding in a critical organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, or pericardial necessitating pericardiocentesis, or intramuscular with compartment syndrome (*BARC type 3b and 3c*) OR

Bleeding causing hypovolaemic shock or severe hypotension requiring vasopressors or surgery (*BARC type 3b*) OR

Overt source of bleeding with drop in haemoglobin ≥ 5 g/dl or whole blood or packed red blood cells (RBCs) transfusion ≥ 4 units^a (*BARC type 3b*)

Major bleeding (*BARC type 3a*)

Overt bleeding either associated with a drop in the haemoglobin level of at least 3.0 g/dl or requiring transfusion of two or three units of whole blood/RBC, or causing hospitalization or permanent injury, or requiring surgery AND

Does not meet criteria of life-threatening or disabling bleeding

Minor bleeding (*BARC type 2 or 3a, depending on the severity*)

Any bleeding worthy of clinical mention (e.g. access site haematoma) that does not qualify as life-threatening, disabling, or major

BARC: Bleeding Academic Research Consortium [29]; RBC, red blood cell.

^aGiven that one *unit* of packed RBC typically will raise the haemoglobin concentration by 1 g/dl, an estimated decrease in haemoglobin will be calculated.

Acute kidney injury (AKIN classification^a)

Stage 1

Increase in serum creatinine to 150–199% (1.5–1.99 × increase compared with baseline) OR increase of ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 mmol/l) OR

Urine output < 0.5 ml/kg/h for > 6 but < 12 h

Stage 2

Increase in serum creatinine to 200–299% (2.0–2.99 × increase compared with baseline) OR

Urine output < 0.5 ml/kg/h for > 12 but < 24 h

Stage 3^b

Increase in serum creatinine to $\geq 300\%$ (> 3 × increase compared with baseline) OR serum creatinine of ≥ 4.0 mg/dl (≥ 354 mmol/l) with an acute increase of at least 0.5 mg/dl (44 mmol/l) OR

Urine output < 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 h OR

Anuria for ≥ 12 h

The increase in creatinine must occur within 48 h.

^aMehta *et al.* [31].

^bPatients receiving renal replacement therapy are considered to meet Stage 3 criteria irrespective of other criteria.

Vascular access site and access-related complications

Major vascular complications

Any aortic dissection, aortic rupture, annulus rupture, left ventricle perforation, or new apical aneurysm/pseudo-aneurysm OR

Access site or access-related vascular injury (dissection, stenosis, perforation, rupture, arterio-venous fistula, pseudoaneurysm, haematoma, irreversible nerve injury, compartment syndrome, percutaneous closure device failure) *leading to death*, life-threatening or major bleeding^a, visceral ischaemia, or neurological impairment OR

Distal embolization (non-cerebral) from a vascular source requiring surgery or resulting in amputation or irreversible end-organ damage OR

The use of unplanned endovascular or surgical intervention *associated* with death, major bleeding, visceral ischaemia or neurological impairment OR

Any new ipsilateral lower extremity ischaemia documented by patient symptoms, physical exam, and/or decreased or absent blood flow on lower extremity angiogram OR

Surgery for access site-related nerve injury OR

Permanent access site-related nerve injury OR

Minor vascular complications

Access site or access-related vascular injury (dissection, stenosis, perforation, rupture, arterio-venous fistula, pseudoaneuysms, haematomas, percutaneous closure device failure) *not leading to death*, life-threatening or major bleeding^a, visceral ischaemia, or neurological impairment OR

Distal embolization treated with embolectomy and/or thrombectomy and not resulting in amputation or irreversible end-organ damage OR

Any unplanned endovascular stenting or unplanned surgical intervention not meeting the criteria for a major vascular complication OR

Vascular repair or the need for vascular repair (via surgery, ultrasound-guided compression, transcatheter embolization, or stent-graft) OR

Percutaneous closure device failure

Failure of a closure device to achieve haemostasis at the arteriotomy site leading to alternative treatment (other than manual compression or adjunctive endovascular ballooning)

^aRefers to VARC bleeding definitions.

