



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DANIELA FILIPE PEIXOTO

***A Implantação Percutânea da Válvula Aórtica (TAVI) e o seu papel  
na Estenose Aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente (EA LFLG)***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR LINO MANUEL MARTINS GONÇALVES  
DRA. JOANA DELGADO SILVA

ABRIL/2021

## Resumo

A implantação percutânea da válvula aórtica (TAVI) tem vindo a mostrar resultados comparáveis à substituição cirúrgica da válvula aórtica (SAVR), porém o seu benefício em doentes com Estenose Aórtica de baixo gradiente e baixo fluxo (EA LFLG) ainda não se encontra totalmente esclarecido. A presente tese teve como propósito rever a literatura acerca da TAVI e da sua evolução no tratamento da EA, nomeadamente da EA LFLG – as suas vantagens, desvantagens, que marcadores de prognóstico podem orientar a decisão da *Heart Team* e que *outcomes* podemos esperar da intervenção percutânea. Para isso foram revistos um total de 86 artigos, resultantes de uma pesquisa criteriosa nas bases de dados PubMed/MEDLINE e EMBASE e da adição de alguns artigos extra.

A EA LFLG divide-se em clássica e paradoxal, ambas com disfunção miocárdica de base, sendo que a fisiopatologia da segunda, e, conseqüentemente, a avaliação da severidade da estenose – indicação para intervenção valvular aórtica – é mais controversa. A TAVI tem sido vista como alternativa à SAVR, mas nos artigos analisados na presente tese ambas apresentaram *outcomes* semelhantes, com a TAVI a demonstrar melhores resultados precocemente: menor taxa de morbimortalidade, recuperação funcional mais rápida e menor tempo de hospitalização. A EA LFLG clássica (de todos os tipos de estenose aórtica) é a que apresenta pior prognóstico, com maiores taxas de mortalidade, porém, com melhorias na qualidade de vida comparáveis aos restantes; sendo que a TAVI apresenta um benefício claro em relação à abordagem conservadora.

Em doentes com EA LFLG, com disfunção cardíaca de base, a abordagem percutânea, minimamente invasiva é uma opção válida e, a olhar para os resultados precoces, preferível. Aguardam-se publicações de novos estudos com próteses de gerações mais recentes, para perceber se os *outcomes* melhoram ao ponto de, quer nos doentes de alto risco cirúrgico quer nos com baixo, com maior ou menor reserva de funcionalidade cardíaca, a TAVI seja preferível à SAVR.

## Palavras-chave

Estenose aórtica; baixo fluxo; baixo gradiente;  
implantação percutânea da válvula aórtica

## **Abstract**

Percutaneous aortic valve implantation (TAVI) has been showing similar results to surgical aortic valve replacement (SAVR), but its benefit in patients with low flow and low gradient aortic stenosis (LFLG AS) is not yet fully understood. The purpose of this thesis was to review the literature on TAVI and its evolution in the treatment of AS, namely LFLG AS – its advantages, disadvantages, which prognostic markers can guide the Heart Team's decision and what outcomes can be expected from the percutaneous intervention. For this, a total of 86 articles were reviewed, from a careful search in the PubMed / MEDLINE and EMBASE databases and the addition of some extra articles.

The LFLG AS is divided into classic and paradoxical, both with myocardial dysfunction; the second, with a more controversial pathophysiology and, consequently, a harder evaluation of the stenosis severity – indication for intervention. TAVI has been seen as an alternative to SAVR, but in the articles reviewed in the present thesis, both had similar outcomes, with TAVI showing better early results: lower morbidity and mortality, faster functional recovery and shorter hospital stay. Classical LFLG AS is the one (of all types of aortic stenosis) with the worst prognosis, with higher mortality rates, however, with improvements in quality of life comparable to the others; TAVI has a clear benefit over the conservative approach.

In patients with EA LFLG, with basis cardiac dysfunction, the percutaneous, a minimally invasive approach, is a valid option and, looking at the early outcomes, preferable. Publications of new studies with prostheses of more recent generations are awaited to see if the outcomes improve to the point that, both in patients with high or low surgical risk, with greater or lesser reserve of cardiac functionality, TAVI is preferable to SAVR.

## **Keywords**

Aortic Stenosis; low flow; low gradient;  
transcatheter aortic valve replacement/implantation.

## Índice

Introdução.....	7
Métodos.....	10
Evolução na abordagem da Implantação Percutânea da Válvula Aórtica (TAVI) .....	12
Próteses valvulares expansíveis com balão .....	14
Válvulas autoexpansíveis .....	15
EA LFLG, que coração é este? .....	17
cEA LFLG .....	17
pEA LFLG .....	18
Seleção de doentes – Quem indicado para TAVI?.....	20
cEA LFLG .....	22
cEA LFLG pseudosevera .....	23
pEA LFLG .....	23
Marcadores de risco e preditores de prognóstico.....	31
Disfunção Ventricular .....	35
Reserva contratil (RC) .....	35
Deformação ( <i>Strain</i> ) longitudinal do VE .....	35
BNP .....	36
Marcadores ecográficos .....	37
<i>Outcomes</i> segundo as definições padrão do VARC-2 (Valve Academic Research Consortium-2).....	43
End-points clínicos .....	43
Função Valvular .....	45
Incompatibilidade da prótese no paciente ( <i>Patient-prosthesis mismatch</i> – PPM)...	45
Regurgitação Paravalvular (RPV) .....	45
Qualidade de vida .....	46
Discussão/Conclusão .....	50
Agradecimentos.....	52
Referências .....	53

## Índice de siglas

ADP	Adenosina difosfato
AEOi	Área efetiva do orifício aórtico indexada
AIT	Acidente Isquémico Transitório
AoA	Aorta Ascendente
ARA	Antagonista dos recetores da Aldosterona
AV	Auriculoventricular
AVA	Área Valvular Aórtica
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BNP	<i>B-type natriuretic peptide</i>
DLG	Deformação Longitudinal Global
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
DVP	Doença vascular periférica
EA	Estenose aórtica
EA HG	Estenose aórtica de alto gradiente ( <i>high gradient</i> )
EA NFHG	Estenose aórtica de fluxo normal e alto gradiente ( <i>normal flow, high gradient</i> )
cEA LFLG	Estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente e ( <i>low flow, low gradient</i> ) clássica
pEA LFLG	Estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente ( <i>low flow, low gradient</i> ) paradoxal
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EQ-5D-VAS	<i>EuroQol-5D visual analogue scale</i>
EMV	Esperança Média de Vida
ESD	Ecocardiograma de sobrecarga com dobutamina
ETT	Ecocardiograma transtorácico

EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
FA	Fibrilhação Auricular
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
GARY	<i>German Aortic Valve Registry</i>
GM	Gradiente médio (transvalvular ventrículo esquerdo/aorta ascendente)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTA	Hipertensão arterial
iAVA	Área valvular aórtica indexada à área da superfície corporal
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
IVA	Intervenção Valvular Aórtica
LRA	Lesão Renal Aguda
MACCE	<i>Major Adverse Cardiac and Cerebral Events</i> – Eventos adversos cardiovasculares e cerebrovasculares major
MSCT	Tomografia Computadorizada Multicorte; <i>Multi-slice Computed Tomography</i>
NF	Normal flow
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PARTNER	<i>Placement of Aortic Transcatheter Valves</i>

PBAV	<i>Percutaneous Ballon Aortic Valvuloplasty</i> – Valvuloplastia aórtica percutânea por balão
PPM	<i>Patient-prosthesis mismatch</i> – Incompatibilidade da prótese no paciente
ProjAVA	<i>Projected AVA</i> com fluxo normal
RC	Reserva Contrátil
RCT	<i>Randomized Controled Trials</i>
RM	Ressonância Magnética
RPV	Regurgitação paravalvular
RR	<i>Risk Ratio</i>
STS score	<i>Society of Thoracic Surgeons score</i>
SAVR	<i>Surgical Aortic Valve Replacement</i> – Substituição cirúrgica da válvula aórtica
TAVI	<i>Transcatheter Aortic Valve Implantation</i> – Implantação percutânea da válvula aórtica
TRC	terapêutica de ressincronização cardíaca
VA	Válvula Aórtica
VARC-2	<i>Valve Academic Research Consortium-2</i>
VE	Ventrículo Esquerdo
Vmáx	Velocidade máxima do fluxo sanguíneo através da válvula
VSi	Volume Sistólico Indexado
Zva	Impedância Válvulo-arterial

### Índice de abreviaturas

et al.	<i>et alia</i> (e outros)
Fig.	Figura
InC.	Intervalo de confiança
vs.	Versus

## Introdução

A estenose aórtica (EA) é a doença valvular aórtica mais comum, sendo que a sua prevalência aumenta com a idade, nomeadamente a partir dos 65 anos.<sup>1</sup> Osnabrugge et al.<sup>2</sup>, num estudo com dados da América do Norte e da Europa, apurou uma prevalência de 12,4% na população acima dos 75 anos.

O diagnóstico e avaliação da severidade da EA faz-se por via de um ecocardiograma transtorácico (ETT) com doppler, que nos dá vários parâmetros: gradiente médio transvalvular ventrículo esquerdo/aorta ascendente (GM), velocidade máxima do fluxo sanguíneo através da válvula ( $V_{\text{máx}}$ ), área valvular aórtica (AVA), área valvular aórtica indexada à área da superfície corporal (iAVA), volume sistólico indexado (VSi) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Em caso de dúvidas quanto à severidade da EA, pode ser realizado um ecocardiograma de sobrecarga com dobutamina (ESD) que, simulando um aumento do esforço cardíaco, nos permite excluir pseudoestenoses, se existirem, e avaliar a presença de reserva contrátil (RC), definida por um aumento superior a 20% do VSi.<sup>3</sup>

Quando estamos na presença de um ventrículo esquerdo funcional, a classificação da severidade é simples, porque o problema é apenas valvular.<sup>4</sup> Neste caso, segundo a *American Heart Association*<sup>5</sup>, a EA severa caracteriza-se pela presença de  $V_{\text{máx}} \geq 4 \text{ m/s}$ ,  $\text{GM} \geq 40 \text{ mmHg}$  e  $\text{AVA}(\text{ou iAVA}) \leq 1 \text{ cm}^2 (0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2)$ ; enquanto a *European Society of Cardiology*<sup>6</sup> a define com a presença de uma  $\text{AVA} \leq 1 \text{ cm}^2$  e um  $\text{GM} \geq 40 \text{ mmHg}$ .

O gradiente transvalvular é determinado pelo volume de sangue que atravessa a válvula aórtica (VA) (quanto maior o volume, maior o gradiente) – VSi –, pela duração da sístole, e pela pressão sistólica na aorta ascendente (AoA), também conhecida por pós-carga.<sup>7,8</sup>

Quando fazemos o ETT com doppler e obtemos resultados discordantes, com uma  $\text{AVA} \leq 1 \text{ cm}^2$ , um  $\text{GM} < 40 \text{ mmHg}$  e um  $\text{VSi} \leq 35 \text{ ml/m}^2$ , depois de excluirmos um aumento da pós-carga, categorizamos esta EA como EA de baixo gradiente e baixo fluxo (EA LFLG), dividida em:<sup>5,6,8,9</sup>

- a) EA LFLG clássica (cEA LFLG) –  $\text{AVA} < 1 \text{ cm}^2$ ,  $\text{GM} < 40 \text{ mmHg}$ ,  $\text{VSi} \leq 35 \text{ ml/m}^2$  e  $\text{FEVE} < 50\%$  (nas *guidelines* americanas não é necessária a medição do VSi, bastando os restantes critérios); considerada severa, exceto se houve uma normalização do fluxo (aumento do  $\text{VSi} \geq 20\%$ ) com um aumento da AVA (para mais de  $1 \text{ cm}^2$ ) aquando do ESD, em que é classificada de pseudosevera.



- b) EA LFLG paradoxal (pEA LFLG) –  $AVA < 1\text{cm}^2$ ,  $GM < 40\text{mmHg}$ ,  $VS \leq 35\text{ml/m}^2$  e  $FEVE \geq 50\%$ ; em que a classificação quanto ao grau de severidade é mais complexa e baseia-se noutros critérios (clínicos e imagiológicos), nomeadamente a Tomografia Computadorizada Multicorte (MSTC), com o cálculo do score de cálcio da VA.

A severidade da EA e a presença de sintomatologia são fundamentais na decisão de intervenção valvular aórtica (IVA).<sup>5,6</sup> A cEA LFLG severa tem indicação de IVA quase sempre, exceto em doentes com comorbilidades severas, em que não se espera que o doente beneficie da intervenção. A cEA LFLG pseudosevera tem indicação para terapêutica conservadora. A pEA LFLG é mais desafiante no que toca à decisão terapêutica, paralelamente às, já descritas, dificuldades na classificação quanto à severidade.<sup>5,6</sup>

Apesar dos avanços recentes, a taxa de mortalidade para a Substituição cirúrgica da válvula aórtica (SAVR) varia de 2,5% a 4,0%, maior em octogenários e nonagenários (4,9% a 9,6%), e pode chegar a 25% em doentes com comorbilidades múltiplas. Para reduzir o risco cirúrgico, foram desenvolvidas técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, mas, mesmo estas, precisam de circulação extracorpórea.<sup>10</sup> A valvuloplastia aórtica percutânea por balão (PBAV) começou a ser utilizada em doentes sem condições cirúrgicas e conduziu a uma melhoria do prognóstico a curto prazo, mas, na ausência de melhoria clínica que permitisse a IVA, a médio e longo prazo, o prognóstico era desfavorável, com elevadas taxas de mortalidade.<sup>11</sup> Neste contexto, surge a necessidade de arranjar uma solução que melhorasse, a longo prazo, o prognóstico destes doentes com elevado risco cirúrgico (quer pela gravidade da estenose, quer pelas comorbilidades presentes, e por isso, considerados inoperáveis) – a implantação percutânea da válvula aórtica (TAVI).

Aquando da realização da IVA é a *Heart Team* (equipa multidisciplinar) que avalia o doente e escolhe a abordagem cirúrgica ou a percutânea, escolhendo normalmente a última em caso de elevado risco cirúrgico.<sup>5,6,12</sup> Em Portugal, a TAVI está em indicada apenas em doentes com EA severa, contra-indicação cirúrgica e esperança média de vida (EMV) superior a um ano.<sup>13</sup> Com o envelhecimento da população, a incidência de EA severa sintomática (com indicação para IVA) em doentes com múltiplas comorbilidades e, por isso, elevado risco cirúrgico, aumenta; aumentando a necessidade de terapêuticas alternativas à SAVR e seguras.<sup>2,14</sup> A TAVI tem vindo a mostrar resultados comparáveis à SAVR, e superiores à terapêutica conservadora, tanto em doentes com elevado, como baixo risco cirúrgico.<sup>15,16</sup> Porém, o seu benefício em

doentes com disfunção ventricular – EA LFLG – ainda não se encontra totalmente esclarecido.<sup>12</sup>

A presente tese tem como propósito rever a literatura acerca da TAVI e da sua evolução no tratamento da EA, nomeadamente da EA LFLG – as suas vantagens, desvantagens, que marcadores de prognóstico podem orientar a decisão da *Heart Team* e que *outcomes* podemos esperar da intervenção percutânea.

## Métodos

Antes de ser iniciada a pesquisa, foram definidas palavras-chave: Estenose aórtica; baixo fluxo; baixo gradiente; implantação/substituição percutânea da válvula aórtica.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e EMBASE, com os termos de pesquisa não controlados, combinados em ((Transcatheter OR Surgical) AND Aortic valve AND (Replacement OR implantation)) OR (tavi OR tavr) OR (transcatheter aortic valve implantation OR Transcatheter aortic valve replacement) AND (aortic stenosis OR aortic valve stenosis) AND (low gradient OR low flow OR low flow low gradient) em todos os campos, com limitação temporal de 2005 até 2 de novembro de 2020.

Na EMBASE foram obtidos inicialmente 475 resultados, limitada a tipologia de publicação a artigos e revisões, restaram 170 resultados. De seguida, foi limitada a tipologia de estudo a Artigo Clínico, *Guidelines* práticas, Estudos Controlados, *Randomized Controlled Trials* (RCT), Revisões Sistemáticas e Meta-análises, e obtidos 93 resultados.

