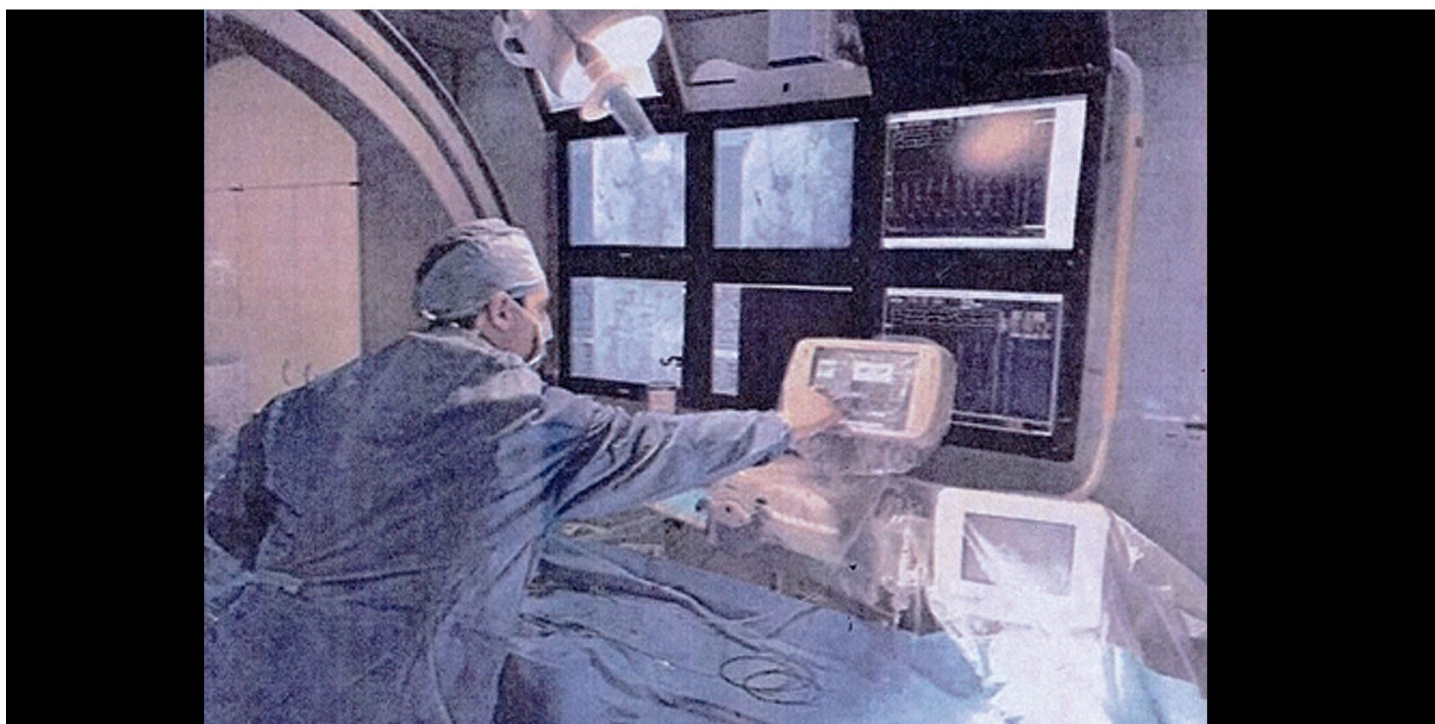


UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

ESCORES DE RISCO E VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO COMO PREDITORES DE DESFECHOS CLÍNICOS ADVERSOS EM PACIENTES SUBMETIDOS À IMPLANTE DE VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER (TAVI)



FELIPE COSTA FUCHS

TESE DE DOUTORADO





Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares

TESE DE DOUTORADO

**ESCORES DE RISCO E VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO COMO PREDITORES DE
DESFECHOS CLÍNICOS ADVERSOS EM PACIENTES SUBMETIDOS À IMPLANTE DE
VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER (TAVI)**

Felipe Costa Fuchs

Orientador

Prof. Dr. Marco V. Wainstein, Professor Adjunto da Faculdade de Medicina e do Programa de
Pós Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, UFRGS

Co-orientador

Prof. Dr. Nikos Werner, Professor de Medicina da *Universitätsklinikum Bonn*, Bonn, Alemanha

Porto Alegre, março de 2016



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares

TESE DE DOUTORADO

**ESCORES DE RISCO E VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO COMO PREDITORES DE
DESFECHOS CLÍNICOS ADVERSOS EM PACIENTES SUBMETIDOS À IMPLANTE DE
VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER (TAVI)**

Felipe Costa Fuchs

Orientador: Prof. Dr. Marco V. Wainstein,

Co-orientador: Prof. Dr. Nikos Werner

A apresentação dessa tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, março de 2016

Fuchs, Felipe C.

Escores de risco e volume plaquetário médio como preditores de desfechos clínicos adversos em pacientes submetidos à implante de válvula aórtica transcater (TAVI) / Felipe C. Fuchs. -- 2016.

172 f.

Orientador: Prof. Dr. Marco V. Wainstein.

Coorientador: Prof. Dr. Nikos Werner.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Implante de válvula aórtica transcater. 2. Volume plaquetário médio. 3. Mortalidade. 4. Intervenção percutânea estrutural. 5. Cardiologia intervencionista. I. Wainstein, Prof. Dr. Marco V., orient. II. Werner, Prof. Dr. Nikos, coorient. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Valter Correia Lima, Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia), da Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Rogério Sarmiento Leite, Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia, do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Fundação Universitária de Cardiologia e Professor Adjunto da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof. Dr. Sandro Cadaval Gonçalves, Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer meu orientador, Prof. Dr. Marco Wainstein, responsável direto por oportunizar minha formação na Alemanha.

Aos meus pais, exemplos de caráter, profissionalismo e competência. Agradecimento especial à minha mãe, pela revisão fundamental da análise estatística.

Ao Dr. Jorge Pinto Ribeiro (em memória), meu orientador no Mestrado e exemplo de profissional, sempre estimulando o aperfeiçoamento dos seus alunos.

Ao Prof. Dr. Nikos Werner, meu co-orientador e preceptor na Alemanha, fundamental para minha formação e responsável pelo meu treinamento em intervenções estruturais percutâneas.

Ao Dr. Jan-Malte Sinning, colega responsável por oportunizar o meu envolvimento com os projetos de pesquisa em Bonn, além da supervisão e orientação no dia-a-dia.

Ao Prof. Dr. Georg Nickenig, chefe do Serviço de Cardiologia em Bonn, por me abrir as portas para um envolvimento completo em pesquisa e assistência no Hospital Universitário.

Ao Prof. Dr. Eberhard Grube, responsável pela minha ida à Alemanha e ícone da cardiologia intervencionista mundial.

Aos colegas na Alemanha, pacienciosos e prestativos, especialmente nos primeiros meses, quando inglês era a única forma de comunicação.

À Cassiana Burtet Abreu, por tudo que passamos juntos nesse período da nossa formação no exterior.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

À CAPES e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, por me proporcionarem uma bolsa de doutorado sanduíche na Alemanha.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas

Resumo da Tese

Abstract

1.	APRESENTAÇÃO	14
2.	INTRODUÇÃO	17
3.	REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1	Estenose aórtica.....	21
3.2	Tratamento da estenose aórtica e implante valvar aórtico transcater	27
3.3	Escores de Risco	34
3.4	Volume Plaquetário Médio.....	49
4.	JUSTIFICATIVA.....	55
5.	OBJETIVOS.....	57
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
7.	ARTIGO 1.....	79
8.	ARTIGO 2.....	110
9.	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	135

ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente vascular cerebral
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
CV	Cardiovascular
DAC	Doença arterial coronariana
EuroSCORE I	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
EuroSCORE II	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
German AV	<i>German Aortic Valve</i>
HR	Hazard ratio; razão de taxas de azares; razão de risco
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
OR	Odds ratio
SBHCI	Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista
STEMI	Infarto do miocárdio com elevação do segmento ST
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
TARIS	TAVI <i>risk score</i>
TAVI	<i>Transcatheter aortic valve implantation</i> ; Implante de Válvula Aórtica
VE	Ventrículo esquerdo
VPM	Volume Plaquetário Médio

RESUMO da TESE

Base teórica

A maioria dos escores usados para prever risco de mortalidade associado a procedimentos invasivos foi avaliada em pacientes submetidos a diferentes tipos de cirurgia cardíaca aberta, não sendo testada sua precisão em pacientes submetidos a substituição da válvula aórtica percutânea. No entanto, o *German Aortic Valve (German AV) score* foi desenvolvido utilizando exclusivamente pacientes submetidos a substituição da valva aórtica (percutânea ou cirúrgica). Além disso, volume plaquetário médio (VPM), um biomarcador de reatividade plaquetária, tem sido associado a complicações vasculares e sangramento em pacientes submetidos à implantação valvar aórtica transcaterter (TAVI). Portanto, o objetivo dessa tese foi comparar modelos de scores de riscos cirúrgicos gerais, *Society of Thoracic Surgeons (STS)* e *European European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)* ao *German AV score* e verificar a associação entre VPM e desfechos clínicos em pacientes submetidos a TAVI, bem como determinar sua capacidade de prever mortalidade por qualquer causa em 30 dias.

Métodos

Essa tese apresenta dois estudos de coorte realizados em um único centro. Para o estudo de escore de risco, foram incluídos 502 pacientes consecutivamente submetidos a TAVI no Hospital da Universidade de Bonn, na Alemanha. No estudo de VPM, 620 pacientes consecutivamente submetidos à TAVI foram incluídos. Os dados clínicos e laboratoriais de todos os pacientes foram coletados prospectivamente. Desfechos primários foram mortalidade por qualquer causa em 30 dias (em ambos os estudos) e em um ano (estudo escores de risco). O estudo VPM utilizou um desfecho secundário composto por sangramento maior, complicações vasculares maiores ou menores. Avaliou-se a correlação

entre os escores de risco e analisaram-se Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*) para cada score. Calculou-se ainda a calibração de cada modelo de risco e as taxas de sobrevida pós-TAVI usando a análise de sobrevida de Kaplan-Meier. No estudo de VPM a análise da curva ROC foi realizada para determinar estatística-C (área sob a curva, AUC) para avaliar a capacidade do VPM predizer mortalidade em 30 dias.

Resultados

No estudo de escores de risco, as taxas de mortalidade para 30 dias e 1 ano de seguimento foram 6,0 e 20,3%, respectivamente. As taxas de mortalidade em 30 dias preditas pelos escores foram $23,9 \pm 16,7$ para o EuroSCORE logístico; $8,3 \pm 7,8$ para EuroSCORE II; $7,6 \pm 6,3$ para STS e $7,5 \pm 7,3$ para o escore German AV. Os coeficientes de correlação entre escore German AV e EuroSCORE logístico, STS e EuroSCORE II foram $r = 0,62$ ($P < 0,001$), $r = 0,69$ ($P < 0,001$) e $r = 0,55$ ($P < 0,001$), respectivamente. As AUCs para mortalidade em 30 dias obtidas nos scores foram 0,68 (IC95% 0,59-,78) para EuroSCORE; 0,68 (IC95% 0,59-0,77) para escore German AV; 0,65 (IC95% 0,55-,75) para EuroSCORE II; e 0,63 (IC95% 0,53-0,74) para STS. As AUCs para a mortalidade em um ano foram: EuroSCORE logístico 0,74 (IC95% 0,69-0,80); EuroSCORE II 0,69 (IC95% 0,62-0,75); STS score 0,69 (IC95% 0,64-0,75) e escore German AV 0,68 (IC95% 0,62-0,74). Comparação de curvas ROC não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os scores, tanto para mortalidade em 30 dias quanto em um ano e todos os quatro scores apresentaram calibração aceitável.

No estudo de VPM, as hemorragias graves e as complicações vasculares maiores e menores ocorreram em 6,9, 10,4 e 16,5% dos pacientes, respectivamente. Mortalidade em trinta dias foi 6,3% e VPM associou-se independentemente com mortalidade em 30 dias no modelo de regressão de Cox ajustado para idade, sexo (HR 1,49; IC95% 1,14-1,95;

P=0,004). O desfecho composto secundário associou-se apenas com o tercil inferior de VPM. Análise da curva ROC mostrou que VPM tem capacidade moderada de prever mortalidade em 30 dias com estatística-C de 0,67 (IC95%: 0,59-0,75). As curvas de Kaplan-Meier para mortalidade em 30 dias mostraram que VPM categorizado em tercís identificou categorias de risco independentes para tercil superior de VPM, estando associado a maior taxa de mortalidade, e para o tercil inferior, associado a menor taxa de mortalidade (P = 0,001).

Conclusões

O escore German AV apresenta boa discriminação para a predição de mortalidade em 30 dias, em comparação com escores de risco cirúrgico. Para a mortalidade em um ano, o EuroSCORE logístico fornece a melhor estimativa de risco. O escore German AV, tanto quanto os scores tradicionais não possuem boa calibração. A inclusão de novos fatores de risco nos modelos de risco atuais é necessária para refinar a estimativa do risco e, conseqüentemente, a seleção dos pacientes para procedimentos TAVI.

O VPM é preditor independente de mortalidade em 30 dias em pacientes submetidos à TAVI. Além disso, valores baixos de VPM estão associados com sangramento maior e complicações vasculares menores ou maiores. Considerando que VPM já está disponível rotineiramente na maioria das instituições em todo o mundo, deve ser considerada sua incorporação na prática clínica para a avaliação de risco em candidatos à TAVI.

ABSTRACT

Background

Most currently used scores to predict procedural risks were based on patients submitted to different types of open heart surgery, lacking precision for percutaneous aortic valve replacement. However, the German Aortic Valve Score (German AV score) is a risk model based exclusively on aortic valve replacement (percutaneous and open heart). In addition, mean platelet volume (MPV), a biomarker of platelet reactivity, has been associated with vascular and bleeding complications in patients submitted to transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

Therefore, the aim this thesis was compare general surgical risk score models (STS and EUROSCORE) to the German AV score and verify the association between MPV and clinical outcomes in patients submitted to TAVI as well as determine its ability to predict 30-day mortality.

Methods

This thesis comprises a single center cohort study that generated two studies. For the risk score study, 502 consecutive patients who underwent TAVI at the University Hospital of Bonn, Germany were included. In the MPV study, 620 consecutive TAVI patients were included. Clinical and laboratory data for all patients were prospectively collected.

Primary endpoints were all-cause mortality at 30 days (for both studies) and one year (for risk scores study). For the MPV study, secondary outcome was a composite endpoint of major bleeding, major or minor vascular complications. Correlation between risk scores was verified and receiver operating characteristic (ROC) curves for each score were calculated. Calibration of all risk models was assessed and survival rates after TAVI were determined

using the Kaplan-Meier survival analysis. For the MPV study, ROC curve analysis was performed to determine C-statistics to assess MPV ability to predict 30-day mortality.

Results

Mortality rates for 30-day and 1-year follow-up were 6.0 and 20.3%, respectively in the risk scores study. Predicted 30-day mortality was 23.9 ± 16.7 for the logistic EuroSCORE, 8.3 ± 7.8 for EuroSCORE II, 7.6 ± 6.3 for STS and 7.5 ± 7.3 for the German AV Score.

Correlation between the German AV Score and logistic EuroSCORE, STS and EuroSCORE II were $r = 0.62$ ($P < 0.001$), $r = 0.69$ ($P < 0.001$) and $r = 0.55$ ($P < 0.001$) respectively. The AUC for 30-day mortality across scores were 0.68 (95%CI 0.59-0.78) for EuroSCORE; 0.68 (95%CI 0.59-0.77) for the German AV Score; 0.65 (95%CI 0.55-0.75) for EuroSCORE II, and 0.63 (95%CI 0.53-0.74) for STS score. For 1-year mortality, AUC were: logistic EuroSCORE 0.74 (95%CI 0.69-0.80); EuroSCORE II 0.69 (95%CI 0.62-0.75); STS score 0.69 (95%CI 0.64-0.75), and German AV Score 0.68 (95%CI 0.62-0.74). Comparison of ROC curves showed no significant difference between all scores for 30-day and 1-year mortality and all four scores showed acceptable calibration.

