



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

LUCIANA SILVEIRA SIMÕES

REMODELAMENTO REVERSO DO VENTRÍCULO ESQUERDO PÓS-IMPLANTE
DE VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER: ANÁLISE DE UMA COORTE DO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

RIO DE JANEIRO

2020

LUCIANA SILVEIRA SIMÕES

REMODELAMENTO REVERSO DO VENTRÍCULO ESQUERDO PÓS-IMPLANTE
DE VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER: ANÁLISE DE UMA COORTE DO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Cardiovasculares do Instituto Nacional de
Cardiologia, como pré-requisito à obtenção
do título de Mestre em Ciências
Cardiovasculares.

Orientadores: Dr. Alexandre Siciliano Colafranceschi

Dr^a. Fabiula Schwartz de Azevedo

RIO DE JANEIRO

2020

S593r Simões, Luciana Silveira.

Remodelamento reverso do ventrículo esquerdo pós-implante de válvula aórtica transcater: análise de uma coorte do Sistema Único de Saúde/ Luciana Silveira Simões. – Rio de Janeiro, 2020.

92 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Estenose da válvula aórtica. 2. Insuficiência cardíaca. 3. Remodelação ventricular 4. Substituição da valva aórtica transcater I. Título.

CDU- 616.1

CDU - 658:004

LUCIANA SILVEIRA SIMÕES

REMODELAMENTO REVERSO DO VENTRÍCULO ESQUERDO PÓS-IMPLANTE
DE VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER: ANÁLISE DE UMA COORTE DO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Cardiovasculares do Instituto Nacional de
Cardiologia, como pré-requisito à obtenção
do título de Mestre em Ciências
Cardiovasculares.

Aprovada em

Cláudio Tinoco Mesquita, PhD, Instituto Nacional de Cardiologia

Luiz Fernando Rodrigues Junior, PhD, Universidade Federal Fluminense

Cristiane da Cruz Lamas, PhD, Instituto Nacional de Cardiologia

Aurora Felice Castro Issa , PhD, Instituto Nacional de Cardiologia

(1ª suplente)

Andrea Rocha de Lorenzo, PhD, Instituto Nacional de Cardiologia

(2ª suplente)

Com gratidão, dedico este trabalho a Deus. Devo a Ele tudo o que sou. Aos meus pais, pilares da minha formação como ser humano. Aos orientadores e professores que incentivaram esta minha trajetória.

Agradeço

À Deus, pela dádiva da vida, seu infinito amor e por sua presença constante ao guiar o meu caminho.

Aos meus pais, José Simões e Miriam, pelo amor e dedicação, alicerce da minha vida e de todas as minhas conquistas. Minha eterna gratidão.

Ao meu irmão, Marcus Vinícius, meu melhor amigo e confidente. Agradeço por todos seus ensinamentos.

Ao meu namorado, Hugo Leonardo, por todo o carinho e incentivo à busca da sabedoria.

Ao Prof. Dr., Cláudio Tinoco Mesquita, por me apresentar ao mundo da belíssima Cardiologia, na Universidade Federal Fluminense, transmitindo seus ensinamentos e incentivos ao saber.

À Prof. e orientadora, Fabiula Schwartz de Azevedo, pela dedicação, carinho e por encorajar a busca ao conhecimento. Seu brilho no olhar frente à Medicina torna-se minha fonte de inspiração.

Ao Dr. e orientador, Alexandre Siciliano Colafranceschi, pelos ensinamentos imprescindíveis ao aprimoramento do projeto.

À minha amiga cardiologista, Lais Albani Sevenini, pelo companheirismo, trabalho árduo e de grande ajuda a este projeto.

Ao estatístico, Marcelo Goulart Correia, pela disponibilidade e presteza.

Às secretárias do departamento de Doenças Oroalvares, do Instituto Nacional de Cardiologia, Laurena e Delmar, pela dedicação.

Aos professores e colegas do Mestrado, do Instituto Nacional de Cardiologia, que me proporcionaram conhecer o belo caminho do conhecimento científico.

“ Cada experiência é um degrau para o progresso da alma. Não fique preso ao passado. Você está, agora, diante de uma nova experiência. Dedique-se a ela de corpo e alma, e verá surgir o próximo degrau de evolução. ”

Masaharu Taniguchi

RESUMO

A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE) está associada a aumento da mortalidade na estenose aórtica (EA) grave. A substituição valvar aórtica transcater (TAVR) é uma alternativa para a correção da EA grave em pacientes com alto risco operatório e sua indicação tem sido ampliada para condições de risco intermediário e baixo. Poucos estudos avaliaram a ocorrência de remodelamento reverso (RR) do ventrículo esquerdo (VE) após TAVR em indivíduos com EA grave e DSVE. **Objetivos:** Verificar a ocorrência de RR do VE comparando o ecocardiograma transtorácico (ETT) pré e pós-TAVR em 1 ano. Descrever a mortalidade dos pacientes com DSVE, classe funcional (CF) e perfil hemodinâmico pelo Echo em até 1 ano após a realização da TAVR. **Método:** Estudo retrospectivo de pacientes submetidos a TAVR em hospital do sistema único de saúde, entre novembro de 2011 a maio de 2018. Considerado como DSVE pelo ETT(Teicholz): fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 51\%$ em homens e $\leq 53\%$ em mulheres. Foi registrada mortalidade dos paciente com DSVE em 30 dias e 1 ano. Foi considerado RR a ocorrência de um aumento absoluto da FEVE de 10% ou mais para uma FEVE final $> 35\%$ ao final do primeiro ano. A CF da New York Heart Association (NYHA), as dimensões do VE e o gradiente transaórtico médio (GM) pelo ETT também foram coletados. **Resultados:** Trinta pacientes eram portadores de DSVE, porém 5 (17%) pacientes foram excluídos do estudo por morte antes de 1 ano pós TAVR; óbito em 30 dias ocorreu em 2 pacientes (6,6%). Dessa forma, 25 pacientes foram avaliados com DSVE, sendo onze (44%) do sexo feminino, idade média de $73,8 \pm 16,8$ anos e 22 (88%) estavam em CF III ou IV pré-intervenção. EuroSCORE logístico 19,2[10,2-22,4], escore STS 4,40[3,3 $\pm$ 12,6], FEVE 40,88[35,5 $\pm$ 5%], GM 43,5 $\pm$ 15,3mmHg, área valvar aórtica 0,6 $\pm$ 0,3 cm². Dezoito pacientes (72%) preencheram os critérios de RR. Houve melhora significativa da CF comparativamente antes e após o implante (CF por NYHA III ou IV 88% versus 4%). Em relação a evolução do ETT após 1 ano do TAVR, houve significância estatística entre os seguintes dados: diâmetro diastólico final VE (56 [50 – 63] versus 51 [49 - 62]; P = 0,008), volume diastólico final VE (172 [156- 210] versus 132 [115-172]; P = 0,04) e volume sistólico final VE (110 [88-141] versus 81,4 [44-118] P = 0,04). As complicações mais frequentes neste estudo foram o implante de novo marca-passo definitivo, que foi necessário em 6(24%) casos, seguido de insuficiência periprotética moderada a grave, presente em 5(20%) casos. Houve associação significativa entre implante de novo marca-passo definitivo após o TAVR com a não remodelação reversa do VE em 1 ano (P = 0,032). **Conclusão:** O TAVR em uma população com DSVE foi seguido de RR na maioria dos casos, melhora da CF e perfil hemodinâmico. Este estudo sugere que o implante de marca passo definitivo após TAVR está relacionado ao não RR do VE. Novos estudos podem trazer maior robustez à avaliação da remodelação reversa do VE em pacientes com DSVE que receberam TAVR.

Palavras-chave: Estenose da válvula aórtica, insuficiência cardíaca, Remodelação ventricular, Substituição da Valva Aórtica Transcater

ABSTRACT

Left ventricular systolic dysfunction (LVSD) is associated to increased mortality in severe aortic stenosis (SAS). Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is an alternative for the correction of severe SAS in patients with high operative risk and the indications are increasing. Few studies have evaluated the occurrence of left ventricular reverse remodeling after TAVR in subjects with SAS and heart failure (HF). **Goals:** To ascertain the occurrence of left ventricular (LV) reverse remodeling by comparing pre and post-TAVR echocardiography (Echo) within 1 year. To describe one year mortality, functional class and hemodynamic profile one year after TAVR. **Method:** A retrospective study of patients submitted to TAVR For isolated SAS in a tertiary hospital between November 2011 and May 2018. Pre-TAVR Echo performed for LVFE(Teicholz) evaluation and considered as having HF: LVEF $\leq$ 51% in men and $\leq$ 53% in women. Recorded mortality at 30 days and 1 year. The occurrence of an absolute increase in left ventricular ejection fraction (LVEF) of 10% or more was considered reverse remodeling for a final LVEF > 35%. New York Heart Association Functional Class, left ventricular dimensions and mean transaortic gradient by echocardiogram (MG) were also collected. **Results:** 30 patients had LVSD, but 5 (17%) patients were excluded from the study due to death before 1 year after TAVR, with 2 patients (6.6%) in 30 days. Thus, 25 patients with LVSD, eleven (44%) were female, with a mean age of 73.8 ± 16.8 years and 22 (88%) were in pre-intervention functional class III or IV. EuroSCORE logistical 19.2 [10.2-22.4], STS score 4.40 [3.3 ± 12.6], LVEF 40.88 [$35.5 \pm 5\%$], GM 43.5 ± 15 , 3mmHg, aortic valve area 0.6 ± 0.3 cm². Eighteen patients (72%) met the reverse remodeling criteria after one year. There was a significant improvement in functional class comparatively before and after implantation (NYHA class III or IV 88% versus 4%). Regarding the evolution of Echo after 1 year of TAVR, there was statistical significance between the following data: LV end diastolic diameter (56 [50 - 63] versus 51 [49 x 62]; $P = 0.008$), LV end diastolic volume (172 [156-210] versus 132 [115-172]; $P = 0.04$) and LV stroke volume (110 [88-141] versus 81.4 [44-118]; $P = 0.04$). The most frequent complications in this study were the implantation of a new permanent pacemaker, present in 6 (24%) cases, followed by moderate to severe periprosthetic insufficiency, present in 5 (20%) cases. There was a significant association between the implantation of a new permanent pacemaker after the procedure with reverse LV remodeling ($P = 0.032$). **Conclusion:** TAVR in a population with LVSD was followed by reverse remodeling in most cases, improvement of functional class an hemodynamic profile. This study suggests that the implantation new pacemaker after TAVR is related to the non-reverse remodeling of the LV. Further studies may bring greater robustness to the evaluation of LV reverse remodeling in LVSD patients who received TAVR.

Keywords: Aortic valve stenosis, heart failure, ventricular remodeling, transcatheter aortic valve replacement

Lista de ilustrações

Figura 1: Tipos de válvulas aórticas utilizadas no implante de valva aórtica transcutânea.....	28
Figura 2 : Tipos de Implantações de valva aórtica transcutânea.....	29
Figura 3 . Mecanismos neuroendócrinos do remodelamento miocárdico.....	37
Figura 4 : Fisiopatologia da disfunção ventricular na remodelação cardíaca.....	37
Figura 5: Fluxograma do estudo em implante de valva aórtica percutânea.....	49
Figura 6 : Evolução da classe funcional (NYHA) dos pacientes com IC pré e pós 1 ano de TAVR.....	69
Figura 7 : Evolução ecocardiográfica da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, do gradiente médio e máximo transaórtico pré TAVR, após 6 meses e após 1 ano de implante dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.....	70
Figura 8 : Evolução ecocardiográfica dos diâmetros e volumes do ventrículo esquerdo, pré TAVR e após 1 ano dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.....	71
Figura 9 : Curva de sobrevida dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo submetidos ao implante de valva aórtica percutânea.....	75
Quadro 1 – Classificação da estenose aórtica.....	21
Quadro 2 : Indicações de abordagem cirúrgica da estenose aórtica.....	23
Quadro 3: Recomendação de abordagem percutânea da estenose aórtica.....	32
Quadro 4 : Classificação funcional, segundo a <i>New York Heart Association</i>	34
Quadro 5 : Estudos da literatura em remodelamento reverso nos portadores de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.....	45
Tabela 1: Perfil clínico dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.....	58
Tabela 2: Laboratório basal dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo	59
Tabela 3: Variáveis ecocardiográficas pré procedimentos dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.....	60
Tabela 4: Vias de acesso e modelos de próteses utilizados nos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.....	61

Tabela 5: Modelos de próteses e diâmetros dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.....	62
Tabela 6: Análise univariada da associação das variáveis clínicas com o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo.....	64
Tabela 7: Análise univariada da associação das complicações VARC-2 com o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo.....	66
Tabela 8: Análise univariada da associação das vias de acesso e modelo de prótese com o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo.	66
Tabela 9: Análise univariada da associação das variáveis ecocardiográficas basais e 1 ano pós-procedimento com o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo.....	67
Tabela 10: Mortalidade total dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.....	68
Tabela 11 : Complicações VARC – 2 pós implante de valva aórtica transcateter.....	73
Tabela 12: Causas de óbitos dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	acidente vascular encefálico
NT-proBNP	pró-peptídeo amino-terminal
CF	classe funcional
DAC	doença aterosclerótica coronariana
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DSVE	disfunção sistólica de ventrículo esquerdo
EA	estenose aórtica
ECG	eletrocardiograma
ETE	ecocardiograma transesofágico com Doppler
ETT	ecocardiograma transtorácico com Doppler
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GM	gradiente médio
Hb	hemoglobina
IM	infarto do miocárdio
IC	insuficiência cardíaca
MP	marca-passo
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PARTNER	<i>Placement of Aortic Transcatheter Valve</i>
RR	remodelamento reverso
STS	<i>Society of Thoracic Surgery</i>
TAVR	<i>transcatheter aortic valve replacement</i>
VARC	<i>Valve Academic Research Consortium</i>
VE	ventrículo esquerdo

Sumário

1.INTRODUÇÃO	16
2. FUNDAMENTOS	17
2.1 ESTENOSE VALVAR AÓRTICA	17
2.1.1 ETIOLOGIA	18
2.1.2 EPIDEMIOLOGIA	20
2.1.3 HISTÓRIA NATURAL DA ESTENOSE AÓRTICA	20
2.1.4 DIAGNÓSTICO	21
2.1.5 TRATAMENTO	21
2.1.5.1 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	21
2.1.5.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO	22
2.1.6 RISCO OPERATÓRIO	23
2.2 DESAFIOS NA SENILIDADE	24
2.3 IMPLANTE DE VALVA AÓRTICA TRANSCATETER (TAVR)	24
2.3.1 BREVE HISTÓRIA DO IMPLANTE DE VALVA AÓRTICA TRANSCATETER	25
2.3.2 BIOPRÓTESES UTILIZADAS NO IMPLANTE DE VALVA AÓRTICA TRANSCATETER	26
2.3.3 MODOS DE INSERÇÃO NO IMPLANTE DE VALVA AÓRTICA TRANSCATETER	27
2.3.4 COMPLICAÇÕES DO IMPLANTE DE VALVA AÓRTICA TRANSCATETER	28
2.3.5 PROGRESSÃO DOS ESTUDOS EM IMPLANTE DE VALVA AÓRTICA TRANSCATETER	29
2.4 DISFUNÇÃO SISTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO NA ESTENOSE AÓRTICA GRAVE	32

2.4.1 DEFINIÇÃO:	32
2.4.2 IMPLANTE DE VALVA AÓRTICA TRANSCATETER EM PORTADORES DE DISFUNÇÃO SISTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO	34
2.5 REMODELAMENTO DO MIOCÁRDIO	35
2.5.2 FISIOPATOLOGIA	35
2.6 REMODELAMENTO REVERSO DO MIOCÁRDIO	42
2.6.1 TERAPIAS PARA INDUZIR REMODELAÇÃO REVERSA	44
3. JUSTIFICATIVA	45
4. OBJETIVOS	46
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	46
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	46
5. METODOLOGIA	46
5.1 ASPECTOS BIOÉTICOS	46
5.2 DESENHO DO ESTUDO	47
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	49
5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	49
5.5. SEGUIMENTO CLÍNICO E COLETA DE DADOS	49
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	54
6. RESULTADOS	55
6.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO	55
6.2 DADOS DO PROCEDIMENTO	58
6.3 SEGUIMENTO CLÍNICO E ECOCARDIOGRÁFICO DOS PACIENTES COM REMODELAMENTO REVERSO DO VENTRÍCULO ESQUERDO	60

6.4 EVOLUÇÃO CLÍNICA E ECOCÁRDIOGRÁFICA DOS PACIENTES COM DISFUNÇÃO SISTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO	66
6.5 COMPLICAÇÕES	70
7. DISCUSSÃO	74
8. LIMITAÇÕES	81
8. CONCLUSÕES	82
9. REFERÊNCIAS	83

1.INTRODUÇÃO

A estenose aórtica (EA) é uma doença potencialmente fatal e sua prevalência está aumentando proporcionalmente com o envelhecimento da população no Brasil e no mundo (1).

A partir do início dos sintomas a sobrevida é limitada a apenas alguns anos(2). A evolução progressiva da EA invariavelmente leva a disfunção sistólica de ventrículo esquerdo (DSVE), sendo que , em geral, esta marca o ponto de inflexão que anuncia uma trajetória mais rápida de eventos adversos e um pior prognóstico(3).

A progressão da DSVE está associada ao remodelamento do ventrículo esquerdo (VE), que se manifesta como aumentos graduais nos volumes, diâmetros e alteração na geometria da câmara cardíaca (3).

Torna-se necessária a troca valvar aórtica (VAo) de forma cirúrgica em pacientes com estenose aórtica grave sintomáticos. Esta modifica a história natural da doença, sendo o tratamento de escolha para indivíduos portadores de EA grave sintomática(4).

No entanto, cerca de um terço dos indivíduos que recebem indicação cirúrgica não são submetidos ao procedimento convencional(5). Muitos deles por apresentarem risco operatório elevado e até proibitivo, são mantidos apenas sob tratamento medicamentoso e experimentam a evolução semelhante a era pré- cirúrgica(2).

Pesquisas em novas tecnologias têm avançado e o tratamento da EA grave em indivíduos inoperáveis, de alto risco cirúrgico e de risco intermediário está sendo possível através de um método menos invasivo, o implante de prótese valvar aórtica transcater (TAVR – *transcatheter aortic valve replacement*), atualmente, uma opção terapêutica para esses pacientes e já com expansão atual para pacientes de baixo risco(6).

O TAVR vem sendo descrito como um método que pode gerar o que chamamos de remodelamento reverso (RR) do VE. Este é caracterizado por diminuição das dimensões, normalização da forma e melhora da função sistólica do VE (FSVE)(7).

Este estudo visa descrever a experiência na aplicação dessa técnica no Instituto Nacional de Cardiologia, hospital público terciário do Sistema Único de Saúde, em pacientes com EAo grave portadores de DSVE e selecionar os pacientes com maior probabilidade de RR do VE.

2. FUNDAMENTOS

2.1 Estenose valvar aórtica

A valva aórtica é a estrutura do coração responsável pela passagem de sangue do VE para a artéria aorta. A morfologia normal da VAo é composta por três folhetos móveis e um anel de sustentação(8).

A EA é definida como um estreitamento das estruturas valvares e constitui a maior causa de obstrução ao débito sistólico do VE (9). A área valvar aórtica normal é de 3 a 4 cm². Esta deve ser reduzida a 1/3 para que se desenvolvam sintomas, motivo pelo qual somente uma área < 1.0 cm² é considerada como EA grave, como verificado no quadro 1(18).

A EA é a doença valvar mais comum e a terceira forma mais prevalente de doença cardiovascular no mundo ocidental, após hipertensão arterial sistêmica e doença arterial coronariana (DAC)(1). A EA é reconhecida como uma doença indolente caracterizada por anos a décadas de lenta progressão, seguida de rápida deterioração e alta mortalidade após o desenvolvimento dos sintomas (10).

Quadro 1 - Classificação da estenose aórtica:

Parâmetro	Leve	Moderada	Grave
Velocidade do jato (m/s)	< 3,0	3,0 – 4,0	> 4,0
Gradiente médio (mmHg)	< 25	25 – 40	> 40
Área valvar aórtica (cm ²)	> 1,5	0,8 – 1,5	<0,8 (<0,6 cm ² /m ²)

Fonte: *Brazilian Guidelines for Valve Disease ; 2017*

2.1.1 Etiologia

A EA é o resultado final de um processo inflamatório causado por dano endotelial devido a estresse mecânico, penetração lipídica levando a fibrose, espessamento de folhetos e finalmente calcificação. Dentre as etiologias, encontram-se a degenerativa ou calcífica, a valva aórtica bicúspide e a de origem reumática(10).

A doença calcificada da VAo é a causa mais comum de EA em adultos e é responsável por 80% dos casos nos Estados Unidos da América e na Europa. Os pacientes geralmente estão na sétima a oitava década de vida. Previamente considerada uma doença degenerativa causada por desgaste relacionado a idade, a EA está sendo reconhecida como uma doença inflamatória com muitas semelhanças com a aterosclerose(1).

A principal característica da doença VAo calcificada é o fluxo anormal através da valva aórtica, causando dano endotelial e acúmulo de lipoproteína de baixa

densidade oxidada. Esta lesão endocárdica, em última análise, leva a deposição de cálcio na válvula e eventual estenose (1).

A EA calcificada causa rigidez do folheto e um estreitamento do orifício, que resulta em aumento de gradiente de pressão ao longo da válvula. O estreitamento da VAo com sobrecarga de pressão do VE e a hipertrofia ventricular esquerda levam à tríade clássica de sintomas de EA: dispneia, síncope e angina(8).

Quando os sintomas da EA se desenvolvem, a expectativa de vida é reduzida para cerca de três anos, a menos que a obstrução mecânica do fluxo de saída do VE seja aliviada pela troca valvar aórtica(11).