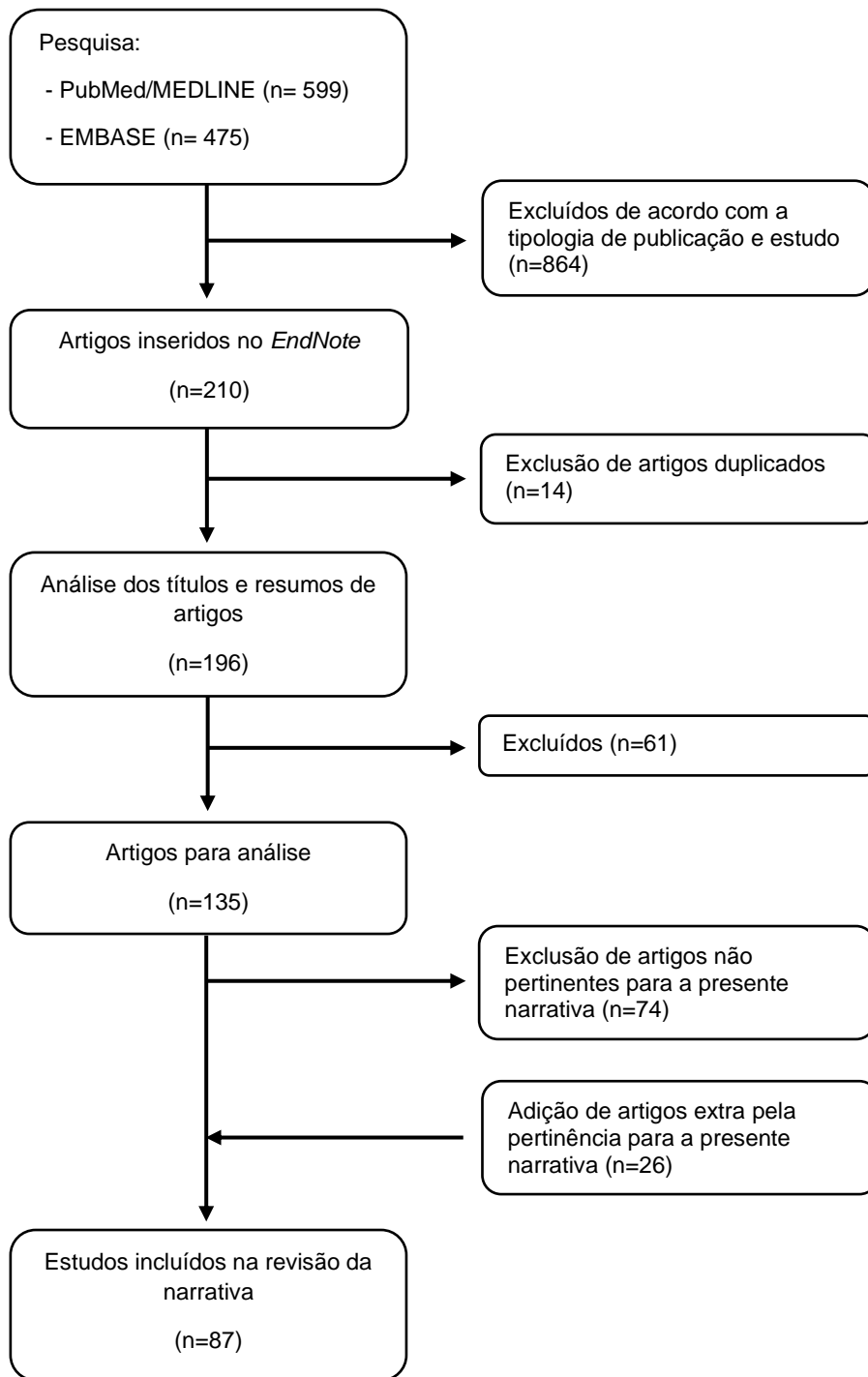
Na PubMed/MEDLINE, foram obtidos inicialmente 599 resultados. De seguida, foi limitada a tipologia de artigo a Revisões, Ensaio Clínico, RCT, Revisões Sistemáticas e Meta-análises, e obtidos 117 resultados.

Foram reunidos os resultados de ambas as bases de dados no *EndNote*, um total de 210, excluídos artigos duplicados (14), sobrando um total de 196 artigos.

Foi iniciada uma seleção, tendo por base o tema da presente narrativa, baseada primeiro nos títulos e nos resumos, em que foram excluídos 61 artigos, o que deixou um total de 135 artigos para análise.

Ao longo da redação desta tese, mais 74 foram excluídos, e houve uma necessidade de acrescentar artigos à pesquisa inicial (26), devido à sua pertinência, tendo sido o total de artigos revistos de 87.

O fluxograma de trabalho está apresentado na figura 1.



**Figura 1:** Fluxograma de trabalho.

## **Evolução na abordagem da Implantação Percutânea da Válvula Aórtica (TAVI)**

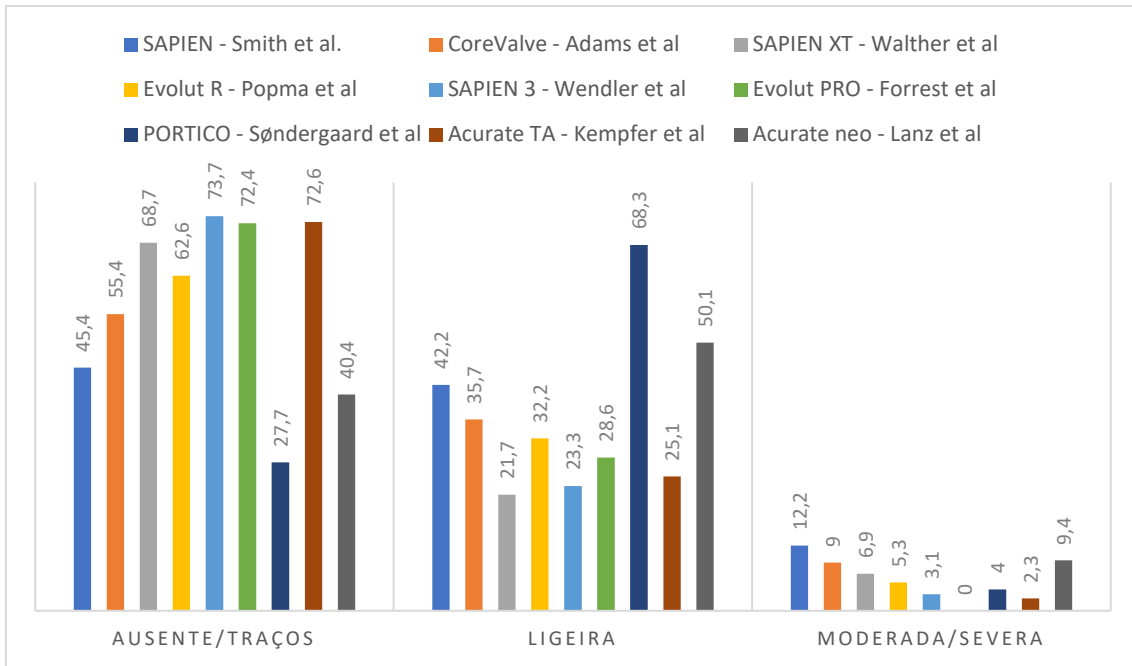
Foi Cribier et al.<sup>17,18</sup> que, em 2002, iniciou este caminho na TAVI, com a prótese valvular *Edwards SAPIEN* (*Edwards Lifesciences Incorporated*), que conta hoje com 3 gerações, a *SAPIEN XT*<sup>19</sup> e a *SAPIEN 3*<sup>20</sup> acrescentadas à primeira, válvulas expansíveis por balão, que podem ser implantadas via retrógrada, acessos transarteriais (transfemoral é o mais comum), e anterógrada, por exemplo, com acesso transapical, que foram evoluindo para tornar cada vez mais o sucesso do procedimento dispositivo-dependente, ao invés de operador-dependente.<sup>21</sup>

Em 2005, surge uma nova prótese, autoexpansível, *CoreValve Revalving*<sup>22</sup> (*Medtronic Incorporated*), inicialmente com 3 gerações, às quais se seguem a *EVOLUT R*<sup>23</sup> e a *EVOLUT PRO*<sup>24</sup>, com otimizações ao nível do diâmetro do cateter, da capacidade de recolha da prótese para corrigir o posicionamento, e para diminuir o grau de regurgitação paravalvular (RPV). Esta válvula pode ser implantada utilizando uma via retrógrada, com acesso transarterial (transfemoral é o mais utilizado), e anterógrada.

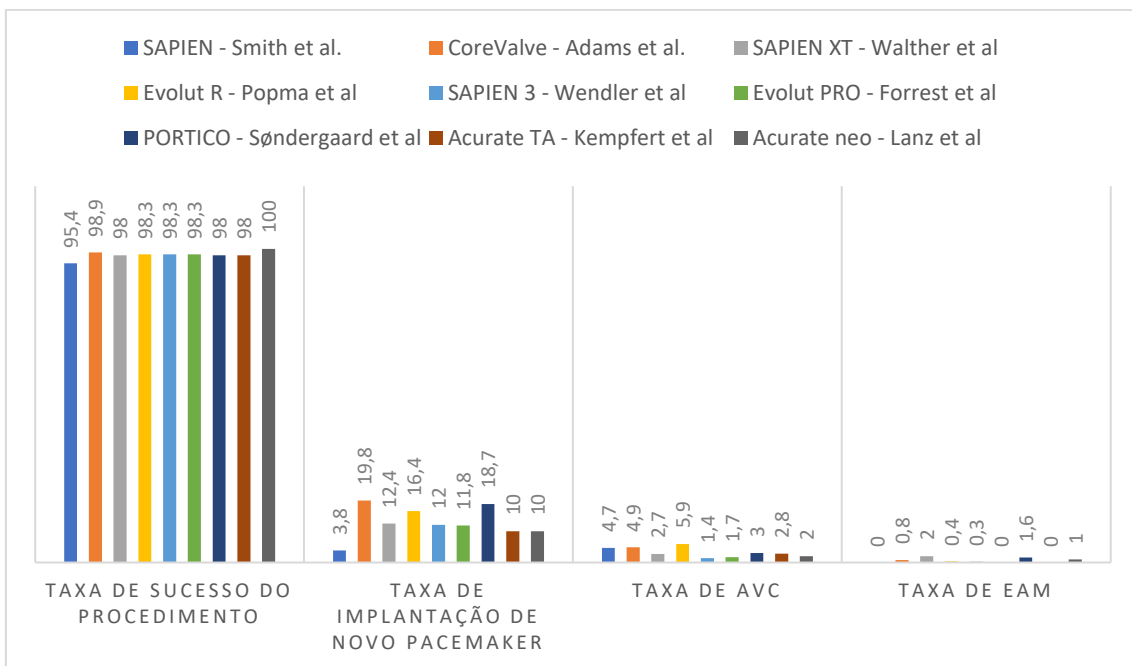
Outras próteses valvulares de segunda geração são a *Acurate TA* (*Boston Scientific Corporation*), a *Acurate neo* (*Boston Scientific Corporation*) e a *PORTICO*<sup>TM</sup> (*Abbott*).

As próteses evoluíram no sentido de diminuir a incidência de RPV, como foi concluído numa meta-análise publicada por Athappan et al.<sup>25</sup>, que demonstrou uma diminuição do risco de incidência de RPV de 11,7% nas primeiras gerações de válvulas para 4,2% nas de segunda geração. Isto porque a RPV moderada ou severa está associada a um aumento da mortalidade e das taxas de hospitalização.<sup>26,27</sup> Alguns exemplos de artigos publicados com próteses de diferentes gerações, mostram isso mesmo – uma diminuição da taxa de RVP moderada/severa (fig. 2).<sup>21,23,24,28-32</sup>

Ao mesmo tempo, estas próteses de gerações mais recentes têm *outcomes* semelhantes relativamente ao sucesso do procedimento, taxa de EAM, AVC; com algumas variações em relação à implantação de *pacemaker* de novo (fig. 3).<sup>21,23,24,28-32</sup>



**Figura 2:** Percentagem de Regurgitação Paravalvular, aos 30 dias pós-TAVI



**Figura 3:** Taxa de *outcomes* aos 30 dias pós-TAVI. Legenda: AVC: Acidente Vascular Cerebral; EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio.

## Próteses valvulares expansíveis com balão

A primeira vez que foi implantada uma válvula percutânea expansível com balão foi em 2002, por Cribier et al.<sup>17</sup>, em que foi utilizada a abordagem transeptal anterógrada, que diminui o risco de trombose, disseção ou rutura arterial e oferece uma implantação mais intuitiva, coincidente com a direção do fluxo sanguíneo; porém, ao mesmo tempo, com maior risco de lesão do folheto anterior da válvula mitral (pelo fio guia), com consequente regurgitação severa e colapso hemodinâmico.<sup>18</sup> Devido a este último facto, em 2006, Webb et al.<sup>33</sup>, tentou a TAVI por via retrograda, complicada maioritariamente por fenómenos embólicos, o que aponta para a importância de:

- 1) posicionar bem a prótese antes de a abrir (que diminui também o risco de obstrução das coronárias e regurgitação paravalvular);
- 2) de escolher bem o tamanho da prótese (demasiado pequeno leva ao aumento do risco de trombose paravalvular);
- 3) evitar o contacto do cateter que transporta a prótese com a parede aterosclerótica da aorta, para evitar fenómenos de ateroembolismo.

Em 2010, Thomas et al.<sup>34</sup> publicou os primeiros resultados, aos 30 dias, da base de dados *SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE)*, que reunia uma total de 1038 doentes, com um *Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Logistic EuroSCORE)* médio de 27,4%, mas com uma taxa de sucesso da implantação de 93,8%. Um ano após a TAVI, a sobrevida geral foi encorajadora, de >76% e observou-se também uma melhoria na classe funcional da NYHA. Foram encontrados fatores associados a uma diminuição da mortalidade – presença de doença coronária, hipertensão e dislipidemia –, algo inicialmente contraintuitivo, mas que levou os autores a questionar uma possível associação entre a terapêutica médica destas comorbilidades (agentes anti-lipídicos e anti-hipertensivos) e a melhoria dos *outcomes* pós-TAVI.<sup>35</sup>

Em 2017, Wendler et al.<sup>21</sup> publica os resultados aos 30 dias após TAVI com a *SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences Incorporated)* – base de dados SOURCE 3. Na análise das características base dos doentes, percebeu-se que a escolha dos acessos não-TF estão associados à presença de mais comorbilidades, o que afeta a sobrevida (tal como já tinha sido observado em estudos anteriores).<sup>34</sup> Comprovou-se um resultado hemodinâmico favorável, com RPV ausente/traços em 73,7%, ligeira em 23,3% e de moderada/severa em apenas 3,1%, explicados pela melhoria do dispositivo, com um sistema de aplicação mais ergonómico e com menor diâmetro (em relação à *SAPIEN XT<sup>20</sup>*). A taxa de implantação de *pacemakers* definitivos foi de 12%, superior ao

observado com as gerações anteriores de próteses<sup>19,34</sup> (6% com a *SAPIEN XT*), o que pode, segundo os autores pode ter sido consequência da profundidade de implantação.

### Válvulas autoexpansíveis

Em 2005, Grube et al.<sup>36</sup> implanta a primeira prótese valvular autoexpansível – *CoreValve Revalving (Medtronic Incorporated)*. Após isto surgiram três gerações: a primeira geração de 25F, a segunda de 21F e a terceira de 18F.<sup>37</sup> Em 2008, publica um estudo a envolver 136 doentes, com uma taxa de sucesso do procedimento a aumentar ao longo das gerações desde 70,0% e 70,8% a 91,2% (p=0,003); a taxa de MACCE (Eventos adversos cardiovasculares e cerebrovasculares major), a taxa de mortalidade intra-procedimento e de AVC a diminuir: resultados muito promissores na redução do perfil do dispositivo de 25F para 18F. Um dos principais fatores para o sucesso da implantação, identificado pelos autores, foi o posicionamento da válvula, melhorado tanto pelos métodos de imagem utilizados, mas também através da utilização de uma técnica de expansão da prótese gradual ou o uso de uma “pós-dilatação” com balão.<sup>22</sup>

Em 2014, Zavalloni et al.<sup>38</sup> descreve uma nova prótese valvular autoexpansível da *Medtronic Incorporated – CoreValve Evolut 23 mm –*, para doentes com anéis aórticos de 18-20 mm, nomeadamente aqueles que possuem uma prótese de uma SAVR degenerada. “*Evolut*” porque os folhetos desta nova prótese foram alvo de um tratamento anti-mineralização, e a malha do stent foi modificada com vista a uma melhor ancoragem da válvula e, conseqüente, diminuição da RPV.

Em 2017, Popma et al.<sup>23</sup> publica um estudo envolvendo uma quarta geração das válvulas autoexpansíveis da *Medtronic Incorporated – Evolut R*, com nova capacidade de recolhimento e reposicionamento. Com uma taxa de sucesso de 98%, aos 30 dias, nenhum doente tinha RPV severa, e a moderada foi identificada em apenas 5.3%; mas, mais importante que isso, foi identificada uma relação inversamente proporcional entre a RPV com o rácio anel-prótese –  $([\text{perímetro da prótese} - \text{perímetro do anel}]/\text{perímetro do anel}) \times 100$  (quanto maior o rácio mais sobrevalorizado foi o diâmetro da prótese utilizada) –, principalmente no grupo de doentes a quem foi implantada a válvula de 29mm; os autores concluem que um dos principais preditores de RPV residual é a medição correta do tamanho do anel aórtico utilizando a MSCT.

Em 2018, Forrest et al.<sup>24</sup>, introduziu-nos uma nova válvula autoexpansível, a *Evolut PRO (Medtronic Incorporated)*, que, com vista à diminuição da RPV, inclui um invólucro pericárdico externo. Aos 30 dias, a RPV era ausente/traços em 72,4% dos doentes, e ligeira nos restantes, com nenhum doente a apresentar RPV moderada ou severa – uma clara melhoria tendo em conta os resultados com as gerações anteriores



(RPV ligeira de 61,0% e 32,2%, com o sistema *CoreValve Revalving*<sup>39</sup> e *Evolut R*<sup>23</sup>, respetivamente). A taxa de implantação de *pacemaker* definitivo foi de apenas 11,8%, inferior até que as anteriores gerações, com valores de 24,0% e 16,4% relatados por Ussia<sup>39</sup> e Popma<sup>23</sup>, respetivamente.