Conduction disturbances and arrhythmias

Up to 72 h, continuous rhythm monitoring is recommended in order to maximize the detection of arrhythmias

Data elements to be collected should include

Baseline conduction abnormalities, paroxysmal or permanent atrial fibrillation (or flutter), and the presence of permanent pacemaker^a

Implant-related new or worsened cardiac conduction disturbance (new or worsened first-degree atrioventricular (AV) block, second-degree AV block (Mobitz I or Mobitz II), third-degree AV block, incomplete right bundle branch block, right bundle branch block, intraventricular conduction delay, left bundle branch block, left anterior fascicular block, or left posterior fascicular block, including block requiring a permanent pacemaker implant

Persistent or transient high-degree AV block. High-grade AV block is persistent if it is present *every* time the underlying rhythm is checked

New permanent pacemaker implantation, with precision of the indication and the number of days post-implant of the placement of new permanent pacemaker

New-onset atrial fibrillation (or flutter)^b

Any new arrhythmia resulting in haemodynamic instability or requiring therapy^c

^aType of permanent pacemaker should be recorded (e.g. defibrillator, single vs. dual chamber, biventricular).

^bNew-onset atrial fibrillation (or flutter) is diagnosed as any arrhythmia within hospitalization that has the ECG characteristics of atrial fibrillation (or flutter) and lasts sufficiently long to be recorded on a 12-lead ECG, or at least 30 s on a rhythm strip.

^cTherapy includes electrical/medical cardioversion or initiation of a new medication (oral anticoagulation, rhythm, or rate controlling therapy).

TAVI-related complications

Conversion to open surgery

Conversion to open sternotomy during the TAVI procedure secondary to any procedure-related complications

Unplanned use of cardiopulmonary bypass (CPB)

Unplanned use of CPB for haemodynamic support at any time during the TAVI procedure

Coronary obstruction

Angiographic or echocardiographic evidence of a new, partial or complete, obstruction of a coronary ostium, either by the valve prosthesis itself, the native leaflets, calcifications, or dissection, occurring during or after the TAVI procedure

Ventricular septal perforation

Angiographic or echocardiographic evidence of a new septal perforation during or after the TAVI procedure

Mitral valve apparatus damage or dysfunction

Angiographic or echocardiographic evidence of new damage (chordae papillary muscle, or to the leaflet) to the mitral valve apparatus or dysfunction (e.g. restrictions due to the THV) of the mitral valve during or after the TAVI procedure

Cardiac tamponade

Evidence of a new pericardial effusion associated with haemodynamic instability and clearly related to the TAVI procedure

Endocarditis

Any one of the following

Fulfilment of the Duke endocarditis criteria^a

Evidence of abscess, paravalvular leak, pus, or vegetation confirmed as secondary to infection by histological or bacteriological studies during a re-operation

Findings of abscess, pus, or vegetation involving a repaired or replaced valve during an autopsy

Valve thrombosis

Any thrombus attached to or near an implanted valve that occludes part of the blood flow path, interferes with valve function, or is sufficiently large to warrant treatment. Note that valve-associated thrombus identified at autopsy in a patient whose cause of death was not valve-related should not be reported as valve thrombosis

Valve malpositioning

Valve migration

After initial correct positioning, the valve prosthesis moves upwards or downwards, within the aortic annulus from its initial position, with or without consequences

Valve embolization

The valve prosthesis moves during or after deployment such that it loses contact with the aortic annulus

Ectopic valve deployment

Permanent deployment of the valve prosthesis in a location other than the aortic root

TAV-in-TAV deployment

An additional valve prosthesis is implanted within a previously implanted prosthesis because of suboptimal device position and/or function, during or after the index procedure

TAVI: transcatheter aortic valve implantation; THV: transcatheter heart valve.

^aDurack *et al.* [72].