Major bleeding, major and minor vascular complications occurred in 6.9, 10.4 and 16.5% of patients, respectively. Thirty-day mortality was 6.3% in the MPV study, and MPV was independently associated with 30-day mortality in the Cox regression model adjusted for age, sex and (HR 1.49, CI95% 1.14-1.95; $P=0.004$) The secondary composite outcome was associated only with the lower MPV tertile. ROC curve analysis demonstrated a moderate ability of MPV to predict 30-day mortality with an C-statistic of 0.67 (95%CI: 0.59-0.75).

Kaplan-Meier 30-day mortality curves for MPV categorized in tertiles demonstrated three independent risk categories, with the upper MPV tertile being associated with higher mortality rates and the lower tertile with the lowest ($P=0.001$).

Conclusions

The German AV score demonstrates good discrimination for the prediction of 30-day mortality in comparison to surgical risk scores. For 1-year mortality, the logistic EuroSCORE provides the best risk estimation. The German AV Score, alike the traditional scores, lacks calibration. Inclusion of novel risk factors into the current risk models is needed to refine risk estimation and, consequently, patient selection for TAVI procedures.

Baseline mean platelet volume independently predicts 30-mortality in patients submitted to TAVI. In addition, low MPV values are associated with the composite clinical endpoint of major bleeding, minor or major vascular complications. Conceding that MPV is already routinely available in most institutions worldwide, its incorporation into clinical practice for risk assessment in TAVI candidates should be considered.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Escore de Risco e Volume Plaquetário Médio como Preditores de Desfechos Clínicos Adversos em Pacientes Submetidos à Implante de Válvula Aórtica Transcateter (TAVI)”, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 24 de março de 2016. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigos
3. Conclusões e Considerações Finais.

Ao apresentar essa tese, faço algumas considerações sobre minha trajetória. Essa tese completa o ciclo de formação acadêmica, iniciado com o Mestrado, realizado no Programa Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Professor Jorge Pinto Ribeiro e Professora Sandra Costa Fuchs, concluído em 2012. Dando sequência à formação em Cardiologia Intervencionista e, conjuntamente, à formação acadêmica, iniciei, naquele ano, um *Clinical Fellowship* em Cardiologia Invasiva na Universidade de Toronto, Canadá. O foco de atuação no primeiro ano (2012-2013) foi em exames diagnósticos e pesquisa clínica experimental. Nessa área, sob a supervisão da Profa. Dra. Suzanna Mak, no *Mount Sinai Hospital*, tive a oportunidade de trabalhar em projetos de pesquisa relacionados à fisiologia

cardiovascular (CV) em indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência cardíaca. Nesses estudos, realizei avaliação hemodinâmica invasiva durante atividade física controlada, realizada em laboratório de Hemodinâmica. A atuação durante esse período propiciou a geração de artigos, dos quais sou coautor em duas publicações relevantes, até o momento, apresentadas nessa tese.

No ano seguinte, 2013-2014, o foco do *Clinical Fellowship* foram intervenções coronarianas percutâneas, realizadas no *Toronto General Hospital*, sob supervisão do Prof. Dr. Vladimir Dzavik. Em paralelo, realizei atividades de pesquisa, envolvendo-me sobremaneira no “Total Trial”, exercendo funções no *Quality Assurance Committee* - revisando e validando desfechos angiográficos do ensaio clínico e no *Angiographic Core Lab* - analisando angiografias para adjudicação de desfechos secundários do estudo. Essa atividade propiciou que seja coautor do artigo: “*Myocardial blush and microvascular reperfusion following manual thrombectomy during Percutaneous Coronary Intervention for ST Elevation Myocardial Infarction: Insights from the TOTAL trial*”, atualmente em processo de revisão no *European Heart Journal*. Além desse projeto, fui autor de artigo de revisão para o tratamento de lesões coronarianas de bifurcação, apresentado nessa tese.

Por fim, no período de 2014 a 2015, transfiri-me para Bonn, Alemanha, para realização de *Clinical Fellowship* em intervenções percutâneas estruturais, no Hospital Universitário de Bonn, da *Universitätsklinikum Bonn* e ingressei no Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Prof. Dr. Marco Wainstein, realizando Doutorado sanduiche sob co-orientação do Prof. Dr. Nikos Werner, na Alemanha.

Mesmo havendo facilidade de comunicar-se em inglês para exercer atividades do dia-a-dia, tornou-se imperativa a necessidade de fluência em alemão, tanto para realização de atividades clínicas frente a pacientes e ao corpo clínico do hospital, quanto para a efetivação de projetos de pesquisa, onde a revisão de prontuários eletrônicos era tarefa corriqueira. Após esse período inicial desafiador, obtive aprovação nas provas de fluência no idioma e na prova de revalidação do diploma médico, permitindo que as atividades clínicas e de pesquisa se tornassem profícuas. A documentação de tais atividades realizadas durante o doutorado sanduiche estão apresentadas e incluem três relatos de casos em Cardiologia estrutural, publicados em revistas de impacto na área de Hemodinâmica, bem como editorial publicado na Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva. Finalmente, os dois artigos originais apresentados nessa tese foram desenvolvidos por mim em Bonn, sob supervisão dos Professores Nikos Werner e Georg Nickenig (Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário) e do Dr. Jan-Malte Sinning. O projeto de escores de risco em TAVI foi apresentado como tema livre oral no *81. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung* (Congresso Alemão de Cardiologia), em 2015 e no EuroPCR 2015, bem como publicado sob forma de abstract estendido, na revista da sociedade alemã de cardiologia (*Aktuelle Kardiologie*).

2. 1.INTRODUÇÃO

Estenose aórtica é uma doença cuja história natural evolui inexoravelmente para obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo, resultando em débito cardíaco inadequado, capacidade física diminuída, insuficiência cardíaca e morte por causas cardiovasculares.¹ Em países desenvolvidos, a prevalência de estenose aórtica aproxima-se de 10% em indivíduos octagenários.² Na última década, estenose aórtica tornou-se a cardiopatia valvar mais prevalente nos Estados Unidos e Europa, apresentando-se principalmente como estenose aórtica calcífica degenerativa do idoso; menos frequentemente, como estenose aórtica congênita (incluindo válvula aórtica bicúspide) em indivíduos mais jovens e raramente relacionada à cardiopatia reumática.^{3,4} Dados brasileiros mostram que a cardiopatia valvar de etiologia reumática permanece sendo a principal indicação para troca valvar em geral.⁵ Entretanto, o progressivo envelhecimento da população brasileira contribui diretamente para o aumento na incidência de estenose aórtica degenerativa.^{6,7}

O aumento da expectativa de sobrevida da população acarretou a transição no perfil dos pacientes com estenose aórtica, que atualmente apresentam maior prevalência de comorbidades. A realidade brasileira possui questões delicadas em relação ao tratamento dessa patologia, visto que novos paradigmas de tratamento, desde o advento do implante valvar aórtico transcater (TAVI), não estão amplamente disponíveis para pacientes com alto e proibitivo risco cirúrgico.^{8,9}

Uma dessas questões diz respeito ao custo de incorporar uma nova tecnologia, indicada para pacientes que de outra forma não seriam candidatos ao tratamento cirúrgico,

ampliando o número de indivíduos idosos com indicação de troca valvar aórtica.⁹ Nos Estados Unidos, em 2010, um total de 65 mil procedimentos de troca aórtica foram realizados, 70% desses em pacientes com 65 anos ou mais.¹⁰

Em função da alta prevalência de comorbidades na população de pacientes idosos com estenose aórtica, identificar quais realmente beneficiariam-se de TAVI é uma questão pertinente. Nesse cenário, a utilização de modelos de predição de risco para estimar complicações e mortalidade decorrentes de procedimentos intervencionistas é essencial. Em cirurgia cardíaca, alguns escores estabeleceram-se como ferramentas tradicionais na avaliação de risco dos pacientes. Destacam-se o *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE) e o escore *Society of Thoracic Surgeons* (STS), ambos utilizados mundialmente.¹¹⁻¹³ Considerando TAVI como uma alternativa percutânea a um procedimento cirúrgico, é natural que escores cirúrgicos de avaliação de risco para troca aórtica fossem incorporados à rotina clínica em intervenções percutâneas. Entretanto, a relativa imprecisão dos escores cirúrgicos quando aplicados a pacientes candidatos à TAVI é previsível tendo em vista a população de origem diversa dos mesmos, refletindo a necessidade de refinamento na predição de risco para procedimentos percutâneos.

Paralelamente, há a possibilidade de utilizarem-se biomarcadores para identificar pacientes submetidos à TAVI com maior risco de complicações.¹⁴ Volume plaquetário médio (VPM) é um biomarcador de reatividade plaquetária, associado à diversas patologias, principalmente doença arterial coronariana (DAC).¹⁵ Ademais, a relação entre VPM e processos trombóticos e hemostáticos torna-o relevante no cenário de TAVI e suas complicações hemorrágicas e vasculares.¹⁶ Entretanto, poucos estudos avaliariam a

associação de VPM e desfechos adversos em pacientes submetidos à TAVI, e esses apresentam resultados conflitantes.^{17,18}

A busca de alternativas para estimar risco, tanto de complicações quanto de mortalidade, em pacientes com estenose aórtica grave candidatos à implante valvar aórtico transcater caracteriza o propósito dessa tese.

3.REVISÃO DA LITERATURA

A revisão a seguir inclui os temas relacionados aos dois artigos apresentados no corpo dessa tese.

3.1 Estenose aórtica

Os indivíduos com 60 anos ou mais atualmente representam 12% da população mundial e deverão chegar a 22% até 2050.¹⁹ O rápido envelhecimento populacional decorre do aumento na expectativa de vida e redução na taxa de natalidade.²⁰ O Brasil acompanha a tendência observada nos países desenvolvidos, ainda que a expectativa de vida da população brasileira seja de 74 anos.⁶ A sobrevivência e o envelhecimento progressivo da população brasileira acarretam aumento na frequência do diagnóstico de valvulopatias degenerativas e comorbidades relacionadas à idade, incluindo estenose aórtica.⁷ Não obstante, a etiologia reumática permanece sendo a principal causa de cardiopatia valvar no Brasil.^{5,21} Nos Estados Unidos, a transição para a etiologia degenerativa como responsável pela maioria dos casos de estenose aórtica deu-se na década de 1980.²²

A valvopatia aórtica tem tipicamente apresentação bimodal, destacando-se as etiologias reumática e congênita bicúspide em indivíduos jovens, enquanto nos idosos prevalece a doença aórtica senil calcificada, ou degenerativa, que está associada aos fatores de risco tradicionais para aterosclerose - dislipidemia, tabagismo, dislipidemia e hipertensão arterial.^{1,23,24}

O aumento progressivo da prevalência de estenose aórtica com a idade foi caracterizado em estudo de base populacional realizado na Noruega, que incluiu 164 indivíduos com o diagnóstico de estenose aórtica detectado em 14 anos de acompanhamento, entre 3.273 participantes avaliados na linha de base.² A prevalência de estenose aórtica variou de 0,2%, em indivíduos com 50 a 59 anos, 1,3%, com 60 a 69 anos, 3,9%, com 70 a 79 anos, a 9,8%, entre aqueles com 80 a 89 anos. Comparada à população geral, a mortalidade não aumentou significativamente nos pacientes com estenose aórtica assintomática (Hazard ratio: HR: 1,28, intervalo de confiança de 95% (IC95%): 0,94-1,76). De forma semelhante, pacientes que foram submetidos à troca valvar aórtica apresentaram mortalidade equivalente a dos indivíduos sem estenose aórtica (HR: 0,93 IC95%: 0,42-2,08).

Estudos observacionais realizados em pacientes com estenose aórtica, acompanhados nas décadas de 1970 e 1980 e que foram submetidos à cateterismos cardíacos seriados, embasaram o conceito clássico e válido até hoje, de que pacientes com estenose aórtica grave assintomáticos podem ser acompanhados clinicamente e de que pacientes sintomáticos apresentam sobrevida significativamente reduzida se não forem submetidos à troca valvar.²⁵⁻²⁸

A esse paradigma foi posteriormente acrescido o conceito de que pacientes com estenose aórtica grave assintomáticos apresentam taxa de sobrevida livre de eventos baixa, variando de 56 a 63% em dois anos de acompanhamento, e de 25 a 33% em quatro a cinco anos de seguimento, devendo-se monitorá-los com intervalos curtos de seguimento, realizando-se busca ativa de sintomas.^{29,30}

O curso clínico da estenose aórtica muito grave foi reavaliado na população de pacientes arrolados em estudo de coorte contemporânea, na Universidade de Viena.³¹ Indivíduos assintomáticos com estenose aórtica muito grave, com velocidade de pico do jato aórtico $\geq 5,5$ m/s apresentaram sobrevida livre de eventos de 44%, 25%, 11% e 4% em seguimentos de um, dois, tres e quatro anos, respectivamente.

Coortes de indivíduos submetidos à realização de ecocardiografias seriadas, em intervalos curtos de seguimento, nas décadas de 1980 e 1990, quando o ecocardiograma com doppler foi incorporado à prática cardiológica, corroboraram os achados de progressão da estenose aórtica observada em estudos invasivos realizados nas décadas anteriores.^{29,32-35}

Em estudo de coorte com 123 pacientes com estenose aórtica realizado em Seattle, nos Estados Unidos, e acompanhados por 2,5 anos, houve incremento no gradiente médio de 7 ± 7 mmHg por ano. A área valvar diminuiu, em média, $0,12 \pm 0,19$ cm² por ano. Velocidade de pico do jato aórtico aumentou em média $0,32 \pm 0,34$ m/seg por ano. Análise de preditores independentes de morte ou realização de troca aórtica identificaram velocidade de pico do jato aórtico na linha de base, taxa de incremento do jato aórtico e status funcional.³⁵ Idade, gênero e etiologia da estenose aórtica não se mostraram preditores de desfechos primordiais. O estudo também evidenciou que pacientes com doença leve, com velocidade de pico do jato aórtico $< 3,0$ m/seg, dificilmente apresentariam sintomas nos cinco anos subsequentes.