Uma outra prótese de aplicação por via transapical – *Acurate TA*<sup>TM</sup> (*Boston Scientific Corporation*), autoexpansível, com um *design* que visa diminuir a RPV e a obstrução das coronárias pelos folhetos calcificados, com vista a uma implantação bem-sucedida. Esta teve resultados muito satisfatórios, não só em relação à baixa RPV, mas também à baixa taxa de obstrução das coronárias e de implantação de *pacemaker* de novo (10%).<sup>30</sup> Em 2014, é aprovada uma prótese com o mesmo *design*, mas esta para implantação por via transfemoral (TF) – *Acurate neo*<sup>TM</sup> (*Boston Scientific Corporation*); comparada com a anterior com maior RPV e maior necessidade de pós-dilatação.<sup>40</sup> E comparada com a prótese valvular expansível por balão, *SAPIEN 3* (*Edwards Lifesciences Incorporated*), a última demonstrou menor taxa de Lesão Renal Aguda (LRA) e de RPV moderada a severa (ao mesmo tempo a *Acurate neo*<sup>TM</sup> resultou num GM menor e numa área valvular efetiva maior), mas ambas tiveram resultados semelhantes na eficácia e segurança aos 30 dias.<sup>31</sup>

Entretanto surgiu outra prótese valvular auto-expansível, o sistema *PORTICO*<sup>TM</sup> (*Abbott*), com a capacidade de recolhimento e reposicionamento antes da implantação permanente, tal como a *Evolut R* (*Medtronic Inc*); e implantada sem recorrer à utilização de uma bainha de inserção, o que diminuiu a incidência de complicações major relacionadas com o acesso. Em 2018, foi publicado o seguimento 1 ano após TAVI, da base de dados *PORTICO I*, com resultados semelhantes aos das válvulas anteriores, em termos de sucesso do procedimento, taxa de AVC, grau de RPV e mortalidade; com o principal preditor de mortalidade no primeiro ano a ser a pré-existência de comorbilidades.<sup>29</sup>

## EA LFLG, que coração é este?

### cEA LFLG

A cEA LFLG está presente em aproximadamente 5 a 20% da população com EA e está associada a pior prognóstico, quando comparada com EA com GM elevado e/ou FEVE preservada.<sup>12,41-43</sup>

Segundo as atuais *guidelines*, a cEA LFLG é definida por uma AVA<1cm<sup>2</sup>, um GM<40mmHg, um VSi≤35ml/m<sup>2</sup> e uma FEVE<50%. Nestes doentes, o estado de baixo fluxo (LF), surge como consequência da depressão da função sistólica do VE, o que pode ser devido à presença da EA severa, com pós-carga incompatível (*'mismatch afterload'*), e/ou devido à presença de cardiomiopatia concomitante.<sup>12</sup> A presença de cardiomiopatia isquémica por patologia coronária observa-se numa elevada proporção destes doentes (46-79%), e tem um impacto negativo no seu prognóstico independentemente da severidade da EA.<sup>41</sup>

Estes doentes, na maioria das vezes, são homens, e, para além da depressão da função sistólica, apresentam aumento da resistência pulmonar e sistémica, com múltiplas comorbilidades, múltiplos fatores de risco cardiovasculares e doença cardiovascular ativa (doença coronária de 3 vasos, FA, antecedentes de EAM, de cirurgia de revascularização miocárdica), pior função renal, o que faz com que tenham, normalmente pior *score* de risco.<sup>44,45</sup>

Para aferir a severidade da cEA LFLG é inicialmente feito um ESD, sendo que a EA é considerada severa, exceto se a qualquer momento durante a ESD houver: uma Vmáx<4.0m/s ou o GM<40mmHg com uma AVA>1cm<sup>2</sup>, segundo a *American Heart Association*<sup>5</sup>, ou normalização do fluxo/presença de RC (aumento do VSi≥20%) com um aumento da AVA (para ≥1 cm<sup>2</sup>) segundo a *European Society of Cardiology*<sup>6</sup>, em que é classificada de pseudosevera. Existem, porém, doentes sem RC e em que o diagnóstico sobre a severidade permanece incerto; nestes doentes podemos tentar calcular a *"projected AVA"* com fluxo normal (ProjAVA), ou seja, a área estimada se o doente tivesse de facto atingido uma normalização do fluxo (apenas passível de ser calculada se houver um aumento de pelo menos 15% do ritmo de fluxo transvalvular médio – VSi/tempo de ejeção do VE), ou o *score* de cálcio com a MSTC.<sup>12</sup>

A presença de EA severa é então sugerida por uma ProjAVA<1.0 cm<sup>2</sup> ou por um *score* de cálcio ≥1200 UA ou ≥2000 UA, em mulheres ou homens, respetivamente; se o anel aórtico for muito grande ou muito pequeno, este *score* deve ser indexado à área do

anel, de modo a calcular a densidade cálcica da VA, sendo a EA severa se esta for  $\geq 300$  UA/cm<sup>2</sup> ou  $\geq 500$  UA/cm<sup>2</sup>, em mulheres ou homens, respetivamente.<sup>12</sup>

A cEA LFLG é, portanto, classificada em severa e pseudosevera com base na contribuição valvular para disfunção cardíaca do doente. E embora de forma simplista, se assuma que na EA severa existe doença valvular e na pseudosevera existe doença miocárdica, a verdade é que normalmente existe uma concomitância de ambas as disfunções, com o predomínio de uma delas.<sup>41,46,47</sup>

E na cEA LFLG severa, apesar da disfunção primária ser a valvular, desenvolve-se, na maioria dos doentes, disfunção do VE secundária à EA: fibrose da zona subendocárdica do miocárdio, composta por fibras longitudinais, o que leva a uma diminuição da deformação longitudinal do ventrículo. Esta fibrose pode ser quantificada via ressonância magnética (RM) e a deformação longitudinal do ventrículo recorrendo ao ecocardiograma.<sup>41</sup>

A distinção entre severa e pseudosevera é importante porque esta última é abordada de forma conservadora.<sup>6</sup>

### pEA LFLG

Segundo as *guidelines* atuais, a pEA LFLG é definida por uma AVA < 1cm<sup>2</sup>, um GM < 40mmHg, um VSi  $\leq 35$ ml/m<sup>2</sup> e uma FEVE  $\geq 50\%$ .<sup>6</sup> Alguns investigadores, porque a Vmáx não só é dependente do VSi como também da duração da ejeção, propuseram que se utilizasse, ao invés, um ritmo de fluxo transvalvular médio < 200ml/s.<sup>12</sup>

Esta entidade é clínica e fisiopatologicamente semelhante à Insuficiência Cardíaca (IC) com FEVE normal, ambas com a prevalência a aumentar com a idade, no sexo feminino e na presença de hipertensão arterial sistémica (HTA); e caracterizadas por uma fisiologia restritiva, em que a função sistólica e o VSi estão muito reduzidos apesar de uma FEVE preservada.<sup>12,41,47</sup> A FA, regurgitação e estenose mitral podem coexistir nestes doentes, o que contribui ainda mais para o estado de baixo fluxo com FEVE preservada.<sup>43</sup>

Algo comumente observado nestes doentes é um aumento das resistências valvulares e sistémicas<sup>44</sup>, o que se traduz num aumento da impedância válvulo-arterial (Zva), que deve ser calculada, em primeiro lugar, porque, por vezes, devido ao estado de baixo fluxo, podemos ter uma tensão arterial aparentemente normal, e em segundo, porque nos ajuda a distinguir a pEA LFLG da EA severa com fluxo normal (NF) e LG, globalmente com melhor prognóstico.<sup>41</sup>

Na pEA LFLG, o estado baixo fluxo com FEVE preservada assenta na deterioração da função do VE secundariamente à patologia valvular, com fibrose miocárdica subendocárdica (e diminuição da deformação longitudinal do ventrículo) e *remodelling* concêntrico do VE (quadro que pode ser agravado pela presença concomitante de regurgitação mitral). Deste *remodelling*, resulta uma cavidade ventricular mais pequena, com disfunção do enchimento diastólico, diminuição do volume diastólico final, e redução da função longitudinal sistólica do VE (padrão restritivo).<sup>12,41,48-50</sup> Isto pode-nos levar a considerar esta entidade como um estado intermédio, antes da progressão para a clássica, mas já foram documentados aumentos do GM durante o *follow-up* destes doentes, com alguns a progredirem para EA HG.<sup>46</sup>

Na avaliação desta entidade, depois da primeira avaliação por ETT, devemos<sup>12,41,51</sup>:

- 1) começar por excluir erros de medição, provocados, por exemplo, pela presença de HTA, com aumento da resistência vascular periférica e da rigidez vascular – isto obriga a um controlo apertado da tensão arterial antes das medições ecográficas para a classificação desta patologia, uma vez que este aumento da pós carga não corrigido pode levar a uma medição erradamente diminuída do gradiente médio transvalvular (GM)<sup>49</sup>;
- 2) considerar a área da superfície corporal, sendo que em doentes de baixa estatura e massa corporal, é importante calcular a iAVA, porque podemos estar na presença de uma EA moderada ( $iAVA > 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), e, por isso, com gradiente e fluxo baixos (da mesma forma que doentes obesos podem ter a sua área subestimada);
- 3) inconsistências inerentes aos critérios dispostos nas *guidelines*, alguns autores propõem um *cut-off* de gravidade inferior para o GM, isto porque vários estudos têm mostrado que, em doentes com NF e AVA de cerca de  $1 \text{ cm}^2$ , é expectável que o doente tenha um GM à volta dos 30-35mmHg e não acima dos 40mmHg, como ditam as *guidelines*.

Para avaliar a severidade utiliza-se a mesma estratégia (ESD e MSTC) e os mesmos critérios que na cEA LFLG. Sabendo que o ESD não está recomendado se existir um padrão restritivo no funcionamento do VE, e que este padrão é muito comum nestes doentes, o método preferido é a MSTC.<sup>12</sup>

## Seleção de doentes – Quem indicado para TAVI?

A decisão da IVA é tomada de acordo com a severidade da EA e a presença de sintomatologia.<sup>5,6</sup>

Em 2013, Lindman et al.<sup>48</sup> propõe que a decisão de IVA assente em três pilares – a severidade da EA, os sintomas e o score de risco. Refere ainda que devem ser consideradas para a IVA, duas situações clínicas: 1) o doente assintomático com EA severa, elevado score de risco, que pode beneficiar de uma intervenção preventiva; 2) o doente com sintomas de IC, com EA, também para perceber se a principal causa dos sintomas é a EA. É importante compreender que o início da sintomatologia depende de uma variedade de interações – entre a AVA, a função sistólica do VE, a geometria do VE, a circulação periférica, e as comorbilidades do doente –, o que faz com que possam existir doentes com EA severa sem sintomas, e outros com EA moderada com sintomas.<sup>52</sup> Ao mesmo tempo, é importante perceber se existe disfunção miocárdica severa, que pode ser indicadora da futilidade do procedimento, em que se opta pela terapêutica médica (num doente em que a transplantação é provavelmente a melhor terapêutica definitiva).<sup>41</sup>

Segundo as *guidelines*, a IVA com TAVI está apenas indicada em doentes sintomáticos; doentes assintomáticos não são indicados para a TAVI, sendo que, nestes a IVA é realizada eletivamente se houver sintomas aquando da Prova de Esforço ou quando existe uma disfunção ventricular não explicada por outra causa.<sup>6</sup>

Inicialmente, foram apenas publicados estudos com doentes de elevado risco e contraindicações para a SAVR, portanto, com múltiplas comorbilidades.<sup>10</sup> Existem três *scores* que permitem a estratificação do risco cirúrgico – *logistic* EuroSCORE, o EuroSCORE II e o *Society of Thoracic Surgeons score* (STS *score*) (tabela 2) –, aprovados para a população cirúrgica com um risco padrão e, por isso, subótimos para a população de alto risco com doença valvular, com limitações ainda maiores em doentes com risco proibitivo de cirurgia cardíaca, selecionados para a TAVI. Apesar disto, STS *score* demonstrou ser o melhor – doentes são considerados de alto risco se, aos 30 dias, o risco de mortalidade for >10%.<sup>26</sup>

Ao longo dos últimos anos, e com a evolução da abordagem percutânea, esta foi realizada em doentes com risco cirúrgico progressivamente menor, tendo sido publicados múltiplos estudos no sentido de a comparar com a abordagem cirúrgica. Alguns deles foram incluídos na tabela 1, que resume as vantagens e desvantagens encontradas na TAVI face à SAVR e à terapêutica conservadora. Sendo que, no geral, a TAVI (quando comparada com a SAVR) associou-se, a uma melhoria funcional mais

acentuada, menor tempo de internamento e a uma menor taxa de mortalidade multifatorial precocemente (até aos 30 dias), bem como a menor taxa de hemorragia, LRA e FA de novo; ao mesmo tempo, apresentou, no geral, maiores taxas de eventos neurológicos (mas não de AVC major), complicações vasculares major e RPV moderada/severa (que, por vezes se relacionou com a mortalidade, com significado estatístico). Quando comparada com a abordagem conservadora, as vantagens da TAVI são claras.<sup>15,16,32,43,53-58</sup>

Um exemplo é o ensaio PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter Valves*), com doentes de alto risco cirúrgico, que no *cohort A* (TAVI vs. SAVR), a TAVI associou-se a uma mortalidade precoce inferior (5,2% vs. 8,0%;  $p=0,15$ ), principalmente quando esta era realizada via TF ( $p=0,046$ ); porém, também a maiores taxas de eventos neurológicos ( $p=0,04$ ), complicações vasculares major ( $p<0,001$ ) e RPV moderada/severa ( $p<0,001$ ); algo que deve ser interpretado à luz da utilização de uma prótese expansível por balão e de um sistema de implantação de primeira geração, sem as adaptações que viriam a ser feitas.<sup>32</sup>

Dos estudos subsequentes, o ensaio PARTNER 2, com doentes de risco intermédio, com uma segunda geração valvular, revelou resultados semelhantes ao primeiro, mas menores taxas de RPV (apesar de permanecerem piores que com a SAVR), o que pode ser explicado, não só pela melhoria da técnica mas também pela utilização de uma nova prótese – *SAPIEN XT*.<sup>54</sup> Um estudo, tendo por base a TAVI com uma prótese autoexpansível, revelou uma taxa de mortalidade multifatorial ao ano inferior no grupo submetido a TAVI.<sup>57</sup>

Mesmo em doentes com disfunção ventricular grave e elevado risco cirúrgico tem sido demonstrada uma melhoria na sobrevida e na qualidade de vida nos doentes submetidos a TAVI, comparativamente aos tratados conservadoramente.<sup>15,59</sup> Para além disto, tem havido uma evolução no *design* das próteses valvulares com vista a melhorar a sua eficácia e segurança (como descrito nesta revisão) sendo que a TAVI, principalmente via TF, já se associou a menores taxas de mortalidade, rehospitalização e AVC precoces, e que as próteses de gerações mais recentes como a *SAPIEN 3*, conseguiram uma menor incidência de RPV, equiparável à atingida com a SAVR.<sup>16,43</sup>

O que pode favorecer a escolha da TAVI são: antecedentes de cirurgia cardíaca, irradiação torácica, aorta de porcelana, cirrose hepática, hipertensão pulmonar, IC direita, ou fragilidade marcada; porém não é recomendada em doentes cuja esperança média de vida é inferior a 1 ano ou em que não é espectável uma melhoria significativa da qualidade de vida.<sup>10</sup>

Em doentes em que existem incertezas acerca do mecanismo que mais contribui para a sintomatologia do doente, o que acontece com alguma frequência nos doentes LFLG, a PBAV pode ser utilizada como ponte para a TAVI, para perceber se existe ou não melhoria sintomática ou hemodinâmica com a diminuição da pós-carga –uma melhoria significativa aponta para um papel preponderante da EA na fisiopatologia da doença, e para a importância da realização da TAVI. Também em doentes hemodinamicamente instáveis, a PBAV pode ser utilizada como ponte para TAVI, algo já considerado nas *guidelines* europeias atuais (classe IIb).<sup>6,60</sup>

### cEA LFLG

Em 2012, Pibarot et al.<sup>41</sup>, aponta que, nos doentes com cEA LFLG, os principais fatores associados à mortalidade peri-operatória (SAVR) são: a ausência de reserva contrátil (RC), um GM <20mmHg, doença coronária multivaso, e PPM (incompatibilidade da prótese no paciente). Nestes doentes, quando submetidos a TAVI, a ausência de RC e a presença de PPM não têm sido associados a pior prognóstico.<sup>61-63</sup>

No ensaio clínico PARTNER, aos dois anos não existiam diferenças em relação à mortalidade no *cohort A*, mesmo nos doentes com cEA LFLG (42,9% com a TAVI e 37,1% com a SAVR; p=0,50).<sup>15</sup> Algo também observado por Salaun et al.<sup>43</sup>, num estudo que reuniu duas bases de dados (PARTNER 2 *cohort A* e a SAPIEN 3), em que não foi demonstrada superioridade, quer da TAVI, quer da SAVR, em doentes com EA LFLG; e, apesar da cEA LFLG ter sido associada a pior prognóstico, a melhoria na qualidade de vida nos doentes intervencionados (com TAVI ou SAVR) foi equiparável à observada nos restantes tipos de EA. Para além disto, ainda no estudo PARTNER, no *cohort B* (doentes inoperáveis), a TAVI apresentou um benefício major nos doentes com cEA LFLG (47,1% vs. 80%; p=0,04) e pEA LFLG (mortalidades de 35% vs. 66%; p=0,02 no primeiro ano, e 57% vs. 77%; p=0,06 aos dois anos), em relação à terapêutica médica.<sup>15</sup>