10.3 ANEXO 3:

ANEXO 3: Publicação prévia a dissertação, de artigo de revisão sobre diferença entre os sexos da estenose aórtica degenerativa, no *International Journal of Cardiovascular Science*. Demonstrando uma liha prévia de pesquisa.

REVIEW ARTICLE

Degenerative Aortic Stenosis in Women: Challenges and Perspectives

Maria Cristina Meira Ferreira,¹ Deborah Christina Nercolini,² Mayara Viana de Oliveira,³ Magaly Arrais dos Santos,⁴ Fernanda Mangione,⁵ Viviana Lemke,⁶ Maria Sanali Moura Paiva,⁷ Gláucia Maria Moraes Oliveira⁸

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brazil

Universidade Federal do Paraná,² Curitiba, PR – Brazil

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão,³ Imperatriz, MA – Brazil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁴ São Paulo, SP – Brazil

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo,⁵ São Paulo, SP – Brazil

Hospital das Nações,⁶ Curitiba, PR – Brazil

Hospital Promater,⁷ Natal, RN – Brazil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brazil

Abstract

Degenerative aortic stenosis is currently a public health problem. Affecting the elderly population, this pathology has been showing an increasing prevalence as a direct result of the population aging. In this context, women have a greater life expectancy, corresponding to most of the population with degenerative aortic stenosis. Specific characteristics of this pathology in females are present in the diagnosis, pathophysiology, anatomical aspects, imaging and in therapeutic approach. Women present a more severe disease with less valve calcification than men, more concentric ventricular remodeling, higher transvalvular gradients, and less myocardial fibrosis. Less evident symptoms mean that these patients are referred later for surgical or percutaneous therapeutic treatment. The greater comorbidity presented by females and possibly due to the smaller body surface, bring specific aspects that affect the surgery results, leading to higher mortality rates and, more often, the prosthesis-patient mismatch. Percutaneous valve implantation is a good alternative, with better results in females, when compared to surgery, both in the treatment of native valves and in the treatment of a previously implanted bioprosthesis' dysfunction. The challenges encountered for the

treatment of aortic stenosis in women and their possible solutions are described in this article, focusing on the observed difference of aortic stenosis in females and their possible solutions.

Introduction

According to the GBD 2019, the prevalence of calcified aortic valve disease in Brazil has tended to increase to a total of 201.8%, from 7.9 (95% IU 6.3 - 9.6) per 100,000 in 1990 to 23.7 (95% IU 19.1 - 29) per 100,000 in 2019, with an increase of 218.8% for men and 182.2% for women.

Although age-standardized mortality decreased in this period, crude mortality rates from calcified aortic valve disease increased sharply by 17% (95% IU 2.0 - 38.5) in the elderly (≥ 70 years), as a reflection of the aging population and prevalent cardiovascular risk factors. In 2019, the mortality rate from calcified aortic valve disease in Brazil was comparable in men (1.6; II95 1.43-1.82) and women (1.6, II95- 1.32-1.96). On the other hand, women had higher proportional mortality rates from aortic stenosis (AS) in Brazil in 2019 (Figure 1). This highlights the changes in the age distribution of the Brazilian population which shows a notably life expectancy increase in women.¹ These facts have made the treatment of aortic stenosis an important public health issue, especially due to its economic impact. Unless the aortic valve replacement is performed soon after symptoms appear, the mortality rate is estimated to be greater than 50% at 2 years in patients with symptomatic AS.²

Keywords

Aortic Valve Stenosis; Heart Valve Implantation; Transcatheter Aortic Valve Replacement; Heart valve prostheses.

Mailing Address: Gláucia Maria Moraes Oliveira

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pós-Cardio, R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255. Postal code: 22793-060. Rio de Janeiro, RJ – Brazil

E-mail: glauciamoraesoliveira@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/ijcs.20210261>

Manuscript received November 9, 2021; revised manuscript November 24, 2022; accepted February 15, 2023.