Com o tratamento cirúrgico, a história natural da EA mudou drasticamente. A cirurgia de troca valvar passou a ser, desde 1968, o tratamento de eleição para indivíduos portadores de EAo grave sintomáticos, elevando a sobrevida desses indivíduos consideravelmente(12).

Outra etiologia é VAo bicúspide congênita é mais frequentemente observada em indivíduos mais jovens. O início mais precoce da doença é consequência de profundas anormalidades no fluxo sanguíneo causadas pela estrutura do folheto duplo, em vez de triplo(10).

Já a doença aórtica reumática tornou-se incomum nos países industrializados devido a melhoria no tratamento; no entanto continua a ser uma causa significativa em nações em desenvolvimento(10).

Além desses, o tratamento radioterápico ionizante direcionado ao tórax pode causar dano valvar cardíaco que, por sua vez, pode manifestar-se após anos do tratamento. O uso adjuvante do quimioterápico antraciclina parece incrementar o risco de fibrose valvar. A radiação ionizante pode causar injúria cardíaca e de estruturas mediastinais, elevando o risco operatório, caso haja indicação de troca valvar posteriormente(13).

2.1.2 Epidemiologia

A prevalência de esclerose aórtica aumenta acentuadamente com a idade. Nos países desenvolvidos, estima-se que seja de 25% naqueles com idade maior que 65 anos e quase 50% naqueles com idade maior que 85 anos. Segundo recente meta-análise, a taxa de progressão para EA em indivíduos com esclerose aórtica é de 1,9% ao ano(14).

O estudo *Euro Heart Survey* (5) foi realizado para identificar as características, tratamento e resultados dos pacientes com doença valvar na Europa. Foi realizado de abril a julho de 2001, em 92 centros de 25 países. Incluiu prospectivamente 5001 adultos. A EA foi a doença valvar mais comum. A maioria dos pacientes (56%) tinha idade ≥ 70 . Uma consequência importante da predominância de EA em idosos é a taxa associada de comorbidades. Neste estudo, 36% dos pacientes com EA tinham uma comorbidade ou mais. Cerca de 33% dos pacientes com EA e indicação cirúrgica não foram submetidos a cirurgia por serem considerados de alto risco ou inoperáveis. A estes restaria a história natural da doença .

2.1.3 História natural da estenose aórtica

A doença valvar estenótica é insidiosa e progressiva. Segundo Cosmi *et al* (15), em uma série de 2.131 pacientes, a progressão da esclerose aórtica é lenta com taxa de 2,5% para EA grave durante um seguimento médio de 7 anos.

A disfunção valvular grave pode estar presente por anos sem sintomas, mas a deterioração funcional é frequentemente rápida quando há insuficiência cardíaca (IC), angina ou síncope(16). A sobrevida é marcadamente reduzida a partir das manifestações dos sintomas: dois, três e cinco anos, respectivamente (17).

2.1.4 Diagnóstico

O ecocardiograma transtorácico com Doppler (ETT) é a principal ferramenta diagnóstica. Confirma a presença de EA, avalia o grau de calcificação valvar, FSVE, espessura da parede; detecta a presença de outras valvopatias associadas e mensura os gradientes transvalvares máximo e médio, além de outras informações prognósticas. O manejo dos pacientes com EA depende do diagnóstico preciso da causa e do estágio da doença. (18).

2.1.5 Tratamento

Atualmente, nenhuma terapia medicamentosa conhecida está disponível para prevenir a EAo ou retardar sua progressão(19). Os pacientes assintomáticos devem ser monitorados, investigadas condições de risco e pior prognóstico. Após o início dos sintomas, o reparo cirúrgico é o único tratamento eficaz para EAo grave sintomática com indicação I, segundo as diretrizes americana(20), europeia(21) e brasileira (22) .

2.1.5.1 Tratamento medicamentoso

Segundo a diretriz de 2014 do *American Heart Association* em conjunto com *American College of Cardiology* (20), o tratamento medicamentoso da EAo deve incluir controle dos níveis pressóricos. O aumento da pressão arterial representa incremento da pós-carga já elevada pela obstrução do trato de saída do VE imposta pelo estreitamento valvar e pode induzir o surgimento de sintomas em portadores de EAo grave.

Os vasodilatadores são úteis no manejo de pacientes sintomáticos com ou sem disfunção do VE e que não são candidatos a cirurgia(8).

A hipercolesterolemia é considerada um dos fatores de risco para o surgimento da EAo. O papel anti-inflamatório e hipolipemiante das estatinas é bem estabelecido. Duas meta-análises (23)(24) demonstraram que o uso de estatinas poderia retardar a evolução da EA. Entretanto, estudos randomizados mostraram consistentemente que as estatinas não afetam sua progressão (24).

Os beta-bloqueadores devem ser usados com cautela em pacientes portadores de EAo. Seus efeitos cronotrópico e inotrópico negativos somados a obstrução fixa ocasionada pela estenose podem levar a uma síndrome de baixo débito cardíaco, precipitando ou piorando sintomas(25).

2.1.5.2 Tratamento cirúrgico

Com o tratamento cirúrgico, a história natural da EAo mudou drasticamente. A cirurgia de troca valvar passou a ser, desde 1968, o tratamento de eleição para indivíduos portadores de EAo grave sintomáticos e elevou substancialmente a sobrevida desses indivíduos(26).

Segundo a diretriz de valvopatias da Sociedade Européia de Cardiologia (*European Society of Cardiology*) (27), em 2017, a cirurgia é recomendação IB em pacientes com EAo e baixo risco cirúrgico segundo a *Society of Thoracic Surgery* (STS) ou *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE II) <4% ou EuroSCORE I logístico <10%) se nenhum outro fator de risco não incluído nesses escores estiverem presentes, como fragilidade, aorta em porcelana e sequelas de radiação torácica. As demais indicações cirúrgicas encontram-se no quadro 2.

Quadro 2 : Indicações de abordagem cirúrgica da estenose aórtica

Indicação de troca valvar cirúrgica	Recomendação
Pacientes sintomáticos com EA grave, velocidade pico ≥ 4.0 m/s ou GM ≥ 40 mmHg.	Classe I, nível de evidência B
Pacientes sintomáticos com EA grave baixo fluxo/baixo gradiente (GM <40 mmHg) e com FEVE reduzida	Classe I, nível de evidência C
A intervenção não deve ser realizada em pacientes com comorbidades graves quando é improvável que a intervenção melhore a qualidade de vida ou a sobrevida.	Classe III, nível de evidência C

Fonte: Adaptado de *European Society of Cardiology*, 2017. EA: estenose aórtica; GM: gradiente médio; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Pacientes com DSVE que são candidatos inadequados para cirurgia ou TAVR devem ser tratados clinicamente de acordo com as diretrizes de IC(28).

2.1.6 Risco operatório

As calculadoras de risco cirúrgico incluem o *STS score* ou o *EUROSCORE*. O EuroSCORE e o STS score estimam a mortalidade operatória em até 30 dias após a operação ou, posteriormente, se o paciente permanecer hospitalizado(29). Os pacientes são classificados como de alto risco cirúrgico caso tenham uma pontuação STS maior ou igual a 4%, EuroSCORE I maior ou igual a 10% ou condições não-cardíacas coexistentes que predizem pior sobrevida(30).

Segundo Thourani et al (29) o desempenho do STS score demonstra que é satisfatório em prever a mortalidade em 30 dias. Enquanto o EuroSCORE logístico pode superestimar o risco.

lung B et al (5) mostraram que em 33% dos pacientes idosos com EA sintomática grave os principais motivos de recusa cirúrgica foram: a idade avançada e a DSVE. Esses bancos de dados não levaram em consideração comorbidades como: aorta em porcelana, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, imobilidade, demência e fragilidade. Assim, uma investigação abrangente do risco inclui: avaliação objetiva da fragilidade, o número de sistemas orgânicos comprometidos com improvável melhora após a substituição da válvula e quaisquer impedimentos específicos do procedimento, que devem ser usados para identificar pacientes que apresentam alto risco de substituição cirúrgica da VAo.

Dessa forma, o tratamento transcater tornou-se uma opção à troca valvar cirúrgica em casos selecionados após avaliação cuidadosa da expectativa de vida, do grau de fragilidade e da anatomia valvar aórtica (31).

2.2 Desafios na senilidade

A EAo degenerativa, mais frequente entre idosos, é muitas vezes acompanhada por outras comorbidades, elevando significativamente o risco operatório desses indivíduos. A própria fragilidade que acompanha a senilidade pode aumentar o risco de cirurgia de troca valvar(18).

Existem diferentes abordagens para avaliar a fragilidade. Entre eles, está o fenótipo de fragilidade proposto por Fried et al.(32), que enquadra as seguintes características: perda involuntária de peso (mais de 5 kg ou mais de 5% do peso corporal nos últimos 12 meses), falta de força, cansaço, diminuição da velocidade de caminhada e pouca atividade diária. No entanto, atualmente não há consenso sobre a maneira mais apropriada de avaliar a fragilidade.

Os escores de risco operatório, como EuroSCORE e STS, não contemplam tais aspectos e podem subestimar o risco nos indivíduos idosos, já que estes formam um grupo particularmente heterogêneo no qual é difícil capturar todas as comorbidades existentes.(33)

Dessa forma, esforços em pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias têm tentado corrigir a EA com menor risco de complicações e morte para essa população de alto risco(18). Abordagens menos invasivas de tratamento, como a TAVR, poderiam constituir alternativa factível e de menor risco operatório(26).

2.3 Implante de valva aórtica transcater (TAVR)

A EAo é uma doença crônica grave e progressiva, que após o início dos sintomas (angina, IC e síncope), a sobrevida é de aproximadamente 50% em 2 anos(34). Tradicionalmente, a substituição da VAo cirúrgica é um dos tratamentos mais importantes para essa condição e os resultados clínicos da diminuição da mortalidade e morbidade após a intervenção cirúrgica provaram ser duráveis ao longo do tempo(35).

Segundo Astor et al(36), atualmente, a troca valvar aórtica é a cirurgia valvar mais comum, com uma estimativa de 50.000 cirurgias realizadas anualmente nos Estados Unidos.

Segundo Thourani et al (29), em estudo nos anos de 2002 a 2010 com 141.905 pacientes, nos Estados Unidos, o risco da intervenção cirúrgica foi aumentado por vários fatores, como idade avançada, cirurgia cardíaca prévia e várias comorbidades, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença aterosclerótica obstrutiva periférica, acidente vascular encefálico (AVE) prévio, injúria renal crônica (IRC), IC (Classe funcional (CF) por *New York Heart Association* (NYHA) III ou IV), DSVE, fragilidade e DAC concomitante.

Esses fatores de risco, bem como contraindicações absolutas, como aorta em porcelana e cirrose, levaram a até um terço dos pacientes a serem negados a cirurgia de substituição da VA (37).

No entanto, um grande progresso foi feito nos últimos 10 anos em uma tecnologia transformadora para EA grave: a VAo transcater (38).

2.3.1 Breve história do implante de valva aórtica transcater

Segundo Davies et al (39) a grande necessidade não atendida das opções de tratamento em pacientes inoperáveis e de alto risco, preparou o caminho para o desenvolvimento de abordagens transcateres para a substituição da VAo.

A primeira válvula cardíaca implantada percutaneamente foi descrita em 1965 para tratar a insuficiência aórtica induzida experimentalmente em cães.

Andersen et al (40) relataram subsequentemente o sucesso do implante de uma válvula de stent expansível em balão na posição aórtica em porcos. No ano 2000, Bonhoeffer et al (41) colocaram a primeira válvula percutânea indicada por insuficiência pulmonar em um ser humano.

Dois anos depois, Cribier et al (42) realizaram a primeira colocação transcater de uma VAo periférica bovina, com stent de aço inoxidável, expansível

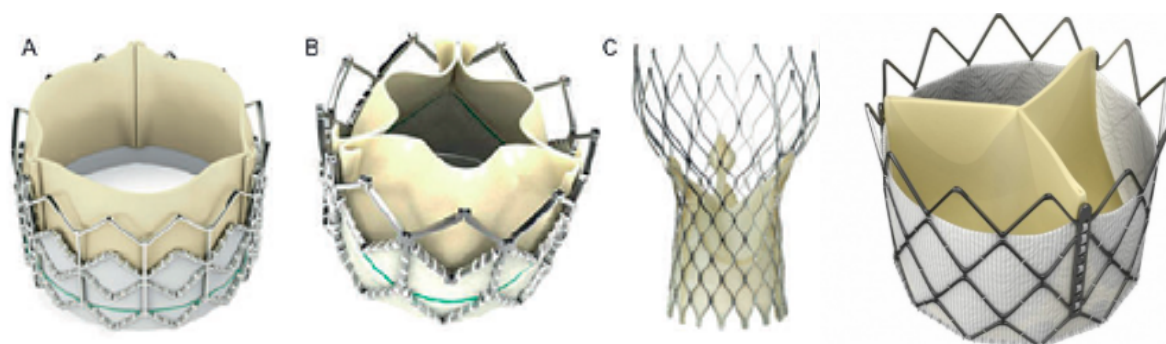
por balão (PVT, *Percutaneous Valve Technologies*) em um homem de 57 anos com EA grave, choque cardiogênico e uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 12%.

O paciente demonstrou acentuada melhora hemodinâmica, mas acabou falecendo 4 meses depois em função de complicação de doença aterosclerótica obstrutiva periférica grave. (42)

2.3.2 Biopróteses utilizadas no implante de valva aórtica transcater

A válvula criada pelo Dr Cribier foi modificada para criar a válvula *Edwards SAPIEN*, que consiste em uma válvula expansível por balão, de três folhetos de pericárdica bovino (Figura 3A). Uma versão mais recente foi desenvolvida pela *Edwards Lifesciences (Irvine, USA)*: a *SAPIEN XT®* e *SAPIEN 3®*, que também são compostas por uma válvula pericárdica bovina de três folhetos (Figura 3B). Já a *CoreValve®* foi desenvolvida pela Medtronic, no início de 2004, com três folhetos pericárdicos porcinos integrados, com válvula autoexpansível (Figura 3C). Além da *Inovare®*, uma válvula de pericárdio bovino, desenvolvida pela *Braile Biomedical (São José do Rio Preto, Brasil)* (Figura 3D). Hoje temos mais de 50 modelos de TAVR em todo o mundo.(2).

Figura 3: Tipos de válvulas utilizadas no TAVR - (A) Válvula SAPIEN® da Edwards Lifesciences. (B) Válvula SAPIEN XT® da Edwards Lifesciences. (C) Medtronic CoreValve®. (D) Válvula Inovare® da Braile.



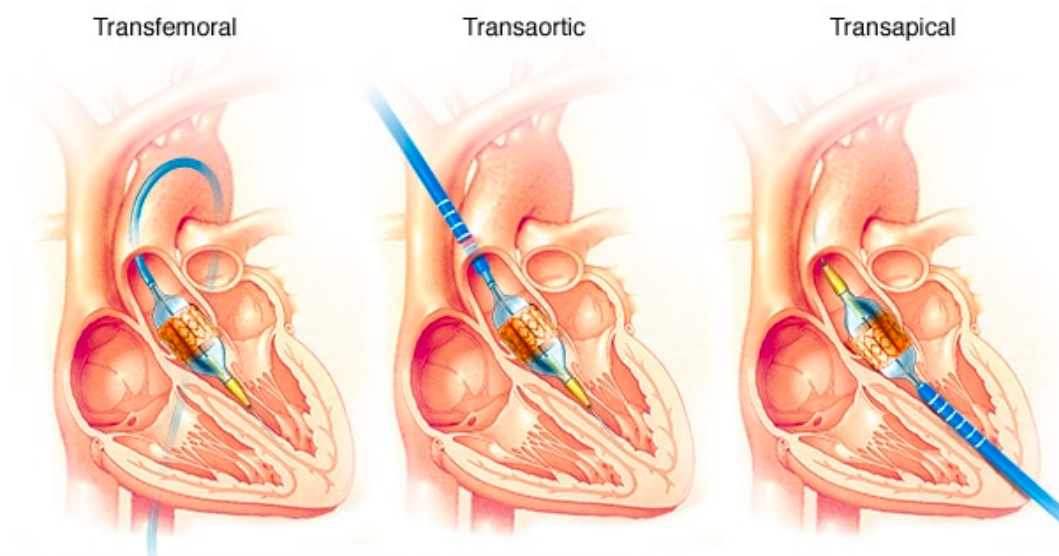
Fonte: Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/Edwards-Lifesciences-have-developed-three-transcatheter-heart-valves-illustrated-here_fig4_269037425. Acesso em 2 de fevereiro de 2020.

2.3.3 Modos de inserção no implante de valva aórtica transcater

O TAVR é um tratamento baseado em um procedimento minimamente invasivo (43). Os princípios do TAVR incluem a inserção de uma nova válvula expansível dentro da válvula antiga sem a necessidade de removê-la. Uma vez que a nova válvula é expandida, ela desloca os folhetos nativos da válvula para fora e assume a regulação do fluxo sanguíneo através da VAo(44).

O procedimento pode ser realizado através da artéria femoral comum, transaórtico ou através de uma pequena incisão no tórax esquerdo para entrar na aorta pelo ventrículo esquerdo (acesso aórtico transapical ou direto com pequena toracotomia), conforme visto na figura 4 (6).

Figura 4 : Tipos de implantações da valva aórtica percutânea: transfemoral, transaórtica e transapical.



Fonte: Mayo Clinic, transcatheter aortic valve replacement. Disponível em : <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/transcatheter-aortic-valve-replacement>. Acesso em: 10 de fev. 2019

2.3.4 Complicações do Implante de valva aórtica transcater

Desde a introdução do tratamento de EAo através de TAVR em 2002(45), a realização desse procedimento expandiu-se em todo o mundo (46). Entretanto, não havia uniformização de critérios fazendo com que muitas vezes os resultados fossem discrepantes e não-comparáveis. Portanto, havia a necessidade de padronização de desfechos clínicos em TAVR a luz da medicina baseada em evidências (47).

Grupos de pesquisa acadêmica organizados na Europa e Estados Unidos reuniram-se através do *Academic Research Consortium* para realizar o primeiro consenso VARC com o objetivo de eleger desfechos clínicos relacionados a prótese e ao procedimento ; efetividade e segurança relacionados ao paciente, além de padronizar definições de desfechos simples e compostos para os ensaios clínicos em TAVR (48).

A avaliação por equipe multidisciplinar , o *Heart Team*, foi proposta pelo VARC-2. Sua composição multidisciplinar visaria enriquecer as discussões dos casos e definir estratégia de abordagem para cada paciente(49).

Genereux et al (50) publicaram uma metanálise de 16 estudos em TAVR, envolvendo 3.519 pacientes. Nessa metanálise, os autores incluíram publicações que consideravam ao menos um critério proposto por VARC e um novo padrão de relato de desfechos estabelecia-se.

Por fim, a adoção universal pelos pesquisadores clínicos de critérios padronizados de sucesso e insucesso viabilizaram a possibilidade comparativa dos resultados dos ensaios clínicos e, desse modo, puderam contribuir com o aprimoramento do método (48).

2.3.5 Progressão dos estudos em implante de valva aórtica transcater

No início do TAVR vários ensaios e registros observacionais mostraram resultado razoável com morbidade e mortalidade aceitáveis. Webb et al (1) publicaram um acompanhamento de 168 pacientes com EAo submetidos a colocação de uma VAO após serem considerados inoperáveis. Para os 113 casos houve uma taxa de sucesso do procedimento de 94,1% e uma mortalidade em 30 dias de 1,2%.

Um segundo registro canadense multicêntrico de pacientes cirúrgicos de alto risco submetidos a colocação de válvulas Cribier-Edwards, SAPIEN ou SAPIEN XT mostrou achados semelhantes, com sucesso no procedimento(52).

Já os ensaios *Placement of Aortic Transcatheter Valves* (PARTNER) (53) foram dois ensaios clínicos paralelos, multicêntricos e randomizados. Esses eram estudos comparando TAVR com terapia padrão e TAVR com cirurgia, em pacientes inoperáveis ou de risco cirúrgico extremamente alto.

O braço do estudo PARTNER (53), Coorte A, randomizou 699 pacientes cirúrgicos de alto risco, com EAo grave e sintomática, para TAVR ou intervenção cirúrgica . O TAVR não foi inferior a cirurgia nesta coorte, com taxas de mortalidade de 3,4% no grupo transcater e 6,5% no grupo cirúrgico aos 30 dias ($P = 0,07$) e 24,2% e 26,8%, respectivamente, em 1 ano ($P = 0,44$).

O outro braço do estudo PARTNER (53), a Coorte B, randomizou 358 pacientes inoperáveis, com EAo sintomática grave para TAVR, com a válvula Edwards SAPIEN ou para terapia padrão . Verificou-se que o TAVR era superior a terapia padrão em 1 ano, com uma redução significativa na mortalidade (30,7% vs. 50,7%, $P < 0,001$), ou hospitalização (42,5% vs. 71,6%, $p < 0,001$) e CF NYHA III ou IV(25,2% vs. 58%).

Posteriormente, o PARTNER II (31) investigou o papel da TAVR em pacientes de risco intermediário e demonstrou que o TAVR foi semelhante a substituição valvar convencional em termos de mortalidade e eventos cerebrovasculares no seguimento de dois anos.

O estudo mais atual publicado em 2019 pelo *The New England Journal of Medicine*, o *PARTNER III* (54), randomizou 1000 pacientes, em 71 centros, que possuíam EAo com indicação de intervenção e eram considerados de baixo risco cirúrgico (STS < 4%). Os pacientes então eram randomizados para receberem ou uma prótese biológica por via cirúrgica ou uma prótese de terceira geração SAPIEN 3 no grupo TAVR.