Em doentes com EMV <1 ano, deve ser considerada uma abordagem conservadora, com terapêutica médica e eventualmente uma valvuloplastia com balão para alívio dos sintomas cardiovasculares e melhoria da qualidade de vida. Em doentes com EMV>1 ano, risco cirúrgico proibitivo (risco de morbimortalidade combinado irreversível >50%) e cEA LFLG, a TAVI é recomendada. Já em doentes com elevado risco cirúrgico (STS score >10%), a TAVI é preferida; e com risco intermédio (STS score entre 4 e 10%), a decisão entre a TAVI e a SAVR deve ser tomada pela *Heart Team*.<sup>12</sup> Porém, é de notar que, em doentes com risco intermédio, a TAVI já foi associada a menores taxas de mortalidade multifatorial, de MACCE, hemorragia, LRA e FA de novo, que a SAVR.<sup>57</sup>

Até 70% dos doentes com cEA LFLG têm dessincronia do VE, que pode contribuir para a baixa FEVE, o padrão LFLG e a ausência de RC, por isso, nestes doentes, a terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) deve ser considerada, e em casos em que esta é indicada devem ser reavaliados os parâmetros ecográficos, o *status* sintomático e a indicação para IVA.<sup>12</sup>

### **cEA LFLG pseudosevera**

A IVA é considerada em doentes com cEA LFLG severa, ou seja, se apresentam uma  $V_{máx} \geq 4.0 \text{ m/s}$  ou o  $GM \geq 40 \text{ mmHg}$  com uma  $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$  a qualquer momento durante o ESD.<sup>5</sup> Quando isto não ocorre, estamos na presença de uma cEA LFLG pseudosevera, ou seja, uma EA moderada, e, apesar de normalmente esta ser bem tolerada num ventrículo funcional, pode ter o mesmo impacto que uma EA severa num ventrículo disfuncional. Isto explica o porquê de uma elevada proporção de doentes com EA pseudosevera ter um melhor prognóstico quando tratada cirúrgica ou percutaneamente (*versus* terapia conservadora). Neste contexto surge o *TAVR-UNLOAD* – um ensaio clínico a decorrer para averiguar a possibilidade de utilizar a TAVI como estratégia para diminuir a carga em doentes com falência cardíaca avançada. Alguns estudos têm vindo até a sugerir *cut-points* diferentes para a AVA de stress (sob ESD) –  $< 1.2 \text{ cm}^2$  ao invés de  $< 1.0 \text{ cm}^2$  – e para o GM de stress –  $> 30 \text{ mmHg}$  ao invés de  $> 40 \text{ mmHg}$  aquando da distinção entre EA LFLG severa e pseudosevera.<sup>12,41,46,64</sup>

Os doentes com cEA LFLG pseudosevera, apesar de não terem indicação para IVA, precisam de um seguimento apertado e de uma terapêutica conservadora otimizada ao máximo – considerar TRC, controlo de tensão arterial apertado e tratamento de doença coronária associada. Devido à disfunção ventricular, mesmo GM entre 20 a 30 mmHg podem ser significativos nestes doentes e, por isso, a IVA deve ser considerada se houver uma persistência dos sintomas de IC apesar da otimização da terapêutica.<sup>9,12</sup>

### **pEA LFLG**

Na pEA LFLG, os fatores relacionados com pior prognóstico incluem fibrose miocárdica (vista na RM), disfunção diastólica moderada-severa, diminuição do valor absoluto da deformação longitudinal global (DLG) do VE, e diminuição do volume de ejeção – o que corrobora a fisiopatologia restritiva da doença, que assenta maioritariamente na disfunção miocárdica com fibrose subendocárdica e *remodelling* concêntrico. Apesar disto, nenhum destes fatores constitui uma contraindicação a TAVI.<sup>9</sup>



Esta entidade é de difícil abordagem porque, apesar da AVA ser compatível com uma EA severa (indicação classe I para IVA quando o doente é sintomático), o padrão LG associado a uma FEVE normal sugere uma EA moderada, abordada de forma conservadora.<sup>41</sup> No entanto, numa meta-análise publicada por Cavaca et al.<sup>65</sup>, concluiu-se que a abordagem conservadora tem sempre pior prognóstico quando comparada com a SAVR ou com a TAVI.

Estes doentes, teoricamente, por terem disfunção miocárdica de base, têm um maior risco cirúrgico<sup>41</sup>; isto, associado ao comprovado maior risco de PPM característico da abordagem cirúrgica<sup>63</sup>, pode levar à preferência da TAVI pela *Heart Team*. Le Ven et al.<sup>66</sup> concluiu que, quando submetidos à TAVI, doentes com pEA LFLG têm *outcomes* semelhantes à clássica. E Herrmann et al.<sup>15</sup>, no ensaio PARTNER, no *cohort* A, apesar de não ter encontrado diferenças significativas na mortalidade aos dois anos, mostrou que no primeiro anos após a IVA, houve uma clara tendência para menor mortalidade nos doentes submetido a TAVI (em relação aos submetidos a SAVR).

De acordo com as *guidelines*<sup>6</sup>, a IVA deve ser considerada em doentes com pEA LFLG severa confirmada por ETT, ESD e/ou MSCT; já a pseudosevera deve ser abordada conservadoramente, com otimização da terapêutica anti-hipertensiva. Em 2013, Herrmann et al.<sup>15</sup>, publicou um estudo, nestes doentes, que sugeria que a abordagem percutânea era superior à cirúrgica, algo que pode ser explicado pela fisiopatologia restritiva destes doentes, com um anel aórtico pequeno que aumenta o risco de morbimortalidade perioperatória e de PPM com a SAVR.<sup>12</sup>

Em doentes em que temos dúvidas acerca da etiologia dos sintomas, se estão relacionados com a EA e, se por isso melhorarão com a IVA, ou se estão mais relacionados com a disfunção ventricular, pode ser utilizada uma abordagem por etapas, realizando uma PBAV primeiro, seguida de uma TAVI 6 meses depois se os sintomas melhorarem consideravelmente.<sup>12</sup>

**Tabela 1** – Vantagens e desvantagens da TAVI (em relação à SAVR ou à terapêutica conservadora), em doentes de alto, médio e baixo risco cirúrgico.

Estudo	Autor	Resultados/Conclusões
<b>PARTNER 1 Cohort A TAVI vs. SAVR Cohort B TAVI vs. TM</b>  <b>-STS score- 11.8±3.4% (alto risco)</b>  <b>-prótese- SAPIEN</b>	<b>Smith et al.</b>  <i>(cohort A)</i>  (30 dias, 1 ano)	Em ambos os procedimentos, os GM e as AVA melhoraram significativamente. 1 ano após a IVA, a taxa de mortalidade multifatorial foi semelhante entre os grupos (24,2% na TAVI vs. 26,8% na SAVR; p=0,44) e não existiam diferenças na classe funcional na NYHA em ambos os grupos de doentes.
		<b>Vantagens</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ menores taxas de mortalidade multifatorial, nos doentes intervencionados, aos 30 dias, em relação à SAVR, (5,2% vs. 8,0%; p=0,15), diferença que ganhou significado estatístico quando se analisou o subgrupo submetido a TAVI via TF contra o submetido a SAVR (3,7% vs. 8,2%; p=0,046);</li> <li>✓ menores taxas de hemorragia major (9,3% vs. 19,5%; p&lt;0.001) e de FA de novo (8,6% vs. 16,0%; p=0.006), aos 30 dias;</li> <li>✓ melhoria sintomática precoce superior à SAVR (mais doentes com uma classe funcional da NYHA≤II, p&lt;0,001 e maior distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, p=0,002);</li> <li>✓ menor período de internamento, inclusive em cuidados intensivos (p&lt;0,001).</li> </ul>
		<b>Desvantagens</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ maiores taxas de eventos neurológicos (AVC e AIT) (aos 30 dias, 5,5% vs. 2,4%; p=0,04), com taxas de AVC major de 3.8% com a TAVI e 2.1% com a SAVR (p=0,20), aos 30 dias e 5,1% e 2,4%, respetivamente, ao ano (p=0,07);</li> <li>✓ complicações vasculares major (relacionadas com a intervenção) mais frequentes (p&lt;0,001);</li> <li>✓ maior taxa de RPV moderada/severa (aos 30 dias, 12,2% vs. 0,9% e ao ano 6,8% vs. 1,9; p&lt;0,001 em ambos).</li> </ul>

	<b>Hahn et al.</b> <i>(cohort A)</i> (2 anos)	<p>Nos doentes intervencionados, não se verificaram diferenças significativas, entre a TAVI e a SAVR, nas taxas de mortalidade multifatorial (33,9% vs. 32,7%; <math>p=0,75</math>) e cardiovascular (20,8% vs. 18,5%; <math>p=0,5</math>); e na frequência de hospitalizações (<math>p=0,41</math>)</p> <p>Os sobreviventes em ambos os grupos mantiveram classes funcionais da NYHA semelhantes, com a maioria (&gt;80%) classificados em I ou II. E a melhoria da AEO após a IVA foi semelhante entre os grupos e manteve-se durante os dois anos de seguimento.</p>
	Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ maior taxa de eventos neurológicos (AIT e AVC) em relação à SAVR (11,2% vs. 6,5%; <math>p=0,05</math>), apesar de uma taxa semelhante de AVC (HR 1,22; <math>p=0,52</math>);</li> <li>✓ maior incidência de RPV (6,9% vs. 0,9%; <math>p&lt;0,001</math>) que foi associada a maior mortalidade tardia (<math>p&lt;0,001</math>).</li> </ul>
	<b>Herrmann et al.</b> <i>(cohort A e B)</i> (2 anos)	<p>No <i>cohort A</i> não houve diferença entre a TAVI e a SAVR (mortalidades de 39,6% e 37,9%, respetivamente; <math>p=0,47</math>), mesmo no grupo com cEA LFLG (42,9% e 37,1%; <math>p=0,50</math>).</p> <p>No geral (em ambos os <i>cohorts</i>), a mortalidade aos 2 anos foi superior nos doentes com baixo fluxo (LF) quando comparada com os doentes com fluxo normal (47,1% vs. 33,7%; HR 1,58; <math>p&lt;0,0001</math>).</p>
	Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ (TAVI com) melhor prognóstico comparativamente à terapêutica médica (TM), no <i>cohort</i> inoperável (B), os doentes com baixo fluxo tiveram melhor prognóstico quando submetidos a TAVI, que com TM (mortalidade de 45,9% vs. 76,2%, <math>p=0,0002</math>), incluindo o grupo com cEA LFLG (47,1% vs. 80%; <math>p=0,04</math>);</li> <li>✓ em doentes com pEA LFLG, no primeiro ano, a diferença entre mortalidade em doentes submetidos a TAVI e a TM foi significativa (35% vs. 66%; <math>p=0,02</math>), porém, aos dois anos, apesar de haver uma tendência que beneficia a TAVI, esta já não foi significativa (57% vs. 77%; <math>p=0,06</math>).</li> <li>✓ menor mortalidade, aos 6 meses, (da TAVI) em comparação com a SAVR (15,6% vs. 24,7%; <math>p=0,04</math>), o que já não se verificou ao ano.</li> </ul>
<b>PARTNER 2</b>	<b>Leon et al.</b> (30 dias, 1 ano,	<p>Não houve diferenças significativas na taxa conjunta de mortalidade multifatorial e AVC incapacitante, em nenhum momento do seguimento, entre a TAVI e SAVR (HR 0,89; <math>p=0,18</math>).</p> <p>A percentagem de doentes a requerer hospitalização de novo, aos dois anos, foi semelhante, entre os grupos intervencionados (<math>p=0,22</math>).</p>

<b>Cohort A TAVI Vs. SAVR</b>  <b>-STS score- média 5,8% (risco intermédio)</b>  <b>-prótese- SAPIEN XT</b>  <b>-estado de saúde- escalas KCCQ, SF-36 e EuroQOL-5D</b>	2 anos)	Vantagens
		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ atingidas AOE maiores (<math>p &lt; 0,001</math>) e GM menores após a IVA;</li> <li>✓ quando via TF, apresentou menor taxa conjunta de mortalidade multifatorial e AVC incapacitante que a SAVR (HR 0,78; <math>p = 0,04</math>);</li> <li>✓ menor incidência de hemorragia ameaçadora da vida (<math>p &lt; 0,001</math>), LRA (<math>p = 0,006</math>) e FA de novo (<math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>✓ recuperação mais rápida, com necessidade de menor tempo de internamento, quer na UCI, quer em enfermaria.</li> </ul>
		Desvantagens
		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ maior incidência e severidade de RPV, com uma taxa de RPV moderada/severa de 3,7% - associada a uma maior mortalidade multifatorial (<math>p &lt; 0,001</math>) (enquanto que a presença de RPV ligeira (22,5%) não apresentou diferenças em relação à ausente/traços (<math>p = 0,82</math>));</li> <li>✓ maior incidência de complicações vascular major (<math>p = 0,008</math>).</li> </ul>
	<b>Baron et al.</b> (estado de saúde até aos 2 anos)	Um e dois anos após a intervenção, tanto a TAVI e a SAVR se associaram a melhorias significativas do estado de saúde, tanto ao nível da patologia de base (KCCQ-OS), como a nível geral (SF-36).
		Vantagens
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ no primeiro mês após a IVA, a TAVI via TF associou-se a um melhor estado de saúde geral (KCCQ-OS de 14,1 pontos, <math>p &lt; 0,01</math>).</li> </ul>	
<b>Makkar et al.</b> (5 anos)	Não se verificaram diferenças significativas na taxa conjunta de mortalidade multifatorial ou AVC incapacitante entre a TAVI e a SAVR ( $p = 0,21$ ). Houve uma melhoria no estado de saúde do doente, medido através da classificação funcional da NYHA (I ou II em 89,0%-TAVI e 92,7%-SAVR) e do questionário KCCQ-OS em ambos os grupos, de forma semelhante.	
	Vantagens	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ apesar de menos frequentes, na SAVR, as reintervenções foram maioritariamente devidas a endocardite (4/6), e resultaram em morte numa proporção superior de doentes (3/6 dos submetido a reintervenção cirúrgica e 1/21 dos submetidos a reintervenção percutânea);</li> </ul>	

		<p><b>Desvantagens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ a TAVI, via acesso transtorácico, mas não transfemoral, demonstrou maiores taxas de mortalidade multifatorial e AVC incapacitante face à SAVR;</li> <li>✓ hospitalizações repetidas foram mais frequentes (33,3% vs. 25,2% na SAVR), como também foram as reintervenções aórticas (3,2% vs. 0,8%) – maioritariamente devido a estenose progressiva (10/21) ou a regurgitação aórtica (11/21), com PBAV ou segunda TAVI;</li> </ul>
<p><b>TAVI vs. SAVR</b></p> <p><b>-STS score- 7,4±3,2 (risco intermédio)</b></p> <p><b>-prótese-CoreValve</b></p>	<p><b>Adams et al.</b></p> <p>(30 dias e 1 ano)</p>	<p>Não houve superioridade da TAVI (vs. SAVR) em relação aos <i>outcomes</i> ecográficos, ao estado funcional (classificação da NYHA) e à qualidade de vida (score KCCQ) do doente após a IVA.</p>
		<p><b>Vantagens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ menor taxa de mortalidade multifatorial ao ano (14,2% vs. 19,1%; p=0,04);</li> <li>✓ menor taxa de MACCE (Eventos adversos cardiovasculares e cerebrovasculares major) ao ano (20,4% vs. 27,3%, P = 0,03), assim como a taxa de AVC, porém, sem significado estatístico (8,8% vs. 12,6%; p=0,10);</li> <li>✓ menores taxas de hemorragia, LRA e FA de novo (p&lt;0,001 em todos).</li> </ul>
		<p><b>Desvantagens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ maiores taxas de complicações vasculares major (p=0,004) e implantação de <i>pacemaker</i> permanente (p&lt;0,001), bem como de RPV moderada a severa (p&lt;0,001).</li> </ul>
<p><b>Meta-análise (com subanálise dos RCT)</b></p> <p><b>TAVI-TF vs. SAVR</b></p>	<p><b>Arora et al.</b></p> <p>(mortalidade aos 30 dias e ao ano)</p> <p>(complicações aos 30 dias)</p>	<p>Taxas de mortalidade aos 30 dias (RR 0,79) e ao ano (RR 0,91) semelhantes entre os grupos de doentes submetidos a TAVI-TF e a SAVR.</p> <p>Taxas de AVC semelhantes entre os grupos (RR 0,82, sem viés de publicação).</p>
		<p><b>Vantagens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ menor risco de hemorragia na análise dos RCT (RR 0,34; p=0,01);</li> <li>✓ menor risco de FA (RR 0,28), LRA (RR 0,38; p=0,003, sem viés de publicação) e EAM (RR 0,41; p=0,003; sem viés de publicação);</li> </ul>
		<p><b>Desvantagens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ maior risco de AIT na análise dos RCT (RR 4,18; p=0,03);</li> <li>✓ aumento da incidência de complicações vasculares (RR 6,10; p&lt;0,00001, sem viés de publicação) e implantação de <i>pacemaker</i> (RR 3,29; p=0,006, com potencial viés de publicação e sem diferenças entre os grupos numa análise apenas com RCT).</li> </ul>