Analisando-se o corpo de evidências obtidas em estudos observacionais, tanto nas coortes hemodinâmicas invasivas quanto nas coortes ecocardiográficas, verifica-se que a

progressão da estenose aórtica apresenta uma distribuição gaussiana de normalidade, principalmente ao considerarem-se as médias de incremento anual da velocidade de pico do jato aórtico. Nos pacientes com estenose aórtica grave sintomática, não submetidos à troca valvar, a sobrevida média é de 45 ± 13 meses após ocorrência de angina; 27 ± 15 e 11 ± 10 meses após ocorrência de síncope e insuficiência cardíaca esquerda, respectivamente, evidenciando o desfecho inexorável dessa patologia.³⁶

As definições de gravidade e progressão da doença, baseadas em dados clínicos e hemodinâmicos, bem como prognóstico e manejo da estenose aórtica, encontram-se resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Estágios de estenose aórtica

Estágio	Descrição	Definição	Desfechos	Manejo
A	Sob risco	Esclerose valvar aórtica ou válvula bicúspide $V_{max} < 2\text{m/seg}$	Aumento de 50% no risco de IAM e morte CV em 5 anos	Avaliação de fatores de risco CV e prevenção primária
B	Progressiva	Calcificação leve a moderada ou alterações reumáticas com movimentação reduzida dos folhetos; V_{max} de 2 a 3,9 m/s ou M_{grad} de 20 a 39 mmHg	Progressão hemodinâmica na maioria dos pacientes	Avaliação de fatores de risco CV e prevenção primária; monitorização clínica + ecocardiográfica; orientações sobre progressão e evolução da doença
C1	Estenose aórtica grave assintomática com função do VE normal	Calcificação grave ou alterações reumáticas com movimentação reduzida dos folhetos; $V_{max} \geq 4\text{ m/s}$ ou $M_{grad} \geq 40\text{ mmHg}$ com FE $\geq 50\%$	Sintomas em 50 a 80% dos pacientes em 3 anos; baixo risco de morte súbita; início dos sintomas em $> 50\%$ dos pacientes com estenose aórtica	Monitorização clínica frequente + ecocardiográfica anual (considerar ergometria ou BNP); considerar troca aórtica se estenose muito grave assintomática e baixo risco cirúrgico

muito grave ($V_{max} > 5$ m/s) em 2 anos				
C2	Estenose aórtica grave assintomática e FE < 50%	Morfologia estágio C1 e: $V_{max} \geq 4$ m/s ou $M_{grad} \geq 40$ mmHg com FE < 50%	Sem outras causas para disfunção ventricular esquerda, é provável que a FE normalize após a troca valvar aórtica	Troca valvar aórtica é indicada para preservar a função ventricular esquerda
D1	Estenose aórtica grave sintomática, com $M_{grad} \geq 40$ mmHg	Morfologia estágio C1 e: $V_{max} \geq 4$ m/s ou $M_{grad} \geq 40$ mmHg	Mortalidade sem troca valvar aórtica de de 50% em 1 ano e 70 a 80% em 2 anos	Troca valvar aórtica é a única terapia eficaz
D2	Estenose aórtica grave sintomática, com baixo	Morfologia estágio C1 e: $AVA \leq 1$ cm ² com $V_{max} < 4$ m/s e FE < 50%; $V_{max} \geq 4$ m/s com $AVA \leq 1$ cm ² com qualquer taxa de fluxo em	Mortalidade em 2 anos é de cerca de 80% com tratamento clínico, em comparação com 40% com troca aórtica;	Considerar troca aórtica se houver estenose aórtica grave; a FE é passível de melhora mesmo em pacientes sem reserva contrátil

	gradiente transvalvar e FE < 50%	ecocardiograma com baixa dose de dobutamina	mortalidade operatória é maior e sobrevida menor em pacientes sem reserva contrátil do VE	
D3	Estenose aórtica grave sintomática, de baixo fluxo e baixo gradiente, com FE normal	Morfologia estágio C1 e: AVA ≤ 1 cm ² e V _{max} < 4 m/s, com FE ≥ 50%; AVA indexada ≤ 0.6 cm ² /m ² e índice de volume sistólico <35 ml/m ² quando o paciente é normotenso	Mortalidade sem troca valvar aórtica de 50 a 70% em 2 anos	Considerar troca aórtica em pacientes sintomáticos se a avaliação indica a presença de estenose aórtica grave e não há outra causa para os sintomas

Adaptado da referencia 1

V_{max}: velocidade máxima do jato aórtico; IAM: infarto agudo do miocárdio; m/s: metros por segundo; mmHg: milímetros de mercúrio; VE: ventrículo esquerdo M_{grad}: gradiente médio transvalvar; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BNP: *brain natriuretic peptide* [peptídeo natriurético cerebral (atrial)]; AVA: área valvar aórtica; cm²: centímetro quadrado; ml/m²: mililitro por metro quadrado

3.2 Tratamento da estenose aórtica e implante valvar aórtico transcater

Troca valvar cirúrgica e TAVI são os únicos tratamentos eficazes em casos de estenose aórtica grave. As indicações de troca valvar aórtica nesse cenário envolvem pacientes sintomáticos, pacientes assintomáticos com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) <50% e pacientes que serão submetidos à outra cirurgia cardíaca. Outras indicações para troca valvar aórtica são: pacientes assintomáticos com estenose valvar muito grave e baixo risco cirúrgico; pacientes assintomáticos com baixa capacidade funcional ou queda da pressão arterial durante o exercício; pacientes com estenose aórtica grave *low-flow/low-gradient* com FE reduzida, demonstrando um aumento na velocidade de pico do jato aórtico $\geq 4,0$ (ou gradiente médio ≥ 40 mmHg) e área valvar ≤ 1.0 cm² durante ecografia de estresse com dobutamina; estenose aórtica grave em pacientes sintomáticos normotensos com *low-flow/low-gradient* e FE $\geq 50\%$, desde que informações clínicas, anatômicas e hemodinâmicas indiquem que a obstrução valvar seja a causa dos sintomas. Adicionalmente, indica-se troca aórtica para pacientes com estenose valvar moderada que serão submetidos à outra cirurgia cardíaca, levando-se em consideração a taxa de progressão dessa patologia.³⁷

A intervenção em pacientes com estenose aórtica visa aliviar sintomas, aumentar a capacidade de exercício e a qualidade de vida, além de prolongar a sobrevida.

Troca ou TAVI devem ser considerados, independentemente da idade do paciente,

se a expectativa de vida for maior do que um ano e a probabilidade de sobrevida for maior do que 25% dois anos após o procedimento.¹

A decisão sobre realizar troca valvar aórtica em pacientes com estenose aórtica grave assintomáticos deve considerar os riscos de tratamento cirúrgico comparativamente a história natural da doença não tratada. A mortalidade cirúrgica de troca valvar aórtica deve ser menor do que 2 a 3%. Caso contrário, o risco cirúrgico excede o benefício de prevenir morte súbita em paciente assintomático, que é menor do que 1% ao ano.²⁷ Além disso, o procedimento cirúrgico de troca valvar não elimina o risco de morte súbita. Análise retrospectiva de 599 pacientes submetidos à troca valvar aórtica, na Suíça, caracterizou mortalidade anual tardia de 3,6%, sendo morte súbita responsável por 24% dessas mortes.³⁸ Em relação à troca aórtica percutânea, registro internacional com 3.726 pacientes e seguimento médio de 22 meses, apresentou 155 mortes devido à insuficiência cardíaca avançada (15,2% do total de óbitos, 46,1% das mortes por causas cardíacas) e 57 óbitos por morte súbita (5,6% de mortes, 16,9% das mortes cardíacas).³⁹ No Brasil, registro de TAVI apoiado pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI) arrolou 418 pacientes de alto risco em 18 centros, entre janeiro de 2008 e janeiro de 2013. A prótese CoreValve, a primeira aprovada pela ANVISA, contribuiu com 86% dos casos, sendo a válvula Sapien XT utilizada nos demais. Mortalidade total em 30 dias e em um ano foram de 9,1 e 21,5%, respectivamente.⁴⁰

A inserção de uma prótese valvular cardíaca também está associada à morbidade significativa, tanto agudamente quanto a longo prazo.⁴¹ Entre as complicações de próteses valvares cardíacas, tanto percutâneas quanto cirúrgicas, estão a disfunção da prótese, *leak* paravalvar, formação de trombos, embolia arterial, endocardite e complicações associadas à anticoagulação e regime antiplaquetário.⁴²

A incidência de complicações em dois ensaios clínicos que compararam TAVI versus cirurgia em pacientes de alto risco não foi infrequente, sendo maior nos pacientes submetidos à terapia percutânea.^{8,43} As principais complicações incluíram acidente vascular cerebral (AVC), 4,9 a 5,5% com TAVI e 2,4 a 6,2% com cirurgia; regurgitação paravalvar moderada a grave, 10,0 a 12,2% com TAVI e 0,9 a 1,3% com cirurgia, e necessidade de implante de marca-passo definitivo, 3,8 a 19,8% com TAVI e 3,6 a 7,1% com cirurgia. Em registro brasileiro multicêntrico de TAVI, que incluiu 418 pacientes, a taxa de implante de marca-passo definitivo foi 25,2%.⁴⁴ Em outro estudo que utilizou dados do mesmo registro, 182 pacientes submetidos à TAVI transfemoral apresentaram uma taxa de eventos adversos combinados (mortalidade por qualquer causa, sangramento ameaçador à vida e / ou complicação vascular maior) em 30 dias e em um ano de 17,6 e 30,9%, respectivamente.⁴⁵ Nos 220 pacientes em que foi utilizado o acesso vascular cirúrgico, a taxa de eventos foi de 16,3 e 28,8%, respectivamente. A comparação entre os dois tipos de acesso vascular não apresentou diferença significativa ($P = 0,8$ para ambas comparações).

Nesse cenário, TAVI surgiu inicialmente como uma alternativa terapêutica para tratar pacientes com estenose aórtica grave e risco cirúrgico inaceitavelmente elevado, seja decorrente de comorbidades clínicas, características anatômicas, como aorta em porcelana, radiação significativa prévia no mediastino, ou devido à fragilidade do paciente. TAVI foi realizado pela primeira vez em 2002, disseminando-se mundialmente com o emprego de duas próteses: Edwards-SAPIEN (expansível por balão) e Medtronic CoreValve (auto-expansível), embasadas inicialmente em resultados promissores de estudos observacionais e experimentais não-randomizados.⁴⁶⁻⁵⁰

Oito anos após o primeiro relato de caso de um paciente tratado com TAVI, foi publicado ensaio clínico randomizado com 358 pacientes com estenose aórtica grave considerados inoperáveis, comparando-se o implante percutâneo de uma prótese balão expansível versus tratamento clínico. Esse ensaio clínico apresentou 30,7% de mortalidade por qualquer causa no grupo submetido à TAVI versus 50,7% no braço de tratamento clínico (HR: 0,55; IC95%: 0,40-0,74) após seguimento de um ano e a despeito de 84% pacientes terem sido submetidos à valvuloplastia aórtica por balão e 12%% à troca valvar aórtica, percutânea ou cirúrgica, no grupo tratamento clínico.⁹ Esse estudo definiu TAVI como o tratamento de escolha para pacientes com estenose aórtica grave sintomáticos, não candidatos à troca cirúrgica, sendo a prótese transcater expansível por balão da Edwards aprovada para uso clínico nos Estados Unidos pelo *Food and Drug*

Administration (FDA), no final de 2011, e a indicação de TAVI nessa população de pacientes foi incorporada às diretrizes americana e europeia de cardiologia.^{37,51}

Posteriormente, dois outros ensaios clínicos randomizados comparando TAVI e troca valvar cirúrgica convencional em pacientes com alto risco cirúrgico, mas com condições de submeterem-se à cirurgia, estabeleceram o implante percutâneo da válvula aórtica como opção terapêutica, no mínimo, equivalente. No primeiro ensaio clínico, conhecido como a coorte A do estudo randomizado PARTNER, 699 pacientes de alto risco, com estenose aórtica grave, foram randomizados em 25 centros para serem submetidos à TAVI utilizando uma prótese de balão expansível, com abordagem transfemoral ou transapical, ou troca cirúrgica convencional da válvula aórtica.⁸ O desfecho primário foi morte por qualquer causa em um ano. Mortalidade por qualquer causa no seguimento de 30 dias foi 3,4% no grupo transcater e 6,5% no braço da cirurgia ($P = 0,07$). No seguimento de um ano, a mortalidade total foi de 24,2 e 26,8%, respectivamente, não havendo diferença entre os grupos de tratamento ($P = 0,44$).

Mais recentemente, ensaio clínico arrolou 795 pacientes com estenose aórtica grave e alto risco cirúrgico, provenientes de 45 centros nos Estados Unidos, sendo randomizados para implante transcater de uma prótese auto-expansível versus cirurgia de troca valvar aórtica convencional.⁴³ O desfecho primário foi taxa de mortalidade por qualquer causa em um ano, avaliada através de teste tanto de não inferioridade quanto de superioridade. Seguimento de um ano evidenciou taxa de

mortalidade menor no grupo TAVI do que no grupo cirúrgico, 14,2% versus 19,1%, com uma redução absoluta de risco de 4.9% ($P < 0,001$ para não inferioridade; $P = 0,04$ para superioridade). Os resultados foram semelhantes na análise por intenção de tratar, com taxa de eventos de 13,9% no grupo TAVI, em comparação com 18,7% no grupo cirúrgico (redução do risco absoluto, 4,8 pontos percentuais; $P < 0,001$ para não inferioridade; $P = 0,04$ para superioridade). No seguimento de dois anos, os resultados foram semelhantes em favor do tratamento percutâneo, com mortalidade total de 22,2% nos pacientes submetidos à TAVI e 28,6% nos do braço cirúrgico ($P < 0,05$).⁵²

Atualmente, TAVI é frequentemente utilizada para o tratamento de biopróteses cirúrgicas degeneradas (*valve-in-valve*), nos cenários clínicos de estenose de prótese, insuficiência ou a combinação dos dois, como evidenciado em registro multicêntrico com 459 pacientes, no qual verificou-se sobrevida em um ano de 83,2%, (IC95% 80,8-84,7).⁵³

A despeito das indicações de diretrizes internacionais para troca cirúrgica convencional em pacientes com risco cirúrgico intermediário e baixo, diversos centros europeus vem realizando implantes transcater nessa população. Estudos observacionais sugerem taxa de sobrevida pós-TAVI comparável àquela de intervenção cirúrgica nesses pacientes. Estudo baseado em registro, multicêntrico, com 1.327 pacientes submetidos à TAVI, sendo 38% com risco intermediário - escore STS: 4 a 8 e 45% com baixo risco cirúrgico, STS: escore < 4 , mostrou

mortalidade significativamente menor em pacientes com risco intermediário do que em pacientes com alto risco.⁵⁴ Análise multivariada possibilitou caracterizar que pacientes com risco cirúrgico intermediário e elevado apresentaram mortalidade em um ano significativamente maior do que pacientes com baixo risco [HR: 1,6 (IC95%: 1,0-2,6) e HR: 2,7 (IC95%: 1,7-4,5)], respectivamente. As taxas de sobrevida nos grupos com risco baixo e intermediário foram comparáveis às aquelas observadas em coortes cirúrgicas de pacientes com risco semelhante.

Recentemente, ensaio clínico realizado em 3 centros nórdicos europeus incluiu 280 pacientes sem DAC, com idade maior ou igual a 70 anos e baixo risco cirúrgico. Os pacientes foram randomizados de maneira igualitária para troca valvar aórtica cirúrgica ou percutânea. O desfecho primário, composto por morte por qualquer causa, AVC ou IAM em um ano, não foi diferente nos dois grupos: 13,1% nos pacientes submetidos à TAVI versus 16,3% no braço cirúrgico (P = 0,43).⁵⁵

Os constantes avanços tecnológicos nas próteses percutâneas permitiram reduzir as taxas de complicações vasculares e valvares do procedimento, possivelmente aumentando as indicações de tratamento percutâneo através de TAVI nos próximos anos a pacientes hoje em dia considerados muito debilitados para serem submetidos a esse procedimento. Além disso, aguardam-se os resultados de ensaios clínicos randomizados em andamento, que deverão contribuir com os achados do estudo NOTION para determinar o real benefício real de TAVI em pacientes com risco intermediário e baixo.^{55,56}

3.3 Escores de risco

A estimativa do risco para realização de um procedimento intervencionista ou cirúrgico e a decisão sobre o tipo de intervenção mais adequada para determinado paciente requer abordagem multifatorial, incluindo avaliação de DAC, outras lesões valvares e comorbidades não-cardiológicas, além de *frailty* - avaliação de fragilidade quanto à condição clínica do paciente.⁵⁷

Resultados de exames invasivos e não-invasivos de avaliação anatômica também devem ser levados em consideração para determinar o tipo de válvula mais adequado. Estas avaliações devem ser idealmente realizadas por um grupo multidisciplinar, incluindo cardiologistas clínicos especialistas em válvulas, especialistas em imagem, cardiologistas intervencionistas, cirurgiões cardíacos e anestesistas. Esse conceito multidisciplinar é denominado *heart team* e deve ser utilizado para análise individualizada de risco-benefício das opções terapêuticas disponíveis para determinado paciente.^{37,58}

Essa recomendação das diretrizes norte-americana e europeia de cardiologia para o emprego do *heart team* em pacientes com estenose aórtica mostrou-se apropriada em estudo retrospectivo no qual 124 pacientes foram submetidos à troca aórtica cirúrgica ou percutânea.⁵⁹ Nesse estudo, apesar de os pacientes submetidos à TAVI apresentarem risco significativamente mais elevado de mortalidade, estimado pelos escores tradicionais, não houve diferença em relação

aos desfechos primordiais em pacientes submetidos à troca percutânea versus cirúrgica.