Após 30 dias, o TAVR resultou em uma taxa mais baixa de AVE do que a cirurgia (P = 0,02) e em taxas mais baixas de morte ou AVE (P = 0,01) e fibrilação atrial (FA) de início recente (P <0,001). O TAVR também resultou em menor índice de hospitalização do que a cirurgia (P <0,001) (54).

Após 1 ano a taxa de mortalidade foi menor no grupo percutâneo 8,5% x 15,1% x grupo cirúrgico (P<0.001), tendo esses números preenchido os critérios não apenas de não-inferioridade mas também de superioridade para o grupo percutâneo (54).

Os resultados de ensaios clínicos randomizados levaram a indicação de TAVR nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2017(SBC)(55), Sociedade Européia de Cardiologia de 2018 (ESC)(27) e Sociedade Americana de Cardiologia de 2014 (20). As recomendações estão descritas de acordo com o quadro 3 .

Quadro 3: Recomendação de abordagem percutânea da estenose aórtica grave.

Sintomático com expectativa de vida > 1 ano:	SBC	AHA	ESC
Com contraindicações/risco proibitivo a cirurgia convencional	I A	I A	I B
Alto risco cirúrgico	I A	I A	IIa B
Risco cirúrgico intermediário	IIa A	IIa B	--

TAVR implante de bioprótese aórtica transcater; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017; AHA: American Heart Association, 2014 ; ESC: European Society of Cardiology, 2018 .

O Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter (RIBAC) (56) coordenado pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia

Intervencionista (SBHCl) coleta os dados de todos os procedimentos de TAVR realizados nos 18 centros participantes do Brasil.

Em um estudo foram avaliados 418 pacientes, inoperáveis ou com alto risco cirúrgico, que foram submetidos a TAVR de janeiro de 2008 a janeiro de 2013. Observou-se uma taxa de mortalidade por todas as causas de 9,1% em 30 dias e de 21,5% em um ano. Foram preditores de mortalidade a DPOC, o AVE, a insuficiência renal e presença de regurgitação aórtica moderada ou grave. (57)

Segundo uma coorte prospectiva brasileira em TAVR, Azevedo et al(58) avaliaram 58 pacientes que foram submetidos a TAVR. A mortalidade por todas as causas em 30 dias foi de 5,2% (n = 3) e após 1 ano foi de 17,2% (n = 10). Foi observada uma melhora significativa na CF pré e pós procedimento (84,4% versus 5,8%; $P < 0,001$) e declínio no gradiente pico ($P < 0,001$) e no GM ($P < 0,001$). As complicações mais frequentes foram sangramento (28,9%), necessidade de MP permanente (27,6%) e lesão renal aguda (20,6%).

Outras indicações para TAVR surgiram recentemente, com o tratamento da bioprótese em posição aórtica cirurgicamente implantada. O uso de TAVR *prótese em prótese* tem sido descrito em séries de casos e registros multicêntricos, como o *Global Valve-in-valve Register*(58). Esse estudo multicêntrico estudou 202 pacientes com disfunção de bioprótese em posição aórtica que foram submetidos a TAVR. A mortalidade por qualquer causa em 30 dias foi 8,4% e, em 1 ano, 14,2%. Houve ganho hemodinâmico e funcional, com registro de sucesso do procedimento em 93,1% dos casos. Dessa forma se sedimentou a possibilidade de tratamento dos pacientes idosos que possuem bioprótese aórtica disfuncionantes através da técnica *valve-in-valve*.

Não obstante, um outro subgrupo de idosos de alto risco cirúrgico, os portadores de EA associado a DSVE, frequentemente são encaminhados para TAVR(59). Dessa forma, diante do envelhecimento populacional e da alta prevalência desta patologia, torna-se importante o conhecimento e estudos nessa área, já que o estágio tardio da EA grave frequentemente envolve o desenvolvimento da DSVE (13).

2.4 Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo na estenose aórtica grave

A DSVE é reconhecida como um resultado adverso da sobrecarga de pressão que ocorre em pacientes com EA grave. Do ponto de vista hemodinâmico, a EA aumenta a pós-carga do VE e a resposta natural do VE ao aumento do estresse na parede devido à sobrecarga de pressão é a remodelagem concêntrica, aumento da massa do VE e desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), que mantém o débito cardíaco (60).

A sobrecarga de pressão é compensada inicialmente pelo desenvolvimento de hipertrofia concêntrica para manter o estresse normal da parede preservando a função sistólica (61).

A HVE está associada ao comprometimento da complacência, maior pressão de enchimento, incompatibilidade de oferta e demanda de oxigênio e isquemia miocárdica. Além disso, a resposta da HVE é progressivamente seguida pelo aumento do espaço intersticial com fibrose reativa e, posteriormente, por morte celular (62).

A transição de mudanças adaptativas, como hipertrofia, disfunção do VE e dano cardíaco, em geral, marca o ponto de inflexão que anuncia uma trajetória rápida de sintomas, eventos adversos e um prognóstico ruim (3).

2.4.1 Definição:

Segundo Dahl et al (63) a função sistólica do VE tem sido expressa em termos da fração de ejeção do VE, referente à fração do volume diastólico final do VE ejetada durante a sístole. É a medida de avaliação mais amplamente utilizada da função sistólica do VE e tem sido amplamente utilizada em ensaios clínicos e em recomendações de diretrizes.

De acordo com a *American Society of Echocardiography (ASE)* e a *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)* (64) DSVE é sugerida quando a FE sistólica for $\leq 51\%$ para homens e $\leq 53\%$ para mulheres.

O comprometimento sistólico do VE é considerado uma indicação Classe I para a troca valvar na EA grave, mesmo no paciente sem sintomas e um ponto de corte específico da FEVE $<50\%$ já foi utilizado para esse fim (65) (20).

Segundo Dahl *et al* (63) existem problemas com essa abordagem. A ecocardiografia é o método mais amplamente usado para determinar a FEVE, e as recomendações das diretrizes usando a ecocardiografia indicam que a FEVE $<52\%$ para homens e $<54\%$ para mulheres deve ser considerada anormal, e não o ponto de corte de FEVE $<50\%$, conforme especificado nas diretrizes para cardiopatia valvar.

A gravidade da DSVE é frequentemente avaliada utilizando a classificação funcional (CF) segundo a NYHA, que estratifica as limitações da atividade e o surgimento de sintomas, como a dispneia, evidenciado no quadro 4 (66).

Quadro 4 : Classificação funcional segundo a New York Heart Association.

Classe	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém confortável em repouso	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas em repouso	Sintomas graves

Fonte: Adaptado de “The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th Ed. Boston: Little, Brown, 1994”.

Pacientes portadores de DSVE e EAo grave tem associados aumento do risco de mortalidade operatória e até 33% dos pacientes foram considerados inaceitáveis para cirurgia de acordo com o *EuroHeart Survey* (5). O advento do TAVR mudou a conduta dos pacientes com EA grave associado a DSVE e dados de ensaios clínicos randomizados e registros podem fornecer mais informações sobre a prevalência de IC em pacientes com EA grave.

2.4.2 Implante de valva aórtica transcater em portadores de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

Pacientes com EA e DSVE estão sendo submetidos com cada vez maior preferência ao TAVR. De acordo com o recente relatório do *Transcatheter Valve Therapy Registry (TVT Registry)* (67), usando dados de 42.988 procedimentos de 2011 a 2015, pacientes com FEVE <45% constituem 25% de todos os casos de TAVR. Além da FEVE, vários outros índices hemodinâmicos são avaliados em pacientes submetidos a TAVR para auxiliar no prognóstico e a estratificação de risco. A análise de 11.292 pacientes do Registro TVT mostrou que a disfunção grave do VE (FEVE <30%) estava associada a maiores taxas de mortalidade (29,3 vs. 21,9%, $p < 0,001$) e IC recorrente (19,3 vs. 12,8%, $p < 0,001$) em 1 ano em comparação com a FEVE preservada.

O maior registro europeu até o momento é o Registro Alemão de Válvula Aórtica (GARY)(68), que inclui 15.964 pacientes tratados com TAVR. A prevalência de FEVE <30% foi de 9,5%.

Em um estudo recente unicêntrico (47) com 340 pacientes com TAVR, o baixo volume sistólico do VE ≤ 35 mL/m² foi associado ao aumento da mortalidade em 1 ano (21,9 vs 7,4%; $P=0,0002$) e IC (20,8 vs 5,3%; $P=0,011$). Além disso, após ajuste para variáveis clínicas, os pacientes com baixo fluxo também tiveram aumento da mortalidade. Esses estudos confirmam a importância da avaliação dos parâmetros de gradiente de fluxo, particularmente em pacientes com EA e IC graves.

2.5 Remodelamento do miocárdio

O termo remodelação ou remodelamento ventricular refere-se a alteração na arquitetura ventricular associado a aumento do volume da câmara e a nível histológico, por uma combinação de hipertrofia patológica de miócitos, apoptose miocítica, proliferação de miofibroblastos e fibrose intersticial (69)(70). Embora originalmente descrito após o infarto do miocárdio (IM), o remodelamento ventricular se desenvolve em resposta a uma variedade de formas de lesão do miocárdio e ao aumento do estresse na parede ventricular (71).

De uma perspectiva histórica, o termo “remodelamento ventricular” surgiu em meados da década de 1980, com o estudo de Pfeffer(72), que o descreveu como dilatação progressiva do VE e função prejudicada, após oclusão coronariana em ratos.

Ao longo dos anos, esse o termo foi usado para praticamente qualquer alteração como consequência da DSVE ou como resultado de qualquer outra doença cardíaca que abranjesse a desestruturação em níveis molecular, celular e tecidual(71). O remodelamento ventricular ocasiona mudanças na morfologia – alterações no diâmetro da cavidade, massa (hipertrofia e atrofia), geometria (espessura da parede e na forma do coração), áreas com cicatriz (caracteristicamente após o IM), fibrose e infiltrado inflamatório (como nas miocardites)(73).

2.5.2 Fisiopatologia

A remodelação patológica do VE está intimamente ligada a ativação de uma série de fatores neuroendócrinos, que são regulados positivamente após lesão do miocárdio no cenário de aumento do estresse na parede do VE e desequilíbrio hemodinâmico (74) (Figura 5).

Os fatores contribuintes incluem o eixo renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso adrenérgico, aumento do estresse oxidativo, citocinas pró-inflamatórias e endotelina (75) (Figura 6).

Figura 5 . Mecanismos neuroendócrinos de remodelamento cardíaco

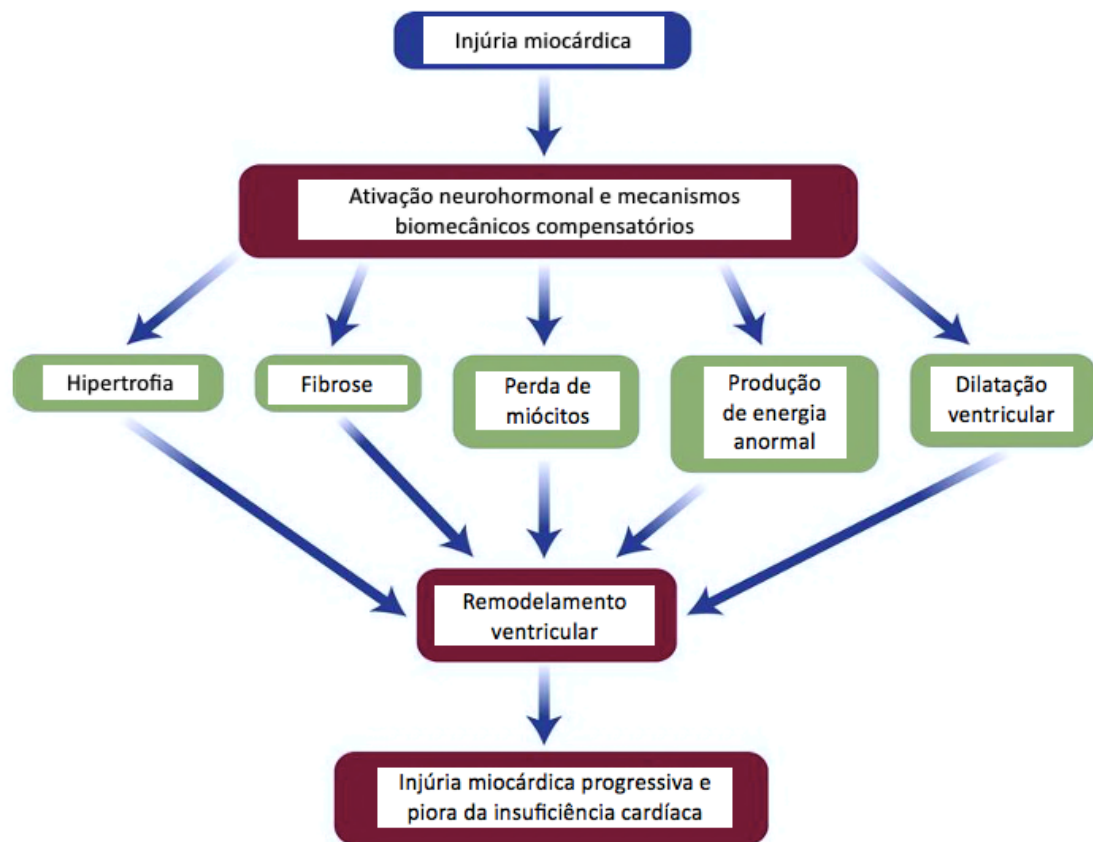


Figura 6 : Fisiopatologia da disfunção ventricular na remodelação cardíaca

Mecanismo	Principais alterações	Consequência
Morte celular	↑ apoptose ↑ necrose ↓ autofagia	Perda progressiva de miócitos
Metabolismo energético	↓ β oxidação Acúmulo de triglicerídeos ↑ glicólise	Lipotoxicidade ↑ estresse oxidativo
Estresse oxidativo	↑ degradação de catecolaminas ↓ sistemas antioxidantes	Oxidação proteica, dano do DNA, proliferação de fibroblastos, ↑ vias de sinalização de hipertrofia
Colágeno	Proliferação de fibroblastos ↑ metaloproteinasas	Degradação do colágeno normal, fibrose
Geometria	↑ cavidade do VE ↓ espessura da parede	↑ estresse parietal do VE
Ativação neuro-hormonal	↑ SRAA ↑ Simpático	↑ morte celular, ↑ estresse oxidativo, ↑ fibroblastos, ↑ hipertrofia ↑ vasoconstrição

O processo de remodelamento do miocárdio é influenciado pela sobrecarga hemodinâmica, ativação neuro-humoral e outros fatores ainda sob investigação. A medida que o coração se remodela, sua geometria e massa ventricular mudam paralelamente, há importantes modificações celulares e moleculares, incluindo alterações no tamanho e forma dos cardiomiócitos, acoplamento excitação-contração, sinalização de sobrevivência celular e distúrbios metabólicos e, em alguns modelos animais, reexpressão do programa genético fetal (76)(52).

Morte celular

A perda de células cardíacas geralmente resulta de autofagia exagerada, apoptose ou necrose sob condições de remodelação ventricular induzida por lesão, como sobrecarga de pressão ou lesão isquêmica(77).

A autofagia é um processo intracelular nos quais componentes citoplasmáticos defeituosos ou desnecessários são degradados por enzimas, os lisossomas. A homeostase proteica depende do equilíbrio entre síntese, transporte e degradação de proteínas. A ruptura desse equilíbrio pode resultar em acúmulo de proteínas defeituosas, culminando em morte celular(78).

Recentes evidências indicam que a progressão da DSVE pode estar associada com alterações do processo de autofagia. Nesse sentido, a autofagia pode ser adaptativa ou deletéria, dependendo do contexto(76).

Metabolismo energético

Outro fator potencialmente responsável pela alteração da função cardíaca no coração remodelado é o déficit energético, que resulta do desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio. Em condições normais, os ácidos graxos livres são o principal substrato energético do coração, com participação variando de 60% a 90%. Metabólitos de ácidos graxos livres e glicose entram no ciclo do ácido cítrico por meio de β -oxidação e glicólise, respectivamente, gerando FADH₂ e NADH. Posteriormente, esses substratos participam da produção de adenosina trifosfato nos complexos de

transportadores de elétrons na mitocôndria. A energia gerada é estocada e transportada na forma de fosfocreatina(79).

Segundo Azevedo et al (80) já foram identificadas diversas alterações do metabolismo energético, no remodelamento cardíaco, incluindo diminuição na utilização dos ácidos graxos livres e aumento da utilização de glicose, com consequente acúmulo anormal de triglicerídeos e lipotoxicidade.

O conjunto dessas alterações resulta em menor disponibilidade de energia para as proteínas miocárdicas com atividade de adenosina trifosfato e na geração de espécies reativas ao oxigênio, resultando em estresse oxidativo com todas as suas consequências(81).

Estresse oxidativo

No coração, as espécies reativas de oxigênio podem se originar de diversas fontes, dentre as quais se destacam os transportadores de elétrons mitocondriais, sistema NADPH oxidase, atividade da cicloxigenase, citocromo P450, glicose oxidase, xantina oxidase, lipoxigenase e degradação das catecolaminas. Em situações fisiológicas, há um equilíbrio entre a produção das espécies reativas e os sistemas antioxidantes. Quando a produção de espécies reativas excede a capacidade de neutralização, fica caracterizada situação conhecida como estresse oxidativo(82).

Existem evidências robustas de que a remodelação cardíaca está associada com estresse oxidativo por aumento na produção de espécies reativas associado a diminuição das defesas antioxidantes(83).

Esse fenômeno levaria a várias condições, como peroxidação lipídica, oxidação proteica, dano do DNA, disfunção celular, proliferação de fibroblastos, ativação de metaloproteinases, estímulo da apoptose, alterações nas proteínas responsáveis pelo trânsito de cálcio e ativação de vias de sinalização para hipertrofia. O estresse oxidativo parece desempenhar papel fisiopatológico de destaque na remodelação cardíaca(84).

Colágeno

No coração, existe uma complexa e organizada rede de colágeno. As fibras de colágeno encontradas no interstício são predominantemente dos tipos I e III (95% do colágeno total). As principais funções dessa rede são: regular a apoptose, resistir as deformações patológicas, manter o alinhamento das estruturas, regular a capacidade de distensão do músculo cardíaco e a transmissão de força durante o encurtamento da fibra cardíaca, e expressar citocinas e fatores de crescimento(85).

As fibras colágenas são firmemente justapostas, com fortes ligações químicas e resistentes a degradação causada pela maioria das proteases. Algumas enzimas, entretanto, têm atividade colagenolítica, entre as quais se destacam as metaloproteinases(86). A quebra da rede de colágeno interfibrilar pode ter inúmeras consequências, tanto na arquitetura quanto na função ventricular (87).

Do mesmo modo, acúmulo anormal de colágeno III, e principalmente de colágeno I foi detectado em diversos modelos de agressão, estimulado por diferentes vias de sinalização, incluindo fator de crescimento transformante tipo beta (TGF- β), endotelina-1, angiotensina II, fator de crescimento tissular conectivo e fator de crescimento derivado de plaqueta (88).

Nesse cenário, a fibrose foi associada com aumento da rigidez miocárdica, disfunção diastólica, piora da contração, piora do fluxo coronário e arritmias malignas. Adicionalmente, a presença de fibrose foi preditora de mortalidade em pacientes com disfunção cardíaca(89).

Alterações de geometria

O processo de remodelação está associado a alterações em diferentes mecanismos relacionados a disfunção cardíaca. Em alguns modelos, alterações na geometria, incluindo mudanças na espessura da parede, no diâmetro da cavidade e na configuração normal do VE (de elíptica para forma mais arredondada), podem ter consequências funcionais. Em modelos experimentais de IM, os animais apresentaram aumento da cavidade ventricular associado a função sistólica global do VE deprimida(90). Desse modo, em algumas situações, as alterações na geometria,

por si, poderiam comprometer a função global do ventrículo por alterar as condições de carga a que o coração é submetido(91).

Outro aspecto relevante associado ao papel da geometria na função cardíaca refere-se a influência da rotação e da torção ventriculares. A função ventricular normal requer coordenação entre a atividade elétrica e a atividade mecânica. Seguindo a trajetória das fibras de Purkinje, a parede ventricular esquerda é primeiramente ativada na região endocárdica do septo e parede livre ventricular, caminhando do ápice para a base do ventrículo. A resposta mecânica, no entanto, é caracterizada por dessincronia fisiológica das regiões subendocárdicas e subepicárdicas(92).

O fenômeno de rotação é definido como movimento circunferencial ao redor do eixo longitudinal. Na fase de contração isovolumétrica, ocorre um breve movimento de rotação horária na região do ápice do VE, seguido de grande e sustentada rotação anti-horária na fase de ejeção. Associado a esse movimento, há encurtamento das fibras subendocárdicas e estiramento das fibras subepicárdicas, seguido de encurtamento simultâneo das fibras endocárdicas e epicárdicas durante a ejeção(92). Em contraste, a região da base exibe movimento de rotação anti-horária na fase isovolumétrica e rotação horária na fase de ejeção, de menor amplitude em comparação ao ápice. A diferença ou gradiente da rotação entre as regiões do ápice e da base caracteriza a torção. Assim, esse processo descreve o grau de deformação sofrido pelo miocárdio. Na diástole, a deformação ventricular é revertida(93).

Na remodelação, as mudanças na arquitetura do coração podem induzir alterações da geometria e torção, contribuindo para a deterioração da função cardíaca(94).

Ativação neuro-hormonal

Dois dos principais sistemas envolvidos no processo de remodelação são o sistema simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona. A ativação desses sistemas estimula vias de sinalização intracelulares com consequente aumento da síntese proteica em miócitos e fibroblastos causando hipertrofia celular e fibrose(95).

Outros efeitos descritos são a ativação de fatores de crescimento, ativação das metaloproteinases, sobrecarga hemodinâmica por vasoconstrição e retenção hídrica,

aumento do estresse oxidativo e efeito citotóxico direto, levando a morte celular por necrose ou apoptose(96).