<p><b>Meta-análise</b> (bases de dados NOTION, SURTAVI, Evolut e PARTNER 3; todos RCT)</p> <p><b>TAVI vs. SAVR</b></p> <p><b>-STS score- 2,3±0,5 (baixo risco)</b></p>	<p><b>Anantha-Narayanan et al.</b></p>	<p>A mortalidade a longo prazo era semelhante entre a TAVI e a SAVR (RR 0,67; p=0,141). As taxas de AVC, quer precoce (RR 0,59; p=0,242), quer tardio (RR 0,76; p=0,255), demonstraram ser semelhantes. Não se encontraram diferenças nas taxas de complicações vasculares major, EAM, endocardite e rehospitalização, a longo prazo (RR 0,72; p=0,216), nem nos GM e AEO no seguimento.</p> <p><b>Vantagens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ mortalidade precoce era mais baixa (RR 0,44; p=0,038 com um risco de viés mínimo);</li> <li>✓ risco mais baixo de FA (RR 0,21; p&lt;0,001), hemorragia major (RR 0,29; p=0,001), LRA e rehospitalização precoce (RR 0,52; p=0,007).</li> </ul> <p><b>Desvantagens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ maior risco de implantação de pacemaker permanente (RR 3,52; p=0,005) – que se deve sobretudo aos dados de implantação de válvulas autoexpansíveis – e de RPV moderada a severa (RR 11,23; p&lt;0,001) (apesar de no RCT <i>SAPIEN 3</i> este maior risco não se verificar).</li> </ul>
<p><b>Integração das bases de dados PARTNER 2A e da SAPIEN 3</b></p> <p><b>TAVI vs. SAVR</b> <b>Tipos de EA</b></p> <p><b>-STS score- (mediana (IIQ)) 5,5 (4,4-7,2)</b></p>	<p><b>Salaun et al.</b></p> <p>(30 dias e 2 anos)</p>	<p>Nos padrões de EA de baixo gradiente (EA LFLG e EA NFLG) não existiram diferenças estatisticamente significativas entre a TAVI e a SAVR, em relação às taxas de mortalidade, rehospitalização (por sintomas de insuficiência cardíaca ou complicações relacionadas com a prótese valvular) e AVC, nos primeiros dois anos após a IVA (<i>end-point</i> primário).. A cEA LFLG foi associada a piores outcomes numa análise de multivariáveis (HR 1,20; p=0,01). Em todos os grupos, ao fim de um ano, houve uma melhoria significativa e semelhante no teste de caminhada 6 minutos e no score KCCQ.</p> <p><b>Vantagens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aos 30 dias, em doentes com EA HG o <i>end-point</i> primário foi mais baixo no grupo submetido a TAVI (p=0,002), e aos 2 anos, houve uma tendência para isso (p=0,052);</li> <li>✓ quando realizada com a geração mais recente de próteses valvulares percutâneas utilizada (<i>SAPIEN 3</i>), (a TAVI) foi associada a melhores <i>outcomes</i> (mesmo em relação à SAVR).</li> </ul>

---

Legenda: AIT: Acidentes Isquêmicos Transitórios; AOE: área do orifício aórtico efetiva; AVC: acidente vascular cerebral; EA: Estenose aórtica; LFLG: *low flow low gradient*; c(EA LFLG): clássica; p(EA LFLG): paradoxal; HG: *high gradient*; NFLG: *normal flow low gradient*; EuroQOL-5D: EuroQol-5D visual analogue scale; FA: fibrilhação auricular; GM: gradiente médio; IIQ: Intervalo interquartil; IVA: intervenção valvular aórtica; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire 12; KCCQ-OS: KCCQ - Overall Score; LRA: lesão renal aguda; NYHA: *New York Heart Association*; PARTNER: *Placement of Aortic Transcatheter Valves*; RR: *Risk Ratio*; RCT: Randomized Controlled Trials; RPV: Regurgitação paravalvular; SF-36: Medical Outcomes Study Short Form-36; SAVR: Substituição cirúrgica da válvula aórtica; STS score: *Society of Thoracic Surgeons score*; TAVI: Implantação percutânea da válvula aórtica; TAVI-TF: TAVI via transfemoral; TM: terapêutica médica; UCI: unidade de cuidados intensivos.

---

## Marcadores de risco e preditores de prognóstico

Nestes doentes, o risco é avaliado de acordo com *scores* de risco padrão. Inicialmente o mais utilizado era o *logistic* EuroSCORE, denominado de EuroSCORE I. Em 2011, foi aprovado o EuroSCORE II, no vigésimo quinto encontro anual da Associação Europeia de Cirurgia Cardio-Torácica, em Lisboa.<sup>67</sup> Para além destes, existe também o *STS score*. Todos eles foram aprovados para prever a mortalidade em cirurgia cardíaca em populações padrão, sendo por isso subótimos para a população de alto risco com EA LFLG submetida a TAVI, principalmente nos doentes com risco proibitivo de cirurgia cardíaca; apesar disto, o que tem mostrado maior capacidade preditiva é o *STS score*.<sup>26</sup> (tabela 2)

**Tabela 2** – Comparação dos Scores de Risco Cirúrgico: os parâmetros avaliados em cada *score* estão marcados a cinzento escuro.

	<b>Logistic EuroSCORE<sup>68</sup></b>	<b>EuroSCORE II<sup>67</sup></b>	<b>STS score<sup>69</sup></b>
<b>Tipo de procedimento</b>			
<b>Idade</b>			
<b>Género</b>			
<b>Raça/Etnia</b>			
<b>Índice de Massa Corporal</b>			
<b>Hematócrito, leucócitos e plaquetas séricas</b>			
<b>Doença pulmonar crónica</b>			(classificação quanto à severidade e dependência de oxigenioterapia)
<b>HTA</b>			
<b>Compromisso imune</b>			
<b>Doença arterial extracardíaca</b>	(claudicação, estenose carotídea>50% ou intervenção vascular)	(claudicação, estenose carotídea>50%, amputação ou intervenção vascular)	(doença arterial periférica – claudicação, amputação ou intervenção vascular –, cerebrovascular e estenose carotídea – grau de estenose)



<b>Irradiação mediastínica</b>			
<b>Cancro nos últimos 5 anos</b>			
<b>Disfunção Neurológica</b>			(estado não responsivo ou síncope)
<b>Mobilidade reduzida</b>		(secundária a disfunção musculoesquelética ou neurológica)	
<b>Antecedentes de cirurgia cardíaca</b>			
<b>Disfunção renal</b>	(Creatinina sérica > 200 µmol/L)	(Clearance da creatinina por graus)	(Creatinina sérica e diálise)
<b>Endocardite ativa</b>			
<b>Pneumonia</b>			
<b>Estado pré-operatório</b>	(crítico)	(crítico)	(classificação gradativa)
<b>Diabetes Mellitus</b>		(insulino-dependente)	
<b>Apneia do sono</b>			
<b>Doença Hepática</b>			
<b>Consumos</b>			(drogas ilícitas, álcool, tabaco)
<b>História Familiar de doença coronária prematura</b>			(antes dos 55 e 65, para mulheres e homens, respetivamente)
<b>Síndromes coronárias</b>	(angina instável)	(sintomas em repouso)	(classificação e número de vasos estenosados)
<b>Classe NYHA</b>			(classes e risco em função do tempo de evolução da IC)
<b>Função do VE</b>		(FEVE)	(FEVE)
<b>EAM</b>	(recente – 90 dias)	(recente – 90 dias)	(risco em função de há quanto tempo ocorreu)
<b>Hipertensão pulmonar</b>			
<b>Choque Cardiogénico</b>			

<b>Arritmias e disritmias</b>			(Fibrilhação ou <i>flutter</i> auricular; bloqueios AV, taquicardia ou fibrilhação ventricular)
<b>Fármacos</b>			(Bloqueadores beta, esteroides ou inibidores da glicoproteína IIb/IIIa antes 24h, inotrópicos ou IECAs/ARAs antes 48h, inibidores do recetor da ADP antes 5 dias)
<b>Necessidade de ressuscitação</b>			(24h antes)

Legenda: EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; STS: *Society of Thoracic Surgeons*; HTA: Hipertensão arterial; NYHA: *New York Heart Association*; IC: Insuficiência Cardíaca; VE: Ventrículo Esquerdo; FEVE: Fração de ejeção do VE; EAM: Enfarte agudo do miocárdio; AV: auriculoventricular; IECAs: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; ARAs: Antagonistas dos recetores da aldosterona; ADP: adenosina difosfato

Para além do que é avaliado por estes *scores*, existem outras variáveis clínicas e anatómicas que afetam a mortalidade neste grupo específico de doentes, que já são rotineiramente avaliadas, como é o caso da fragilidade do doente, níveis elevados de BNP (*B-type natriuretic peptide*), grau de *remodelling* e fibrose miocárdica, severidade da estenose e presença de aorta de porcelana.<sup>26,48</sup>

Vários estudos têm avaliado a relação de marcadores clínicos e ecográficos com a mortalidade, com vista a perceber se estes podem ser considerados preditores de prognóstico (tabela 3).<sup>61,66,70-73</sup>

Em 2014, Lauten et al.<sup>70</sup>, ao analisar os *outcomes* de 3077 doentes da base de dados GARY – *German Aortic Valve Registry* – submetidos a TAVI, aferiu como preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar: doença coronária de três vasos, hipertensão pulmonar e a presença de doença vascular periférica (DVP); no caso da cEA LFLG, a hipertensão pulmonar, DVP e antecedentes de EAM; e nos doentes com pEA LFLG foram identificados a presença e doença coronária de três vasos e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

Na cEA LFLG, os fatores associados a um aumento do risco de mortalidade após IVA ou sob terapêutica conservadora ou são: 1) disfunção funcional severa, definida por uma classe NYHA  $\geq$  III, distância no teste de caminhada 6 minutos  $<320$ m e/ou índice de atividade de *Duke*  $<20$ ; 2) a presença de doença coronária multivaso; 3) FEVE  $<35\%$  em repouso ou após ESD; 4) disfunção longitudinal sistólica do VE severa, que se traduz numa DLG do VE  $<9\%$ , em repouso, ou  $<10\%$ , após ESD; 5) ausência de RC em ESD; 6) EA moderada a severa – projAVA  $<1.2\text{cm}^2$ ; 7) regurgitação tricúspide moderada a severa; 8) elevação marcada do BNP (BNP  $>550$  pg/ml ou NT-pro BNP  $>3950$ pg/ml); 9) fibrose miocárdica de alto grau avaliada por RM.<sup>12</sup> Para além destes, Ribeiro et al.<sup>61</sup> também apontou a DPOC e a anemia (ambos relacionados com pior prognóstico em doentes com IC) e realçou a importância da otimização terapêutica destas duas comorbilidades aquando do planeamento da intervenção, inclusive com suplementação de ferro em caso de anemia ferropénica.

Na pEA LFLG a disfunção miocárdica do VE documentada num maior grau de fibrose na RM cardíaca, disfunção diastólica moderada a severa, redução da DLG do VE e um VSi muito baixo, estão associadas a um aumento do risco de mortalidade e a piores *outcomes*.<sup>12</sup>

Em doentes com EA severa e múltiplas comorbilidades, a IVA pode não melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida. É, por isso, muito importante avaliar os marcadores de risco e o rácio risco-benefício destes doentes para evitar a futilidade da TAVI.<sup>35</sup>

## Disfunção Ventricular

### **Reserva contratil (RC)**

A presença de RC é definida por um aumento do VSi de  $\geq 20\%$  durante o ESD.

Tribouilloy et al.<sup>74</sup>, estudou o prognóstico de doentes com cEA LFLG, com e sem RC, concluiu que existe uma diferença muito significativa entre a mortalidade aos 5 anos de doentes sem RC submetidos a SAVR e aqueles tratados conservadoramente, sendo esta de 31% e 87%, respetivamente. E que, apesar da mortalidade perioperatória nos doentes sem RC ser maior, existiu uma melhoria do estado funcional e da FEVE nos doentes que sobreviveram equiparável aos doentes com RC (também submetidos a SAVR). Isto sugeriu que o principal fator na fisiopatologia da doença nesta população é a incompatibilidade da pós-carga, não a disfunção ventricular, e que, por isso, estes doentes beneficiam de IVA.

Em 2018, Buchanan et al.<sup>62</sup> estudou o prognóstico após TAVI em doentes com cEA LFLG, e conclui que a presença de RC não prevê a mortalidade nem aos 30 dias (mortalidade de 13% em doentes com RC e de 10% em doentes sem RC ( $p=1.00$ )), nem ao ano. Também Ribeiro et al.<sup>61</sup>, publicou, em 2018, resultados com conclusões semelhantes tendo por base o registo *TOPAS-TAVI*, em que a ausência de RC não teve nenhum impacto significativo na mortalidade pós-TAVI, quer precoce, quer tardia. Resultados que apoiam a escolha da TAVI como abordagem preferida em doentes com cEA LFLG sem reserva contrátil no ESD, com preferência pela abordagem transfemoral, pelo menor grau de invasão.

Para além da RC não ter influência na mortalidade após a TAVI, ambos os autores supracitados concluíram que houve um aumento da FEVE em todos os doentes submetidos à IVA independentemente da presença de RC e o primeiro questionou a utilidade prognóstica do ESD aquando do planeamento da TAVI, referindo que existem outros testes mais sensíveis como o grau de deformação em ESD, ou os simples parâmetros hemodinâmicos base, como o VSi (com relação significativa com o aumento da FEVE).<sup>61,62</sup>

### **Deformação (*Strain*) longitudinal do VE**

A deformação longitudinal global (DLG) do VE é um parâmetro medido recorrendo ao ecocardiograma com *doppler* ou ao *speckle-tracking* – ecocardiograma bidimensional em modo B –, que analisa a deformação longitudinal ventricular durante um ciclo cardíaco; é normalmente representado por um valor negativo percentual, porque a deformação longitudinal corresponde normalmente a um encurtamento.

Quanto maior o encurtamento, melhor a funcionalidade cardíaca e maior o valor absoluto da DLG (ou seja, mais negativo).<sup>75</sup>

Vários fatores, para além da EA severa, contribuem para esta redução absoluta da DLG (isquémia miocárdica, hipertrofia ventricular, fibrose miocárdica, HTA, etc.), o que faz desta um marcador inespecífico na avaliação da severidade da EA. Apesar disto, pode ser utilizado para avaliar a disfunção miocárdica independentemente do fator causador e aumentar a fiabilidade da estratificação de risco em doentes com cEA LFLG.<sup>76</sup> Uma DLG absoluta maior está associada a uma função contrátil compensada e uma menor está associada a um maior risco para desenvolvimento de sintomas, lesão miocárdica irreversível e a uma maior fibrose ventricular.<sup>77</sup>

Em 2015, Dahou et al.<sup>76</sup> publicou resultados de um estudo prospetivo em doentes com cEA LFLG, em que demonstrou o poder de prognóstico da DLG-base e de stress, com ESD, na mortalidade precoce, aos 30 dias, após IVA, havendo tendência crescente desta mortalidade em  $DLG > -9\%$ . Neste estudo, a DLG de stress pareceu ser melhor a prever o prognóstico que a DLG-base e que a RC, o que os autores explicam como sendo consequência possível deste parâmetro refletir o encurtamento ventricular máximo sob condições de stress, e por isso integrar não só a DLG de base como a reserva de contratilidade.

Após a TAVI, isto também se verificou, como concluiu, em 2019, D'Andrea et al.<sup>77</sup>, que a DLG pré-TAVI, numa população com cEA LFLG não só previa a RC no ESD de avaliação, como previa, após a intervenção, o volume sistólico final e o índice de massa ventricular; sendo o cut-off encontrado de  $-12\%$ , ou seja, pessoas com  $DLG \geq -12\%$  correspondiam a doentes sem uma RC significativa e sem *remodeling* reverso (diminuição da massa ventricular e normalização da forma cardíaca) após a TAVI.

Em relação à pEA LFLG, já associada a uma disfunção ventricular com uma DLG reduzida, Cavaca et al.<sup>65</sup> apontou dois estudos em que a DLG era um marcador independente da mortalidade, embora ambos com *cut-offs* diferentes,  $-12.1\%$  e  $-17\%$ ; resultados que sugerem que, também neste grupo, este parâmetro pode ter um valor prognóstico importante.

## **BNP**

O BNP é um já conhecido marcador de aumento da pressão ventricular e, em doentes assintomáticos, prevê o início dos sintomas, a sobrevida no pós-operatório, o estado funcional e a função do VE, ainda sem *cut-offs* definidos.<sup>10,48</sup>

Nos doentes sintomáticos com cEA LFLG, candidatos à TAVI ou à SAVR, um BNP muito elevado (>550 pg/mL) está associado a uma diminuição significativa da sobrevida independentemente do tratamento ou da presença/ausência de RC.<sup>41,48</sup>

Nos doentes com pEA LFLG, a utilidade deste péptido é mais incerta. Devido à fisiopatologia restritiva da IC (com *remodelling* concêntrico e cavidade ventricular pequena), não há distensão ventricular suficiente para levar à libertação de BNP – o que faz com que este não reflita a gravidade da disfunção miocárdica.<sup>12</sup>

### Marcadores ecográficos

Em 2013, Le Ven et al.<sup>66</sup> publicou um estudo, de uma população de 639 pessoas com EA severa, em que identificou o baixo fluxo ( $VSi \leq 35 \text{ ml/m}^2$ ) – ao contrário da FEVE baixa (<50%) ou do GM baixo (<40mmHg) – como preditor independente (análise de multivariáveis) da mortalidade cardiovascular (HR (*Hazard Ratio*): 1.29 InC. (intervalo de confiança) de 95%: 1.01–1.66;  $p=0.04$ ) e multifatorial (HR 1.27: InC. de 95%: 1.04–1.55;  $p=0.016$ ), bem como da mortalidade aos 30 dias após a TAVI. Importante notar que, em doentes com EA severa e hipertrofia concêntrica (algo comum), a FEVE pode não refletir a extensão da disfunção miocárdica; enquanto que o VSi nos mostra com mais precisão os efeitos do aumento da pós-carga do VE.<sup>51</sup>

Contrariamente ao anterior, em 2014, Lauten et al.<sup>70</sup>, publicou um estudo a partir da base de dados GARY, com 3077 doentes sujeitos a TAVI, em que a cEA LFLG estava associada a pior prognóstico, mas os *outcomes* entre a pEA LFLG e a EA HG (*high gradient* – elevado gradiente) eram comparáveis; facto que levou os autores a sugerirem que é a redução da FEVE como mecanismo para o estado de baixo fluxo, e não o baixo fluxo (LF) isoladamente, o fator associado a aumento da mortalidade após a TAVI, teoria que eles suportam tendo por base a análise multivariada que identificou uma FEVE<30% como preditor de mortalidade intra-hospitalar em doentes com EA HG. Apesar disto nenhum dos graus de EA foi considerado preditor da mortalidade aos 30 dias (cEA LFLG versus (vs.) pEA LFLG: OR 0.926,  $p=0.8$ ; cEA LFLG vs. EA HG: OR 0.898,  $p=0.69$ ).