Nesse cenário, as ferramentas mais utilizadas para prever risco de mortalidade e complicações relacionadas à troca valvar aórtica são escores de risco: EuroSCORE I (aditivo e logístico), EuroSCORE II, escore STS, escore Ambler e escore German Aortic Valve (German AV) - tanto para desfechos de curto quanto de longo prazo em pacientes submetidos à TAVI (ver tabela 2, 3 e 4).⁶⁰⁻⁶³ Além desses, inúmeros outros modelos de avaliação de risco foram propostos nas últimas décadas para estimar o risco de complicações em cirurgias cardíacas.⁶⁴

O escore STS foi desenvolvido por Edwards e colegas, sendo originalmente publicado em 1994, a partir de uma coorte de quase 90 mil pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) isolada entre 1980 e 1990, nos Estados Unidos.⁶⁵ O modelo de risco do escore STS utilizado atualmente, foi desenvolvido e validado com base em dados de 774.881 pacientes operados entre 2002 a 2006 e incluiu os procedimentos de CRM, troca valvar ou ambos.^{12,13} O registro do qual o escore STS origina-se inclui dados de quase 90% das instituições que realizam cirurgia cardíaca nos Estados Unidos. Os escores fornecem estimativas de risco de mortalidade, bem como várias complicações não fatais, como AVC, insuficiência renal e ventilação mecânica prolongada.

O primeiro modelo do EuroSCORE foi desenvolvido a partir de dados de 13.302 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca sob circulação extra-corpórea, em 1995, provenientes de 128 centros de oito países europeus, com objetivo de estratificar o risco de mortalidade intra-hospitalar.⁶⁶ Esse modelo foi aprimorado em 2011, criando-se um novo escore, o EuroSCORE II, desenvolvido com base em dados de 22.381 pacientes, provenientes de 43 países, que foram operados entre maio e julho de 2010.¹¹ A mortalidade global foi de 3,9%, menor do que prevista por modelos de risco antigos (predição pelo EuroSCORE I - modelo aditivo de 5,8% e 7,6% pelo EuroSCORE logístico).⁶⁷

O escore de Ambler é baseado em uma coorte de aproximadamente 33 mil pacientes, originários do Reino Unido e Irlanda, submetidos à troca valvar cirúrgica, aórtica ou mitral.⁶³ Pacientes submetidos concomitantemente à CRM ou intervenção da válvula tricúspide também foram incluídos.

Os escores supracitados foram desenvolvidos a partir de coortes de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca aberta, incluindo revascularização miocárdica, trocas valvares ou combinações de ambas. A origem cirúrgica desses modelos de predição de risco reflete-se na falta de precisão para predição de complicações em TAVI. O escore German AV, por outro lado, baseia-se em registro alemão de pacientes submetidos exclusivamente à troca valvar aórtica, cirúrgica e percutânea, sendo desenvolvido para estimar o risco de mortalidade especificamente nessa população.⁶² Na Alemanha, documentação e avaliação comparativa da qualidade

de cuidados cardíacos cuidado é obrigatória para três procedimentos cardiológicos em pacientes com 18 anos ou mais: CRM isolada, troca aórtica isolada, incluindo TAVI, e CRM combinada com troca valvar aórtica. Isto permite a aquisição completa de dados em toda a população de pacientes alemães que tenham sido submetidos à troca valvar aórtica, seja cirúrgica ou percutânea. O registro de dados obrigatórios inclui parâmetros pré-, intra- e pós-operatórios. No estudo original, informações completas sobre os pré-requisitos para aquisição de dados e definições de parâmetros obrigatórios foram fornecidos à todas instituições participantes. A análise foi feita utilizando base de dados iniciada em 2008, sendo a coleta e a entrada de dados realizadas nos hospitais e transferidas para o banco de dados nacional, *Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung-Institut*, de aferição de qualidade. A integralidade dos casos foi testada sistematicamente em cada hospital, comparando-se a documentação enviada com os dados utilizados para reembolso. Conjuntos de dados individuais incompletos foram identificados pela falta de informações em qualquer um dos campos obrigatórios e excluídos da análise. Validade dos dados foi assegurado por meio de múltiplas verificações de plausibilidade. O banco de dados foi submetido à verificações de valores fora dos limites aceitáveis e à algoritmos para identificar erros de consistencia. No momento da submissão dos dados, hospitais foram informados sobre dados faltantes ou inconsistentes. Os hospitais foram autorizados a reenviar seus dados dentro do período de coleta. Em 2008, registros de 11.794 pacientes foram enviados para o banco de dados nacional, provenientes de 81 instituições, entre as quais 79 haviam realizado troca valvar aórtica cirúrgica e 25 TAVI.⁶² Dessa forma, o escore German

AV pode se constituir em uma ferramenta importante para estimar de forma mais precisa o risco do procedimento nos candidatos à TAVI.

Com a incorporação de TAVI como opção terapêutica para o tratamento de estenose aórtica e a necessidade de estimar o risco cirúrgico dos pacientes para determinar o tipo de intervenção, o EuroSCORE e o STS estabeleceram-se como os modelos preponderantes na prática clínica, por basearem-se em grandes bases de dados contemporâneas, possibilitando o controle para múltiplas variáveis clínicas consideradas potenciais fatores de confusão e sua utilização. As diretrizes americana e europeia de cardiologia orientam o emprego dos mesmos para estimar o risco operatório de pacientes em ambientes semelhantes aos representados nos estudos de validação.^{37,51} Ademais, a utilização de ambos escores nos dois ensaios clínicos que quantificaram o benefício de TAVI em pacientes de alto risco cirúrgico e a disponibilidade online de utilizar as calculadoras de ambos facilitou a adoção de ambos por cardiologistas, mundialmente.^{8,9,43,67,68}

O valor prognóstico dos modelos de risco depende da população à qual são aplicados os escores. Vários estudos demonstraram que a primeira versão do EuroSCORE superestimava mortalidade para várias populações submetidas à cirurgia cardíaca, incluindo pacientes submetidos à cirurgia de válvula mitral e principalmente em pacientes submetidos à substituição da válvula aórtica de alto risco.⁶⁹⁻⁷⁶

Em pacientes submetidos à troca aórtica cirúrgica, o escore STS pode fornecer estimativa mais precisa do risco perioperatório do que a primeira versão do EuroSCORE.^{73,75} Por outro lado, o escore STS pode subestimar ou superestimar a mortalidade pós-operatória precoce.^{75,77}

O EuroSCORE original e o escore STS também associam-se com risco de mortalidade tardia, embora a força dessa associação difira entre as coortes. Outros fatores clínicos, como insuficiência renal, apresentam maior valor preditivo em algumas populações.^{75,77}

Em relação ao EuroSCORE II, esse modelo apresentou desempenho preditivo semelhante ao escore STS, em estudo de pacientes submetidos à cirurgia valvar mitral e teve poder discriminatório similar ao escore STS em um estudo de pacientes submetidos à cirurgia valvar aórtica isolada.^{78,79} Por outro lado, estudo de Kaier e colegas, com 124 pacientes submetidos à TAVI ou troca cirúrgica, evidenciou maior capacidade preditora do EuroSCORE original em relação ao EuroSCORE II e STS.⁵⁹ No mesmo estudo, apenas o EuroSCORE I mostrou-se preditor independente de mortalidade em seguimento de dois anos.

Nos últimos anos, diversos estudos compararam os modelos de predição de risco utilizados para troca aórtica cirúrgica em pacientes submetidos exclusivamente à TAVI. Em estudo observacional, incluindo 250 pacientes submetidos à TAVI transfemoral e transapical, EuroSCORE II e o escore STS demonstraram melhor

calibração em relação ao EuroSCORE I (logístico), mas todos os escores apresentaram capacidade discriminatória moderada para prever mortalidade em 30 dias, com estatística C de 0,66, 0,63 e 0,58, respectivamente, sem diferença significativa entre eles.⁸⁰

Em outro estudo que comparou os mesmos escores, incluindo 206 pacientes submetidos à TAVI transfemoral em Bonn, na Alemanha, também não houve diferença significativa entre eles em relação à capacidade de prever mortalidade em 30 dias e em um ano.⁸¹

Em estudo de coorte multicêntrico, 168 pacientes de alto risco cirúrgico foram submetidos à TAVI com implante de prótese auto-expansível.⁸² Os escores STS e EuroSCORE I (logístico) foram analisados e apresentaram apenas correlação moderada (coeficiente de Pearson $r = 0,58$). O escore STS apresentou melhor capacidade discriminatória do que o EuroSCORE I, com estatística C de 0,69 e 0,49, respectivamente. Entretanto, ambos apresentaram baixa calibração, com diferenças significativas entre mortalidade esperada e observada (teste de Hosmer-Lemeshow $P = 0,005$ para o EuroSCORE e 0,013 para STS).

Em estudo de coorte englobando dois centros de referência em TAVI na Alemanha, totalizando 845 pacientes submetidos à troca aórtica percutânea e com o objetivo de desenvolver um modelo de predição de risco exclusivo para essa população, a capacidade discriminatória dos escores STS, EuroSCORE I (logístico),

EuroSCORE II e German AV score foram comparadas a do novo score, desenvolvido a partir dos dados dessa coorte, o *TAVI risk score* (TARIS).⁸³ A estatística C foi calculada para todos os modelos, não apresentando diferença estatisticamente significativa entre eles (0,65, 0,61, 0,60, 0,62 e 0,57 para o TARIS, EuroSCORE I, EuroSCORE II, STS e score German AV, respectivamente). Entretanto, essa análise incluiu apenas 734 casos (624 para o EuroSCORE II), devido à variáveis ausentes para cálculo dos scores.

Por fim, estudo que utilizou dados do registro brasileiro de TAVI, incluiu 418 pacientes e avaliou a performance de diferentes scores de risco: Euroscore I (logístico), EuroSCORE II, STS, Ambler e Guaragna. Embora a calibração dos scores tenha se mostrado adequada, o poder discriminatório mostrou-se insuficiente para todos, com áreas sob a curva [area under the curve (AUC)] variando entre 0,48 e 0,58.⁸⁴

A falta de poder discriminatório e calibração dos diversos modelos, especialmente para pacientes de alto risco, pode ser explicada por diversos fatores.

Primariamente, deve-se considerar as diferenças entre as características dos pacientes arrolados nas coortes derivativas dos scores e os pacientes avaliados em outros estudos. Outros fatores que justificam o desempenho não ideal de diversos modelos são variáveis não incluídas nos mesmos, mas de relevância clínica, como por exemplo aorta “em porcelana”, devido à excessiva calcificação.

Muitas vezes essas variáveis são difíceis de quantificar objetivamente, como *frailty*, a despeito de critérios objetivos propostos para definir as mesmas.⁸⁵

Em suma, diversos modelos de predição de risco, desenvolvidos originalmente para estimar os riscos de mortalidade e complicações peri-procedimento em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, servem atualmente como ferramentas essenciais para estratificar o risco em pacientes com estenose aórtica grave e indicação de troca valvar, ainda que apresentem poder discriminatório insuficiente para candidatos à TAVI, especialmente em populações não incluídas nas coortes em que os modelos foram criados.⁸⁴ Os escores tradicionalmente mais utilizados hoje em dia não consideram particularidades inerentes e específicas à troca valvar percutânea e que poderiam ser contempladas através de um escore de risco específico ao procedimento. O escore German AV é um avanço nesse sentido, ainda que não tenha sido desenvolvido exclusivamente para pacientes submetidos à TAVI, deriva de uma coorte de pacientes submetidos exclusivamente à troca aórtica, cirúrgica ou percutânea.

Tabela 2: Variáveis de risco, definições e pesos das variáveis usadas no EuroSCORE I - sistema de pontuação aditivo (o logístico usa as mesmas variáveis com pontuações diferentes)

Componentes	Definição de risco	Peso
<i>Fatores relacionado ao paciente</i>		
Idade	Incremento a cada 5 anos, a partir dos 60 anos	1
Gênero	Mulheres	1
Doença pulmonar	Uso crônico de broncodilatadores ou esteróides	1
Arteriopatia extracardíaca	Claudicação, oclusão ou estenose carotídea >50%; cirurgia prévia ou prevista de aorta abdominal, artérias dos membros ou carótidas	2
Disfunção neurológica	Afetando deambulação ou funcionamento do dia-a-dia	2
Creatinina plasmática	Creatinina plasmática > 2,26 mg/dl (200 mmol/L) no pré-operatório	2
Estado crítico pré-operatório	TV ou FV abortada, massagem cardíaca, VM, suporte inotrópico, BIA ou IRA (anúria ou oligúria <10 ml/h) no pré-operatório	3
<i>Fatores cardiológicos</i>		
Angina instável	Angina de repouso requerendo nitratos i.v. até a sala de anestesia	2

Disfunção ventricular esquerda	Disfunção moderada (FE 30-50%)	1
	ou disfunção grave (FE < 30%)	3
Infarto do miocárdio recente	< 90 dias	2
Hipertensão pulmonar	PSAP > 60 mmHg	2
Endocardite ativa	Paciente em tratamento com antibiótico no momento da cirurgia	3
<i>Fatores relacionados ao procedimento</i>		
Emergência	Realizada antes do início do dia útil seguinte	2
Cirurgia cardíaca prévia	Necessidade de abertura do pericárdio	3
Outro procedimento além de CRM isolada	Procedimento cardíaco maior, diferente ou além de CRM	2
Cirurgia na aorta torácica	Em aorta ascendente, arco ou aorta descendente	3
Ruptura do septo pós infarto		4

TV: taquicardia ventricular; FV: fibrilação ventricular; VM: ventilação mecânica; BIA: balão intra-aórtico; IRA: insuficiência renal aguda; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio.