Foi demonstrado que a inibição do sistema renina-angiotensina (97) e o bloqueio beta-adrenérgico(98)(25) atenuam ou reverterem acentuadamente o remodelamento do VE em pacientes com DSVE e dilatação do VE.

O bloqueio da aldosterona apresentou resultado misto (99) e achados com antagonistas da endotelina (90) e vasopressina (100) não obtiveram muito êxito.

O bloqueio desses sistemas desempenha importante papel na prevenção ou atenuação do processo de remodelação secundário a vários estímulos(103).

Biomarcadores de remodelação ventricular

De acordo com Heil et al (101) o uso clínico de biomarcadores séricos no tratamento da IC, inclusive para a identificação do remodelamento do VE, aumentou nos últimos anos. Os biomarcadores mais úteis clinicamente atendem aos seguintes critérios: são fáceis de obter com exatidão, relativamente baratos, facilmente interpretáveis, fornecem informações consistentes e generalizáveis, agregam conhecimento além do que já está disponível e, o mais importante, refletem processos biológicos.

Vários biomarcadores de IC, principalmente os peptídeos natriuréticos, demonstraram utilidade clínica na IC e desempenham papéis importantes em seu diagnóstico e manejo (102).

O peptídeo natriurético do tipo B e seu equivalente pró-peptídeo amino-terminal (NT-proBNP) são secretados pelos cardiomiócitos em resposta ao estiramento dos miócitos devido ao aumento da pressão ou volume. Ambos foram estabelecidos como biomarcadores úteis para o diagnóstico de IC, para determinar o prognóstico e potencialmente para monitorar a resposta e orientar a terapia(103). As concentrações destes diminuem com os tratamentos comprovados de IC e menores concentrações alcançadas estão associadas a melhores resultados clínicos (104).

O estudo *ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure* (PROTECT) (105), em uma análise de subgrupo com 116 pacientes, avaliou o manejo da IC crônica explorando a relação entre NT-proBNP e remodelação do VE. A concentração final alcançada de NT-proBNP após 10 meses de tratamento da IC foi correlacionada positivamente com os índices finais de volume diastólico e sistólico do VE e inversamente correlacionada com a FEVE final. Na análise multivariável, as concentrações de NT-proBNP alcançadas foram preditivas da direção e magnitude do remodelamento do VE.

A importância destas respostas neuro-humorais e a necessidade de as antagonizar tornou-se evidente quando os fármacos dirigidos ao alívio hemodinâmico na IC com FEVE deprimida demonstraram melhora na sobrevida dos doentes, relacionados com a capacidade dos mesmos modificarem os aspectos mal adaptativos resultantes da perpetuação da estimulação neuro-humoral(106)(7). Prevenir, atrasar ou até reverter o processo do remodelamento ventricular tornou-se, assim, um alvo terapêutico no âmbito da DSVE (107).

2.6 Remodelamento Reverso do miocárdio

Uma variedade de patologias cardíacas, incluindo doença isquêmica, hipertensão arterial sistêmica e doenças valvares podem levar a extenso remodelamento miocárdico e, eventualmente, a IC. A remodelação mal adaptada do miocárdio é um aspecto importante da progressão da doença e sua prevenção ou reversão é uma estratégia desejada. O remodelamento do miocárdio pode ser revertida completamente após o tratamento, enquanto em outros casos é incompleto e as razões subjacentes precisam ser esclarecidas(108).

Na prática clínica, alterações na FEVE, volumes diastólicos e sistólicos finais do VE, massa e índice de esfericidade são utilizados como parâmetros substitutos, para designar o chamado remodelamento reverso (RR). Em algumas circunstâncias (se o miocárdio estiver disponível em diferentes momentos), o RR também pode ser avaliado em níveis celulares(110).

Os métodos mais bem estabelecidos de avaliação de RR e fenotipagem de pacientes com IC baseiam-se em técnicas de imagem não invasivas, como o ETT e a ressonância magnética, que avaliam alterações na geometria e na função do VE (74).

A FEVE é o parâmetro mais comumente usado para avaliação da função cardíaca, e os volumes sistólico final e diastólico final do VE estão ainda mais intimamente ligados a resposta, a terapia e ao prognóstico (110).

Não há uma definição universal de imagem para RR, mas muitos estudos usaram aumentos estatisticamente significativos na FEVE ou diminuições nas dimensões ou volumes do VE, enquanto outros definiram pontos de corte para aumentos na FEVE (de 5 a 20%) e/ou diminuições nas dimensões ou volumes do VE (10 a 20%)(111).

Atualmente, o ETT é a modalidade de imagem de escolha para avaliação do RR do VE em aplicações clínicas e de pesquisa, principalmente devido ao seu custo relativamente baixo, segurança e ampla disponibilidade. No entanto, as estimativas de volumes de FEVE e VE usando o ETT bidimensional podem estar sujeitas a variabilidade devido a limitações técnicas e erros dependentes do operador (112)(113).

Segundo Geraldine et al (71) definiu-se RR do VE como uma redução de $\geq 10\%$ nas medidas do volume do VE, avaliado pelo ETT (Teichholz ou método de Simpson modificados). Já para Kubanek et al (114) foi definido como um aumento absoluto da FEVE de $\geq 10\%$ para um valor final $> 35\%$ em 12 meses de seguimento. Segundo Valika et al (115) o RR foi definido como um aumento na FEVE $\geq 40\%$. Dessa forma, de acordo com a literatura, seu conceito ainda não é preciso(116). Outras definições para a RR do VE encontram-se demonstradas no quadro 5.

Quadro 5 : Estudos da literatura em remodelamento reverso nos portadores de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

Estudo	Número de pacientes	Definição de remodelamento reverso do VE	Intervenção	Seguimento do estudo	Remodelamento reverso do VE
Deste et al. J Cardiovasc Echogr, 2018	46	Não define	TAVR	1 mês	Melhora da FE (P <0,019) em 52% dos pacientes ; queda do GM (P <0,005)
Zakkar et al. Innovations (Phila) 2015	80	Diminuição da massa do VE e ↑ da FE	TAVR	24 meses	Houve melhora da hipertrofia ; sem alteração significativa da FEVE e diâmetros
Kimi et al. J Am Heart Assoc. 2017	209	Não define	TAVR	12 meses	Tendência fraca de alteração da massa do VE (P = 0,127) ; alteração FEVE sem impacto (P> 0,50)

Fonte: Adaptado de M. Merlo et al.(2018) ; GM: gradiente médio ; TAVR: implante de valva aórtica percutânea ; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo ; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo ; VE: ventrículo esquerdo

A gravidade da remodelação do VE prediz a resposta ao tratamento e aos resultados dos pacientes. Dados do estudo de Framingham demonstraram que pacientes, sem IM, mas com dilatação cardíaca, apresentavam um risco de 1,47 vezes de desenvolver IC em comparação com aqueles sem dilatação (74). No IM, os pacientes com maiores volumes ventriculares e menor FEVE inicial apresentaram maior mortalidade. Pacientes que apresentaram regressão da dilatação ventricular ou aumento da FEVE após o tratamento apresentaram melhor qualidade de vida(109).

2.6.1 Terapias para induzir remodelamento reverso

Foi demonstrado que várias terapias induzem o RR. Vários estudos clínicos demonstraram que os inibidores da ECA (72), os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (106) e os beta bloqueadores(25) promovem a remodelação reversa, através da redução do volume e massa do VE, restauração de uma geometria ventricular mais normal, e melhora da FEVE.

Essas mudanças estão consistentemente associadas a reduções na morbimortalidade; de tal modo que alguns pesquisadores defenderam que a redução

no volume do VE pode servir como um ponto final substituto válido para resultados clínicos em estudos de novas terapias(108).

Hoshikawa et al. (117)observaram que pacientes sem reversão da dilatação cardíaca, após terapia com inibidor da enzima de conversão da angiotensina, antagonista dos receptores da angiotensina II e beta-bloqueadores, morreram durante o seguimento, que durou em média 5 anos.

Como já dito anteriormente, o TAVR é um tratamento eficaz para pacientes com EA grave que apresentam maior risco cirúrgico ou que não podem ser submetidos a substituição cirúrgica da VAo. Aproximadamente um terço dos pacientes com EA grave e sintomática têm DSVE. Muitos estudos mostraram um aumento na FEVE pós TAVR (118)(119)(120)(121).

A melhora da FEVE após o TAVR foi investigada na literatura. Barbanti et al. (122) confirmaram esses resultados através de 5 anos de acompanhamento. Kamperidis et al. (123) demonstraram a melhora da FSVE após TAVR após 6 meses e 1 ano.

O achado geral de uma recuperação rápida após o TAVR é consistente com os achados dos ensaios de colocação de válvula transcaterter aórtica (PARTNER)(124). Esses achados congruentes sugerem que, para a minoria dos pacientes sem recuperação precoce no 1º ano após o TAVR, a melhora hemodinâmica ainda pode ser possível durante o curso clínico intermediário(119).

3. JUSTIFICATIVA

A prevalência da EAo é crescente por causa do envelhecimento da população no Brasil e no mundo. A correção cirúrgica dessa valvulopatia em indivíduos sintomáticos mostrou-se impactante na mudança de prognóstico de seus portadores. Entretanto, a senilidade e a DSVE podem trazer alto risco operatório ou torná-lo proibitivo. Para esses casos, TAVR tem sido considerado tratamento corretivo e sido utilizado na atualidade.

Entretanto, a literatura é escassa no que tange a ocorrência de RR do VE e o impacto clínico na vida dos pacientes com DSVE após TAVR. Dessa forma, é preciso identificar sua ocorrência e os pacientes com maior probabilidade de remodelação reversa do VE.

Assim, torna-se necessário conhecer o perfil da população com DSVE submetida a TAVR no INC, os resultados alcançados, a mortalidade e as complicações apresentadas.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo primário

Avaliar a prevalência de RR do VE em pacientes com DSVE e fatores associados a essa ocorrência.

4.2 Objetivos secundários

Analisar a evolução clínica e hemodinâmica dos pacientes com DSVE, pré e após 1 ano da TAVR.

Determinar a mortalidade dos pacientes portadores de DSVE pós-TAVR e construir curva de sobrevida em 1 ano.

Descrever as complicações relacionadas ao procedimento, apresentadas por esses pacientes, conforme os critérios propostos por VARC-2.

5. METODOLOGIA

5.1 Aspectos bioéticos

Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INC sob o parecer número 141.298, em 8 de novembro de 2012. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

5.2 Desenho do estudo

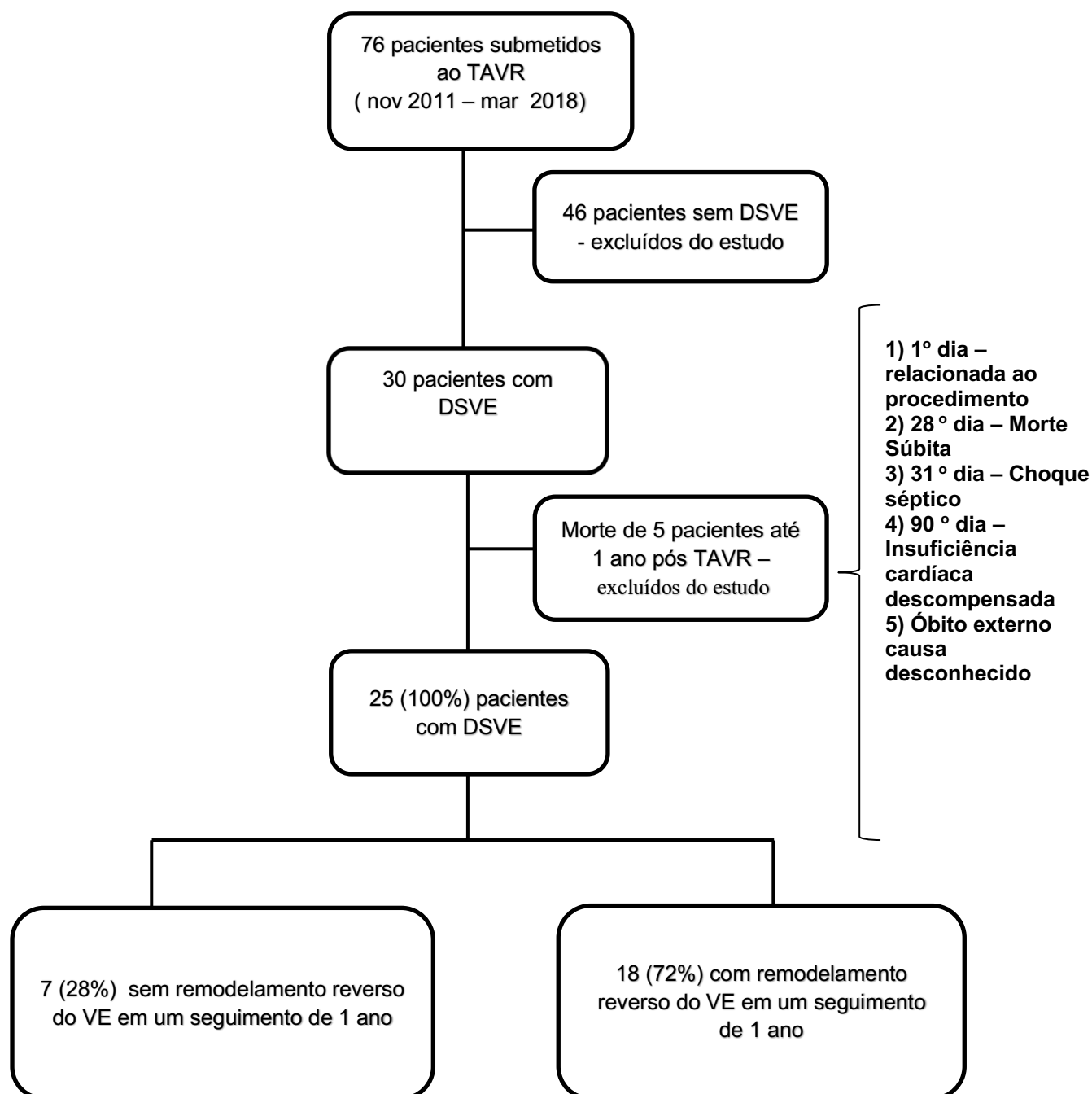
Estudo observacional, retrospectivo, entre novembro de 2011 a maio de 2018, de pacientes portadores de DSVE submetidos a TAVR no INC, que possuíam FEVE pelo método Teicholz $\leq 51\%$ em homens e $\leq 53\%$ em mulheres ao ETT .

Definiu-se como critério de RR do VE, um aumento absoluto da FEVE de $\geq 10\%$ para um valor final $> 35\%$.

A classificação funcional (CF) por NYHA foi descrita de I a IV de acordo com a presença de cansaço referida pelo paciente a diferentes níveis de esforço físico – I: aos grandes; II: aos moderados; III: aos pequenos; IV: ao repouso.

Os pacientes foram analisados clinicamente quanto ao sexo, idade, CF, comorbidades , sintomas atribuídos a EAo ou disfunção de prótese aórtica biológica, presença de aorta em porcelana e risco operatório através da aplicação de escore de risco cirúrgico (EuroSCORE e STS escore) . Esses pacientes também foram avaliados laboratorialmente com análise bioquímica de rotina, além de realização de eletrocardiograma (ECG), ETT e radiografia de tórax. Foram realizadas coronariografia para diagnóstico de DAC associada e angiotomografia computadorizada de, aorta, artérias ilíacas e subclávias. O fluxograma do estudo encontra-se representado na figura 7.

Figura 7 – Fluxograma do estudo em implante de valva aórtica percutânea em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo



TAVR: implante de bioprótese aórtica por cateter ; DSVE: disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ;
VE: ventrículo esquerdo

5.3 Critérios de inclusão

Portadores de DSVE, que possuíam FEVE (pelo método Teicholz) $\leq 51\%$ em homens e $\leq 53\%$ em mulheres ao ETT.

5.4 Critérios de exclusão

FEVE $< 20\%$, pacientes < 18 anos, mortalidade antes de 1 ano pós procedimento TAVR e pacientes que não completaram 1 ano de seguimento clínico.

5.5. Seguimento clínico e coleta de dados

Foram coletados dados de identificação, como o número de prontuário, as iniciais dos nomes, sexo, data de nascimento e idade na data do procedimento.

A avaliação antropométrica foi obtida por medida de peso (em Kg) e altura (em cm). Peso Corporal: foi utilizada uma balança eletrônica (Filizola®, São Paulo, SP, Brasil), calibrada, com capacidade para 150 kg e precisão de 0,1 kg. Os participantes foram pesados sem os sapatos e com roupas leves. Estatura: os participantes foram colocados descalços, sobre a plataforma de balança, de costas para o marcador (estadiômetro), em pé, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos ao lado do corpo. A leitura foi feita no centímetro mais próximo quando a haste horizontal da barra vertical da escala de estatura encostou na cabeça. Índice de Massa Corporal: definido como o peso atual do indivíduo dividido pela sua estatura ao quadrado (Kg/m^2).

Os seguintes dados clínicos foram analisados CF (NYHA); presença de angina, síncope ou pré-síncope, DAC (este dado foi obtido através da realização de cinecoronariografia, com obstrução coronariana maior que 70%), história prévia de IM, AVE ou ataque isquêmico transitório, doença carotídea, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, DPOC, aneurisma de aorta, dislipidemia, doença aterosclerótica obstrutiva periférica, aorta em porcelana, distúrbios hematológicos (definidos pela presença de discrasia sanguínea, plaquetopenia ou anemia), doença renal crônica,

hipertensão de artéria pulmonar (pressão sistólica da artéria pulmonar maior ou igual a 50mmHg) e descrição de outras comorbidades.

A estimativa da taxa de filtração glomerular (*clearance* de creatinina) foi obtida pela fórmula de Cockcroft-Gault: $((140 - \text{Idade}) \times \text{Peso (Kg)}) / \text{Creatinina pasmática (mg/dL)} \times 72$ – se mulheres, o resultado foi multiplicado por 0,85. Foi considerado diagnóstico de doença renal crônica a presença de *clearance* de creatinina $< 60\text{mL/Kg}$, obtido por essa fórmula.

Foi registrada a presença de MP, cardiodesfibrilador implantável, história de revascularização miocárdica prévia cirúrgica ou percutânea, além de descrição de outros procedimentos cardiológicos prévios.

Para classificação de risco operatório por EUROScore logístico, foi considerado alto risco operatório EuroSCORE logístico $\geq 15\%$.

Os dados ecocardiográficos foram obtidos no aparelho ecocardiográfico E9 Vivid® (GE Vingmed Ultrasound AS®, Horten, Noruega), através de exame transtorácico uni e bidimensional com Doppler colorido. Foram registrados: área valvar (cm^2), FEVE (%), Teicholz), gradiente máximo VE/Ao em mmHg, gradiente médio VE/Ao em mmHg, presença ou não de regurgitação mitral (descriminada em leve, moderada e acentuada), além de presença ou não de regurgitação aórtica (e sua graduação em leve, moderada e grave). Os exames ecocardiográficos foram realizados por um mesmo examinador com experiência, sendo as imagens revisadas por dois profissionais experientes. As medidas ecocardiográficas obedeceram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia. A graduação da regurgitação aórtica foi obtida pela observação do jato regurgitante aórtico em relação à via de saída do VE. O jato ocupando menos de 25% da via de saída do VE, entre 25% e 65% e mais de 65%, foi considerada regurgitação aórtica leve, moderada e grave, respectivamente. Para medidas da *vena contracta* foi considerada regurgitação leve quando menor que 3mm, moderada quando entre 3mm e 6mm e grave maior ou igual a 6mm. A presença de fluxo holodiastólico reverso na aorta abdominal caracterizou regurgitação aórtica grave.

A avaliação por ECG contemplou a data de realização, o ritmo cardíaco apresentado (sinusal, fibrilação atrial (FA) ou *flutter* atrial, de MP, ou outro) e a presença ou não de distúrbios de condução.

O diagnóstico de aorta em porcelana foi estabelecido por tomografia computadorizada pela presença de calcificação extensa e circunferencial da aorta torácica.

A análise laboratorial contemplou dosagem de hemoglobina (Hb), plaquetas e creatinina.

Foram obtidos os seguintes dados relativos ao procedimento: data da realização do procedimento, tipo de anestesia empregada (local com sedação ou geral) e se foi realizado ecocardiograma transesofágico com Doppler (ETE) em sala.

A via de acesso foi registrada (femoral, transaórtico, subclávia ou transapical), bem como o tipo de acesso adotado (se cirúrgico ou percutâneo) e se houve realização de valvuloplastia pré-implante. Além disso, foram registrados o diâmetro e os modelos das próteses usadas.

As menores medidas laboratoriais de Hb e plaquetas nas primeiras 72 horas foram registradas, bem como, a maior creatinina nesse intervalo de tempo.

O seguimento ambulatorial após o implante para fins de coleta de informações de CF, ECG, ETT e complicações até em um 1 ano.

Foi registrada a ocorrência de complicações, segundo VARC-2. Considerou-se sucesso do dispositivo quando não houve óbito perioperatório, quando ETE mostrou primeira prótese implantada liberada na posição correta, resultado final demonstrou na máximo regurgitação aórtica leve e não demonstrou estenose da prótese. Foi considerada estenose de prótese quando gradiente transvalvar aórtico foi maior que 20mmHg, a área valvar menor que 1cm² ou velocidade de pico transvalvar maior que 3m/s.

Como sugerido por VARC-2 foram considerados óbitos relacionados ao procedimento os ocorridos imediatamente após o procedimento ou em decorrência de eventos perioperatórios (até 72 horas após o procedimento) . Além disso, foram

considerados óbitos precoces os ocorridos em até 30 dias após a realização do implante ou os ocorridos em prazo superior a 30 dias, mas na mesma internação da realização do implante. Foram considerados óbitos tardios os ocorridos após 30 dias da realização do procedimento, desde que não ocorressem durante a mesma internação da realização do implante.