O GM baixo foi também apontado como marcador de mau prognóstico, com maior mortalidade precoce e tardia, comparativamente a doentes com um elevado gradiente.<sup>78</sup> E, mesmo dentro do grupo de doentes com EA LFLG, gradientes de ou abaixo dos 20mmHg estão altamente associados a aumento da mortalidade intraoperatória.<sup>74</sup> Porém, no estudo feito por Le Ven et al.<sup>66</sup>, ao ajustar o GM para o SVi, o primeiro não se associou significativamente a uma maior mortalidade, o que aponta o estado de LF como fator confundidor.

Numa tentativa de resumir a evidência até à data, em 2015, Eleid et al.<sup>79</sup> publicou uma meta-análise, com base em 16 estudos, que teve por objetivo estudar o impacto de uma baixa (<50% e <30%) FEVE, um baixo (40mmHg) GM (LG) e um baixo ( $\leq 35\text{ml/m}^2$ ) VSi (LF) na mortalidade multifatorial ao ano. Concluiu que todos eles são preditores de uma maior mortalidade, comparando com os grupos opostos (FEVE preservada, alto GM e alto VSi). Realçando a importância da inclusão destes fatores no algoritmo de risco pré-TAVI.

Em 2017, Abramowitz et al.<sup>80</sup> publicou – num estudo de um único centro, retrospectivo, sem confirmação invasiva do VSi (apenas medido com *Ecodoppler* bidimensional), fatores de possível viés – resultados contraditórios face aos até então encontrados. Em análise univariada, a redução da FEVE (a cada 10%), a redução do GM (a cada 10mmHg) e a redução do VSi (a cada 10ml/m<sup>2</sup>) eram preditores da mortalidade multifatorial e cardiovascular; porém em análise multivariada, apenas a redução do GM permaneceu preditor independente da mortalidade. Esta diferente conclusão analítica pode dever-se ao facto de não terem sido utilizados valores de *cut-off* específicos. Porém, também Conrotto et al.<sup>81</sup>, no mesmo ano, publicou uma meta-análise, que incluiu cerca de 12589 doentes submetidos a TAVI, e concluiu que o baixo gradiente era preditor independente (incluído da FEVE) da mortalidade aos 30 dias e ao ano (não tendo analisado o valor preditivo do fluxo transvalvular).

Ainda em 2017, Puls et al.<sup>71</sup> publicou um estudo que incluiu os 400 primeiros doentes a serem submetidos a TAVI num único centro, dividindo-os em HG – GM $\geq 40\text{mmHg}$  – e LG, e subdividindo estes últimos em dois grupos, com e sem (50%) FEVE preservada. Numa análise multivariada identificou o grupo com baixo GM (<40 mmHg) e baixa FEVE (<50%) em conjunto – considerado pelos autores como o de doentes com EA LFLG clássica –, como o preditor com o maior HR para a mortalidade multifatorial (HR 2.86, p=0.003), a mortalidade cardiovascular (HR 6.53, p<0.0001), e MACCE (HR 2.44, p=0.007); enquanto que nem a FEVE de base, nem um SVi<35ml/m<sup>2</sup>, isoladamente, eram preditores destas. Por isso, os autores sugerem que seja o subtipo de EA LFLG clássica a ser considerado nos algoritmos de risco pré-TAVI.

Em 2019, e após tantos resultados contrastantes, numa tentativa de eliminar fatores que apesar de nunca se terem demonstrado estatisticamente significativos a prever a mortalidade, podem alterar a escolha do acesso, e riscos adicionais, atuando como confundidores, Fischer-Rasokat et al.<sup>45</sup> identificou na sua amostra uma população de doentes com EA HG e EA LFLG, que apenas diferia no GM e no VSi. Concluiu que, apesar da mortalidade ao ano na cEA LFLG ser o dobro daquela observada no grupo

HG, a pEA LFLG e a HG beneficiam da TAVI na mesma medida, o que demonstra que o baixo GM e SVi isoladamente não são preditores de prognóstico quando os fatores de risco base são ajustados. Algo comprovado também, aquando da análise de multivariáveis, em que o SVi não emergiu como preditor independente da mortalidade ao ano.

No mesmo ano, Osman et al.<sup>82</sup> apurou, numa meta-análise tendo por base 27204 doentes submetidos a TAVI, em que concluiu que a EA HG tem menor mortalidade aos 30 dias, mortalidade intermédia e mortalidade cardiovascular que os doentes com LG; e que os mesmos *outcomes* eram semelhantes na cEA LFLG e na pEA LFLG, o que suporta a hipótese que um baixo GM prediz pior prognóstico. Também Takagi et al.<sup>42</sup> publicou uma meta-análise, nesse ano, com conclusões semelhantes, em que, após a TAVI: 1) cEA LFLG foi associada a uma maior mortalidade precoce quando comparada com a EA NFHG; 2) EA LFLG clássica e paradoxal foram associadas a maior mortalidade intermédia (1 a 7 anos) em relação à NFHG, apesar de não haver diferenças na mortalidade precoce entre a pEA LFLG e a EA HG; 3) não se verificaram diferenças significativas em relação à mortalidade precoce e intermédia entre a EA LFLG clássica e paradoxal – conclusões que sugerem e reiteram a importância dos estados de LF e LG como fatores de prognóstico.

Por último, é importante realçar que também existem preditores de prognóstico após a intervenção. Perceber, por exemplo, que apesar da TAVI poder melhorar a FEVE, a sobrevida é pior que se esta não melhorar após a TAVI; da mesma forma, o VSi melhora na maioria dos doentes no pós-TAVI, porém, naqueles em que persiste um estado de baixo fluxo, existe uma maior taxa de mortalidade a curto prazo.<sup>52</sup> Como em 2016, Anjan et al.<sup>72</sup> demonstrou, ao estudar a influência do fluxo após a TAVI em 984 doentes com VSi de base  $\leq 35 \text{ ml/m}^2$  do ensaio clínico randomizado PARTNER, dividindo os VSi pós-TAVI em três quartis:  $23.1 \pm 3.5 \text{ ml/m}^2$ ,  $31.7 \pm 2.2 \text{ ml/m}^2$  e  $43.1 \pm 7.0 \text{ ml/m}^2$ . Concluiu que o grupo com o VSi pós-TAVI mais severo não normalizou após 6 meses e 1 ano, mantendo-se baixo ( $31.4 \pm 8.4 \text{ ml/m}^2$  e  $33.0 \pm 8.3 \text{ ml/m}^2$ , respetivamente) quando comparado com os restantes ( $p < 0.001$ ); com uma maior taxa de mortalidade ao ano (25.6%, com HR: 1.61 InC. de 95%: 1.17-2.23;  $p = 0.004$ ) – este grupo de doentes tinha um SVi de base (pré-TAVI) de  $25.9 \pm 5.3 \text{ ml/m}^2$ .



**Tabela 3** – Preditores de prognóstico após TAVI estatisticamente significativos ( $p > 0.05$ ): a cinzento claro os avaliados em análise univariável e a cinzento escuro os avaliados em análise multivariada – preditores independentes.

Artigo	Le Ven et al. (2013)		Puls et al. (2017)		Anjan et al. (2016)	Lauten et al. (2014)		Ribeiro et al. (2018)		Freitas-Ferraz et al. (2020)
Tipo de EA	EA HG, LG, NF, LF				EA LF	cEA LFLG	pEA LFLG	cEA LFLG		pEA LFLG
Tamanho da amostra	639		400		984	359	640	287		334
Outcome avaliado	MM <sup>1a</sup>	MCV <sup>1a</sup>	MM	MCV	MM <sup>1a</sup>	MIH		MC	MCC	Futilidade*
Variáveis										
<b>Idade</b>				≥83a			>76a	>76a		
<b>Sexo masculino</b>										
<b>IMC*<sup>1</sup></b>					n/A	n/A				
<b>Diabetes Mellitus</b>										
<b>Dislipidemia</b>			n/A			n/A		n/A		
<b>Hipertensão</b>			n/A			n/A		n/A		
<b>Fumador</b>			n/A			n/A		n/A		
<b>DPOC</b>										
<b>Doença cerebrovascular</b>										n/A
<b>DVP</b>										
<b>TFGe</b>	*2	*2	<30ml/ min/ 1.73 m <sup>2</sup>	<30ml/ min/ 1.73 m <sup>2</sup>			n/A			
<b>Hipertensão Pulmonar</b>				PsAP >60mm Hg						
<b>Classe funcional NYHA</b>		≥III						III/IV	III/IV	
<b>Fibrilhação/Flutter Auricular</b>										

<b>Doença coronária</b>					n/A	3 vasos	3 vasos			
<b>Antecedentes de EAM</b>			n/A		n/A					
<b>Antecedentes de operações cardíacas</b>										
▪ <b>Antecedentes de ICP</b>					n/A	n/A	n/A			n/A
▪ <b>Antecedentes de revascularização cirúrgica das coronárias</b>										
<b>Valor de Hemoglobina*<sup>9</sup></b>	n/A		n/A							
<b>Logistic EuroSCORE*<sup>3</sup></b>										
<b>Score STS*<sup>3</sup></b>										n/A
<b>Fragilidade (score de Katz)</b>	n/A		<6	<6	n/A			n/A		
<b>Acesso alternativo ao TF</b>	TA	TA			TA	n/A		TA	TA	n/A
<b>Marcadores Ecográficos</b>										
▪ <b>FEVE de base</b>	*4	*4				<30%				
▪ <b>AVA de base</b>	*5	*5	n/A		n/A	n/A	n/A			
▪ <b>GM de base</b>	*6	*6								
▪ <b>VS<sub>i</sub> de base</b>	*7	*7			n/A					
▪ <b>Regurgitação moderada a severa</b>										
♦ <b>Mitral</b>	(base)	(base)	n/A		pós-TAVI	n/A	n/A	base	(base)	pós-TAVI
♦ <b>Aórtica</b>	(base)	(base)	(base)	(base)	(pós-TAVI)			(base)	(base)	(pós-TAVI)
▪ <b>AOE<sub>i</sub></b>	n/A		n/A							
▪ <b>VS<sub>i</sub> pós-TAVI</b>	n/A		n/A		LF severo* <sup>8</sup>			n/A		n/A

Legenda: <sup>a</sup>: ano – tempo pós-TAVI; AOE<sub>i</sub>: área efetiva do orifício aórtico indexada (pós-TAVI); AVA: área valvular aórtica; DLG: deformação longitudinal global; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; DVP: doença vascular periférica; EA: Estenose Aórtica; EAM: Enfarte agudo do miocárdio; FEVE: fração de ejeção

---

do ventrículo esquerdo; GM: gradiente médio; ICP: intervenção coronária percutânea; LF: *low flow* (baixo fluxo); MC: mortalidade cumulativa pós-TAVI; MCC: mortalidade cumulativa cardíaca pós-TAVI; MCV: mortalidade cardiovascular; MIH: mortalidade intra-hospitalar; MM: mortalidade multifatorial; n/A: não avaliado (no estudo respetivo); PsAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar TA: Transapical; TAVI: *Transcatheter Aortic Valve Implantation* – Implantação percutânea da válvula aórtica; TF: transfemoral; VSi: volume sistólico indexado;

\* futilidade definida pelos autores por: 1) mortalidade multifatorial no primeiro ano após a TAVI; 2) classe funcional da NYHA III ou IV ao fim de um ano após a TAVI; 3) deterioração do status funcional de base ao fim de mais de 1 ano após a TAVI.

\*<sup>1</sup> a cada menos 10kg/m<sup>2</sup>; \*<sup>2</sup> a cada menos 10ml/min; \*<sup>3</sup> a cada 1% de aumento; \*<sup>4</sup> a cada menos 10%; \*<sup>5</sup> a cada 0.1cm<sup>2</sup> de aumento; \*<sup>6</sup> a cada menos 10mmHg; \*<sup>7</sup> a cada menos 10ml/m<sup>2</sup>; \*<sup>8</sup> média de 25.9 mL/m<sup>2</sup> imediatamente após a TAVI; \*<sup>9</sup>a cada menos 1g/dl

---

## **Outcomes segundo as definições padrão do VARC-2 (Valve Academic Research Consortium-2)**

### End-points clínicos

O VARC-2 recomenda avaliar, após a TAVI a taxa de mortalidade, EAM, AVC, hemorragia, LRA, complicações vasculares, distúrbios da condução/arritmias e outras complicações, como *end-points* clínicos.<sup>26</sup> Alguns dos quais destacam-se dos estudos revistos, nomeadamente a taxa de mortalidade e de MACCE – que reúne as taxas de mortalidade multifatorial, de EAM e de AVC major (fig. 4).

Em 2012, Lauten et al.<sup>78</sup> comparou 1302 doentes com EA severa HG com LG submetidos a TAVI, retirados da base de dados GARY, prospetiva. Concluiu que o grupo com EA LG, a par de um perfil de risco maior (*logistic* EuroSCORE LG: 26.8±16.6 vs. HG: 20.0±13.2; p<0.0001), tinha uma elevada taxa de mortalidade multifatorial aos 30 dias (LG: 12.8% vs. HG: 7.4%; p<0.001) e ao ano (LG: 36.9% vs. HG: 18.1%; p<0.0001), porém e apesar disto, a taxa de sucesso da implantação foi elevada (LG: 95.3% vs. HG: 97.5%; p=0.13) e a de eventos cerebrovasculares baixa (LG: 3.1% vs. HG: 3.4%; p=0.83), ambas sem diferenças estatisticamente significativas do grupo HG.

O'Sullivan et al.<sup>83</sup>, em 2013, apresenta resultados discordantes. Não foram encontradas, aos 30 dias, diferenças estatisticamente significativas nos diversos *outcomes*, incluindo as taxas de mortalidade multifatorial e cardiovascular e a taxa de MACCE e, ao ano, apenas diferenças estatisticamente significativas entre a mortalidade cardiovascular de doentes com EA HG e com EA LFLG (HR 2.45, InC. de 95%: 1.04-5.75, p=0.04). De notar que, apesar da taxa de MACCE ao ano, parecer ser maior nos doentes com EA LFLG, em relação à EA HG (fig.4A), isto não se deveu à taxa de AVC, que foi francamente inferior no primeiro grupo (1.6%, 1.2% e 6.4% na cEA LFLG, pEA LFLG e EA HG, respetivamente). Há que sublinhar que, para além deste ter sido um estudo retrospectivo, com poucos doentes – 208 HG, 61 cEA LFLG e 85 pEA LFLG –, a maioria (80.3%) dos doentes com EA HG tinham um  $VSi \leq 35$  mL/m<sup>2</sup>, e este estado de baixo fluxo pode atuar como fator confundidor, por agravar o prognóstico destes doentes, apesar do elevado gradiente, algo também sugerido pela semelhança dos *scores* de risco entre as EA HG e paradoxal (tabela 4).

Em 2014, Lauten et al.<sup>70</sup>, publicou novo artigo, após analisar os *outcomes* de 3077 doentes da mesma base de dados GARY sujeitos a TAVI. Concluiu que a mortalidade (principalmente a cardiovascular), tanto a intra-hospitalar, como a aferida ao fim de um ano era maior em doentes com cEA LFLG (32.3% ao ano) em comparação com doentes com pEA LFLG (22.3% ao ano; p=0.001) e com EA HG (19.8% ao ano;

$p < 0.001$ ); sendo a mortalidade destes últimos comparável ( $p = 0.192$ ) (fig.4A e 4B), isto apesar do maior risco cirúrgico associado à EA HG (tabela 4). Também a taxa de MACCE ao ano variou entre os grupos, sendo significativamente maior em doentes com cEA LFLG (34.5% vs. 27.5% da pEA LFLG,  $p = 0.021$ ; vs. 23.8% EA HG,  $p < 0.001$ ) (fig.4D). Tanto a maior taxa de mortalidade, como a maior taxa de MACCE, podem ter sido consequência da maior incidência de comorbilidades, como doença coronária, DPOC, DVP nos doentes com cEA LFLG, em relação aos doentes com pEA LFLG e EA HG, estes últimos com comorbilidades comparáveis. Apesar disto, é importante lembrar que nenhum dos graus de EA foi considerado preditor da mortalidade aos 30 dias (cEA LFLG vs. pEA LFLG: *Odds Ratio* (OR) 0.926,  $p = 0.8$ ; cEA LFLG vs. EA HG: OR 0.898,  $p = 0.69$ ).