10.4 ANEXO 4:

Anexo 4: Publicação do Artigo 1 nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Original Article



In-Hospital Outcomes in the Brazilian Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation – 14-Year Analysis

Maria Cristina Meira Ferreira,¹ Viviana de Mello Guzzo Lemke,² Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva,³ Emília Matos do Nascimento,⁴ Basílio de Bragança Pereira,¹ Gláucia Maria Moraes de Oliveira¹

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brazil

Cardiocare Clínica Cardiológica,² Curitiba, PR – Brazil

Instituto Atena de Pesquisa Clínica,³ Natal, RN – Brazil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brazil

Abstract

Background: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has had an exponential increase of its indication, being incorporated into the Brazilian Unified Public Health System in 2022, thus requiring assessment of its use in Brazil.

Objective: To assess the factors associated with in-hospital mortality and non-fatal complications in both genders in the Brazilian Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation and New Technologies (RIBAC-NT) population.

Method: Analysis of the RIBAC-NT database from 2008 to 2022 was performed. Logistic models and machine learning were used for statistical assessment of the association between variables and outcomes. The software R was used and a 5% significance level, adopted.

Results: Analysis of 2588 patients (women, 51.2%; in-hospital death, 8.2%). Mortality was associated with procedural complications, of which major vascular complication (VC) and acute kidney injury (AKI) stood out ($p < 0.001$). Major VC occurred in 6% of the patients, with 34% mortality; AKI occurred in 8.8%, with 13% mortality, which increased up to 8 times when AKI coexisted with other complications. Non-fatal complications occurred in 50.5% of all patients, affecting 63% of those with 1st generation (1G) bioprosthesis and 39% of those with 2nd generation (2G) bioprosthesis ($p < 0,001$). Non-femoral access and heart rhythm influenced non-fatal complications in patients with 1G prostheses, while complications in patients with 2G prosthesis associated with the female gender (39.6% vs. 30.4%, $p = 0.003$).

Conclusion: In-hospital mortality in the RIBAC-NT population was directly associated with procedural complications, mainly major VC and AKI. The occurrence of non-fatal complications differed according to gender and bioprosthesis type.

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

10.5 ANEXO 5:

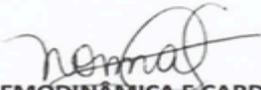
Anexo 5: Apresentação de tema livre oral de dois trabalhos no Congresso Latino Americano de Cardiologia Intervencionista (SOLACI) 2023 e Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia Intervencionista (SBHCI) 2023, em agosto, Rio de Janeiro, Brasil.



DECLARAÇÃO

Declaramos que os trabalhos **ESTUDO COMPARATIVO DA MORTALIDADE LIGADA AO SEXO NO REGISTRO BRASILEIRO DE IMPLANTE DE BIOPRÓTESE VALVAR AÓRTICA POR CATETER E NOVAS TECNOLOGIAS (RIBAC-NT)**, autores: Maria Cristina Meira Ferreira, Viviana Guzzo Lemke, Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva, Emilia Matos do Nascimento, Valério Fuks, Basílio de Bragança Pereira, Glaucia Maria Moraes de Oliveira, e **COMPLICAÇÕES NÃO FATAIS NO REGISTRO BRASILEIRO DE IMPLANTE DE BIOPRÓTESE VALVAR AÓRTICA POR CATETER E NOVAS TECNOLOGIAS - RIBAC-NT: IMPACTO DO SEXO**, autores: Maria Cristina Meira Ferreira, Viviana Guzzo Lemke, Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva, Emilia Matos do Nascimento, Valério Fuks, Basílio de Bragança Pereira, Glaucia Maria Moraes de Oliveira, foram apresentados no **SOLACI-SBHCI 2023 CONGRESS**, realizado nos dias 02 a 04 de agosto de 2023, no Centro de Convenções & Hotéis Windsor, Rio de Janeiro, RJ.