AVE foi definido como déficit neurológico focal ou global com duração > 24 horas ou presença de nova área de infarto cerebral por técnicas de imagem, independente da duração dos sintomas.

Hipertensão arterial sistêmica foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, ou uso atual de medicamentos anti-hipertensivos para controle pressórico. Diabetes mellitus foi considerado presente quando houve diagnóstico prévio de diabetes mellitus ou quando o paciente referiu uso de insulina ou agentes hipoglicemiantes, ou quando a glicemia de jejum foi igual ou maior a 126 mg/dL, na ausência de diagnóstico prévio.

Doença arterial carotídea obstrutiva grave foi definida se estenose $\geq 70\%$ em exame de imagem, como Doppler ou angiotomografia.

Doença pulmonar obstrutiva crônica foi caracterizada, na ausência de diagnóstico prévio, como presença de dispneia progressiva aos esforços, tosse crônica geralmente produtiva e sibilância, em paciente com exposição a fator de risco como tabagismo. Confirmado através de exames complementares, como radiografia de tórax, evidenciando hiperinsuflação como retificação das cúpulas diafragmáticas, aumento dos espaços intercostais, aprisionamento aéreo no espaço retroesternal e aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax.

Dislipidemia foi definida através de valores plasmáticos aumentados de lipoproteína de baixa densidade ≥ 160 mg/dL, triglicerídios ≥ 150 mg/dL ou redução da lipoproteína de alta densidade : homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL.

Aneurisma de aorta foi considerada quando o diâmetro superar 50% do previsto para aquele segmento analisado, através da angiotomografia computadorizada.

Foi definido IM periprocedimento (em até 72h de sua realização) a ocorrência de sintomas compatíveis com isquemia, como angina ou dispneia, piora da FEVE,

variação do segmento ST ao ECG, instabilidade hemodinâmica não explicada por outra causa, nova onda Q ao ECG, imagem evidenciando nova alteração segmentar ao ETT e marcadores de necrose miocárdica elevados (≥ 15 vezes a troponina basal). Foi definido como IM espontâneo (ocorrido após 72h do procedimento) se houvesse qualquer um dos seguintes critérios supracitados.

As complicações hemorrágicas foram classificadas em:

- 1) “Risco de morte” – para sangramento fatal ou potencialmente fatal, ou que gerasse choque hipovolêmico e necessidade de vasopressores ou cirurgia, queda de Hb em pelo menos 5g/dL ou necessidade de 4 ou mais concentrados de hemácias;
- 2) Sangramento “maior”: queda de Hb em 3g/dL ou mais. Necessidade de transfundir dois ou três concentrados de hemácias, ou de hospitalização;
- 3) Sangramento “menor”: qualquer outro sangramento não contemplado nas descrições acima.

As complicações vasculares foram classificadas em:

- 1) “Maiores”: dissecação de Ao, ruptura aórtica, perfuração do VE, pseudoaneurisma apical ou injúria vascular relacionada ao local de punção, sangramento maior ou com risco de morte, isquemia visceral ou prejuízo neurológico, embolização distal não-cerebral que tenha requerido cirurgia, necessidade de intervenção invasiva (cirúrgica ou percutânea) que tenha levado ao óbito, isquemia visceral ou prejuízo neurológico ou qualquer isquemia ipsilateral documentada;
- 2) “Menores”: injúria vascular relacionada ao local de punção que não preencheu os critérios maiores, embolização distal não-cerebral tratada percutaneamente, necessidade de intervenção cirúrgica ou percutânea, que não preencheu critérios maiores e impossibilidade de fechamento percutâneo.

A lesão renal aguda foi definida conforme a classificação de RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney function and End-stage kidney disease*) modificada por *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)(104). Foi avaliada nas primeiras 72 horas após o implante para diagnóstico e classificação de IRA em:

- 1) Estágios 1 - aumento de 0,3 mg/dL ou aumento de 150% a 200% do valor basal da creatinina sérica ou diurese $< 0,5$ mL/kg/h por 6 horas;
- 2) Estágio 2: aumento $> 200\%$ a 300% do valor basal da creatinina sérica ou uma diurese $< 0,5$ mL/kg/h por > 12 horas;
- 3) Estágio 3: aumento $> 300\%$ do valor basal da creatinina sérica ou creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dL com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dL ou uma diurese $< 0,3$ mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas.

O seguimento ambulatorial ocorreu em 30 dias, 6 meses e 1 ano após o implante da prótese. Houve registro nesses seguimentos de dados clínicos e ecocardiográficos.

A mortalidade dos pacientes com DSVE foi analisada por todas as causas desde a realização do procedimento até o seguimento máximo de 1 ano.

A avaliação da variação clínica permitiu comparação entre a frequência de CF (NYHA) III ou IV no momento pré-operatório e o último seguimento clínico ambulatorial.

A comparação de gradientes médio e máximo ao ETT foi realizada nos momentos pré-operatório e pré-alta hospitalar. A comparação de gradiente médio foi realizada, ainda, entre os momentos de seguimento ambulatorial.

As complicações foram analisadas no momento de sua ocorrência para todos os pacientes durante seu seguimento.

Os dados foram registrados em tabela e foram gerados gráficos utilizando Microsoft Excel® 2010.

5.7 Análise estatística

Foram aplicados dois testes para verificação do tipo de distribuição expressa em cada variável: Teste de Kolmogorov-Smirnov e Teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão, caso contrário foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil. As variáveis

categóricas foram apresentadas como frequências (número, porcentagem e intervalo de confiança). As variáveis categóricas foram comparadas com o desfecho mortalidade através dos testes qui-quadrado e exato de Fisher (quando uma das frequências possuía valores menores ou iguais a 5). As variáveis contínuas foram submetidas ao teste t de Student para variáveis com distribuição normal ou Mann-Whitney para variáveis com distribuições diferentes de normal. Utilizou-se a curva de sobrevida de Kaplan Meier para estimar a taxa de sobrevida livre de eventos desta população. Foram considerados casos censurados na curva de sobrevida de Kaplan Meier o momento do último seguimento registrado.

Os dados foram analisados com o software R® 3.1.0 através da extensão EZR 1.27 do R Commander 2.1-4. Admitiu-se erro alfa de 5% e consideraram-se significantes valores de $p \leq 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1 População do estudo

Trinta pacientes que foram submetidos ao TAVR eram portadores de DSVE no Instituto Nacional de Cardiologia, hospital público terciário do Sistema Único de Saúde, sendo que 5 pacientes morreram antes de 6 meses pós procedimento, sendo então excluídos do trabalho. Portanto, 25 pacientes foram incluídos no estudo.

As características clínicas pré-procedimento dos pacientes com DSVE estão descritas na tabela 1.

Dentre os pacientes portadores de DSVE, a média da idade foi de $73,8 \pm 16,83$, sendo que 10 (40%) pacientes tinham 80 anos de idade ou mais. Onze (44 %) eram do sexo feminino. Vinte e dois (88%) encontravam-se em CF III ou IV (NYHA). Síncope foi referida por 7 (28%) e angina por 10 (40%) pacientes.

Injúria renal crônica estava presente em dezesseis (64%) pacientes, porém nenhum sob tratamento dialítico.

Dentre procedimentos cardíacos prévios, 3 (12%) tinham história de cirurgia de revascularização miocárdica, 5 pacientes (20%) tinham próteses biológicas aórticas disfuncionais e 5 (20%) já haviam realizado angioplastia transluminal percutânea.

Tabela 1: Perfil clínico dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

VARIÁVEIS	População com DSVE (N = 25)
Idade em anos, média $\pm$ DP	73,8 $\pm$ 16,83
Idade $\geq$ 80 anos, n (%)	10 (40%)
Sexo feminino, n (%)	11 (44 %)
Índice de massa corporal (kg/mm), média $\pm$ DP	24,9 $\pm$ 4,5
Classe funcional III ou IV (NYHA), n (%)	22 (88%)
Síncope, n (%)	7 (28 %)
Angina, n (%)	10 (40%)
Doença arterial coronariana, n (%)	13 (52%)
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	22 (88%)
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	4 (16%)
Dislipidemia, n (%)	13 (52%)
Estenose arterial carotídea, n (%)	4 (16%)
Hipertensão arterial pulmonar, n (%)	5 (17%)
Doença pulmonar obstrutiva crônica, n (%)	4 (16%)
Aorta em porcelana, n (%)	4 (16%)
Doença renal crônica, n (%)	16 (64%)
Marcapasso, n (%)	5 (17%)
Euroscore I (%), mediana [IQR]	19,2 [10,2 – 22,4]
Euroscore II (%), mediana [IQR]	6,04 [4,1 - 10]
STS (%), mediana [IQR]	4,40 [3,3 – 12,6]

IQR: Intervalo interquartil; IMC: índice de massa corporal; DP: desvio padrão; CF: Classe Funcional; NYHA: *New York Heart Association*, EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; STS: *Society of Thoracic Surgeons*

Outras comorbidades apresentadas pelos pacientes foram: hipotireoidismo, hipertireoidismo, síndrome anticorpo antifosfolopídio, FA permanente, artrite gotosa, ressecção de timoma, câncer de reto e próstata.

Em relação a medicações de uso regular pré procedimento, 22 (88%) pacientes usavam diurético, 15 (60%) estavam em uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador/ Bloqueadores de Receptores de Angiotensina , 13 (52%) utilizavam beta bloqueador, 6 (24%) digital e 3 (12%) bloqueador de canal de cálcio.

Os valores de laboratório, pré implante da prótese, como valor de Hb , plaquetas e de Cr foram expressos na tabela 2.

Tabela 2 : Laboratório basal dos pacientes com disfunção sistólica do ventriculo esquerdo

Variáveis	Valores
Hb basal (mg/dL), média $\pm$ DP	12,1 $\pm$ 1,68
Cr basal (mg/dL), mediana [IQR]	1,19 [0,9 – 1,47]
Plaquetas ($\times 10^3$) basal, mediana [IQR]	202 [146 - 239]

Hb: hemoglobina; DP: desvio -padrão; Cr: creatinina; IQR: intervalo interquartil

O ritmo ao ECG basal foi sinusal em pouco mais da metade dos pacientes, 14 (56%), seguidos de 6 pacientes com FA ou *flutter* atrial (24%). Três pacientes (12%) tinham bloqueio atrioventricular de primeiro grau e 10 (40 %) tinham algum distúrbio de condução intraventricular.

Os dados ecocardiográficos estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Variáveis ecocardiográficas pré procedimento dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

Variáveis	Pré – TAVR (n = 25)
FEVE (%), média, $\pm$ DP	42% $\pm$ 8,83
Área valvar aórtica (cm) $\pm$ DP	0,6 $\pm$ 0,33
DDVE (mm) , mediana [IQR]	60 [57 – 66]
DSVE (mm) , mediana [IQR]	48 [44-52,5]
VDVE (ml), mediana [IQR]	180 [158 – 212]
VSVE (ml), mediana [IQR]	102[87,5 – 129]
Gradiente médio transaórtico (mmHg), média $\pm$ DP	45 $\pm$ 15,5
Gradiente pico transaórtico (mmHg), média $\pm$ DP	72,6 $\pm$ 23,8
Regurgitação aórtica moderada ou severa , n (%)	8 (32%)
Regurgitação mitral moderada ou severa , n (%)	5(52%)
PSAP (mmHg) , mediana [IQR]	44 [37 – 55]

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DP: desvio-padrão; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VDVE: volume diastólico do ventrículo esquerdo; PSAP: pressão de artéria pulmonar; IQR: Intervalo interquartil

O EuroSCORE logístico foi de 19 [10– 22] e STScore foi de 4 [3,3 – 12] .

6.2 Dados do procedimento

A via femoral foi o acesso predominante, utilizado em 22 (88%) dos implantes. Utilizaram-se ainda as vias transapical (n = 2; 8%), transaórtica (n = 1 ; 4%) e não foi utilizada a via subclávia. Estes dados estão mostrados na tabela 4.

A prótese CoreValve® foi utilizada em 19 pacientes (76%), a SAPIEN-XT® em 4 (16%) e a Inovare® em 2 (8%) pacientes. Os diâmetros das próteses e seus respectivos modelos estão apresentados na tabela 5. Todos os implantes foram realizados pela técnica cirúrgica (100%).

Quatro implantes foram *prótese em prótese*: dois pacientes receberam a prótese CoreValve® (Medtronic Inc; Minneapolis, MN, Estados Unidos da América); por via femoral e 2 receberam a SAPIEN-XT® (Edward Lifesciences Inc; Irvine, CA, Estados Unidos da América) também por via femoral.

Tabela 4 : Vias de acesso e modelos de próteses utilizados nos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo submetidos a implante de valva aórtica percutânea

Modelo de próteses e vias de acesso	CoreValve®	Inovare®	SAPIEN XT®	Total
Femoral, n (%)	18(72%)	0 (0)	4(16%)	22(88%)
Transapical, n (%)	0 (0)	2 (8%)	0 (0)	2(8%)
Transaórtico, n (%)	1(4%)	0(0)	0 (0)	1(4%)
Total, n (%)	19(76%)	2(8%)	4(16%)	25 (100%)

Tabela 5 - Modelos de próteses e diâmetros dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo submetidos a implante de valva aórtica percutânea

Modelos e diâmetros das próteses (mm)	CoreValve®	Inovare®	SAPIEN XT®	Total
23, n (%)	1(4%)	0 (0)	1(4%)	2(8%)
26, n (%)	7(28%)	1(4%)	1(4%)	9(36%)
28, n (%)	0 (0)	1(4%)	0 (0)	1(4%)
29, n (%)	9(36%)	0 (0)	2(8%)	11(44%)
31, n (%)	1(4%)	0 (0)	0 (0)	1(4%)
Total, n (%)	18(72%)	2(8%)	4(16%)	25 (100%)

6.3 Seguimento clínico e ecocardiográfico dos pacientes com remodelamento reverso do ventrículo esquerdo

Dos 25 pacientes portadores de DSVE, 18 (72%) obtiveram RR do VE de acordo com o critério de avaliação do estudo, como evidenciando na tabela 3. Sendo que entre os que remodelaram o VE, a média da idade foi de $78,5 \pm 7,57$, 6 (33%) pacientes tinham 80 anos de idade ou mais. Nove pacientes (50 %) eram do sexo feminino. Dezesesseis pacientes (89%) encontrava-se em CF III ou IV (NYHA). Síncope foi referida por 4 (22 %) e angina por 8 (44%) pacientes.

Quinze (60 %) pacientes possuíam hipertensão arterial sistêmica, dez (55%) eram dislipidêmicos e 9 (50%) portadores de DAC. Três (17%) pacientes tinham diagnóstico de diabetes mellitus, 2 (11%) apresentavam hipertensão de artéria pulmonar e três (17%) tinham DPOC.

Quatro pacientes (22%) pacientes eram portadores de MP. Nenhum paciente portava cardiodesfibrilador implantável.

Disfunção renal crônica estava presente em onze (61%) pacientes, porém nenhum em diálise.

Um (5%) paciente tinha aorta em porcelana e 2 (11%) tinham aneurisma de aorta.

Um paciente possuía história pregressa de AVE (5%) e 1(5%) tinha história de IM. Dois (11%) dos pacientes tinham doença carotídea.

Dois pacientes (11%) tinham antecedentes de cirurgia de revascularização miocárdica . Quatro pacientes (22%) tinham próteses biológicas aórticas disfuncionais. Quatro (22%) pacientes já haviam sido submetidos a angioplastia transluminal percutânea.

Dentre os distúrbios hematológicos: 5 (28%) tinham anemia, 1(5%) plaquetopenia e anemia . Um (5%) possuía distúrbio da coagulação.

O EuroSCORE logístico foi de 15,5[10,4 – 19] e STSscore foi de 4,71[3,5-5,6].

Segundo análise univariada não houve associação significativa das variáveis clínicas pré procedimento com o remodelamento reverso do VE como evidenciado na tabela 6.

Tabela 6: Análise univariada da associação das variáveis clínicas basais com o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo após implante de valva aórtica percutânea

Variáveis	Remodelamento Reverso		Valor P
	SIM 18	NÃO 7	
Número de indivíduos em cada grupo			
Idade ≥ 80 anos, n (%)	6 (33 %)	3(43%)	0,673
IMC (kg/m²), média ± DP	25,1± 5,8	26,4± 4	0,235
Classe funcional III ou IV (NYHA), n (%)	16 (89 %)	1 (14%)	1
Síncope, n (%)	4 (22%)	3(43%)	0,355
Angina, n (%)	8(44%)	3(43%)	1
Doença arterial coronariana, n (%)	9 (50%)	3(43%)	1
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	11 (92%)	7(100%)	0,534
Diabete melitus, n (%)	3(17%)	1(14%)	1
Dislipidemia, n (%)	10(55%)	4(57%)	1
Acidente vascular cerebral, n (%)	1(6%)	1(14%)	0,490
Estenose arterial carotídea, n (%)	4 (33%)	2(29%)	0,548
Hipertensão arterial pulmonar, n (%)	3(17%)	2(29%)	0,548
Doença pulmonar obstrutiva crônica, n (%)	3(17%)	0	0,534
Aorta em porcelana, n (%)	1 (5%)	3(43%)	0,053
Distúrbio Hematológico, n (%)	7(39%)	1(14%)	0,362
Doença renal crônica, n (%)	11(61%)	5(71%)	1
Marca-passo prévio, n (%)	4(22%)	1(14%)	1
ATP, n (%)	4(22%)	1(14%)	1
CRVM, n (%)	2(17%)	1(14%)	1

Variáveis	Remodelamento Reverso		Valor P
	SIM	NÃO	
Número de indivíduos em cada grupo			
Troca valvar aórtica prévia, n (%)	4(22%)	0	0,119
Ritmo Sinusal, n (%)	11(61%)	2(29%)	0,129
Fibrilação atrial ou flutter atrial, n (%)	3(17%)	4(57%)	
Euroscore I (%), mediana [IQR]	15,5[10,4 – 19]	11,9[7,9 – 18]	0,074
Euroscore II (%), mediana [IQR]	5,43[3,38 – 8,02]	4,2[3,1-7]	0,226
STS (%), mediana [IQR]	4,71 [3,52 – 5,6]	3,74[2,6-13,8]	0,841

IMC: índice de massa corporal; DP: desvio padrão; NYHA: *New York Heart Association*; ATP: angioplastia transluminal percutânea; CRVM: cirurgia de revascularização miocárdica; EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; IQR: Intervalo interquartil; STS: *Society of Thoracic Surgeon*.

Dentre as complicações, segundo VARC-2 , houve associação significativa do implante de marca-passo (MP) definitivo novo, pós procedimento, com a não remodelação reversa do VE (P = 0,032), como mostra a tabela 7.

Tabela 7: Análise univariada da associação das complicações VARC-2 com o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo após implante de valva aórtica percutân

		REMODELAMENTO REVERSO DO VE		
QUANTIDADE DOS GRUPOS		Sim	Não	Valor P
		18	7	
MARCA-PASSO DEFINITIVO NOVO		2(11%)	4(57%)	0,032
INSUFICIÊNCIA AÓRTICA NOVA	Não grave	1(6%)	0	0,680
	Moderada a grave	3(17%)	2(29%)	
INJÚRIA RENAL NOVA	ESTÁGIO 1	4(22%)	0	0,294
	ESTÁGIO 2	0	0	
	ESTÁGIO 3	0	0	

Pela análise univariada não houve associação significativa da via de acesso e modelo de prótese com o remodelamento reverso do VE (tabela 8).

Tabela 8: Análise univariada da associação das vias de acesso e modelo de prótese com o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo após implante de valva aórtica percutânea

		REMODELAMENTO REVERSO DO VE		
VARIÁVEIS	Respostas	Sim	Não	Valor P
QUANTIDADE DOS GRUPOS		18	7	
VIAS DE ACESSO, N (%)	Femoral	16 (89%)	6(86%)	0,196
	Transaórtico	0	1(14%)	
	Transapical	2(11%)	0	
MODELO DE PRÓTESE, N (%)	Corevalve ®	13 (72%)	6(86%)	0,604
	Inovare ®	2 (11%)	0	
	Sapien XT ®	3(17%)	1(14%)	

6.4 Evolução clínica e ecocardiográfica dos pacientes com DSVE

Pela análise univariada não houve associação significativa dos parâmetros ecocardiográficos basais com o RR do VE (tabela 9).

Tabela 9 - Análise univariada da associação das variáveis ecocardiográficas basais com o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo após implante de valva aórtica percutânea

		REMODELAMENTO REVERSO DO VE		
VARIÁVEIS	Respostas	Sim	Não	Valor P
QUANTIDADE DOS GRUPOS		18	7	
GRAU DE REGURGITAÇÃO AÓRTICA BASAL, N (%)	Ausente	2(11%)	0	0,486
	Leve	9(50%)	5(71%)	
	Moderada	4(22%)	2(29%)	
	Acentuada	3(17%)	0	
ÁREA VALVAR AÓRTICA BASAL, MÉDIA ± DP		0,52 ± 0,42	0,63 ± 0,21	0,977
FEVE BASAL, MÉDIA ± DP		38,72 ± 9,23	43,1 ± 6,17	0,274
GRADIENTE MÉDIO VE/AO BASAL, MÉDIA ± DP		41,72 ± 13,94	49 ± 13,7	0,262
GRADIENTE MÁXIMO BASAL, MÉDIA ± DP		68,94 ± 23,46	77±17,6	0,439
DDVE BASAL (MEDIANA [IQR])		60 [57 – 64]	62[58,5-66]	0,539
DSVE BASAL (MEDIANA [IQR])		47 [43-51]	48[44,5-53]	0,832
VDVE BASAL (MEDIANA [IQR])		160 [144-184]	194[170-223]	0,164
VSVE BASAL (MEDIANA [IQR])		102 [84-121]	107[90-135]	0,514
REGURGITAÇÃO MITRAL MODERADA OU GRAVE BASAL, N (%)		3 (17%)	5(71%)	0,597

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DP: desvio-padrão; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo ; VDVE: volume diastólico do ventrículo esquerdo; PSAP:pressão de artéria pulmonar; IQR: Intervalo interquartil

Houve 5 óbitos, sendo 1 caso relacionado ao procedimento, 2 casos de morte precoce e 2 tardios, como mostrana tabela 10.