Em 2017, Puls et al.<sup>71</sup> trouxe-nos um novo estudo retrospectivo, com dados de 400 doentes submetidos a TAVI, colhidos prospectivamente. Neste estudo observou-se uma maior sobrevida ao ano nos doentes com EA HG, com ou sem FEVE preservada, em comparação com os doentes com EA LFLG clássica ou paradoxal (fig.4B). Sendo que o prognóstico da cEA LFLG foi pior quando comparado com todos os grupos de doentes (HR 1.70,  $p = 0.01$  quando comparada com a pEA LFLG; HR 2.14,  $p = 0.0006$  com a EA HG, baixa FEVE), nomeadamente em relação à mortalidade, principalmente a de causa cardiovascular, e em relação à taxa de MACCE (fig.4). Neste estudo, a mortalidade até aos 30 dias foi relativamente alta (fig.4A), algo que os autores associaram ao facto de conter doentes de uma primeira experiência com a TAVI, inoperáveis e com a via transapical a ser utilizada em 51% (apesar de esta não demonstrar ser preditor independente da mortalidade).

Em 2018, Ribeiro et al.<sup>61</sup> estudou os *outcomes* em 287 doentes submetidos a TAVI, com cEA LFLG, definida por ele como  $GM < 35\text{mmHg}$ ,  $AVA < 1\text{cm}^2$ , e  $FEVE \leq 40\%$ . A mortalidade aos 30 dias, após a TAVI, foi baixa (comparando com estudos anteriormente apresentados<sup>70,71,83</sup>), de 3.8% (fig.4A), abaixo do estimado pelos scores de risco cirúrgico e abaixo da mortalidade observada com a SAVR no mesmo grupo de doentes. A taxa de mortalidade e de MACCE a longo prazo foram relativamente altas (fig.4B e 4D), mas de encontro ao perfil de risco deste grupo de doentes; para além disto, cerca de metade das mortes ocorreu por causas não cardíacas (fig.4C), o que realça a importância das comorbilidades, como a anemia e a DPOC (realçadas neste estudo).

Em 2020, Schewel et al.<sup>44</sup> publicou o primeiro estudo retrospectivo a analisar as alterações hemodinâmicas precoces medidas com métodos invasivos e os *outcomes* a

longo prazo de doentes com baixo gradiente submetidos a TAVI. Concluiu que as EA LFLG clássica e paradoxal, apesar de terem uma sobrevida inferior em relação à EA NFLG ( $p=0.001$  ao ano) (fig. 4A e 4B), estão associadas a uma melhoria hemodinâmica significativa após a TAVI. De realçar que a sobrevida cardiovascular na EA NFLG e da pEA LFLG foi sobreponível (fig.4C), e superior em relação ao grupo de doentes com cEA LFLG.

## Função Valvular

### **Incompatibilidade da prótese no paciente (*Patient-prosthesis mismatch* – PPM)**

A PPM ocorre quando a área efetiva do orifício aórtico (após a IVA) é demasiado pequena em relação ao tamanho corporal do doente, o que resulta em gradientes elevados. Esta área é medida com recurso ao ecocardiograma e apresentada na forma de área efetiva do orifício aórtico indexada (AEOi) à superfície corporal. Temos uma PPM severa quando a  $AEOi < 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , moderada quando a AEOi está entre os 0,65 e os 0,85 e não significativa quando a  $AEOi > 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ .<sup>84</sup>

É importante aferir este parâmetro após a intervenção, uma vez que há evidência que a sua presença aumenta a mortalidade precoce e tardia, diminui a capacidade de esforço e inibe a regressão da hipertrofia ventricular; *outcomes* amplificados na presença de disfunção do VE (como é o caso da EA LFLG), idade >70 anos e  $IMC > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ .<sup>41,84</sup>

Trata-se de um parâmetro que era associado a piores *outcomes* a longo prazo após uma SAVR, mas que parece ser menos frequente após a TAVI, isto porque da última resulta uma maior AEOi. Este facto parece favorecer a escolha da TAVI na EA LFLG, em que, por se tratar de uma entidade em que a disfunção ventricular é maior, as consequências de um aumento da pós-carga por PPM são maiores.<sup>46,52</sup>

### **Regurgitação Paravalvular (RPV)**

A RPV foi, e é, um dos desafios da implantação percutânea de válvulas, que tem levado a consecutivas gerações de próteses com vista à sua redução, quer com alterações na morfologia, quer no diâmetro.<sup>20,23,24,30</sup>

Um dos principais fatores associado à RPV é má aposição da prótese sobre o anel aórtico, quer por um diâmetro insuficiente da mesma, quer pela expansão inadequada do *stent*, quer pela irregularidade de um anel com calcificações densas.<sup>33</sup> A medição correta do tamanho do anel aórtico utilizando a MSCT já foi até apontada como preditor de RPV residual após a TAVI.<sup>23</sup> De notar que uma dilatação do *stent* (para a

prevenção da RPV) exagerada, pode resultar em regurgitação central, o que contribui igualmente para um aumento do volume regurgitado.<sup>48</sup>

Isto foi demonstrado por Hahn et al.<sup>53</sup>, num estudo que comparou a TAVI com a SAVR, e em que a primeira foi marcadamente associada a maior regurgitação aórtica, quer precoce, quer tardiamente ( $p < 0,0001$ ), muito à custa, não da regurgitação central, mas da paravalvular. Ao mesmo tempo foi associada a menor PPM. Tanto a RPV como a PPM revelaram-se, em análise univariada, preditores da mortalidade, a primeira apenas na TAVI (RPV moderada a severa, HZ 2,109;  $p = 0,0002$ ).

A RPV está associada a um aumento da mortalidade e da frequência de hospitalização por falência cardíaca, principalmente em doentes com disfunção ventricular de base, como é o caso da EA LFLG.<sup>26,27,52</sup>

### Qualidade de vida

A maioria dos estudos utiliza a classificação funcional da NYHA para avaliar a recuperação clínica destes doentes (presumindo-a como marcador da qualidade de vida), porém o VARC-2 aponta esta como insuficiente na avaliação da qualidade de vida, primeiro porque é realizada por terceiros e não reflete a perspetiva do doente, segundo porque deteta apenas mudanças com relevância clínica, não pessoal.<sup>26</sup>

Neste contexto, Lauten et al.<sup>78</sup>, em 2012, avaliou doentes com EA HG e LG quanto à classe funcional da NYHA e tendo por base uma escala de qualidade de vida, a EQ-5D-VAS (*EuroQol-5D visual analogue scale*). Decorridos 30 dias após a TAVI, a classe funcional NYHA tinha melhorado em ambos os grupos (sem diferenças estatisticamente significativas), com a maioria dos doentes a ocuparem as classes mais baixas (I e II), porém, uma maior proporção de doentes LG permaneceu na classe IV (LG: 12,0% vs. HG: 4,5%;  $p < 0,01$ ). A qualidade de vida, medida pela EQ-5D-VAS, aos 30 dias e ao ano, apresentou melhorias significativas em ambos os grupos (LG:  $0,57 \pm 0,32$  de base vs.  $0,64 \pm 0,26$  aos 30 dias e  $0,69 \pm 0,28$  ao ano;  $p < 0,0001$ ) (HG:  $0,63 \pm 0,27$  de base vs.  $0,69 \pm 0,24$  aos 30 dias e  $0,68 \pm 0,25$ ;  $p < 0,0001$ ), sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois.

Osnabrugge et al.<sup>85</sup> analisou o estado de saúde, de base, aos 1, 6 e 12 meses após TAVI, em 436 doentes com EA severa sintomática com risco cirúrgico proibitivo, utilizando três escalas, a *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), o *Short Form-12*, e a *EuroQol-5D*. Todos tinham valores de base reduzidos, mas, após TAVI, houve uma melhoria considerável ( $p < 0,0003$ , a comparar os valores base, em todas as escalas avaliadas, em todos os momentos de avaliação após a TAVI). E, apesar de 39%

destes doentes ter um mau *outcome*, o valor base geral da escala KCCQ não demonstrou capacidade preditiva deste (InC. 95% OR 1,0 (1,0–1,0); p=0,488).

Em 2020, e em relação à classe funcional da NYHA, Schewel et al.<sup>44</sup> observou que, pré-TAVI, esta variava entre os grupos em estudo (p=0.0045), e a cEA LFLG ser a que tinha maior percentagem de doentes com classe funcional  $\geq$ III (p=0.006). Porém, após a TAVI, não houveram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos (EA NFLG; cEA LFLG e pEA LFLG) nem aos seis (p=0.354), nem aos doze meses (p=0.212).

No mesmo ano, Ahmed et al.<sup>86</sup>, publicou com a pretensão de quantificar e comparar as mudanças na qualidade de vida, utilizando a escala KCCQ-OS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire 12 Overall Score*), calculada adicionando domínios de avaliação mais específicos em áreas que incluem a limitação física, os sintomas, a qualidade de vida e a limitação social, após a TAVI em 297 doentes com EA NFHG, LFLG clássica e paradoxal. Os doentes com EA NFHG atingiram um KCCQ-OS pós-procedimento maior ( $74 \pm 16$ ) que os doentes com LFLG clássica ( $69 \pm 18$ ) e paradoxal ( $67 \pm 14$ ) (p=0,04); aos 30 dias, houveram diferenças apenas em relação ao domínio da limitação social (EA NFHG  $73 \pm 20$ , pEA LFLG  $68 \pm 22$ , cEA LFLG  $62 \pm 22$ ; p=0,02). Por isso, a par de haver em todos os grupos uma melhoria significativa do KCCQ-OS após a intervenção (valores de base do KCCQ-OS de  $58 \pm 17$  na EA LFHG,  $55 \pm 15$  na pEA LFLG e  $51 \pm 22$  na cEA LFLG), os autores concluíram que a diferença entre os grupos NF e LF, não justifica não intervencionar os doentes com EA LFLG.

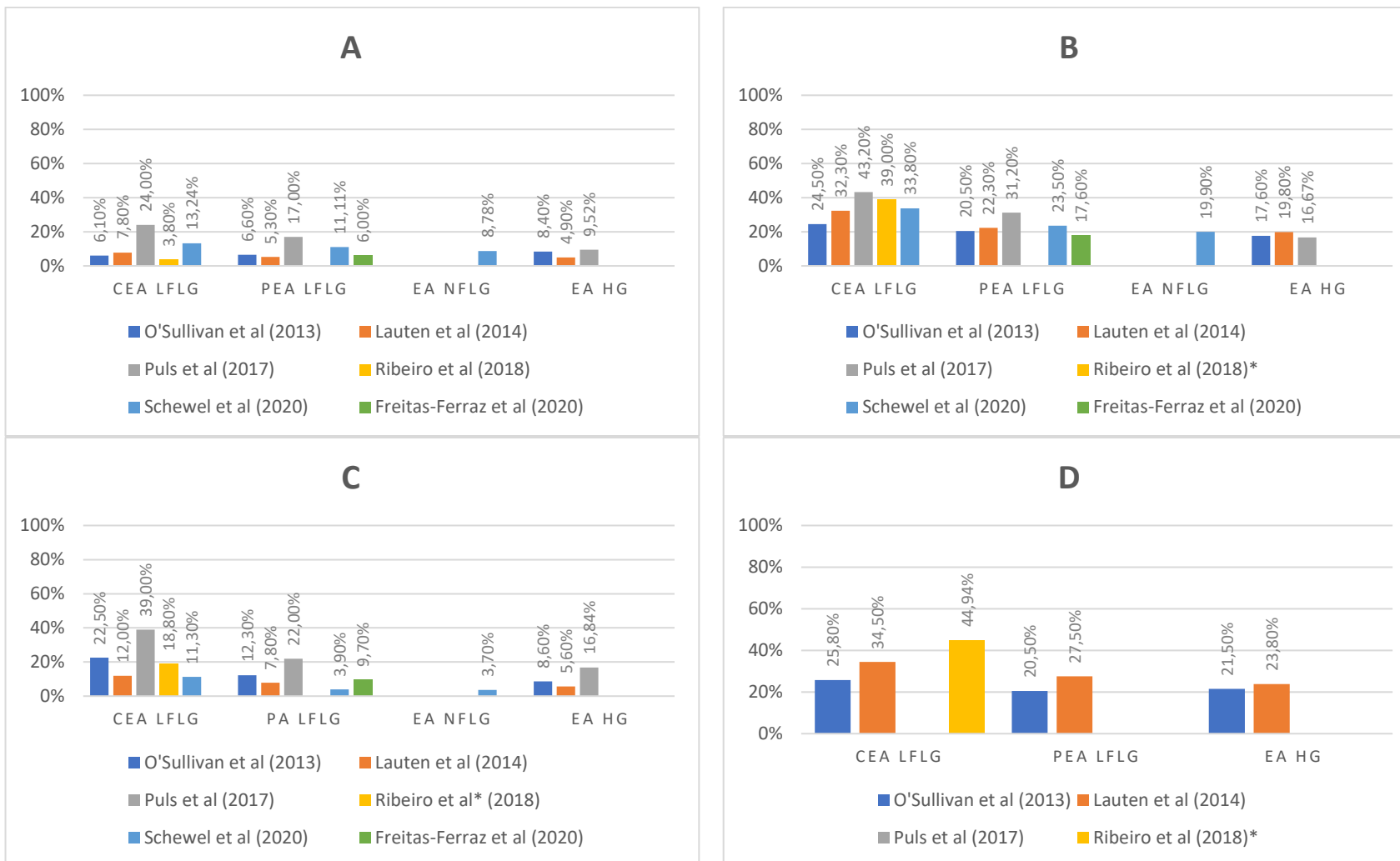


**Tabela 4 – Scores de risco dos artigos revistos para auxílio na interpretação dos diferentes *outcomes*.**

	O'Sullivan et al. (2013)		Lauten et al. (2014)	Puls et al. (2014)			Ribeiro et al. (2018)		Fischer-Rasokat et al. (2019)	Schewel et al. (2020)			Fretas-Ferraz et al. (2020)
	LES (%)	STS (%)	LES (%)	LES (%)	ES II (%)	STS (%)	ES II (%)	STS (%)	STS (%)	LES (%)	ES II (%)	STS (%)	ES II (%)
<b>cEA LFLG</b>	38.0±14.7	8.2±5.2	36.7±20.9	39.1±17.2	13.8±9.6	8.2±5.1	10.5 (5.5–17.3)	7.7 (5.3–12)	6.1 (4.1–9.5)	25.4 (14.8–40.3)	6.0 (4.3–11.5)	5.9 (3.8–10.1)	
<b>pEA LFLG</b>	19.7±9.0	6.5±3.4	22.6±15.7	21.9±12.3	5.9±3.9	6.7±4.4			5.0 (3.5–7.6)	13.4 (10.0–22.4)	5.2 (4.2–7.2)	4.8 (3.7–6.4)	5.6±5.0
<b>EA NFLG</b>										15.1 (9.5–22.8)	4.8 (3.7–6.4)	4.6 (3.2–6.9)	
<b>EA HG c/FEVE*</b>	20.9±12.4	6.5±3.4	24.3±17.4	20.2±11.9	5.8±4.4	6.6±6.1			4.7 (3.2–6.9)				
<b>EA HG s/FEVE</b>				30.3±14.9		10.1±9.9							

Legenda: LES: *Logistic EuroSCORE*; STS: *Society of Thoracic Surgeons score*; ES II: *EuroSCORE II*; cEA LFLG: Estenose aórtica de baixo fluxo de e de baixo gradiente (*low flow low gradient*) clássica; pEA LFLG: Estenose aórtica de baixo fluxo de e de baixo gradiente (*low flow low gradient*) paradoxal; EA NFLG: Estenose aórtica de fluxo normal e baixo gradiente (*normal flow low gradient*); EA HG: Estenose aórtica de alto gradiente (*high gradient*); FEVE: fração de ejeção do VE.; c/: com; s/:sem.

\*: c/FEVE≥50% (sem FEVE o oposto)



**Figura 4: A** – Taxa de mortalidade multifatorial aos 30 dias; **B** – Taxa de mortalidade multifatorial ao ano; **C** – Taxa de mortalidade CV ao ano; **D** – Taxa de MACCE ao ano; (consultar legenda da tabela 4) \*mortalidade cumulativa aos 21 meses após a TAVI

## Discussão/Conclusão

A TAVI surgiu como intervenção há quase duas décadas. Ainda hoje é utilizada como terapêutica de segunda linha no tratamento da EA severa (alternativa à SAVR); porém, o paradigma tem vindo a mudar. A sua grande vantagem é a o seu baixo grau de invasão, sem a necessidade de *bypass* cardiopulmonar, nem de cardioplegia, sendo um procedimento com menor agressão miocárdica.<sup>52,58,87</sup> Algo particularmente interessante, e que pode levar à sua preferência, quando olhamos para a EA LFLG, principalmente na sua forma clássica, mas também na paradoxal, que é vista como um estadio final da doença, em que, para além da disfunção valvular, existe disfunção miocárdica.