Tabela 3: Variáveis de risco e definições do EuroSCORE II em comparação com o EuroSCORE I

EuroSCORE II	EuroSCORE I
Depuração da creatinina: <ul style="list-style-type: none"> - clearance > 85 ml/min - clearance entre 50 - 85 ml/min - clearance < 50 ml/min - hemodiálise 	Creatinina > 2,2 mg/dl
Diabetes em uso de insulina	(variável ausente)
Angina CCS classe 4 (repouso)	Angina instável
Função ventricular: <ul style="list-style-type: none"> - FE > 50% - FE entre 31 - 50% - FE entre 21 - 30% - FE < 21% 	Função ventricular: <ul style="list-style-type: none"> - FE > 50% - FE entre 30 - 50% - FE < 30%
Hipertensão pulmonar: <ul style="list-style-type: none"> - Moderada (PSAP > 55 mmHg) - Grave (PSAP entre 31 e 55 mmHg) 	Hipertensão pulmonar: <ul style="list-style-type: none"> - PSAP > 60 mmHg
Urgência do procedimento: <ul style="list-style-type: none"> - Eletivo - Urgência - Emergência - Salvamento (salvage) 	Urgência do procedimento: <ul style="list-style-type: none"> - Emergência
Tipo de procedimento *:	Tipo de procedimento:

- | | |
|--------------------------|--|
| - CRM isolado | - Procedimento cardíaco maior, diferente |
| - 1 procedimento não CRM | ou além de CRM |
| - 2 procedimentos | |
| - 3 procedimentos | |

CCS: *Canadian Cardiology Society*; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP:

pressão sistólica da artéria pulmonar; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio

* Procedimentos considerados: cirurgia de revascularização do miocárdio, troca ou reparo valvar, cirurgia na aorta torácica; reparo de defeito estrutural; procedimento de maze; ressecção de tumor cardíaco

Tabela 4: Variáveis de risco e definições do escore German AV

Componentes	Definição de risco	Coefficiente
<i>Fatores relacionado ao paciente</i>		
Idade (anos)	66 - 70	0,461
	71 - 75	0,909
	76 - 80	1,292
	81 - 85	1,782
	> 85	2,351
Gênero	Mulheres	0,357
IMC (kg/m²)	< 22	0,359
	> 35	0,393
Hemodiálise ou IRA no pré-operatório	Diálise crônica ou aguda no pré-operatório ou creatinina > 2,3 mg/dl	1,164
DPOC	Diagnóstico estabelecido, com ou sem medicação crônica	0,318
Doença arterial extra cardíaca	Estenose carotídea ≥ 70% ou presença de doença arterial periférica	0,359
Estado crítico pré-operatório	Choque cardiogênico, descompensação ou reanimação nas últimas 48h ou VM, inotrópicos intravenosos ou BIA no pré-operatório	0,662

<i>Fatores cardiológicos</i>		
Ritmo não-sinusal	Fibrilação atrial ou outra arritmia	0,343
Disfunção ventricular esquerda	Moderada (FE 30-50%)	0,283
	Grave (FE < 30%)	0,570
Insuficiência cardíaca	NYHA classe 4	0,532
Infarto do miocárdio recente	nas últimas 3 semanas	0,825
Hipertensão pulmonar	PSAP > 60 mmHg	0,398
Endocardite ativa		0,545
<i>Fatores relacionados ao procedimento</i>		
Emergência		1,057
Cirurgia cardíaca ou em aorta torácica prévia	pelo menos 1 cirurgia prévia	0,307

IMC: índice de massa corporal; IRA: insuficiência renal aguda; DPOC: doença broncopulmonar crônica; VM: ventilação mecânica; BIA: balão intra-aórtico; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: New York Heart Association; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

3.4 Volume Plaquetário Médio

Volume plaquetário médio (VPM) é um biomarcador de reatividade plaquetária, sendo relevante em condições propensas a sangramento bem como a eventos trombogênicos.^{16,86}

Há variabilidade entre indivíduos e mesmo em um determinado indivíduo, plaquetas são heterogêneas em tamanho e densidade. O VPM é o método mais comumente utilizado para avaliar o tamanho plaquetário, marcador facilmente mensurável da atividade plaquetária em estados fisiológico e patológico.⁸⁷ Plaquetas maiores contêm mais grânulos e produzem maior quantidade de fatores vasoativos e pró-trombóticos, tais como o tromboxano A₂, serotonina, e trifosfato de adenosina, o que resulta numa maior eficiência hemostática.^{86,87} Por conseguinte, valores mais elevados de VPM indicam plaquetas maiores, ativas e, eventualmente, disfuncionais.⁸⁸ Dessa forma, valores aumentados de VPM são associados com menor tempo de sangramento.¹⁶ Volume plaquetário médio também está associado a outros marcadores de reatividade plaquetária, incluindo agregação plaquetária, aumento da síntese de tromboxano, liberação de b-tromboglobulina e expressão de moléculas de adesão.⁸⁸

Atividade plaquetária apresenta intrincada relação com mecanismos ateroscleróticos e trombóticos coronarianos, sendo as plaquetas essenciais não só para a hemostase primária e reparação do endotélio, bem como desempenham

um papel chave no desenvolvimento de síndromes coronárias agudas e eventos cerebrovasculares.⁸⁹ Além disso, as plaquetas estão envolvidas no processo de formação e progressão de placas ateroscleróticas.⁸⁹

Diversos estudos estabeleceram a atividade plaquetária, avaliada através de diferentes testes de reatividade plaquetária, como fator prognóstico para eventos cardíacos adversos em pacientes submetidos à revascularização percutânea.⁹⁰⁻⁹³

Volume plaquetário médio, por sua vez, tem sido alvo de investigação em cardiologia há várias décadas.¹⁵ Paralelamente a estudos com testes de reatividade plaquetária,^{94,95} VPM tem sido alvo de estudos em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea. Huczek e colegas identificaram VPM como preditor de eventos em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos à angioplastia primária⁹⁶. Nesse estudo, em 398 pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), VPM elevado ($\geq 10,3$ fL) foi preditor independente de reperfusão incompleta e mortalidade em seis meses de seguimento (12,1% em pacientes com VPM elevado versus 5,1% no grupo com VPM $< 10,3$ fL; $P=0,0125$). Após o ajuste para as características da linha de base, VPM elevado permaneceu como preditor forte e independente de no-reflow (odds ratio [OR]: 4,7; IC95%: 2,3-9,9, $P < 0,0001$).

Adicionalmente, em uma coorte de pacientes que faziam parte do registro de intervenção coronária percutânea do *Heart Institute*, da Universidade de Ottawa,

Canada, Gonçalves e colegas mostraram maior incidência de eventos cardíacos adversos maiores em pacientes com VPM elevado.⁹⁷ Pacientes no tercil superior (VPM > 9,1 fL) tiveram maior taxa de eventos (mortalidade e infarto do miocárdio) do que aqueles no tercil intermediário (8,1 a 9,1 fL) e no tercil inferior (<8,1 FL) com taxas de 9,0%, 4,5% e 3,5%, respectivamente (P < 0,01). Além disso, nesse estudo houve trombose de stent em 9 entre 1432 pacientes (0,6%), sendo que nenhum caso no tercil inferior, três no intermediário e seis no superior.

Por outro lado, em uma coorte de 1512 pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea, acompanhados por uma mediana de 8,7 anos, Shah e colegas não encontraram associação entre VPM e mortalidade por todas as causas.⁹⁸ Entretanto, em uma amostra de 839 pacientes com dados disponíveis para analisar a variação de MPV no tempo, verificou-se que a taxa de mortalidade foi significativamente maior em pacientes com aumento (52,9%) do que naqueles com diminuição (44,2%) ou nenhuma alteração (49,1%) no MPV ao longo do tempo (P <0,0001).

Além da estabelecida associação com DAC, valores mais elevados de VPM foram observados em pacientes com diabetes mellitus, hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, obesidade e insuficiência renal crônica, sugerindo um mecanismo comum pelo qual esses fatores possam aumentar o risco cardiovascular.⁹⁹⁻¹⁰⁶ Outras patologias que apresentam associação com VPM são fibrilação atrial e doenças reumatológicas.^{107,108}

Volume plaquetário médio também tem sido associado com patologias não relacionadas ao sistema CV, como doença pulmonar obstrutiva crônica, e câncer.^{109,110}

Especificamente no que tange cardiopatia valvular, pequeno estudo observacional avaliou 43 pacientes com estenose aórtica.¹¹¹ Em comparação ao grupo controle com 35 pacientes, equiparado para idade, gênero e índice de massa corporal, pacientes com estenose aórtica apresentaram valores significativamente maiores de VPM: $8,7 \pm 1,0$ versus $7,9 \pm 0,9$ fL ($P = 0,001$).

Em relação aos pacientes com estenose aórtica grave submetidos à TAVI, VPM é relevante por uma série de fatores. Em primeiro lugar, a prevalência de DAC nessa população é extremamente alta, entre 70 e 80%.^{9,43} Em função da elevada média de idade e alta prevalência de fatores de risco CV, esses pacientes frequentemente apresentam DAC multiarterial.⁸³ Além da intrínseca relação com DAC, os pacientes submetidos à TAVI apresentam risco inerente de complicações vasculares, especificamente sangramento, relacionado ao tamanho dos dispositivos utilizados no procedimento e a necessidade de acessos vasculares relativamente calibrosos, especialmente as próteses de primeira geração.¹¹² Não obstante, VPM pode ser considerado um marcador indireto de bom estado de saúde, tendo em vista que a sua normalização à valores dentro dos intervalos de referência é associada com taxas aumentadas de sobrevida em pacientes criticamente doentes - aspecto

particularmente interessante para pacientes com múltiplas comorbidades que são submetidos à procedimento percutâneo invasivo de grande porte.¹¹³

A despeito da potencial relevância de VPM em pacientes submetidos à TAVI, há exígua literatura sobre o tema, com resultados contraditórios obtidos em um número relativamente pequeno de pacientes. Em pacientes com estenose aórtica grave e submetidos à TAVI, VPM associou-se com desfechos vasculares adversos e complicações hemorrágicas.^{17,18} No entanto, a associação entre VPM e TAVI nesses estudos apresentou resultados contraditórios, sendo que tanto valores baixos quanto elevados de VPM foram preditores de maior taxa de eventos. No estudo de Magri e colegas, foi observado que os pacientes com valores mais baixos de VPM apresentaram incidência mais elevada de complicações vasculares maiores e sangramentos maiores.¹⁸ Por outro lado, Huczek e colegas verificaram associação oposta, com altos valores de VPM sendo associados com aumento do risco de sangramento maior ou menor, bem como necessidade de transfusões e sangramentos ameaçadores à vida.¹⁷

Finalmente, Gul e colegas demonstraram em estudo de coorte com 33 pacientes com estenose aórtica grave submetidos à TAVI e seguidos por quatro meses, que os valores de VPM progressivamente decresceram após o procedimento.¹¹⁴

Esses estudos permitem concluir que há necessidade de determinar a capacidade preditora do VPM em pacientes com estenose aórtica grave candidatos à TAVI.

Estudos nessa linha de investigação poderiam contribuir para melhor estratificar o risco, auxiliando no processo de decisão quanto ao tratamento. Ademais, VPM é praticamente isento de custos e não requer testes adicionais - normalmente consta em um hemograma completo e está disponível em praticamente todas as instituições mundialmente.

4. JUSTIFICATIVA

O implante valvar aórtico transcater é um procedimento relativamente novo em cardiologia, adquire robustez frente aos dados publicados na literatura internacional nos últimos anos. A possibilidade de tratar pacientes com estenose aórtica grave e idade muito avançada ou com muitas comorbidades, que não são candidatos à troca cirúrgica, representa a aplicação da inovação tecnológica em medicina, embasada por evidências científicas.

O envelhecimento da população mundial, incluindo a população brasileira, acarretará aumento no número de pacientes que potencialmente poderão se beneficiar desse procedimento. Nessa perspectiva, é necessário ampliar o campo de conhecimento sobre o tema, identificando precisamente quais pacientes podem se beneficiar dessa terapia. Nessa perspectiva, essa tese de Doutorado apresenta dois aspectos que podem contribuir para a seleção de pacientes candidatos à TAVI.

O primeiro estudo compara a capacidade preditiva de escores consagrados com um novo escore, o escore German AV, desenvolvido a partir de uma coorte de pacientes submetidos exclusivamente à troca valvar aórtica e, potencialmente, mais acurado do que os escores tradicionais para predição de risco em pacientes submetidos à TAVI. O segundo estudo avalia a potencial relevância de utilizar-se um biomarcador, volume plaquetário médio, já disponível para virtualmente todos os pacientes, nesse cenário. A utilização rotineira desse marcador, bem como o

uso de um escore específico para troca aórtica, mais acurado, poderão auxiliar no processo de predizer o risco de complicações e mortalidade peri-procedimento, identificando pacientes que se beneficiariam de TAVI.

5. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar o risco de morte em pacientes com estenose aórtica grave com necessidade de troca valvar percutânea, através da avaliação de um escore de risco específico para candidatos à troca valvar aórtica, e de um biomarcador amplamente disponível para virtualmente todos os pacientes.

Objetivos Específicos

1. Comparar o desempenho prognóstico do escore German AV com os escores de risco cirúrgicos tradicionais: EuroSCORE logístico, EuroSCORE II, e STS - para prever mortalidade em 30 dias e em um ano em pacientes submetidos à TAVI.
2. Avaliar a calibração dos quatro escores quanto à mortalidade esperada e a observada, em 30 dias e em um ano.
3. Avaliar a associação entre volume plaquetário médio e mortalidade em 30 dias em pacientes submetidos à TAVI.
4. Verificar a associação entre VPM e um desfecho secundário composto por: sangramento maior e complicações vasculares maiores ou menores desfechos clínicos adversos em pacientes submetidos à TAVI.

5. Testar a capacidade preditora de mortalidade em 30 dias do VPM nessa população, através da construção de curvas ROC e determinação da AUC.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014;371:744-756.
2. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis: the Tromsø Study. *Heart* 2013;99:396- 400.
3. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Ba"rwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–1243.
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005–1011.
5. Casalino R, Tarasoutchi F, Spina G, Katz M, Bacelar A, Sampaio R, Ranzani OT, Pomerantzeff PM, Grinberg M. EuroSCORE models in a cohort of patients with valvular heart disease and a high prevalence of rheumatic fever submitted to surgical procedures. *PLoS One*. 2015;10:e0118357.
6. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*. 2016;133:422-433.
7. Moraes RC, Katz M, Tarasoutchi F. Clinical and epidemiological profile of patients with valvular heart disease admitted to the emergency department. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014;12:154-158.
8. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM,

Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-2198.

9. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-15607.

10. National Hospital Discharge Survey: number of all listed procedures for discharges from short-stay hospitals, by ICD- 9-CM code, sex, age, and geographic region: United States, 2010. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2010 (Disponível em: ftp://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/Dataset_Documentation/NHDS/NHDS_2010_Documentation.pdf).

11. Nashef S, Roques F, Sharples L, Nilsson J, Smith C, Goldstone A, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:734–744; discussion 744–745.

12. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP; Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1 - coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:S2-22.

13. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP; Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:S23-42.
14. Sinning JM, Hammerstingl C, Schueler R, Neugebauer A, Keul S, Ghanem A, Mellert F, Schiller W, Müller C, Vasa-Nicotera M, Zur B, Welz A, Grube E, Nickenig G, Werner N. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2015; pii: 20140406-04. doi: 10.4244/EIJY15M02_02. [Epub ahead of print].
15. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409–1411.
16. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thrombosis Research.* 1983;32:443–460.
17. Huczek Z, Kochman J, Kowara MK, Wilimski R, Scislo P, Scibisz A, Rymuza B, Andrzejewska R, Stanecka P, Filipiak KJ, Opolski G. Baseline platelet indices and bleeding after transcatheter aortic valve implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26:527-532.
18. Magri CJ, Chieffo A, Durante A, Latib A, Montorfano M, Maisano F, Cioni M, Agricola E, Covello RD, Gerli C, Franco A, Spagnolo P, Alfieri O, Colombo A. Impact of mean platelet volume on combined safety endpoint and vascular and

bleeding complications following percutaneous transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Biomed Res Int.* 2013;2013:645265.

19. Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults--present status and future implications. *Lancet.* 2015;385:563-575.

20. Mathers CD, Stevens GA, Boerma T, White RA, Tobias MI. Causes of international increases in older age life expectancy. *Lancet.* 2015;385:540-548.

21. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CR, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011/I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97:1-67.

22. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc.* 1987;62:119-123.

23. Katz R, Wong ND, Kronmal R, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation.* 2006;113: 2113-2119.

24. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol.* 2010;105:701-708.

25. Cheitlin MD, Gertz EW, Brundage BH, et al. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. *Am Heart J.* 1979;98:689-700.

26. Wagner S, Selzer A. Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study. *Circulation.* 1982;65:709-712.

27. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J.* 1987;8:471-483.
28. Davies SW, Gershlick AH, Balcon R. Progression of valvar aortic stenosis: a long-term retrospective study. *Eur Heart J.* 1991;12:10-14.
29. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000; 343:611-617.
30. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005; 111:3290-3295.
31. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation.* 2010;121:151-156.
32. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J.* 1996;132:408-417.
33. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A, Sabatini T, Simoncelli U, Gardini A, Rusconi C. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol.* 1992;70:229-233.
34. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:305-310.

35. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95:2262-2270.
36. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988;9 Suppl E:57-64.
37. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:e57-185.
38. Föppl M, Hoffmann A, Amann FW, Roth J, Stulz P, Hasse J, Grädel E, Burckhardt D. Sudden cardiac death after aortic valve surgery: incidence and concomitant factors. *Clin Cardiol*. 1989;12:202-207.
39. Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Bouleti C, Tamburino C, Nombela-Franco L, Nietlispach F, Moris C, Ruel M, Dager AE, Serra V, Cheema AN, Amat-Santos IJ, de Brito FS, Lemos PA, Abizaid A, Sarmiento-Leite R, Ribeiro HB, Dumont E, Barbanti M, Durand E, Alonso Briaies JH, Himbert D, Vahanian A, Immè S, Garcia E, Maisano F, del Valle R, Benitez LM, García del Blanco B, Gutiérrez H, Perin MA, Siqueira D, Bernardi G, Philippon F, Rodés-Cabau J. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:437-448.

40. de Brito FS Jr¹, Carvalho LA, Sarmiento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, Caramori P, São Thiago L, Grube E, Abizaid A; Brazilian TAVI Registry investigators. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv.*

2015;85:E153-162.

41. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Muñoz-García AJ, Lemos PA, Amat-Santos I, Serra V, de Brito FS Jr, Abizaid A, Sarmiento-Leite R, Puri R, Cheema AN, Ruel M, Nietlispach F, Maisano F, Moris C, Del Valle R, Urena M, Abdul Jawad Altisent O, Del Trigo M, Campelo-Parada F, Jimenez Quevedo P, Alonso-Briales JH, Gutiérrez H, García Del Blanco B, Perin MA, Siqueira D, Bernardi G, Dumont É, Côté M, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Predictors and impact of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.*

2015;66:2075-2088.

42. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, Kapadia S, Lerakis S, Cheema AN, Gutiérrez-Ibanes E, Muñoz-García AJ, Pan M, Webb JG, Herrmann HC, Kodali S, Nombela-Franco L, Tamburino C, Jilaihawi H, Masson JB, de Brito FS Jr, Ferreira MC, Lima VC, Mangione JA, Lung B, Vahanian A, Durand E, Tuzcu EM, Hayek SS, Angulo-Llanos R, Gómez-Doblas JJ, Castillo JC, Dvir D, Leon MB, Garcia E, Cobiella J, Vilacosta I, Barbanti M, R Makkar R, Ribeiro HB, Urena M, Dumont E, Pibarot P, Lopez J, San Roman A, Rodés-Cabau J. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation.* 2015;131:1566-1574.

43. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790-1798.
44. Gensas CS, Caixeta A, Siqueira D, Carvalho LA, Sarmiento- Leite R, Mangione JÁ, Lemos PA, Colafranceschi AS, Caramori P, Ferreira MC, Abizaid A, Brito FS Jr, Brazilian Registry in Transcatheter Aortic. Valve Implantation Investigators. Predictors of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation: insights from a Brazilian registry. *Int J Cardiol*. 2014;175:248-252.
45. Bernardi FL, Gomes WF, de Brito FS Jr, Mangione JA, Sarmiento-Leite R, Siqueira D, Carvalho LA, Tumelero R, Guerios EE, Lemos PA. Surgical cutdown versus percutaneous access in transfemoral transcatheter aortic valve implantation: Insights from the Brazilian TAVI registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:501-505.
46. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-3008.
47. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, Tapiero S, Litzler PY, Bessou JP, Babaliaros V. Treatment of calcific aortic stenosis with the

percutaneous heart valve: midterm follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1214-1223.

48. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation.* 2006;113:842-850.

49. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW.

Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease. *Circulation.* 2006;114:1616-1624.

50. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, Doss M, Borger MA, Schuler G, Glogar D, Fehske W, Wolner E, Mohr FW, Mack M. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation.* 2007;116:Suppl:I-240-I-245.

51. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC)¹; European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *Eur Heart J.* 2012;33:2451-2496.

52. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB Jr, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn GL 3rd,

Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte JV, Resar JR, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Popma JJ. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:113-121.

53. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, Barbanti M, Latib A, Schaefer U, Rodés-Cabau J, Treede H, Piazza N, Hildick-Smith D, Himbert D, Walther T, Hengstenberg C, Nissen H, Bekeredjian R, Presbitero P, Ferrari E, Segev A, de Weger A, Windecker S, Moat NE, Napodano M, Wilbring M, Cerillo AG, Brecker S, Tchetché D, Lefèvre T, De Marco F, Fiorina C, Petronio AS, Teles RC, Testa L, Laborde JC, Leon MB, Kornowski R; Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA* 2014; 312:162-170.

54. Barbash IM, Finkelstein A, Barsheshet A, Segev A, Steinvil A, Assali A, Ben Gal Y, Vaknin Assa H, Fefer P, Sagie A, Guetta V, Kornowski R. Outcomes of Patients at Estimated Low, Intermediate, and High Risk Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 2015;116:1916-1922.

55. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Søndergaard L. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2184-2194.

56. Chiam PT, Ewe SH. The expanding indications of transcatheter aortic valve implantation. *Future Cardiol*. 2016 Feb 26. [Epub ahead of print]

57. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146–M156.
58. Rosenhek R, Lung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, Kappetein AP, Stepinska J, Kaden JJ, Naber CK, Acartürk E, Gohlke-Bärwolf C. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2012;33:822-828.
59. Kaier K, Gutmann A, Vach W, Sorg S, Siepe M, von Zur Mühlen C, Moser M, Blanke P, Beyersdorf F, Zehender M, Bode C, Reinöhl J. "Heart Team" decision making in elderly patients with symptomatic aortic valve stenosis who underwent AVR or TAVI - a look behind the curtain. Results of the prospective TAVI Calculation of Costs Trial (TCCT). *EuroIntervention*. 2015;11:793-798.
60. Beohar N, Whisenant B, Kirtane AJ, Leon MB, Tuzcu EM, Makkar R, Svensson LG, Miller DC, Smith CR, Pichard AD, Herrmann HC, Thourani VH, Szeto WY, Lim S, Fischbein M, Fearon WF, O'Neill W, Xu K, Dewey T, Mack M. The relative performance characteristics of the logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score and the Society of Thoracic Surgeons score in the Placement of Aortic Transcatheter Valves trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:2830-2837.
61. Kuwaki K, Inaba H, Yamamoto T, Dohi S, Matsumura T, Morita T, Amano A. Performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons Score in

patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56:455-462.

62. Kötting J, Schiller W, Beckmann A, Schäder E, Döbler K, Hamm C, Veit C, Welz A. German aortic valve score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:971-977.

63. Ambler G1, Omar RZ, Royston P, Kinsman R, Keogh BE, Taylor KM. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation*. 2005;112:224-231.

64. Nilsson J, Algotsson L, Höglund P, Lühns C, Brandt J. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J*. 2006;27:867-874.

65. Edwards FH, Clark RE, Schwartz M. Coronary artery bypass grafting: the Society of Thoracic Surgeons National Database experience. *Ann Thorac Surg*. 1994;57:12-19.

66. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9-13.

67. Website. Last accessed March 2016: www.euroscore.org

68. Website. Last accessed March 2016: <http://www.sts.org/quality-research-patient-safety/quality/risk-calculator-and-models/risk-calculator>

69. Bhatti F, Grayson AD, Grotte G, Fabri BM, Au J, Jones M, Bridgewater B; North West Quality Improvement Programme in Cardiac Interventions. The logistic

EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk? *Heart*. 2006;92:1817-1820.

70. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, Lopenen P, Teittinen K, Tarkiainen P, Koivisto SP, Tarkka M. Is it possible to improve the accuracy of EuroSCORE? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:799-804.

71. Kaartama T, Heikkinen L, Vento A. An evaluation of mitral valve procedures using the European system for cardiac operative risk evaluation. *Scand J Surg*. 2008;97:254-258.

72. Grossi EA, Schwartz CF, Yu PJ, Jorde UP, Crooke GA, Grau JB, Ribakove GH, Baumann FG, Ursumanno P, Culliford AT, Colvin SB, Galloway AC. High-risk aortic valve replacement: are the outcomes as bad as predicted? *Ann Thorac Surg*. 2008;85:102-107.

73. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, Kamler M, Jakob H. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:468-474.

74. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, Tochtermann U, Thomas G, Hagl S, Blackstone EH. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J*. 2009;30:74-80.

75. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:180-187.

76. Kalavrouziotis D, Li D, Buth KJ, Légaré JF. The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) is not appropriate for withholding surgery in high-risk patients with aortic stenosis: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg.* 2009;4:32.
77. Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, Weissman G, Li Y, Goldstein SA, Okubagzi P, Syed AI, Maluenda G, Collins SD, Delhayé C, Wakabayashi K, Gaglia MA Jr, Torguson R, Xue Z, Satler LF, Suddath WO, Kent KM, Lindsay J, Waksman R. Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation.* 2010;122:S37-42.
78. Barili F, Pacini D, Grossi C, Di Bartolomeo R, Alamanni F, Parolari A. Reliability of new scores in predicting perioperative mortality after mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1008-1012.
79. Barili F, Pacini D, Capo A, Ardemagni E, Pellicciari G, Zanobini M, Grossi C, Shahin KM, Alamanni F, Di Bartolomeo R, Parolari A. Reliability of new scores in predicting perioperative mortality after isolated aortic valve surgery: a comparison with the society of thoracic surgeons score and logistic EuroSCORE. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:1539-1544.
80. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler PY, Bessou JP, Dacher JN, Bauer F, Cribier A, Eltchaninoff H. Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 2013;111:891-897.
81. Sedaghat A, Sinning JM, Vasa-Nicotera M, Ghanem A, Hammerstingl C, Grube

E, Nickenig G, Werner N. The revised EuroSCORE II for the prediction of mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:821-829.

82. Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, Pilgrim T, Tzikas A, Otten A, Nuis R, Onuma Y, Cheng JM, Kappetein AP, Boersma E, Juni P, de Jaegere P, Windecker S, Serruys PW. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system--a Bern-Rotterdam Study. *Am Heart J.* 2010;159:323-329.

83. Seiffert M, Sinning JM, Meyer A, Wilde S, Conradi L, Vasa-Nicotera M, Ghanem A, Kempfert J, Hammerstingl C, Ojeda FM, Kim WK, Koschyk DH, Schirmer J, Baldus S, Grube E, Möllmann H, Reichenspurner H, Nickenig G, Blankenberg S, Diemert P, Treede H, Walther T, Werner N, Schnabel RB. Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol.* 2014;103:631-640.

84. Silva LS, Caramori PR, Nunes Filho AC, Katz M, Guaragna JC, Lemos P, Lima V, Abizaid A, Tarasoutchi F, de Brito Jr FS. Performance of surgical risk scores to predict mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105:241-247.

85. Alfredsson J, Stebbins A, Brennan JM, Matsouaka R, Afilalo J, Peterson ED, Vemulapalli S, Rumsfeld JS, Shahian D, Mack MJ, Alexander KP. Gait Speed Predicts 30-Day Mortality Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology

Transcatheter Valve Therapy Registry™. *Circulation*. 2016 Feb 26. pii:

CIRCULATIONAHA.115.020279. [Epub ahead of print]

86. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7:157-161.

87. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1983;205-213.

88. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J*. 2001;22:1561-1571.

89. Davi G and Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482-2494.

90. Mangiacapra F, Patti G, Barbato E, Peace AJ, Ricottini E, Vizzi V, Gatto L, D'Ambrosio A, De Bruyne B, Wijns W, Di Sciascio G. Therapeutic Window for Platelet Reactivity for Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:281-289.

91. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POSTSTENTING study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1820-1826.

92. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, Buonamici P, Antoniucci D, Abbate R, Gensini GF. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119:237-242.

93. Gachet C and Aleil B. Testing antiplatelet therapy. *European Heart Journal Supplements*. 2008;10,A28-A34.
94. Manica A, Sarmiento-Leite R, Manfroi C, Rodrigues LH Jr, Gottschall C, Marchini JF, Croce K. Prevalence of high platelet reactivity in aspirin-treated. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100:29-36.
95. Choi SY, Kim MH, Serebruany V. The challenge for predicting bleeding events by assessing platelet reactivity following coronary stenting. *Int J Cardiol*. 2016;207:128-131.
96. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, Wilczynska J, Zielinski A, Meier B, Opolski G. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:284-290
97. Goncalves SC, Labinaz M, Le May M, Glover C, Froeschl M, Marquis JF, O'Brien E, Shukla D, Ruchin P, Sookur D, Ha A, So D. Usefulness of mean platelet volume as a biomarker for long-term outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011;107:204-209.
98. Shah B, Oberweis B, Tummala L, Amoroso NS, Lobach I, Sedlis SP, Grossi E, Berger JS. Mean platelet volume and long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013;111:185-189.
99. Ulutas KT, Dokuyucu R, Sefil F, Yengil E, Sumbul AT, Rizaoglu H, et al. Evaluation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and

blood glucose regulation: a marker for atherosclerosis? *Int J Clin Exp Med*.

2014;7:955–961.

100. Lekston A, Hudzik B, Hawranek M, Szkodzinski J, Gorol J, Wilczek K, Gasior M, Polonski L. Prognostic significance of mean platelet volume in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Diabetes Complications*. 2014;28:652-657.

101. Nadar S, Blann AD, Lip GY, et al. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine based antihypertensive therapy. *Ann Med*. 2004;36:552-557.

102. Karabacak M, Dogan A, Turkdogan AK, Kapci M, Duman A, Akpınar O. Mean platelet volume is increased in patients with hypertensive crises. *Platelets*. 2014;25:423-426.

103. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte–platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets*. 2001;12:292-297.

104. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol*. 1992;14:281-287.

105. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract*. 2005;59:981-982.

106. Ju HY, Kim JK, Hur SM, Woo SA, Park KA, Park MY, Choi SJ, Hwang SD. Could mean platelet volume be a promising biomarker of progression of chronic kidney disease? *Platelets*. 2015;26:143-147.

107. Balta S, Demirkol S, Kucuk U, Unlu M. Hemostatic markers can be pivotal roles of risk factors for new-onset atrial fibrillation. *Platelets*. 2014; ;25:554-555.
108. Balta S, Demirkol S, Unlu M, Celik T. Other inflammatory markers should be kept in mind when assessing the mean platelet volume. *Platelets*. 2014;25:552-553.
109. Cui H, Liu L, Wei Z, Wang D, Hu Y, Hu G. Clinical value of mean platelet volume for impaired cardiopulmonary function in very old male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54:109-112.
110. Kilincalp S, Ekiz F, Basar O, AYTE MR, Coban S, Yilmaz B. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014;25:592-594.
111. Varol E, Arslan A, Yucel H, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. Increased mean platelet volume in patients with aortic stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17:E17-20.
112. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antoniucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;123:299-308.
113. Sezgi C, Taylan M, Kaya H, Selimoglu Sen H, Abakay O, Demir M. Alterations in platelet count and mean platelet volume as predictors of patient outcome in the respiratory intensive care unit. *Clin Respir J*. 2014. [Epub ahead of print].
114. Gul M, Uyarel H, Akgul O, Uslu N, Yildirim A, Eksik A, Aksu HU, Ozal E, Pusuroglu H, Erol MK, Bakir I. Hematologic and clinical parameters after

transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with severe aortic stenosis.

Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20:304-310.