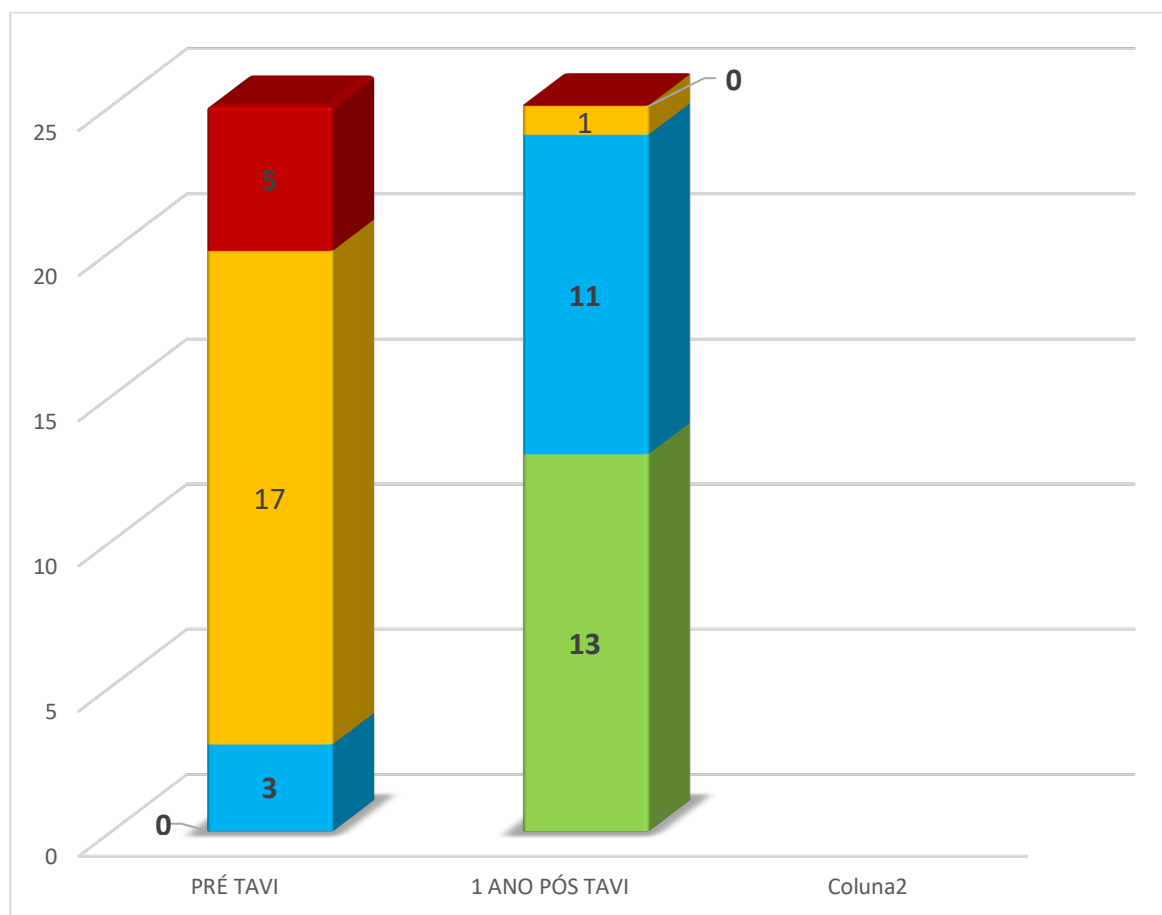
Tabela 10- Mortalidade total dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo após implante de valva aórtica percutânea

Ocorrência do óbito	Total
Relacionada ao procedimento (< 72h), n (%)	1 (3,3%)
Precoce(< 30 dias), n (%)	2 (6,6%)
Tardia(> 30 dias), n (%)	2 (6,6%)

Um ano após a realização da TAVR, 24 (96%) encontravam-se em CF I ou II, FEVE 51,6 [43 - 60]%, $P = 0,0005$.

Foi registrada CF (NYHA) III ou IV antes de TAVR em 22 casos e, após seu implante (até 1 ano de seguimento realizado por cada paciente), 1 caso (88 % versus 4%). Vide figura 8.

Figura 8 : Evolução da classe funcional por *New York Heart Association* dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo pré e pós-1 ano do implante de biopótese aórtica transcater

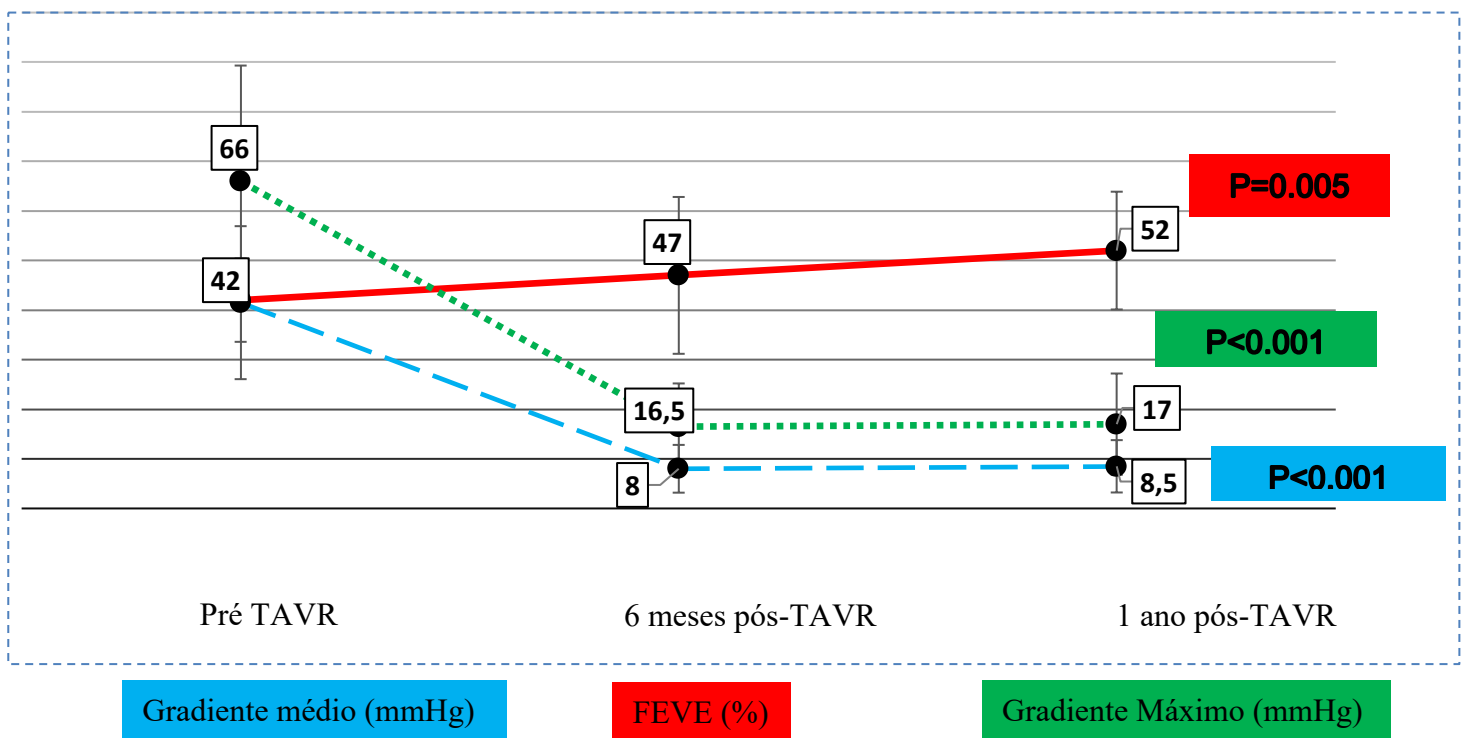


NYHA I NYHA II NYHA III NYHA IV

NYHA (New York Heart Association) ; TAVR: implante de valva aórtica transcânea

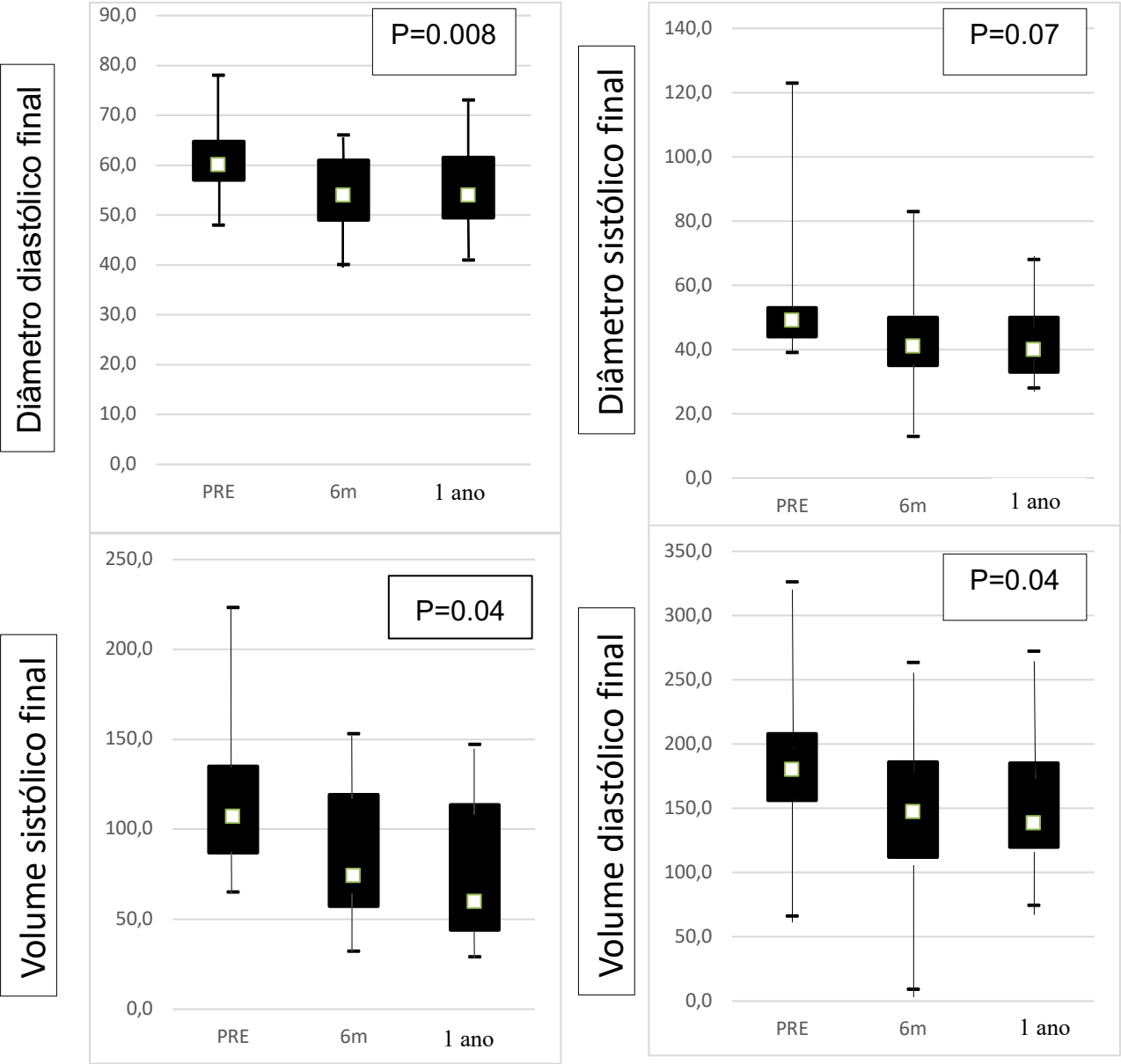
A evolução ecocardiográfica pré, após 6 meses e 1 ano pós TAVR dos pacientes com DSVE está evidenciada na figura 9 e 10 . Houve significância estatística entre os seguintes dados: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo 56 [50,2 - 63,5] $P = 0,008$; diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo 42,4 [33 - 50] $P = 0,07$; volume sistólico final 81,4 [44-118] $P = 0,04$.

Figura 9 : Evolução ecocardiográfica da FEVE, do gradiente médio e máximo transaórtico pré TAVR, após 6 meses e após 1 ano de implante dos pacientes com DSVE



TAVR: implante de valva aórtica transcutânea; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Figura 10 : Evolução ecocardiográfica dos diâmetros e volumes do ventrículo esquerdo , pré , após 6 meses e 1 ano pós implante de valva aórtica percutânea dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.



6.5 Complicações

As complicações relacionadas ao implante, segundo VARC-2, estão descritas no quadro 9.

Quatro pacientes (16%) apresentaram IRA pós-procedimento.

Seis pacientes (23%) apresentaram complicação hemorrágica ou vascular.

Foi necessário o implante de MP em 6 (24%) pacientes pela ocorrência de complicação por contiguidade.

Implante de segunda prótese ocorreu em 1 caso (3,3%) por conta do posicionamento inadequado da primeira. Foi implantado segundo dispositivo em seguida ao primeiro implante. Presença de refluxo paraprotético moderado ou grave em 5 pacientes (20%).

A mortalidade em 1 ano pós TAVR e a curva de sobrevida encontram-se na tabelas 12 e figura 11, respectivamente.

Tabela 11 : Complicações *Valve Academic Research Consortium* (VARC – 2) no pós procedimento de implante de valva aórtica percutânea dos 25 pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo no INC entre 2011 a 2018.

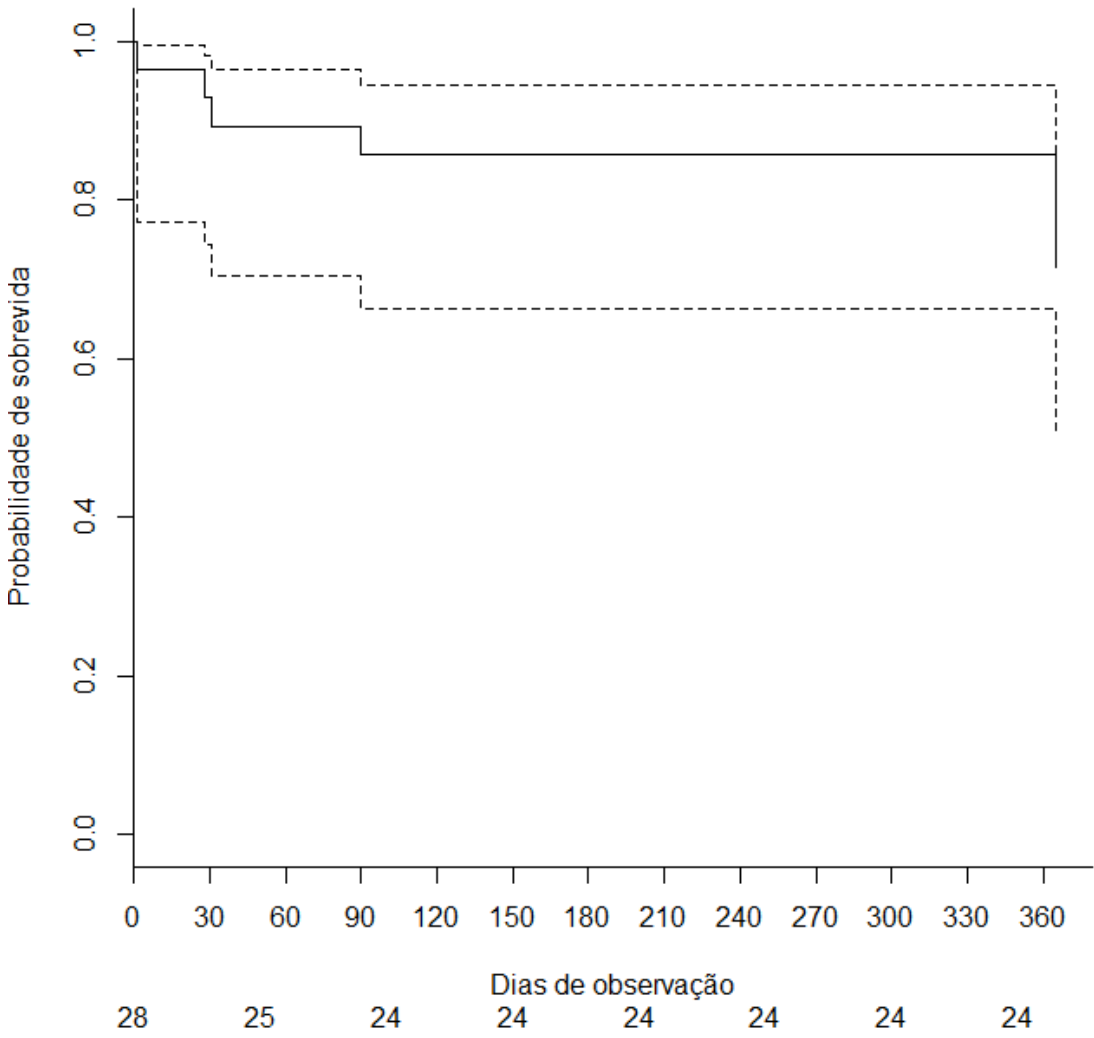
	Frequência, n (%)
Marca-passo, n (%)	6 (24)
Injúria renal aguda	4 (16)
Complicações hemorrágicas, n (%)	4 (16)
Complicações vasculares, n (%)	2 (8)
Segunda prótese, n (%)	1 (4)
Mortalidade cardiovascular, n (%)	2 (6)
Regurgitação periprotética $\geq$ moderada, n (%)	5 (20)

Tabela 12 : Causas de óbitos dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo submetidos ao implante de valva aórtica percutânea

N	Tempo de evolução em dias	Causa do óbito	Prótese	Prótese	NYHA	Complicação segundo VARC-2
1	90 dias	Insuficiência cardíaca descompensada	Corevalve®	TAVR	III	Complicação por contiguidade (BAVT); segunda prótese e IRA (estágio 1)
2	1 dia	Relacionado ao procedimento	Corevalve®	TAVR	III	Não houve complicação
3	28 dias	Morte súbita	Corevalve®	Prótese em prótese	IV	IRA (estágio 2)
4	31 dias	Choque séptico	Corevalve®	TAVR	III	Não houve complicação
5	Data desconhecida	Óbito externo (sem causa conhecida)	Corevalve®	TAVR	III	IRA (estágio 1)

NYHA: *New York Heart Association*; VARC-2: *Valve Academic Research Consortium*; BAVT: bloqueio atrioventricular total ; IRA: insuficiência renal aguda

Figura 11 : Curva de sobrevida dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo submetidos ao implante de valva aórtica percutânea



7. DISCUSSÃO

Neste estudo, apresentamos dados sobre a prevalência do remodelamento reverso do VE em pacientes com DSVE no Instituto Nacional de Cardiologia, hospital público terciário, do Sistema Único de Saúde. Analisamos a evolução clínica e hemodinâmica desta população, além de determinar a mortalidade e complicações pós TAVR, em um período de 12 meses. A remodelação reversa do VE ocorreu na maioria da nossa população. No entanto, o papel do TAVR no remodelamento ventricular ainda não está claro (125).

O progresso tecnológico transformou o curso da doença dos portadores de EA grave associados a DSVE considerados de alto e médio risco operatório com o advento do TAVR(38). Este procedimento encontra-se, atualmente, em expansão para pacientes de baixo risco operatório. O estudo *Low Risk TAVR (LRT)*(126), publicado em maio de 2019, foi o primeiro estudo prospectivo e multicêntrico, aprovado nos Estados Unidos, a avaliar a viabilidade do TAVR em pacientes de baixo risco. Waksman et al (126) incluíram 200 pacientes de baixo risco com EA grave sintomática, submetidos ao TAVR, em 11 centros. Observou-se que através da substituição bem-sucedida da VAo, de forma percutânea, poderia ser induzido recuperação da função ventricular esquerda(74).

A extensão da indicação para pacientes mais jovens e de baixo risco já é uma realidade. No entanto, exigirá novas melhorias técnicas e uma melhor prevenção de complicações graves, particularmente vascular e cerebrais, além de complicações por contiguidade ou regurgitação paravalvar. Assim, é fundamental também maior conhecimento sobre a durabilidade e segurança a longo prazo de válvulas para a expansão de indicação do TAVR, para que aumente a probabilidade de ocorrer o remodelamento reverso do VE e, assim, alterar de forma positiva o prognóstico dos pacientes(127).

A remodelação reversa do VE pode ser definida como a restauração parcial ou total da geometria do VE que culmina em uma melhora nos sintomas relativos a EA grave. Uma metanálise de Udelson e Konstam (128) demonstrou que um amplo espectro de intervenções terapêuticas estava associada a evidências de remodelamento reverso manifestado como aumento da FEVE, diminuições do

diâmetros e da massa do VE. Esses estudos sugerem que essas medidas são marcadores substitutos clinicamente úteis para avaliar o processo de remodelação reversa do VE em resposta à intervenção terapêutica.

Muitos fatores podem explicar a recuperação e melhora da FEVE após o TAVR. Foi demonstrado que através desta intervenção é fornecido uma área valvar efetiva maior e subsequente diminuição do gradiente transprotético, sendo associado de forma independente a uma melhor recuperação da FEVE em análises multivariáveis(43).