Quando comparada à abordagem cirúrgica, esta apresentou, até à data, nos estudos que compuseram esta revisão, uma melhoria funcional mais acentuada, menor tempo de internamento e a uma menor taxa de mortalidade multifatorial precoce (até aos 30 dias), bem como a menor taxa de hemorragia, LRA e FA de novo (tabela 1).<sup>15,16,32,43,53-58</sup> Para além disso, foi, desde o princípio associada menor incidência de PPM, por serem atingidas maiores AEOi, o que favorece, de novo, a escolha deste procedimento em doentes com EA LFLG; que, por apresentarem uma maior disfunção ventricular, terão consequências de um aumento da pós-carga por PPM de maior gravidade.<sup>41,46,52</sup>

Também desvantagens foram encontradas, sendo as principais: maiores taxas de eventos neurológicos (mas não de AVC major), complicações vasculares major e RPV moderada/severa, associada, por vezes, a pior prognóstico (tabela 1).<sup>15,16,32,43,53-58</sup> Porém, estas estão, em grande parte, relacionadas com o diâmetro da bainha de inserção do cateter e com a rigidez do sistema de entrega da prótese, bem como com a morfologia da prótese, características que têm vindo a ser melhoradas ao longo dos anos. A taxa de RPV moderada/severa, nomeadamente nas próteses valvulares de gerações mais recentes, tem demonstrado incidências baixas (fig.2), comparáveis à abordagem cirúrgica; com taxas de implantação de *pacemaker* de novo igualmente baixas.<sup>21,23,24,28-32</sup>

Vários fatores têm sido apontados como bons preditores do prognóstico após a TAVI, para além do tipo de EA e do score de risco cirúrgico (tabela 3). Como é o caso da RC<sup>61,62</sup>, a DLG<sup>65,76,77</sup>, o BNP<sup>48</sup> – não útil na pEA LFLG, devido à fisiopatologia restritiva<sup>12</sup> – e vários marcadores ecográficos; que não são mais do que marcadores de disfunção miocárdica. Realçando a ausência de RC no ESD, que, após a SAVR em doentes com cEA LFLG, era associada a maior mortalidade perioperatória, o que não

se verificou com a TAVI, indicando isto que doentes sem RC devem ser indicados para intervenção percutânea.<sup>61,62,74</sup>

Existem resultados contraditórios em relação ao melhor marcador ecográfico para prever o prognóstico destes doentes. Se, por um lado, uns apontam o LF como preditor independente<sup>66</sup>, outros valorizam a FEVE, devido à semelhança entre os *outcomes* entre a pEA LFLG e a EA HG.<sup>70</sup> Quanto ao GM, já foi indicado como o único preditor de prognóstico em análise de multivariáveis<sup>80</sup>, inclusive numa meta-análise<sup>81</sup>, e é visto como um marcador mais importante dentro do subgrupo EA LFLG, em que, quanto mais baixo é o gradiente, pior o prognóstico.<sup>74</sup> Apesar disto, diversos estudos, incluindo meta-análises, têm apontado o subgrupo cEA LFLG, e não marcadores individuais, como o principal preditor de pior prognóstico após IVA, sendo que quanto à pEA LFLG, não há tanto consenso.<sup>42,45,79,82</sup>

Esta tendência da associação da cEA LFLG a pior prognóstico mantém-se quando analisamos os *outcomes* clínicos, nomeadamente as taxas de mortalidade e de MACCE (taxas de mortalidade multifatorial, de EAM e de AVC major) destes doentes ao serem submetido a TAVI (fig.4). Isto é algo compreensível, à luz da fisiopatologia desta entidade, porém não significa que intervencionar estes doentes seja fútil. Pelo contrário, para além da mortalidade ser muito superior nos doentes tratados conservadoramente (algo que não é tão significativo na pEA LFLG, mas também é demonstrado)<sup>15</sup>, diversos estudos focados na qualidade de vida têm demonstrado que esta melhora significativamente em relação à pré-TAVI, independentemente do tipo de EA.<sup>78,85,86</sup>

Concluindo, em doentes com EA LFLG, com disfunção cardíaca de base, a abordagem percutânea, minimamente invasiva, associa-se, precocemente, a menor taxa de morbimortalidade, com recuperação funcional mais rápida e menor tempo de hospitalização. Sendo que a perspetiva futura é que, à medida que forem sendo publicados estudos com próteses das últimas gerações, e a técnica melhorada, os *outcomes* melhorem ao ponto de, quer nos doentes de alto risco cirúrgico quer nos com baixo, com maior ou menor reserva de funcionalidade cardíaca (EA HG ou EA LFLG, respetivamente), a TAVI seja preferível à SAVR.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Lino Gonçalves, pela oportunidade de redigir esta tese; à Dra. Joana Delgado Silva, por toda a sua ajuda, e, por me ter, como professora, despertado a atenção para a Cardiologia de Intervenção, que tem tanto de inovador como de belo.

Ao meu pai e à minha mãe, que respeitaram e possibilitaram sempre os meus sonhos. Ao meu irmão, por ter aguentado todas as ausências. À minha madrinha, por cobrir a distância com amor e compreensão. A toda a minha família, que me vê e me ama por mim própria.

Aos meus amigos, em especial aos sete e às de casa, que souberam ser refúgio. À Ana, que, para além disso, confiou que ia dar certo, e abraçou as minhas dúvidas, dando-me a confiança que precisava. À Kika, que me mostrou Coimbra e ensinou a Saudade.

A Deus, pela graça da perseverança.

## Referências

1. Nkomo, V.T., *et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet (London, England)* 368, 1005-1011 (2006).
2. Osnabrugge, R.L.J., *et al.* Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *Journal of the American College of Cardiology* 62, 1002-1012 (2013).
3. Kanwar, A., Thaden, J.J. & Nkomo, V.T. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc* 93, 488-508 (2018).
4. Herrmann, S., *et al.* Differences in natural history of low- and high-gradient aortic stenosis from nonsevere to severe stage of the disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 28, 1270-1282 e1274 (2015).
5. Nishimura, R.A., *et al.* 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 135, e1159-e1195 (2017).
6. Martin, A.K., *et al.* The 2017 European Society of Cardiology (ESC)/European Association of Cardiothoracic Surgeons (EACTS) Guidelines for Management of Valvular Heart Disease-Highlights and Perioperative Implications. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 32, 2810-2816 (2018).
7. Martin, R.P. Severe Aortic Stenosis: It Used to Be Simple. *JACC. Cardiovascular imaging* 11, 670-672 (2018).
8. Abbas, A.E. & Pibarot, P. Hemodynamic characterization of aortic stenosis states. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 93, 1002-1023 (2019).
9. Anand, V., Mankad, S.V. & Eleid, M. What Is New in Low Gradient Aortic Stenosis: Surgery, TAVR, or Medical Therapy? *Curr Cardiol Rep* 22, 78 (2020).
10. Chrysohoou, C., Tsiachris, D. & Stefanadis, C. Aortic stenosis in the elderly: challenges in diagnosis and therapy. *Maturitas* 70, 349-353 (2011).
11. Lieberman, E.B., *et al.* Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 26, 1522-1528 (1995).
12. Clavel, M.A., Magne, J. & Pibarot, P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J* 37, 2645-2657 (2016).
13. Implantação de válvulas aórticas transcáteter. in *Norma 016/2013 da Direção-Geral da Saúde* (2013).

14. Kolkailah, A.A., *et al.* Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis in people with low surgical risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2019).
15. Herrmann, H.C., *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* 127, 2316-2326 (2013).
16. Anantha-Narayanan, M., *et al.* Low-Risk Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement - An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions* 21, 441-452 (2020).
17. Cribier, A., *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106, 3006-3008 (2002).
18. Cribier, A., *et al.* Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 43, 698-703 (2004).
19. Schymik, G., *et al.* European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry. *JACC. Cardiovascular interventions* 8, 657-669 (2015).
20. Amat-Santos, I.J., *et al.* Comparison of hemodynamic performance of the balloon-expandable SAPIEN 3 versus SAPIEN XT transcatheter valve. *The American journal of cardiology* 114, 1075-1082 (2014).
21. Wendler, O., *et al.* SOURCE 3 Registry: Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve. *Circulation* 135, 1123-1132 (2017).
22. Grube, E., *et al.* Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circulation. Cardiovascular interventions* 1, 167-175 (2008).
23. Popma, J.J., *et al.* Early Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Suboptimal for Surgery: Results of the Evolut R U.S. Study. *JACC. Cardiovascular interventions* 10, 268-275 (2017).
24. Forrest, J.K., *et al.* Early Outcomes With the Evolut PRO Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve With Pericardial Wrap. *JACC. Cardiovascular interventions* 11, 160-168 (2018).

25. Athappan, G., Gajulapalli, R.D., Tuzcu, M.E., Svensson, L.G. & Kapadia, S.R. A systematic review on the safety of second-generation transcatheter aortic valves. *EuroIntervention* 11, 1034-1043 (2016).
26. Kappetein, A.P., et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145, 6-23 (2013).
27. Abdel-Wahab, M., et al. 5-Year Outcomes After TAVR With Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions* 13, 1071-1082 (2020).
28. Walther, T., et al. One-year multicentre outcomes of transapical aortic valve implantation using the SAPIEN XT™ valve: the PREVAIL transapical study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 43, 986-992 (2013).
29. Søndergaard, L., et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Repositionable Self-Expanding Prosthesis: The PORTICO-I Trial 1-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 72, 2859-2867 (2018).
30. Kempfert, J., et al. First registry results from the newly approved ACURATE TA TAVI system dagger. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 48, 137-141 (2015).
31. Lanz, J., et al. Safety and efficacy of a self-expanding versus a balloon-expandable bioprosthesis for transcatheter aortic valve replacement in patients with symptomatic severe aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet* 394, 1619-1628 (2019).
32. Smith, C.R., et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 364, 2187-2198 (2011).
33. Webb, J.G., et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 113, 842-850 (2006).
34. Thomas, M., et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 122, 62-69 (2010).
35. Thomas, M., et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 124, 425-433 (2011).



36. Grube, E., *et al.* First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 66, 465-469 (2005).
37. Grube, E., *et al.* Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 50, 69-76 (2007).
38. Zavalloni, D., De Benedictis, M., Pagnotta, P., Scrocca, I. & Presbitero, P. New CoreValve Evolut 23 mm technology for treatment of degenerated bioprosthesis. *Heart, lung & circulation* 23, 183-185 (2014).
39. Ussia, G.P., *et al.* Clinical results with the 31 mm CoreValve<sup>a</sup> in large aortic annuli: the importance of implantation technique. *EuroIntervention* 10, e1-8 (2015).
40. Hamm, K., *et al.* Transcatheter aortic valve implantation using the ACURATE TA and ACURATE neo valves: a four-year single-centre experience. *EuroIntervention* 13, 53-59 (2017).
41. Pibarot, P. & Dumesnil, J.G. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 60, 1845-1853 (2012).
42. Takagi, H., Hari, Y., Kawai, N., Kuno, T. & Ando, T. A meta-analysis of impact of low-flow/low-gradient aortic stenosis on survival after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)* 20, 691-698 (2019).
43. Salaun, E., *et al.* Outcome of Flow-Gradient Patterns of Aortic Stenosis after Aortic Valve Replacement: An Analysis of the PARTNER 2 Trial and Registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 13(2020).
44. Schewel, J., *et al.* Early haemodynamic changes and long-term outcome of patients with severe low-gradient aortic stenosis after transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention* 15, 1181-1189 (2020).
45. Fischer-Rasokat, U., *et al.* 1-Year Survival After TAVR of Patients With Low-Flow, Low-Gradient and High-Gradient Aortic Valve Stenosis in Matched Study Populations. *JACC: Cardiovascular Interventions* 12, 752-763 (2019).
46. Doucet, K.M. & Burwash, I.G. Low Gradient Aortic Stenosis. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 17(2015).

47. Eleid, M.F., Mankad, S. & Sorajja, P. Assessment and management of aortic valve disease in patients with left ventricular dysfunction. *Heart failure reviews* 18, 1-14 (2013).
48. Lindman, B.R., Bonow, R.O. & Otto, C.M. Current management of calcific aortic stenosis. *Circulation research* 113, 223-237 (2013).
49. Argulian, E., Windecker, S. & Messerli, F.H. Misconceptions and Facts About Aortic Stenosis. *The American journal of medicine* 130, 398-402 (2017).
50. Sathyamurthy, I. & Jayanthi, K. Low flow low gradient aortic stenosis: Clinical pathways. *Indian Heart Journal* 66, 672-677 (2014).
51. Himbert, D. & Vahanian, A. Transcatheter aortic valve replacement for patients with heart failure. *Heart failure clinics* 11, 231-242 (2015).
52. Saybolt, M.D., Fiorilli, P.N., Gertz, Z.M. & Herrmann, H.C. Low-Flow Severe Aortic Stenosis: Evolving Role of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation. Cardiovascular interventions* 10(2017).
53. Hahn, R.T., *et al.* Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves). *J Am Coll Cardiol* 61, 2514-2521 (2013).
54. Leon, M.B., *et al.* Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine* 374, 1609-1620 (2016).
55. Baron, S.J., *et al.* Health Status Benefits of Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk: Results From the PARTNER 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2, 837-845 (2017).
56. Makkar, R.R., *et al.* Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *The New England journal of medicine* 382, 799-809 (2020).
57. Adams, D.H., *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England journal of medicine* 370, 1790-1798 (2014).
58. Arora, S., *et al.* Meta-analysis of transfemoral TAVR versus surgical aortic valve replacement. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 91, 806-812 (2018).
59. Ben-Dor, I., *et al.* Comparison of outcome of higher versus lower transvalvular gradients in patients with severe aortic stenosis and low (<40%) left ventricular ejection fraction. *The American journal of cardiology* 109, 1031-1037 (2012).

60. Petronio, A.S., Giannini, C., De Caro, F. & De Carlo, M. How transcatheter aortic valve implantation can revive balloon aortic valvuloplasty. *Interventional Cardiology (London)* 6, 279-286 (2014).
61. Ribeiro, H.B., *et al.* Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: The TOPAS-TAVI Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 71, 1297-1308 (2018).
62. Buchanan, K.D., *et al.* Role of contractile reserve as a predictor of mortality in low-flow, low-gradient severe aortic stenosis following transcatheter aortic valve replacement. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 93, 707-712 (2019).
63. Thyregod, H.G., *et al.* No clinical effect of prosthesis-patient mismatch after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate- and low-risk patients with severe aortic valve stenosis at mid-term follow-up: an analysis from the NOTION trial. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 50, 721-728 (2016).
64. Spitzer, E., *et al.* Moderate Aortic Stenosis and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: Current Evidence and Challenges Ahead. *Frontiers in cardiovascular medicine* 5, 111 (2018).
65. Cavaca, R., Teixeira, R., Vieira, M.J. & Gonçalves, L. Paradoxical aortic stenosis: A systematic review. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 36, 287-305 (2017).
66. Le Ven, F., *et al.* Impact of low flow on the outcome of high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 62, 782-788 (2013).
67. Group, E.S. EuroSCORE II calculator. (2011).
68. Roques, F., Michel, P., Goldstone, A.R. & Nashef, S.A. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 24, 881-882 (2003).
69. Surgeons, S.o.T. STS Adult Cardiac Surgery Database Version 4.20 Risk Score. (The Annals of Thoracic Surgery, 2018).
70. Lauten, A., *et al.* TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: A subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY). *EuroIntervention* 10, 850-859 (2014).
71. Puls, M., *et al.* Long-term outcomes after TAVI in patients with different types of aortic stenosis: The conundrum of low flow, low gradient and low ejection fraction. *EuroIntervention* 13, 286-293 (2017).

72. Anjan, V.Y., *et al.* Evaluation of flow after transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow aortic stenosis: A secondary analysis of the PARTNER randomized clinical trial. *JAMA Cardiology* 1, 584-592 (2016).
73. Freitas-Ferraz, A.B., *et al.* Transcatheter aortic valve replacement in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: Incidence and predictors of treatment futility. *International Journal of Cardiology* 316, 57-63 (2020).
74. Tribouilloy, C., *et al.* Outcome After Aortic Valve Replacement for Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis Without Contractile Reserve on Dobutamine Stress Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 53, 1865-1873 (2009).
75. Teske, A.J., *et al.* Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular ultrasound* 5, 27 (2007).
76. Dahou, A., *et al.* Usefulness of global left ventricular longitudinal strain for risk stratification in low ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: results from the multicenter True or Pseudo-Severe Aortic Stenosis study. *Circulation. Cardiovascular imaging* 8, e002117 (2015).
77. D'Andrea, A., *et al.* Predictive Value of Left Ventricular Myocardial Deformation for Left Ventricular Remodeling in Patients With Classical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American Society of Echocardiography* 32, 730-736 (2019).
78. Lauten, A., *et al.* Transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis. *JACC: Cardiovascular Interventions* 5, 552-559 (2012).
79. Eleid, M.F., *et al.* Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Stroke Volume, Gradient, and Ejection Fraction After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American journal of cardiology* 116, 989-994 (2015).
80. Abramowitz, Y., *et al.* Characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low flow. *EuroIntervention* 13, e1428-e1435 (2017).
81. Conrotto, F., *et al.* Outcomes of patients with low-pressure aortic gradient undergoing transcatheter aortic valve implantation: A Meta-analysis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 89, 1100-1106 (2017).
82. Osman, M., *et al.* Meta-Analysis of Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation Among Patients With Low Gradient Severe Aortic Stenosis. *American Journal of Cardiology* 124, 423-429 (2019).

83. O'Sullivan, C.J., *et al.* Clinical outcomes of patients with low-flow, low-gradient, severe aortic stenosis and either preserved or reduced ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal* 34, 3437-3450 (2013).
84. Augoustides, J.G., Wolfe, Y., Walsh, E.K. & Szeto, W.Y. Recent advances in aortic valve disease: highlights from a bicuspid aortic valve to transcatheter aortic valve replacement. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 23, 569-576 (2009).
85. Osnabrugge, R.L., *et al.* Health status after transcatheter aortic valve replacement in patients at extreme surgical risk: results from the CoreValve U.S. trial. *JACC. Cardiovascular interventions* 8, 315-323 (2015).
86. Ahmed, A., *et al.* Changes in quality of life in patients with low-flow aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 96, 972-978 (2020).
87. Luo, X., *et al.* Efficacy of transcatheter aortic valve implantation in patients with aortic stenosis and reduced LVEF. A systematic review. *Herz* 40 Suppl 2, 168-180 (2015).