7.ARTIGO 1

**Estratificação de risco na implantação valvar aórtica transcatheter:
comparação entre diferentes escores de risco**

**Risk stratification in transcatheter aortic valve implantation:
comparison of different risk scores**

Felipe Costa Fuchs

Aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Medicina:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**Risk stratification in transcatheter aortic valve implantation:
comparison of different risk scores**

Felipe C. Fuchs^{1*}, Jan-Malte Sinning¹,
Eberhard Grube¹, Georg Nickenig¹, Nikos Werner¹

1 Department of Medicine II, Heart Center Bonn, University Hospital Bonn, Germany

*Corresponding author

Running title: Risk stratification in TAVI

Total word count: 3,291 words, 3 tables, 5 figures

Keywords: TAVI, transcatheter aortic valve implantation, German AV
score, risk stratification, logistic EuroSCORE, EuroSCORE II,
STS score

Address for correspondence:

Felipe C. Fuchs, MD

Heart Center Bonn, Department of Medicine II

University Hospital Bonn, Germany

Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Germany

Phone +49-228-287-16024; Fax +49-228-287-16026

Email: fcfuchs@terra.com.br

Abstract

Background

Most currently used scores to predict procedural risks were based on patients submitted to different types of open heart surgery, lacking precision for percutaneous aortic valve replacement. However, the German Aortic Valve Score (German AV score) is a model based exclusively on aortic valve replacement (percutaneous and open heart). Therefore, the aim of our study was to compare general surgical risk score models (STS and EUROSCORE) to the German AV score.

Methods

From February 2008 to June 2015, 502 consecutive patients underwent TAVI at the University Hospital of Bonn, Germany and were included. Primary endpoints were all-cause mortality at 30 days and one year. Correlation between risk scores was verified and receiver operating characteristic (ROC) curves for each score were calculated. Calibration of all risk models was assessed and survival rates after TAVI were determined using the Kaplan-Meier survival analysis.

Results

Mortality rates for 30-day and 1-year follow-up were 6.0 and 20.3%, respectively.

Predicted 30-day mortality was 23.9 ± 16.7 for the logistic EuroSCORE, 8.3 ± 7.8 for EuroSCORE II, 7.6 ± 6.3 for STS and 7.5 ± 7.3 for the German AV Score.

Correlation between the German AV Score and logistic EuroSCORE, STS and EuroSCORE II were $r = 0.62$ ($P < 0.001$), $r = 0.69$ ($P < 0.001$) and $r = 0.55$ ($P < 0.001$) respectively. The AUC for 30-day mortality across scores were 0.68 (95%CI

0.59-0.78) for EuroSCORE; 0.68 (95%CI 0.59-0.77) for the German AV Score; 0.65 (95%CI 0.55-0.75) for EuroSCORE II, and 0.63 (95%CI 0.53-0.74) for STS score.

For 1-year mortality, AUC were: logistic EuroSCORE 0.74 (95%CI 0.69-0.80); EuroSCORE II 0.69 (95%CI 0.62-0.75); STS score 0.69 (95%CI 0.64-0.75), and German AV Score 0.68 (95%CI 0.62-0.74). Comparison of ROC curves showed no significant difference between all scores for 30-day and 1-year mortality and all four scores showed acceptable calibration.

Conclusions

The German AV score demonstrates good discrimination for the prediction of 30-day mortality in comparison to surgical risk scores. For 1-year mortality, the logistic EuroSCORE provides the best risk estimation. The German AV Score, alike the traditional scores, lacks calibration. Inclusion of novel risk factors into the current risk models is needed to refine risk estimation and, consequently, patient selection for TAVI procedures.

Background

Severe aortic stenosis affects 2 to 7% of the elderly population.^{1,2} Natural history of aortic stenosis includes worsening of symptoms over time, requiring valve replacement to restore life expectancy and quality of life³. Although there are clear indications for aortic valve replacement,⁴ patients referred for evaluation are frequently elderly, frail and present multiple comorbidities. As a consequence, surgical replacement is often denied for patients with severe aortic stenosis.⁵ Transcatheter aortic valve implantation (TAVI), a less invasive alternative than conventional valve replacement, has been established as an effective treatment for patients with severe aortic stenosis and a high or prohibitive surgical risk.^{6,7} Notwithstanding, the mortality rate in high risk patients is not negligible, with an overall 1-year mortality of 23% in a contemporary TAVI registry.⁸ Indeed, in this population almost half of deaths are not related to periprocedural complications or overlapping cardiac causes, emphasizing that the prognosis after TAVI is strongly influenced by co-morbidities and advanced age.⁶

In this scenario, most currently used scores to predict procedural risks were based on patients submitted to open heart surgery, including coronary artery bypass surgery, lacking precision for percutaneous aortic valve replacement.⁹⁻¹¹ Identifying patients suitable for TAVI in whom the expected benefits of the intervention outweigh the risks remains challenging. With this purpose, the German Aortic Valve Score (German AV score), a model derived from almost 12,000 patients submitted

exclusively to aortic valve replacement (percutaneous and open heart), was developed.¹² Therefore, this study aimed to compare the predictive ability of general surgical risk score models, *Society of Thoracic Surgeons* (STS) score and *European System for Cardiac Operative Risk* (EuroSCORE), to the German AV score, regarding 30-day and 1-year mortality in TAVI candidates.

Methods

Study design and patient population

From February 2008 to June 2015, 502 consecutive patients underwent TAVI, receiving several commercially available prostheses at the University Hospital of Bonn, Germany. All patients were included in this prospectively planned cohort study after written informed consent was obtained. The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Bonn and all authors vouch for the data and analysis.

Baseline characteristics, procedural details, and clinical outcomes were collected since the introduction of the TAVI program until the last available follow-up for every patient. TAVI was performed in patients with severe symptomatic aortic stenosis with an aortic valve area $<1 \text{ cm}^2$ who were deemed inoperable or at high operative risk according to the Heart Team. The team was composed of cardiac surgeons, interventional cardiologists, clinical cardiologists, and anesthesiologists and all

patients were evaluated according to standardized protocols. Complete laboratory assessment was performed at the hospital central laboratory on the day prior to the procedure and on every clinic visit. Multimodal imaging was performed to assess anatomic suitability for TAVI and to determine the optimal access route, including left-heart catheterization, transthoracic and transesophageal echocardiography, and CT-angiography.

Procedure description

This cohort included only transfemoral cases; the femoral puncture site was closed percutaneously with the use of the Prostar XL suture device (Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois). In the first years of the program, patients were submitted to general anesthesia, but since 2012, analgosedation became the standard of care. Patients were premedicated with two grams of ceftriaxone. The standardized antithrombotic regimen included aspirin 500mg intravenously at the beginning of the procedure and clopidogrel, 300mg orally, at the day of the procedure, followed by 75 mg/daily during three months. All procedures were elective and no patients with recent MI, endocarditis or critical preoperative status were included. Coronary angiography was performed in all patients during TAVI assessment and in case of significant coronary artery disease (i.e., $\geq 70\%$ diameter stenosis on visual assessment or $\geq 50\%$ with positive ischemia testing or fractional flow reserve < 0.8), they were completely revascularized before valve replacement, except for lesions in

small vessels (<2.0 mm), distal lesions, and chronic total occlusions with negative stress tests.

Study outcomes

Primary endpoints were all-cause mortality at 30 days and one year. Follow-up data were collected during routine outpatient visits (3 and 12 months after the procedure) and cause of death was adjudicated based on information obtained from hospital discharge letters and via telephone interviews with the referring cardiologists or primary care physicians.

Risk scores calculation

The logistic EuroSCORE, EuroSCORE II, STS score, and German AV score have been calculated according to the published algorithms^{13,14,12}. Logistic EuroSCORE, EuroSCORE 2 and STS score were prospectively calculated and German AV Score was retrospectively calculated. Table 1 shows the variables used to calculate the German AV Score.

Statistical analysis and sample size calculation

Statistical analyses were performed using means \pm SD or median (interquartile range), and percentages. Calibration (the degree to which observed outcomes are

similar to the expected outcomes from the model across patients) for the logistic EuroSCORE, EuroSCORE II, STS, and German AV Score were analyzed by plotting observed vs. expected mortality rates. Calibration was tested using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test within prespecified subgroups. P values <0.05 indicate a poorly-calibrated model for the study population. Additionally, in order to overcome the criticism to the Hosmer-Lemeshow test,^{15,16} calibration was also assessed using the risk-adjusted mortality ratio, (RAMR = observed / expected mortality - O/E mortality).¹¹ An O/E ratio of 1 means that the score predicts mortality perfectly, while a ratio > 1.0 underpredicts mortality [in EuroSCORE II, for a validation data set of 5,553 patients, the O/E ratio was 1.058 (4.18%/3.95%)], while an O/E ratio < 1.0 means that the model overpredicts mortality.

The Spearman correlation (r) between scores was verified and receiver operating characteristic (ROC) curve was calculated determining the area under the curve (AUC) for 30-day and 1-year mortality. Discriminatory power was assessed using the C-index (AUC) and its 95% Confidence Interval (CI). A C-index of 0.5 indicates no predictive ability, whereas a C-index of 1.0 represents perfect discrimination. Comparisons across AUC for the scores were analyzed using the DeLong test. Survival rates after TAVI were determined using the Kaplan-Meier survival analysis, and the log-rank test was used to determine statistical differences in survival rates. All data were analyzed using SPSS version 20.0 (IBM, Armonk, New York).

Results

Baseline characteristics

A sample of 502 consecutive high risk patients with severe aortic stenosis, submitted to percutaneous aortic valve replacement were included. Table 2 shows that patients had on average 80.9 ± 6.3 years and approximately half of them were males (52.3%). Mean aortic valve area was 0.7 ± 0.2 cm² with a mean transvalvular gradient of 41.1 ± 15.9 mmHg, measured by echocardiogram. The mean logistic EuroSCORE was 23.9 ± 16.7 , EuroScore II was 8.3 ± 7.8 , STS score was 7.6 ± 6.3 , and the German AV Score was 7.5 ± 7.3 .

Correlation between risk scores

There was a positive moderate to strong correlation between German AV Score and logistic EuroSCORE ($r = 0.62$, $P < 0.001$), as well between German AV Score and STS ($r = 0.69$, $P < 0.001$) or EuroSCORE II and STS ($r = 0.64$, $P < 0.001$). However, there was only a moderate correlation between the German AV Score and EuroSCORE II ($r = 0.55$, $P < 0.001$). As expected, logistic EuroSCORE and EuroSCORE II were strongly correlated ($r: 0.75$, $P < 0.001$). Scatter plot diagrams showing the scores distribution are presented in Figures 1 A and B.

Observed and predicted mortality of the risk scores

Patient follow-up was on average 371 ± 37 days. Mortality rates for 30-day and 1-year follow-up were 6.0 and 20.3%, respectively. Patients who died during the first year of follow-up had significantly higher risk scores than patients who survived ($P < 0.001$ for all risk scores). Predicted 30-day mortality was 23.9 ± 16.7 for the logistic EuroSCORE, 8.3 ± 7.8 for EuroSCORE II, 7.6 ± 6.3 for STS and 7.5 ± 7.3 for the German AV Score (Figure 2)

Risk scores performance

The AUC for 30-day mortality across scores showed overlapping values 0.68 (95%CI 0.59-0.78) for EuroSCORE; 0.68 (95%CI 0.59-0.77) for the German AV Score; 0.65 (95%CI 0.55-0.75) for EuroSCORE II, and 0.63 (95%CI 0.53-0.74) for STS score (Table 2 and Figure 3A). For the prediction of 1-year mortality, AUC were: logistic EuroSCORE 0.74 (95%CI 0.69-0.80); EuroSCORE II 0.69 (95%CI 0.62-0.75); STS score 0.69 (95%CI 0.64-0.75), and German AV Score 0.68 (95%CI 0.62-0.74), (Table 3, Figure 3B). Pairwise comparison of ROC Curves using DeLong Test showed no significant difference of risk prediction between all scores for 30-day and 1-year mortality.

Regarding the expected and observed 30-day mortality, Hosmer-Lemeshow goodness of fit test showed that all four scores were calibrated, with no statistically significant differences between expected versus observed mortality. ($P = 0.81, 0.78,$

0.78 and 0.76, for logistic EuroSCORE, German AV Score, STS and EuroSCORE II, respectively). However, using the RAMR method, we could observe that all scores overestimated 30-day mortality in the German population; RAMR was 0.251 for logistic EuroSCORE; 0.723 for EuroSCORE II; 0.789 for STS; and 0.8 for German AV SCORE. The calibration for 1-year mortality, assessed by RAMR, was 0.849 for logistic EuroSCORE, 2.445 for EuroSCORE II, 2.671 for STS, and 2.706 for the German AV Score.

Discussion

The main findings of this study were that the German AV score was positively, and moderately to strongly correlated with the EuroSCORE, EuroSCORE, and STS, retaining fairly good discriminatory power to predict 30-day mortality. However, the German AV Score did not show superior discrimination power compared to the other scores. Despite the seemingly good calibration of all scores with the Hosmer-Lemeshow test, RAMR showed that calibration was in fact not ideal (in the validation dataset of EuroSCORE II, O/E ratio was 1.058).¹¹ Despite the fact that all scores have overestimated 30-day mortality, the German AV score showed the best calibration. Even though neither score was originally validated for long-term survival, calibration for this endpoint was pretty good with the logistic EuroSCORE, while the other scores greatly underestimated 1-year mortality.

In the original study of the German AV Score, Kötting and colleagues have shown

an excellent predictive performance for this score, with an AUC of 0,81.¹² However, they included only 634 TAVI procedures, 5.3% of the population sample, which partially explains the worse performance of this score in our population, composed only of TAVI patients. Moreover, several studies have found that the traditional scores inaccurately assess mortality risk in TAVI cohorts.¹⁷⁻²⁰

The discriminative ability of the German AV score in comparison to surgical scores was assessed in a study carried out in two reference centers for TAVI, in Germany, including 845 patients undergoing percutaneous aortic replacement.²¹ This study in fact compared the discriminative power of the traditional scores and the German AV score against a specific risk prediction model, derived from the study cohort, the TAVI risk score (TARIS). Nevertheless, no significant difference was observed between the AUC of the logistic EuroSCORE, EuroSCORE II, STS, German AV Score, and TARIS, 0.65, 0.61, 0.60, 0.62, and 0.57, respectively.

The lack of discriminatory power and, more strikingly, calibration of the various models, especially for high risk patients could be explained by some factors. The differences among characteristics of patients enrolled in the derivative cohorts and patients evaluated in subsequent studies could be the single cause for this discrepancy. Other factor that might justify the observed performance of the different risk prediction scores is the non-inclusion of clinically relevant variables, such as porcelain aorta, in the risk models. Often these variables are difficult to quantify objectively, as frailty, despite proposed objective criteria to define them.²²

Objective risk score assessment is essential in helping physicians to estimate procedural mortality risk in an individual patient, even though they are based on heterogeneous populations. Indeed, the choice of aortic valve replacement procedure is supported by these objective risk prediction scores, keystone tools incorporated into clinical practice that aid the decision-making process daily. Estimation of perioperative risk and mortality has significant influence on the therapeutic strategy in patients with symptomatic severe aortic valve stenosis. In patients considered to be at high surgical risk, TAVI has become an option to be considered, as well as the treatment of choice for inoperable patients⁴. In addition to peri-procedural risk factors, outcome after aortic valve replacement has been recently shown to be significantly determined by underlying comorbidities of this elderly population.^{23,24}

Strengths and limitations

Some limitations need to be addressed. Firstly, this study was conducted in a single center and data for STS, logistic EuroSCORE, and EuroSCORE II scores were prospectively calculated, whilst the German AV Score was retrospectively estimated. In addition, this German cohort comprises a fairly long time span (2008 to 2015), including cases from the beginning of our TAVI program and contemplating operators learning curves. Moreover, devices utilized in 2008 differ

from nowadays materials, specially regarding the rate of peri-procedural complications.