Rio de Janeiro, 04 de agosto de 2023


SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIÓNISTA
CNPJ: 73.603.748/0001-52 C.C.M.: 3.372.868-2

RUA BEIRA RIO, 45 - 7º ANDAR - CJ. 74 - CEP 04548-050 - SÃO PAULO - SP
(11) 3040-2340 - www.sbhci.org.br - sbhci@sbhci.org.br

10.6 ANEXO 6:

Anexo 6: Apresentação de pôster no Congresso Paris Course Revascularization (PCR) LondonValve 2023, em novembro, Londres, Reino Unido.



Dear Maria FERREIRA,

This is an automatic message to inform you that we acknowledge your confirmation concerning the presentation entitled "In-hospital outcomes from the Brazilian TAVI registry: a 14-year analysis" and referenced "A46602MF" at PCR London Valves 2023.

To the attention of the Presenter :
Maria Ferreira

The Organising Committee will send the indicated Presenter an Official Invitation shortly, with the dedicated link to personal Guest Website where all necessary documents (precise schedule, technical guidelines, official templates) will be available in "Key documents" section. It is mandatory to confirm the participation on the dedicated platform in order to participate and present the selected submission.

For any queries, please do not hesitate to contact : pcrsubmissions@europa-organisation.com

Thank you for your participation.

Yours sincerely,

The Organising Committee



In-hospital outcomes from the Brazilian TAVI registry: a 14-year analysis.

Authors: Ferreira MC, Sanalli M, Lemke V, Fuks V, Nascimento EM, Pereira B, Oliveira GM.



Universidade Federal do Rio de Janeiro

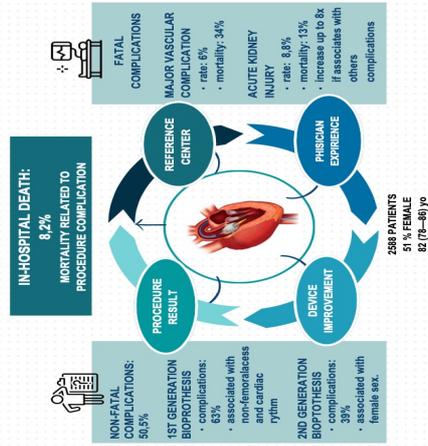
Aims:
This study aims to determine if TAVI outcomes in Brazil align with global literature assessing in-hospital results of patients enrolled in the Brazilian Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation (RIBAC) from Jan 2008 to Jan 2022.

Methodology:

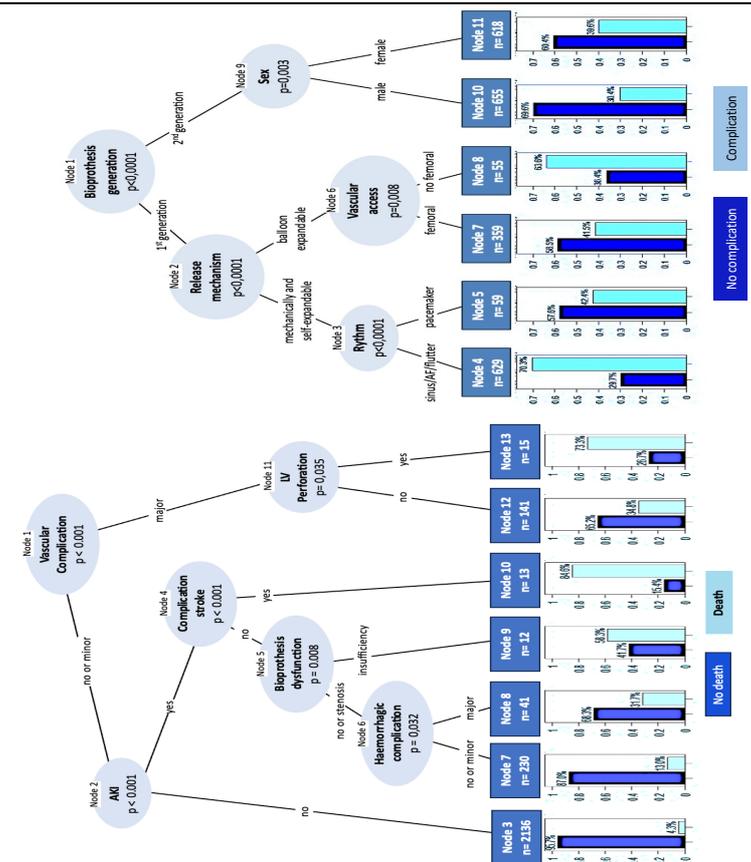
- RIBAC is a voluntary registry, mandatory only for physicians learning the technique to obtain a certificate of proficiency in TAVI.
- Logistic models and machine learning, utilising R software, were employed to evaluate variable associations with death and non-fatal complications. Significance level of 5%.
- Analysing complications, RIBAC used VARC 2 criteria.