Na presente coorte a maioria dos pacientes com EA associado a DSVE obtiveram remodelamento reverso do VE, após 1 ano de intervenção da TAVR. Dos 25 pacientes portadores de DSVE, 18 (72%) obtiveram remodelamento reverso do VE de acordo com o critério de avaliação do estudo, com melhora significativa da FEVE após intervenção [$42 \pm 4\%$ versus $52 \pm 8\%$, $P=0,005$]. Este dado é maior quando comparado ao estudo de Deste et al (128), que incluíram 46 pacientes com $FE < 50\%$, submetidos ao TAVR. Evidenciaram que 52% dos pacientes apresentaram um aumento na FEVE. Uma melhora estatisticamente significante na FEVE em relação à linha de base foi observada no 1º mês de acompanhamento ($39,3 \pm 8,8\%$ versus $44,1 \pm 10,1\%$, $P < 0,019$). O estudo PARTNER (124), também evidenciou aumento na FEVE no período de 1 ano de acompanhamento: $31,5 \pm 6,9\%$ versus $43,3 \pm 12,3\%$ ($P < 0,001$).

Dauerman et al (118) estudaram 156 pacientes de alto risco com $FEVE \leq 40\%$, apresentando uma porcentagem de remodelamento reverso do VE menor quando comparado ao nosso estudo. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentaram um aumento de $\geq 10\%$ na FE após o TAVR. Os pacientes eram mais propensos a ter uma recuperação precoce da FEVE se apresentassem um GM de > 40 mmHg e menos dano miocárdico basal.

Kimi Sato et al (130) avaliaram 209 pacientes entre maio de 2006 e dezembro de 2012 com objetivo de analisar a função sistólica do VE e o impacto na sobrevida pós TAVR. Concluíram que houve melhora da FEVE, em 1 ano, e a que a presença de regurgitação aórtica esteve associada a diminuição da remodelação reversa do VE, sendo o único preditor de sobrevida em 1 ano pós TAVR.

Entretanto, de acordo com o estudo de Zakkar et al (131) não houve alteração significativa da FEVE pós TAVR. Foram avaliados 80 pacientes entre 2008 e 2010 com seguimento de até 24 meses pós procedimento. Foi definido como remodelamento reverso o aumento da FEVE, sem determinação de valores. Após intervenção não houve aumento com significância estatística deste parâmetro (58,5% versus 57,7% ; $P= 0,21$).

Em relação a melhora dos parâmetros ecocardiográficos, como gradientes transaórticos, em nosso estudo houve diminuição dos gradientes pico e médio: [66 versus 17 mmHg, $P<0,001$] e [42 versus 8,5 mmHg, $P<0,0001$], respectivamente. Zakkar et al (131) mostraram também redução do gradiente pico [80,7 versus 16,9 mm Hg, $P= 0,001$] e GM [47,6 versus 8,7 mmHg, $P= 0,001$].

Concordante à nossa experiência, segundo Deste et al (128) entre agosto de 2015 e julho de 2016 foram incluídos 46 pacientes com FE < 50%, submetidos ao TAVR. Houve melhora hemodinâmica pós procedimento : o GM diminuiu de $44,1 \pm 13,8$ mmHg para $8,9 \pm 4,2$ mmHg ($P < 0,005$).

Em relação ao perfil clínico dos pacientes com DSVE desta coorte, a média de idade de $73,8 \pm 16,8$ se encontra menor quando comparada aos registros internacionais. Em PARTNER(124) a idade média foi de $82,1 \pm 5,5$ anos.

O EuroSCORE logístico foi menor que o encontrado na experiência mundial. No estudo PARTNER(124), o EuroSCORE foi de $30\% \pm 13,7$, enquanto que nesta experiência foi de $19,2 [10,2 - 22,4]\%$.

Em relação a melhora clínica houve ganho expressivo da CF antes de TAVR (88% em CF III e IV) versus o último seguimento realizado por cada paciente (4%). Kim et al (132) fizeram uma revisão sistemática, entre 2002 e 2013, analisando estudos que evidenciassem alterações no estado funcional e na qualidade de vida após TAVR. Esta pesquisa mostrou variações positivas em 62 estudos nas características clínicas dos pacientes submetidos ao TAVR, bem como na quantidade de melhorias nos resultados funcionais e na qualidade de vida. Quase todos os estudos que relataram a CF por NYHA como uma medida da gravidade dos sintomas e limitações funcionais mostraram uma melhora média de pelo menos um nível de CF por NYHA em até 36 meses.

No entanto, como evidenciado por uma distribuição heterogênea de estimativas de estudos individuais e intervalos de confiança, alguns pacientes não apresentaram melhora. Gotzmann et al(133) encontraram 21% dos 107 pacientes cuja CF por NYHA não melhorou ou piorou após o TAVR. Em outro estudo com 76 pacientes, 30% relataram nenhuma alteração ou piora do status funcional medido pelo *Duke Activity Status Index* (134), um questionário autoaplicável que mede a capacidade funcional e avalia aspectos da qualidade de vida dos pacientes(135).

Devido à sua natureza subjetiva e à fraca correlação com a capacidade de exercício objetivamente medida, é questionável se a CF por NYHA é sensível o suficiente para capturar o impacto geral da EA grave e do tratamento na qualidade de vida dos pacientes e na capacidade de realizar atividades diárias de rotina(6) . Portanto, a CF por NYHA deve ser complementada com outros instrumentos validados de status funcional como defendem Bagur et al (135).

Um pequeno número de estudos(1)(136) avaliou outras medidas validadas de status funcional e qualidade de vida ao longo de 12 meses. Semelhante à CF por NYHA, mudanças clinicamente importantes foram observadas em outras medidas específicas da doença (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* e *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*) e dimensão física (teste de caminhada de 6 metros). Dado o prognóstico sombrio da EA grave sintomática sem substituição da VAo, esses resultados sugerem que o TAVR melhora os sintomas, a função física e a qualidade de vida relacionada à EA em comparação com o tratamento conservador(132).

Em nossa população, segundo análise univariada, não houve associação significativa das variáveis clínicas pré procedimento com o remodelamento reverso do VE.

Em relação a mortalidade por qualquer causa, obtivemos 6,6% em 30 dias e 17 % em 1 ano, sendo semelhante a experiência de outros centros, conforme casuística nacional e internacional. A mortalidade por causa cardíaca neste estudo foi de 6,6 % em 1 ano.

O registro CoreValve® Advance International Post Market Study (ADVANCE)(137) que incluiu 1.015 pacientes de 44 centros, entre março de 2010 e

julho de 2011, demonstrou que a mortalidade por todas as causas foi de 4,5 % em 30 dias. A mortalidade de causa cardíaca foi de 8,4% em 30 dias. A maioria das nossas válvulas implantadas também eram Corevalve. Pelo tamanho pequeno da amostra do presente estudo, as análises comparativas tornam-se prejudicadas.

As categorias de complicações, segundo VARC-2 (48), mais frequentes nesse estudo foram o implante de MP definitivo novo, presentes em 24% dos casos, seguida da regurgitação periprotética moderada a grave, presente em 20% dos casos.

Segundo Nazif et al (138) os distúrbios da condução cardíaca que requerem MP novo definitivo são uma complicação frequente pós TAVR. A alta incidência de distúrbios de condução pode ser explicada pela proximidade anatômica do sistema de condução com a VAo.

O TAVR envolve a exclusão do tecido valvar pela prótese e compressão do anel e estruturas adjacentes, incluindo o sistema de condução(139). Um estudo de necropsia de um paciente com bloqueio atrioventricular total, após TAVR, demonstrou a presença de um hematoma no septo interventricular que comprimiu o feixe de His(140).

Além desses fatores, o implante valvar excessivamente baixo foi associado ao desenvolvimento de distúrbios de condução em algumas séries publicadas na literatura(141)(142). Piazza et al (139) descreveu uma correlação significativa entre a profundidade do implante na via de saída do VE e o surgimento de bloqueio do ramo esquerdo após o implante de prótese auto-expansível.

Segundo o estudo nacional de Santos et al (142) o TAVR induziu um novo distúrbio de condução cardíaca em 40 (77%) dos 53 pacientes, sendo os mais comuns: bloqueio AV de 3º grau (32%) e bloqueio de ramo esquerdo (30%). Dezesesseis pacientes (30,2%) foram submetidos a implante de MP durante a internação, resultado maior quando comparado ao nosso estudo. Os fatores de risco para implante de MP, por análise univariada, foram uso de CoreValve® (OR: 1,76; P = 0,005), implante de prótese maior (P = 0,015), presença de QRS $\geq$ 120 ms (OR: 5,62; P = 0,012) e bloqueio AV de 1º grau (OR: 13; P = 0,008). Na análise multivariada, a presença de bloqueio AV de 1º grau previu a necessidade de MP.

No registro PARTNER(124), dos 1973 pacientes, em 8,8% foi necessário implante de MP novo. Por análise multivariável, os preditores de MP incluíram bloqueio do ramo direito (odds ratio [OR]: 7,03, intervalo de confiança (IC) de 95% : 4,92 a 10,06, $p < 0,001$), diâmetro da prótese / diâmetro da via de saída do VE (OR: 1,29, IC 95%: 1,10 a 1,51; $P = 0,002$) e diâmetro diastólico final do VE (OR: 0,68; IC 95%: 0,53 a 0,87, $P = 0,003$). Neste mesmo estudo os pacientes que necessitaram de MP tiveram uma média mais longa de hospitalização pós-procedimento ($7,3 \pm 2,7$ dias vs. $6,2 \pm 2,8$ dias, $P = 0,001$). Em 1 ano, o novo MP foi associado a hospitalizações repetidas significativamente mais altas (23,9% vs. 18,2%, $P = 0,05$).

O registro multicêntrico francês (FRench Aortic National CoreValve® and Edwards SAPIEN® (FRANCE) (144) evidenciou necessidade de implante de MP definitivo em 11,8%.

Chamandi et al (145), em estudo multicêntrico, incluíram 1629 pacientes, sendo necessário MP novo em 322 (19,8%) pacientes dentro de 30 dias pós TAVR. Os pacientes com MP apresentaram maiores taxas de reinternação por IC (22,4% vs. 16,1%; IC 95%: 1,06 a 1,89; $P = 0,019$), e desfecho combinado de mortalidade ou reinternação por IC (59,6% vs. 51,9%; IC 95%: 1,05 a 1,48; $P = 0,011$).

Em nossa população foi sugerido que o MP definitivo pós procedimento esteja relacionado ao não remodelamento reverso do VE através de análise univariada ($P = 0,032$).

Segundo Chamandi et al (145), o MP foi associado a uma não melhora da FEVE ao longo do tempo ($P = 0,05$), particularmente em pacientes com FEVE reduzida antes do TAVR ($P = 0,005$). Não houve diferença entre os pacientes com e sem MP na mortalidade total (48,5% vs. 42,9%; taxa de risco ajustada [HR]: 1,15; IC de 95% [IC]: 0,95 a 1,39; $P = 0,15$) e mortalidade cardiovascular (14,9% vs. 15,5%; IC95%: 0,66 a 1,30; $P = 0,66$) no seguimento médio de 4 anos.

A história de distúrbios de condução após o TAVR ainda não é bem conhecida, porque é uma tecnologia relativamente nova e são necessários mais estudos para dizer o melhor curso de ação a ser adotado no desenvolvimento de

distúrbios de condução. É possível que um tamanho amostral maior demonstre as causas da recuperação do VE dificultada, como por exemplo, pela falta de sincronia atrio-ventricular e a não manutenção do ritmo sinusal(138).

Em relação a outra complicação VARC 2 (48), 20% dos pacientes deste estudo apresentaram refluxo periprotético moderado ou grave. Em *PARTNER A e B*(124) apresentaram regurgitação paraprotética em 12,2% e 11,8% dos casos, respectivamente. A ocorrência de regurgitação paraprotética deve ser evitada por estar relacionada a piores morbidade e mortalidade(68). Entretanto, em nosso estudo a ocorrência de regurgitação moderada a grave não impactou negativamente no remodelamento reverso conforme análise univariada, mas o tamanho amostral é limitado.

A presença de regurgitação paraprotética moderada a grave em TAVR foi estudada em meta-análise de Athappan et al (146), com ocorrência de 13,9% (IC 95%: 9,8- 19,3).

O refluxo paraprotético apresentado nesse estudo pode ser considerado superior que na literatura, como citado acima, entretanto, VARC-2 (38) trouxe maior rigor à definição de sucesso do dispositivo. Portanto, variações importantes de metodologia trazem resultados de comparação questionável, como citam Gènèreux et al (147).

A modificação de critérios de regurgitação paravalvar e o uso ou não dos critérios de VARC pode ser responsável por resultados diversos na literatura. A presença de múltiplos jatos, não-paralelos e excêntricos, além da presença de calcificação, regurgitação mitral associada e disfunção ventricular, podem tornar a avaliação mais subjetiva e dificultar o uso de protocolos padronizados (146).

À luz dos achados atuais, as medidas ecocardiográficas para avaliar a remodelação reversa do VE pós TAVR, como medidas da FEVE, diâmetros e volumes do VE refletem um aspecto limitado para analisar a geometria cardíaca de forma mais fidedigna. Avaliações combinadas de múltiplos parâmetros podem ser vantajosas, já que oferecem uma melhor oportunidade para superar as limitações de reprodutibilidade ou uma avaliação mais integrada da fisiologia cardíaca(65).

Dessa forma, Hwang et al (148) sugerem a incorporação de ainda mais parâmetros ao ecocardiograma e através de outros exames complementares, como a ressonância magnética cardíaca, poderiam aumentar o poder preditivo da avaliação do remodelamento cardíaco.

Como exemplo, a análise do *strain* longitudinal global aumentaria a precisão das análises. Este método avalia a mecânica da contração do VE de forma mais sensível e objetiva permitindo uma análise mais fidedigna da DSVE. No caso da ressonância, o rastreamento de tecidos é promissor para avaliar a deformação e prever a remodelação reversa, especialmente em pacientes com qualidade de imagem ecocardiográfica abaixo do ideal(149). No futuro, é provável que também a ecocardiografia tridimensional ofereça melhor reprodutibilidade e precisão para medir volumes cardíacos, além de ser rentável e segura para os pacientes(150).

Por fim, a avaliação do remodelamento reverso do VE usando múltiplas medidas devem ser consideradas para eliminar ou diminuir a variabilidade ou a imprecisão dos métodos(74). Redefinir e refinar nossa avaliação do remodelamento cardíaco é um trabalho em andamento.

8. LIMITAÇÕES

Este estudo foi observacional, retrospectivo e com uma pequena casuística, o que representou limitação para comparação dos resultados obtidos com outros estudos da literatura. Outra limitação se dá por tratar-se de um estudo unicêntrico.

A avaliação ecocardiográfica da FEVE foi realizada através do método de Teicholz o que torna a avaliação da disfunção ventricular menos precisa.

Neste estudo foram utilizadas próteses de primeira geração o que impacta nos resultados, já que com a evolução da técnica e dos dispositivos a tendência é a diminuição das complicações como, por exemplo, gravidade da regurgitação paravalvar, mau posicionamento das próteses e ocorrência de distúrbios de condução que impactam diretamente na evolução do paciente. Portanto, a generalização de nossos resultados para outras válvulas transcater pode ser limitada.

9. CONCLUSÕES

O implante de TAVR em uma população portadora de DSVE foi seguido de RR do VE na maioria dos casos, melhora da CF e do perfil hemodinâmico comparativamente pré e pós-procedimento.

O implante de MP definitivo novo, após o procedimento, esteve associado com o não RR do VE.

As complicações mais frequentes foram a necessidade de MP definitivo, seguida de regurgitação periprotética moderada a grave e lesão renal aguda.

A mortalidade, por qualquer causa, apresentada pela população com DSVE submetida ao TAVR foi equivalente à da literatura em um seguimento de 1 ano.

Por fim, novos estudos podem trazer dados mais concretos para a avaliação dos fatores associados à remodelação reversa do VE em pacientes com DSVE que receberam TAVR.

10. PERSPECTIVAS FUTURAS :

A sequência da experiência do INC na realização do TAVR, com incremento da população participante do estudo, poderá viabilizar análise estatística com maior robustez, tornando possível comparação dos resultados obtidos com a literatura mundial.

No seguimento desse estudo encontra-se em andamento no INC, hospital público do Sistema Único de Saúde, a avaliação do RR do VE através da análise ecocardiográfica do *strain* longitudinal global. Essa ferramenta já amplamente validada mundialmente para análise da função ventricular está sendo aplicada pré e pós-TAVR para análise prognóstica no tratamento de nossos pacientes. Além disso, a análise ecocardiográfica dessa população terá correlação com os dados obtidos através do estudo da fragilidade, cognição e qualidade de vida pós-TAVR, em andamento no INC.

10. REFERÊNCIAS

1. Aronow WS. A review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of aortic valve stenosis in elderly patients. *Hosp Pract* 1995. novembro de 2013;41(4):66–77.
2. Bates ER. Treatment options in severe aortic stenosis. *Circulation*. 19 de julho de 2011;124(3):355–9.
3. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. junho de 2010;16(6):e1-194.
4. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 1º de agosto de 2006;114(5):e84-231.
5. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. julho de 2003;24(13):1231–43.
6. Cribier AG. The Odyssey of TAVR from Concept to Clinical Reality. *Tex Heart Inst J* [Internet]. 1º de abril de 2014 [citado 19 de agosto de 2019];41(2):125–30. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4004491/>
7. Matsumura Y, Hoshikawa-Nagai E, Kubo T, Yamasaki N, Kitaoka H, Takata J, et al. Prediction of left ventricular reverse remodeling after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and β blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 25 de março de 2015 [citado 7 de setembro de 2019];13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4376507/>
8. Sawaya F, Liff D, Stewart J, Lerakis S, Babaliaros V. Aortic stenosis: a contemporary review. *Am J Med Sci*. junho de 2012;343(6):490–6.
9. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*. março de 2017;130(3):253–63.
10. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular Heart Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* [Internet]. maio de 2010 [citado 2 de setembro de 2019];85(5):483–500. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861980/>
11. Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res*. 5 de julho de 2013;113(2):179–85.
12. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1º de julho de 2014;63(25 Pt A):2852–61.
13. Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: The AGES-Reykjavík study. *Int J Cardiol* [Internet]. 20 de outubro de 2014 [citado 19 de agosto de 2019];176(3):916. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4742571/>
14. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 10 de setembro de 2013;62(11):1002–12.
15. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 16 de setembro de 2006;368(9540):1005–11.
16. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with “benign” aortic valve thickening. *Arch Intern Med*. 11 de novembro de 2002;162(20):2345–7.
17. Morton BC. Natural history and management of chronic aortic valve disease. *Can Med Assoc J* [Internet]. 1º de março de 1982 [citado 4 de setembro de 2019];126(5):477. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1863025/>
18. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 5 de janeiro de 2010;121(1):151–6.
19. pubmeddev, al BR et. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines

- for the management of patients with valvular heart disease: a report of the Ameri... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 5 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18820172>
20. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 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 Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 10 de junho de 2014;63(22):e57-185.
 21. pubmeddev, al JTF on the M of VHD of the ES of C (ESC) et. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 5 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922415>
 22. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, Bacelar AC, et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5 Suppl 1):1-67.
 23. Akin I, Nienaber CA. Is there evidence for statins in the treatment of aortic valve stenosis? *World J Cardiol* [Internet]. 26 de agosto de 2017 [citado 2 de setembro de 2019];9(8):667-72. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5583539/>
 24. 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*. 25 de setembro de 2008;359(13):1343-56.
 25. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Hildebrandt PR. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. dezembro de 2000;36(7):2072-80.
 26. Ong DS, Aertker RA, Clark AN, Kiefer T, Hughes GC, Harrison JK, et al. Radiation-associated valvular heart disease. *J Heart Valve Dis*. novembro de 2013;22(6):883-92.
 27. Baumgartner H. The 2017 ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease : What is new and what has changed compared to the 2012 guidelines? *Wien Klin Wochenschr*. março de 2018;130(5-6):168-71.
 28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 de 2016;37(27):2129-200.
 29. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. janeiro de 2015;99(1):55-61.
 30. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, Tochtermann U, Thomas G, Hagl S, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J*. janeiro de 2009;30(1):74-80.
 31. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 28 de 2016;374(17):1609-20.
 32. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. março de 2001;56(3):M146-156.
 33. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*. abril de 2012;33(7):822-8, 828a, 828b.
 34. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 21 de agosto de 2014;371(8):744-56.
 35. Vasques F, Messori A, Lucenteforte E, Biancari F. Immediate and late outcome of patients aged 80 years and older undergoing isolated aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 48 studies. *Am Heart J*. março de 2012;163(3):477-85.
 36. Astor BC, Kaczmarek RG, Hefflin B, Daley WR. Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database. *Ann Thorac Surg*. dezembro de 2000;70(6):1939-45.
 37. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. dezembro de 2005;26(24):2714-20.
 38. Bohula May EA, Faxon D. Transcatheter aortic valve replacement: history and current status. *Trends Cardiovasc Med*. julho de 2013;23(5):172-8.
 39. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet Lond Engl*. 8 de setembro de 1962;2(7254):487.
 40. Knudsen LL, Andersen HR, Hasenkam JM. Catheter-implanted prosthetic heart valves. Transluminal catheter implantation of a new expandable artificial heart valve in the descending thoracic

aorta in isolated vessels and closed chest pigs. *Int J Artif Organs*. maio de 1993;16(5):253–62.

41. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet Lond Engl*. 21 de outubro de 2000;356(9239):1403–5.
42. Cribier Alain, Eltchaninoff Helene, Bash Assaf, Borenstein Nicolas, Tron Christophe, Bauer Fabrice, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation [Internet]*. 10 de dezembro de 2002 [citado 6 de setembro de 2019];106(24):3006–8. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8>
43. Early TAVR Trial: Evaluation of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared to Surveillance for Patients with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis | Cardiology | Weill Cornell Medicine [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://cardiology.weillcornell.org/early-tavr-trial>
44. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 3 de maio de 2012;366(18):1696–704.
45. 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*. 10 de dezembro de 2002;106(24):3006–8.
46. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol*. 21 de março de 2006;47(6):1214–23.
47. D’Onofrio A, Rubino P, Fusari M, Salvador L, Musumeci F, Rinaldi M, et al. Clinical and hemodynamic outcomes of “all-comers” undergoing transapical aortic valve implantation: Results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation (I-TA). *J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]*. 1º de outubro de 2011 [citado 7 de setembro de 2019];142(4):768–75. Disponível em: [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(11\)00690-8/abstract](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(11)00690-8/abstract)
48. Hillebrener MG, Swain JA, Zuckerman B. VARC consensus report: the FDA perspective. *J Am Coll Cardiol*. 18 de janeiro de 2011;57(3):270–1.
49. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*. outubro de 2012;33(19):2403–18.
50. Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*. 19 de junho de 2012;59(25):2317–26.
51. pubmeddev, al WJ et. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 6 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487594>
52. pubmeddev, al R-CJ et. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical ri... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 6 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20096533>
53. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 9 de junho de 2011;364(23):2187–98.
54. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med [Internet]*. 2 de maio de 2019 [citado 6 de setembro de 2019];380(18):1695–705. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
55. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos Al de O, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatômicas Importantes. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2017 [citado 28 de agosto de 2019];109(6):1–34. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0066-782X2017001700001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
56. de Brito FS, Carvalho LA, Sarmiento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, et al. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. abril de 2015;85(5):E153-162.
57. Azevedo FS, Correa MG, Paula DHG, Felix A dos S, Belém LHJ, Mendes APC, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Experience of One Brazilian Health Care Center. *Braz J Cardiovasc Surg [Internet]*. fevereiro de 2018 [citado 6 de setembro de 2019];33(1):1–7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-76382018000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=en

58. Dvir D, Webb J, Brecker S, Bleiziffer S, Hildick-Smith D, Colombo A, et al. Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the global valve-in-valve registry. *Circulation*. 6 de novembro de 2012;126(19):2335–44.
59. Iung B. Management of the elderly patient with aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. abril de 2008;94(4):519–24.
60. Bartunek Jozef, Weinberg Ellen O., Tajima Minori, Rohrbach Susanne, Katz Sarah E., Douglas Pamela S., et al. Chronic NG-Nitro-L-Arginine Methyl Ester–Induced Hypertension. *Circulation* [Internet]. 1º de fevereiro de 2000 [citado 20 de janeiro de 2020];101(4):423–9. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.101.4.423>
61. Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J*. setembro de 2005;26(17):1790–6.
62. Bache RJ, Zhang J, Murakami Y, Zhang Y, Cho YK, Merkle H, et al. Myocardial oxygenation at high workstates in hearts with left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res*. junho de 1999;42(3):616–26.
63. Dahl JS, Magne J, Pellikka PA, Donal E, Marwick TH. Assessment of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. janeiro de 2019 [citado 20 de janeiro de 2020];12(1):163–71. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X18310143>
64. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. janeiro de 2015;28(1):1-39.e14.
65. 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*. 1º de março de 2017;18(3):254–75.
66. Fisher JD. New York Heart Association Classification. *Arch Intern Med*. maio de 1972;129(5):836.
67. Vemulapalli S, Dai D, Hammill BG, Baron SJ, Cohen DJ, Mack MJ, et al. Hospital Resource Utilization Before and After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*. 19 de março de 2019;73(10):1135–46.
68. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol*. 26 de maio de 2015;65(20):2173–80.
69. Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction: recognition by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med*. 11 de janeiro de 1979;300(2):57–62.
70. Erlebacher JA, Weiss JL, Eaton LW, Kallman C, Weisfeldt ML, Bulkley BH. Late effects of acute infarct dilation on heart size: a two dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol*. 1º de abril de 1982;49(5):1120–6.
71. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet Lond Engl*. 28 de janeiro de 2006;367(9507):356–67.
72. Pfeffer MA. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective. *Herz*. dezembro de 1993;18 Suppl 1:430–5.
73. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 1º de março de 2000;35(3):569–82.
74. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. janeiro de 2011;4(1):98–108.
75. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation*. agosto de 1992;86(2):431–8.
76. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 23 de julho de 2013;128(4):388–400.
77. Tarone G, Brancaccio M. Keep your heart in shape: molecular chaperone networks for treating heart disease. *Cardiovasc Res*. 1º de junho de 2014;102(3):346–61.
78. Wang C, Wang X. The interplay between autophagy and the ubiquitin-proteasome system in cardiac proteotoxicity. *Biochim Biophys Acta*. fevereiro de 2015;1852(2):188–94.
79. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res*. 30 de agosto de 2013;113(6):709–24.

80. Azevedo PS, Minicucci MF, Santos PP, Paiva SAR, Zornoff LAM. Energy metabolism in cardiac remodeling and heart failure. *Cardiol Rev.* junho de 2013;21(3):135–40.
81. Santos PP, Oliveira F, Ferreira VCMP, Polegato BF, Roscani MG, Fernandes AA, et al. The Role of Lipotoxicity in Smoke Cardiomyopathy. *PLoS ONE* [Internet]. 2 de dezembro de 2014 [citado 12 de setembro de 2019];9(12). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4252176/>
82. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertens Dallas Tex* 1979. fevereiro de 2007;49(2):241–8.
83. Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, Pimentel DR, Singh K, Colucci WS. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol.* abril de 2002;34(4):379–88.
84. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest.* março de 2005;115(3):500–8.
85. Zannad F, Rossignol P, Iraqi W. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure. *Heart Fail Rev.* julho de 2010;15(4):319–29.
86. Deb A, Ubil E. Cardiac fibroblast in development and wound healing. *J Mol Cell Cardiol.* maio de 2014;70:47–55.
87. Dassanayaka Sujith, Jones Steven P. Recent Developments in Heart Failure. *Circ Res* [Internet]. 11 de setembro de 2015 [citado 12 de setembro de 2019];117(7):e58–63. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circresaha.115.305765>
88. López B, González A, Ravassa S, Beaumont J, Moreno MU, San José G, et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol.* 9 de junho de 2015;65(22):2449–56.
89. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circ Res.* 27 de março de 2015;116(7):1269–76.
90. Anand I, McMurray J, Cohn JN, Konstam MA, Notter T, Quiza K, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 24 de julho de 2004;364(9431):347–54.
91. Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH, Mela T, Chung ES, Aurigemma GP, et al. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 20 de fevereiro de 2002;39(4):664–71.
92. Buckberg GD, Hoffman JIE, Coghlan HC, Nanda NC. Ventricular structure-function relations in health and disease: Part I. The normal heart. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* abril de 2015;47(4):587–601.
93. Buckberg GD, Hoffman JIE, Coghlan HC, Nanda NC. Ventricular structure-function relations in health and disease: part II. Clinical considerations. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* maio de 2015;47(5):778–87.
94. Buckberg G, Athanasuleas C, Conte J. Surgical ventricular restoration for the treatment of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* dezembro de 2012;9(12):703–16.
95. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res.* 23 de maio de 2014;114(11):1815–26.
96. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* fevereiro de 2014;32(1):21–32, vii.
97. Konstam MA, Patten RD, Thomas I, Ramahi T, La Bresh K, Goldman S, et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy. *Am Heart J.* junho de 2000;139(6):1081–7.
98. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *US Carvedilol Heart Failure Study Group. Circulation.* 1º de dezembro de 1996;94(11):2800–6.
99. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* abril de 2001;37(5):1228–33.
100. Udelson JE, McGrew FA, Flores E, Ibrahim H, Katz S, Koshkarian G, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 5 de junho de 2007;49(22):2151–9.
101. Heil B, Tang WHW. Biomarkers: Their potential in the diagnosis and treatment of heart failure. *Cleve Clin J Med.* dezembro de 2015;82(12 Suppl 2):S28–35.
102. Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, Lepage S, Howlett JG, Fremes S, et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. *Can J Cardiol.* janeiro de 2015;31(1):3–16.
103. Motiwala SR, Januzzi JL. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* janeiro de 2013;93(1):57–67.

104. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*. 16 de setembro de 2008;52(12):997–1003.
105. Weiner RB, Baggish AL, Chen-Tournoux A, Marshall JE, Gaggin HK, Bhardwaj A, et al. Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail*. março de 2013;15(3):342–51.
106. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, Bauersachs J, McMurray JJV, Swedberg K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J*. novembro de 2012;33(22):2782–95.
107. Hamada M, Hara Y, Ohtsuka T, Suzuki J, Saeki H, Ogimoto A, et al. Effect of the addition of a beta-blocker on left ventricular remodeling and prognosis in patients with dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*. janeiro de 2003;41 Suppl 1:S5–10.
108. Biederman RWW, Magovern JA, Grant SB, Williams RB, Yamrozik JA, Vido DA, et al. LV reverse remodeling imparted by aortic valve replacement for severe aortic stenosis; is it durable? A cardiovascular MRI study sponsored by the American Heart Association. *J Cardiothorac Surg*. 14 de abril de 2011;6:53.
109. Aksu U, Kalkan K. Prognostic value of left ventricular reverse remodeling. *Int J Cardiol*. 1º de novembro de 2016;222:1055.
110. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. julho de 1987;76(1):44–51.
111. Lupón J, Gaggin HK, de Antonio M, Domingo M, Galán A, Zamora E, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol*. 1º de abril de 2015;184:337–43.
112. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, Burns PN, Kaul S, Miller JG, et al. Contrast echocardiography: current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. abril de 2000;13(4):331–42.
113. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 18 de agosto de 2004;44(4):878–86.
114. Kubanek M, Sramko M, Maluskova J, Kautznerova D, Weichet J, Lupinek P, et al. Novel predictors of left ventricular reverse remodeling in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 8 de janeiro de 2013;61(1):54–63.
115. Valika A, Paprockas K, Villines D, Costanzo MR. Importance of baseline heart rate as a predictor of cardiac functional recovery in newly diagnosed heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Cardiol [Internet]*. 2018 [citado 3 de setembro de 2019];41(6):752–7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/clc.22937>
116. Merlo M, Gigli M, Poli S, Stolfo D, Brun F, Lardieri G, et al. [Dilated cardiomyopathy: a dynamic disease - clinical course, reverse remodeling and prognostic stratification]. *G Ital Cardiol* 2006. janeiro de 2016;17(1):15–23.
117. Hoshikawa E, Matsumura Y, Kubo T, Okawa M, Yamasaki N, Kitaoka H, et al. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and β blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1º de abril de 2011;107(7):1065–70.
118. Dauerman HL, Reardon MJ, Popma JJ, Little SH, Cavalcante JL, Adams DH, et al. Early Recovery of Left Ventricular Systolic Function After CoreValve Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(6).
119. Elmariah S, Palacios IF, McAndrew T, Hueter I, Inglessis I, Baker JN, et al. Outcomes of transcatheter and surgical aortic valve replacement in high-risk patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: results from the Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial (cohort A). *Circ Cardiovasc Interv*. dezembro de 2013;6(6):604–14.
120. Kamperidis V, Joyce E, Debonnaire P, Katsanos S, van Rosendaal PJ, van der Kley F, et al. Left ventricular functional recovery and remodeling in low-flow low-gradient severe aortic stenosis after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. agosto de 2014;27(8):817–25.
121. Poulin F, Carasso S, Horlick EM, Rakowski H, Lim K-D, Finn H, et al. Recovery of left ventricular mechanics after transcatheter aortic valve implantation: effects of baseline ventricular function and postprocedural aortic regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. novembro de 2014;27(11):1133–42.
122. Barbanti M, Petronio AS, Etti F, Latib A, Bedogni F, De Marco F, et al. 5-Year Outcomes After

Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv.* julho de 2015;8(8):1084–91.

123. Kamperidis V, Delgado V, van Mieghem NM, Kappetein A-P, Leon MB, Bax JJ. Diagnosis and management of aortic valve stenosis in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):469–81.

124. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, Gertz ZM, Stewart WJ, Kapadia S, et al. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation.* 11 de junho de 2013;127(23):2316–26.

125. Al-Hawwas M, Marmagkiolis K, Mehta JL. The Impact of Transcatheter Aortic Valve Implantation and Surgical Aortic Valve Replacement on Left Ventricular Remodeling. *Am J Cardiol.* 1º de outubro de 2017;120(7):1198–202.

126. Waksman R, Corso PJ, Torguson R, Gordon P, Ehsan A, Wilson SR, et al. TAVR in Low-Risk Patients: 1-Year Results From the LRT Trial. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 27 de maio de 2019 [citado 18 de fevereiro de 2020];12(10):901–7. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879819306569>

127. Cribier A, Durand E, Eltchaninoff H. Patient selection for TAVI in 2014: is it justified to treat low- or intermediate-risk patients? The cardiologist's view. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* setembro de 2014;10 Suppl U:U16–21.

128. Udelson JE, Konstam MA. Relation between left ventricular remodeling and clinical outcomes in heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail.* dezembro de 2002;8(6 Suppl):S465–471.

129. Deste W, Gulino S, Zappulla P, Iacono F, Sicuso R, Indelicato A, et al. Early Recovery of Left Ventricular Systolic Function after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Cardiovasc Echography* [Internet]. 2018 [citado 8 de setembro de 2019];28(3):166–70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172881/>

130. Sato K, Kumar A, Jones BM, Mick SL, Krishnaswamy A, Grimm RA, et al. Reversibility of Cardiac Function Predicts Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc.* 11 de julho de 2017;6(7).

131. Zakkar M, Alassar A, Lopez-Perez M, Roy D, Brecker S, Sharma R, et al. Left ventricular remodeling after transcatheter aortic valve implantation: one-year follow-up study. *Innov Phila Pa.* fevereiro de 2015;10(1):44–7.

132. Kim CA, Rasania SP, Afilalo J, Popma JJ, Lipsitz LA, Kim DH. Functional Status and Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review. *Ann Intern Med* [Internet]. 18 de fevereiro de 2014 [citado 18 de fevereiro de 2020];160(4):243–54. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4039034/>

133. Gotzmann M, Pljakic A, Bojara W, Lindstaedt M, Ewers A, Germing A, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis-predictors of mortality and poor treatment response. *Am Heart J.* agosto de 2011;162(2):238–245.e1.

134. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol.* 15 de setembro de 1989;64(10):651–4.

135. Bagur R, Rodés-Cabau J, Dumont E, De Larochelière R, Doyle D, Pibarot P, et al. Performance-based functional assessment of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J.* abril de 2011;161(4):726–34.

136. Green P, Cohen DJ, G  n  reux P, McAndrew T, Arnold SV, Alu M, et al. Relation Between Six-Minute Walk Test Performance and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the PARTNER Trial). *Am J Cardiol* [Internet]. 1º de setembro de 2013 [citado 21 de fevereiro de 2020];112(5):700–6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3745807/>

137. CoreValve Advance International Post Market Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 18 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074658>

138. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv.* janeiro de 2015;8(1 Pt A):60–9.

139. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv.* agosto de 2008;1(1):74–81.

140. Moreno R, Dobarro D, López de S   E, Prieto M, Morales C, Calvo Orbe L, et al. Cause of complete atrioventricular block after percutaneous aortic valve implantation: insights from a necropsy study. *Circulation.* 4 de agosto de 2009;120(5):e29–30.

141. Siontis GCM, J  ni P, Pilgrim T, Stortecky S, B  llesfeld L, Meier B, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J*

Am Coll Cardiol. 15 de julho de 2014;64(2):129–40.

142. Fraccaro C, Buja G, Tarantini G, Gasparetto V, Leoni L, Razzolini R, et al. Incidence, predictors, and outcome of conduction disorders after transcatheter self-expandable aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 1º de março de 2011;107(5):747–54.

143. Santos MC dos, Lamas C da C, Azevedo FS de, Colafranceschi AS, Weksler C, Rodrigues LCD, et al. Incidence of Conduction Disorders and Requirements for Permanent Pacemaker After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. outubro de 2019 [citado 21 de fevereiro de 2020];32(5):492–504. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2359-56472019000500492&lng=en&nrm=iso&tlng=en

144. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of Transcatheter Aortic-Valve Implantation in High-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de maio de 2012 [citado 18 de fevereiro de 2020];366(18):1705–15. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114705>

145. Chamandi C, Barbanti M, Munoz-Garcia A, Latib A, Nombela-Franco L, Gutiérrez-Ibanez E, et al. Long-Term Outcomes in Patients With New Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 12 de 2018;11(3):301–10.

146. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*. 16 de abril de 2013;61(15):1585–95.

147. 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*. 18 de setembro de 2012;60(12):1043–52.

148. Hwang J, Kim SM, Park S-J, Cho EJ, Kim EK, Chang S-A, et al. Assessment of reverse remodeling predicted by myocardial deformation on tissue tracking in patients with severe aortic stenosis: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 23 de outubro de 2017 [citado 19 de fevereiro de 2020];19. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654100/>

149. Waring AA, Litwin SE. Redefining Reverse Remodeling: Can Echocardiography Refine Our Ability to Assess Response to Heart Failure Treatments? *J Am Coll Cardiol*. 20 de 2016;68(12):1277–80.

150. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. dezembro de 2015;8(12):1351–9.

Anexos

Anexo I

Definições das Recomendações e níveis de evidência:

Recomendações e nível de evidência :

Classe I: Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro, e útil/eficaz.
Classe II: Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento.
Classe IIa: Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova.
Classe IIb: Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor.
Classe III: Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial. Evidências:
Nível A: Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de meta-análise robusta de estudos clínicos randomizados.
Nível B: Dados obtidos a partir de meta-análise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não-randomizados (observacionais).
Nível C: Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

Anexo II

iniciais	nyha_pre	feve_pre	ddve_pre	dsve_pre	vsve_pre	vdve_pre	Gradiente pico_pre	gradiente medio_pre	grau_regurgi tação_aórtica_pre	nyha_lano	feve_la	ddve_la	dsve_la	vsve_la	vdve_la	gradiente pico_la	gradiente medio_la	grau_regurgitação_aórtica_la	Marcapasso novo (1) sim (2) não	IRA nova (1) sim (2) não	Complicação Vascular (1) sim (2) não	Segunda prótese (1) sim (2) não	Regurgitação morada a grave (1) sim (2) não	Complicação Hemorrágica (1) sim (2) não
MRS	IV	26	74	NA	NA	NA	46	30	Leve	II	28	72	62	193	272	7	4	Leve	0	0	0	0	0	0
IJS	III	22	57	51	123	160	53	32	Ausente	I	59	48	33	44	107	10	3	Ausente	0	0	0	1	1	0
COS	III	24	60	53	135	180	22	14	Moderada	I	34	66	55	147	223	36	17	Ausente	0	0	0	1	1	0
ARF	III	27	61	53	135	186	69	40	Leve	I	60	55	37	58	147	15	7	Leve	0	0	0	0	0	0
RZR	III	30	50	43	83	118	66	36	Leve	II	40	58	47	102	166	11	5	Leve	0	0	0	0	0	0
MGG	IV	37	65	53	135	216	90	57	Ausente	I	59	48	33	44	107	18	12	Leve	0	0	0	1	1	0
ZAM	III	38	63	50	118	208	62	42	Leve	II	46	73	50	nd	nd	47	22	Grave	0	1	1	0	1	0
EMC	III	38	54	44	88	141	82	52	Leve	I	67	46	29	32	97	10	6	Leve	0	0	0	0	0	0
ACS	III	38	58	58	102	156	70	42	Moderada	II	45	69	53	135	247	23	10	Moderada	0	0	0	0	0	0
AAC	II	41	59	47	102	173	107	68	Leve	I	70	53	32	41	135	28	13	Leve	1	0	0	0	0	0
NCS	III	43	56	44	87	153	77	45	Moderada	II	62	53	35	50	135	20	11	Leve	0	0	0	0	0	0
LPS	II	43	60	47	102	180	61	40	Leve	II	54	53	68	61	135	13	7	Moderada	0	0	0	0	1	0
A-B	III	44	67	52	129	231	42	28	Acentuada	II	52	72	52	129	272	35	20	Moderada	0	0	0	0	0	0
IBV	IV	45	57	44	87	160	62	35	Acentuada	II	60	41	28	29	74	16	7	Moderada	0	0	0	0	0	1
LCA	III	47	54	41	74	141	104	52	Leve	I	57	58	40	nd	nd	18	10	Moderada	0	1	1	0	1	0
JFF	III	50	68	50	118	239	57	43	Acentuada	I	65	52	33	44	129	nd	nd	Leve	0	0	0	0	0	0
JRP	III	52	64	43	83	173	117	70	Leve	II	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	Leve	1	1	0	0	1	1
C-R	IV	52	69	NA	NA	NA	54	25	Moderada	I	69	51	31	38	124	35	19	Ausente	0	0	0	0	0	0
B-M	III	33	72	60	180	272	105	72	Leve	I	37	60	49	112	180	9	5	Grave	1	0	0	0	0	0
SFS	III	37	66	54	141	223	50	29	Leve	II	41	63	50	118	201	15	7	Leve	0	0	0	0	0	0
GCP	III	42	66	52	129	223	68	38	Leve	II	40	56	45	92	154	19	9	Leve	1	0	0	0	0	0
E-Q	III	44	62	48	107	194	99	63	Moderada	I	NA	45	31	NA	NA	11	4	Ausente	0	1	0	0	0	1
ACT	II	45	60	46	97	180	77	52	Leve	III	45	65	50	118	216	18	8	Moderada	0	0	0	0	0	1
JLN	IV	48	57	43	83	160	66	41	Leve	II	52	48	35	50	107	14	9	Ausente	1	0	0	0	0	0
SFM	3	53	55	39	65	147	74	49	Moderada	I	47	54	41	74	141	14	8	Moderada	1	0	0	0	0	0

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo ; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo ; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VSVE: volume sistólico do ventrículo esquerdo; VDVE: volume diastólico do ventrículo esquerdo.