Results:

BRAZILIAN TAVI REGISTRY FROM 2008 TO 2022



	Total	Survivors	Deaths
Patients number, n (%)	2588 (100%)	2375 (91.8%)	213 (8.2%)
Male, n (%)	1264 (48.8%)	1181 (93.4%)	83 (6.6%)
Female, n (%)	1324 (51.2%)	1194 (90.2%)	130 (9.8%)
Age, median (IQ)	82 (78-86)	82 (77-86)	84 (79-88)
NYHA class III or IV, n (%)	558 (21.6%)	495 (88.6%)	64 (11.4%)
DAC, n (%)	1389 (54%)	1284 (91.8%)	115 (8.2%)
Previous AMI, n (%)	363 (14%)	332 (91.5%)	31 (8.5%)
Previous stroke, n (%)	207 (7.9%)	188 (90.8%)	19 (9.2%)
Carotid and cerebrovascular disease, n (%)	421 (16.2%)	383 (91.0%)	38 (9.0%)
COPD, n (%)	474 (18.3%)	418 (88.2%)	56 (11.8%)
Aortic aneurysm, n (%)	108 (4%)	99 (91.7%)	9 (8.3%)
Diabetes Mellitus, n (%)	865 (33.6%)	800 (92.1%)	65 (7.9%)
Dyslipidaemia, n (%)	1495 (57.8%)	1375 (92.0%)	120 (8.0%)
Hypertension, n (%)	2148 (82.9%)	1966 (91.5%)	182 (8.5%)
PAD, n (%)	493 (19%)	448 (90.9%)	45 (9.1%)
Pulmonary hypertension, n (%)	607 (23.5%)	547 (90.1%)	60 (9.9%)
Sinus rhythm, n (%)	2043 (78.9%)	1883 (92.2%)	160 (7.8%)
Pacemaker rhythm, n (%)	214 (8.3%)	199 (93.0%)	15 (7.0%)
AF/flutter, n (%)	331 (12.8%)	293 (88.5%)	38 (11.5%)
Creatinine clearance(ml/min), median (IQ)	46.6 (34.8-62.2)	4735.2-62.4	39.2 (29.8-57.4)
Echo EF, (%) median (IQ)	63 (53-69)	63 (53-69)	63 (50-69)
STS score, median (IQ)	5.5 (3.4-10.2)	5.3 (3.3-9.9)	7.7 (4.5-14.0)



Complications / Sex differences: major haemorrhagic (M=7.6% x W=15.2%, p<0.001), major vascular (M=3.9% x W=8.1%, p<0.001), bioprostheses insufficiency (M=2.4% x W=1.3%, p=0.03), VSD (M=0% x W=0.5%, p=0.01), and LV perforation (M=0.6% x F=1.4%, p=0.03).

Mortality classification tree: highlighted procedure-related complications. Major vascular complications (MVC) and AKI are the most significant contributors (p<0.001). Sex was not identified as a predictor of mortality.

Non-fatal complication classification tree: associated to bioprostheses generation. 2nd generation prostheses complications linked to female sex (M=30.4% x W=39.6%, p=0.003).

Conclusions:

TAVI in-hospital mortality reflects the learning curve and directly correlates with procedure complications. Sex is not associated with mortality, but female has a higher frequency of procedure-related complications attributed mainly to the 2nd generation bioprostheses.