On the other side, among the strengths of our study, it included a relatively large sample size, representative of TAVI patients - an unselected cohort, since all consecutive procedures in our center were included. Patient characteristics represent a broad range of risk factor distribution in an usual elderly TAVI population. Thus, our data are not restricted to a carefully selected sample of trial patients, but closely reflects everyday clinical practice.

Conclusions

The aortic valve intervention specific risk score, German AV score, demonstrates good discrimination for the prediction of 30-day mortality for TAVI procedures, when compared to traditional surgical scores. For 1-year mortality, the logistic EuroSCORE provides the best risk estimation. The German AV Score is a promising tool, however, alike the traditional scores, lacks calibration. Inclusion of novel risk factors into the current risk models is needed to refine risk estimation and, consequently, patient selection for TAVI procedures.

References

1. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-1243.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-1011.
3. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014;371:744-756.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63: 2438-2488.
5. Lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26:2714-2720.
6. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson

WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-2198.

7. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-15607.

8. Holmes DR Jr, Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, Edwards FH, Carroll J, Shahian D, Grover F5, Tuzcu EM, Peterson ED, Brindis RG, Mack MJ. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. STS/ACC TVT Registry. *JAMA*. 2015;313:1019-1028.

9. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP; Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1 - coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:S2-22.

10. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP; Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:S23-42.

11. Nashef S, Roques F, Sharples L, Nilsson J, Smith C, Goldstone A, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:734-44; discussion 744-5.
12. Kötting J, Schiller W, Beckmann A, Schäder E, Döbler K, Hamm C, Veit C, Welz A. German aortic valve score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:971-977.
13. Website accessed on 2016.03.15: www.euroscore.org
14. Website accessed on 2016.03.15: <http://www.sts.org/quality-research-patient-safety/quality/risk-calculator-and-models/risk-calculator>
15. Sergeant P, Meuris B, Pettinari M. EuroSCORE II, illum qui est gravitates magni observe. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:729-731.
16. Nezic D, Borzanovic M, Spasic T, Vukovic P. Calibration of the EuroSCORE II risk stratification model: is the Hosmer-Lemeshow test acceptable any more? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;43:206.
17. Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, Pilgrim T, Tzikas A, Otten A, Nuis R, Onuma Y, Cheng JM, Kappetein AP, Boersma E, Juni P, de Jaegere P, Windecker S, Serruys PW. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system—a Bern-Rotterdam Study. *Am Heart J*. 2010;159:323-329.
18. Ben-Dor I, Gaglia MA Jr, Barbash IM, Maluenda G, Hauville C, Gonzalez MA, Sardi G, Laynez-Carnicero A, Torguson R, Okubagzi P, Xue Z, Goldstein SA, Suddath WO, Kent KM, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Comparison

between Society of Thoracic Surgeons score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Revasc Med.* 2011;12:345-349.

19. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler PY, Bessou JP, Dacher JN, Bauer F, Cribier A, Eltchaninoff H. Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 2013;111:891-897.

20. Silva LS, Caramori PR, Nunes Filho AC, Katz M, Guaragna JC, Lemos P, Lima V, Abizaid A, Tarasoutchi F, de Brito Jr FS. Performance of surgical risk scores to predict mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105:241-247.

21. Seiffert M1, Sinning JM, Meyer A, Wilde S, Conradi L, Vasa-Nicotera M, Ghanem A, Kempfert J, Hammerstingl C, Ojeda FM, Kim WK, Koschyk DH, Schirmer J, Baldus S, Grube E, Möllmann H, Reichenspurner H, Nickenig G, Blankenberg S, Diemert P, Treede H, Walther T, Werner N, Schnabel RB. Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol.* 2014;103:631-640.

22. Alfredsson J, Stebbins A, Brennan JM, Matsouaka R, Afilalo J, Peterson ED, Vemulapalli S, Rumsfeld JS, Shahian D, Mack MJ, Alexander KP. Gait Speed Predicts 30-Day Mortality Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry™. *Circulation.* 2016; pii: CIRCULATIONAHA.115.020279. [Epub ahead of print]

23. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, Naber C, Voehringer M, Schafer U, Senges J, Richardt G. Transcatheter aortic valve implantation in patients with and without concomitant coronary artery disease: comparison of characteristics and early outcome in the German multicenter TAVI registry. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:973-981.
24. Zuern CS, Eick C, Rizas K, Stoleriu C, Woernle B, Wildhirt S, Herdeg C, Stock U, Gawaz M, Bauer A. Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:81-88.

Figure 1: correlation between STS score, Logistic EuroScore, EuroScore II and German AV Score

Figure 1A: Scatter plot of the German AV Score, Logistic EuroSCORE and STS distribution

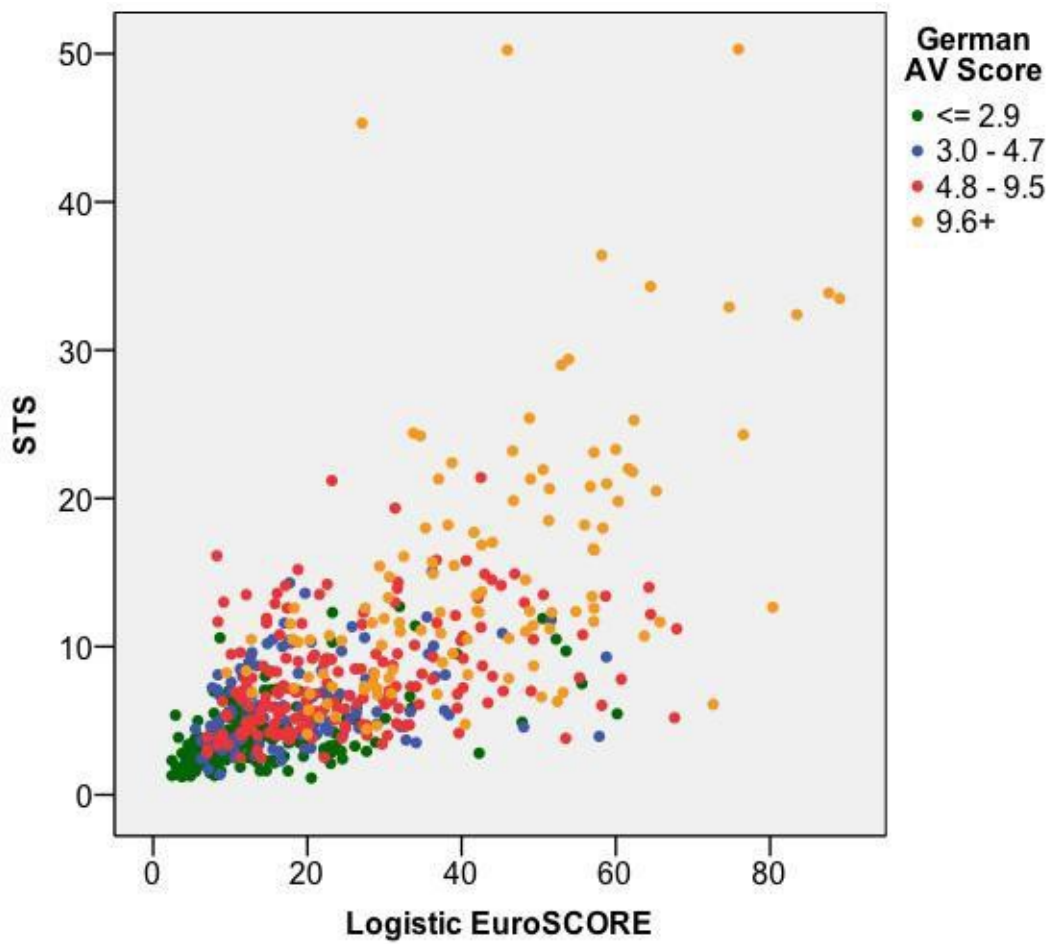


Figure 1B: Scatter plot of the German AV Score, EuroSCORE II, and STS distribution

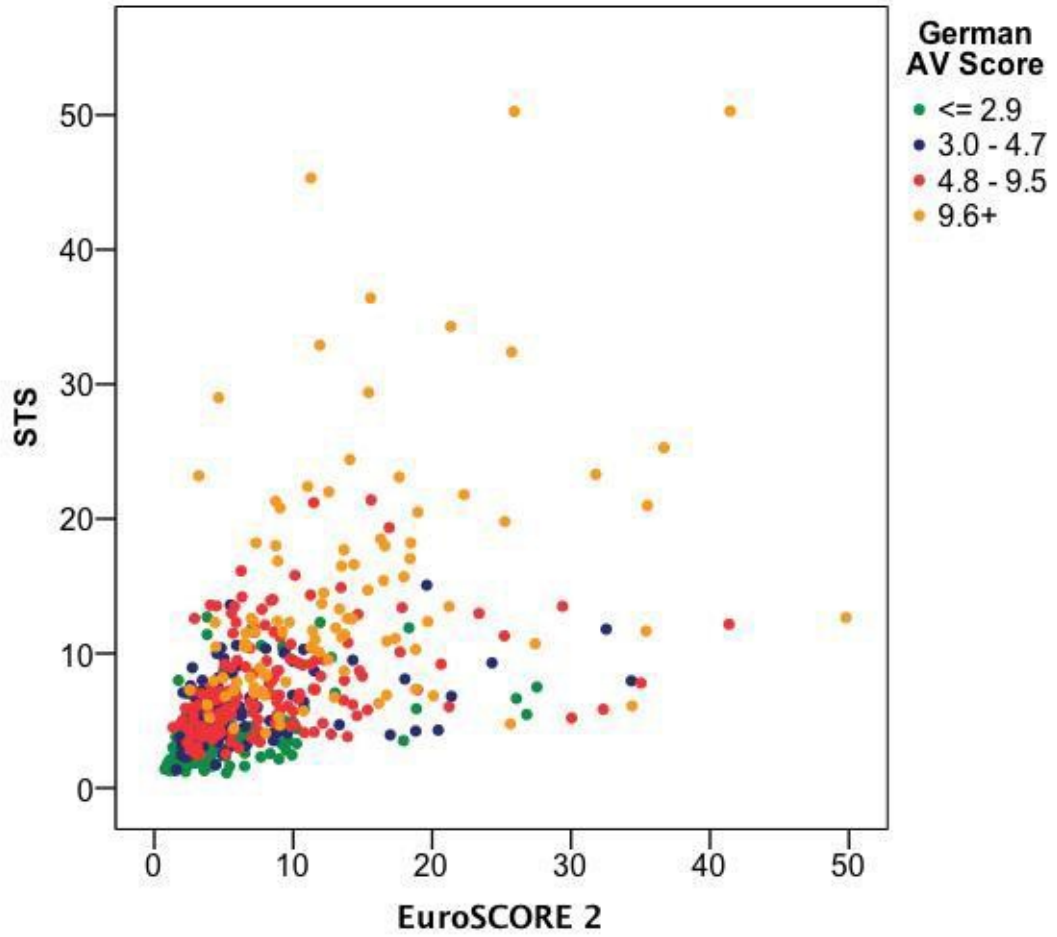


Figure 2: Observed 30-day mortality and predicted 30-day mortality by all scores

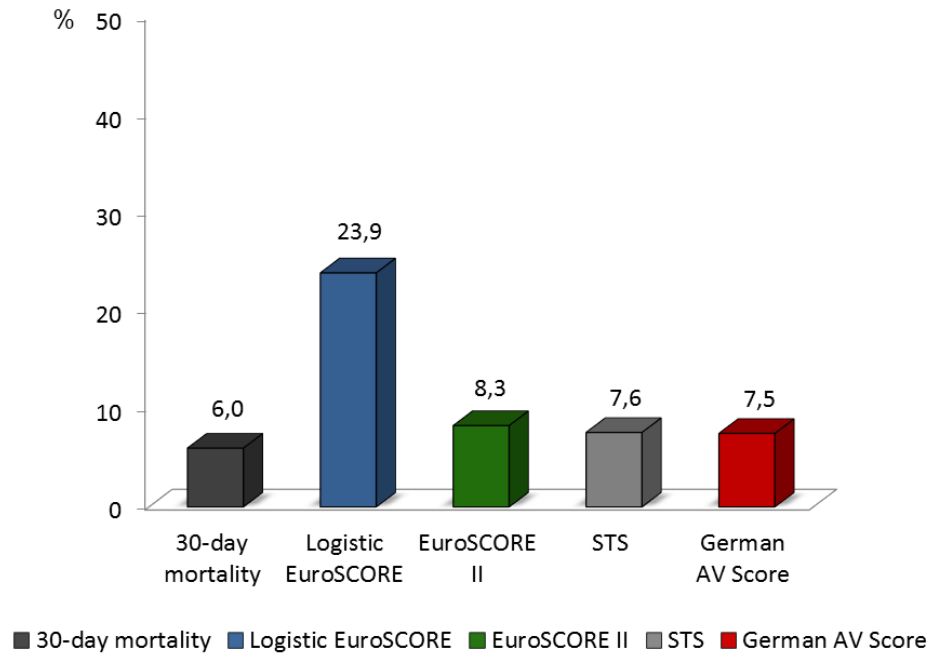


Figure 3: ROC curves for 30-day and 1-year mortality

Figure 3A: 30-day mortality:

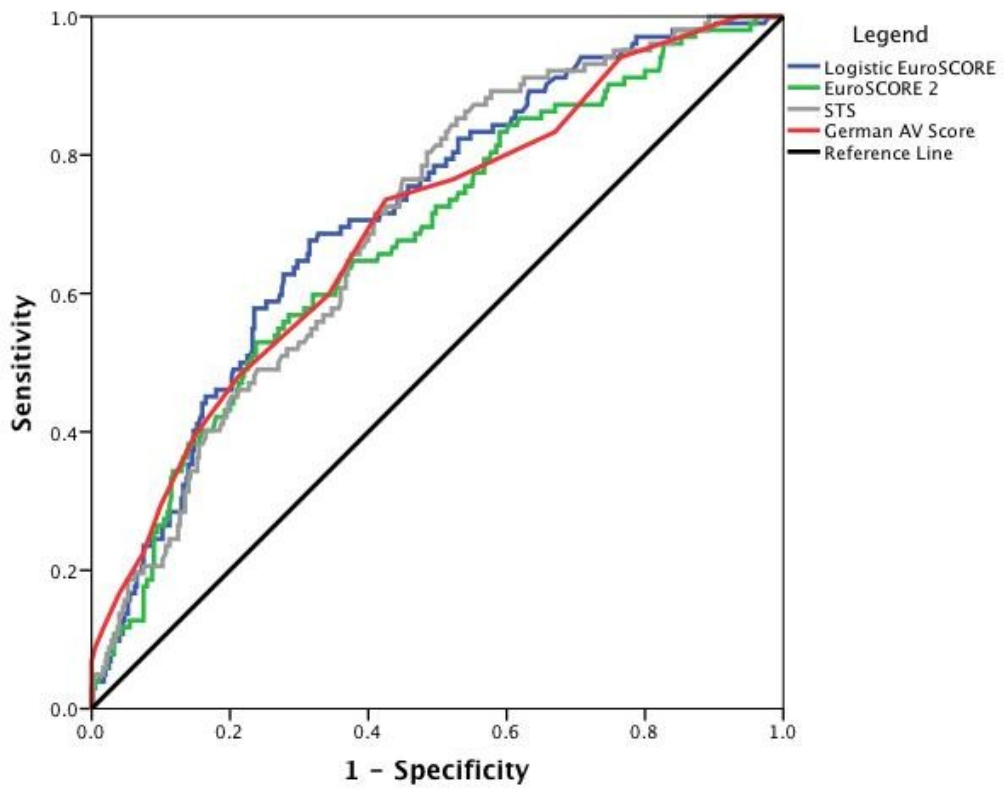


Figure 3B: ROC curves for 1-year mortality:

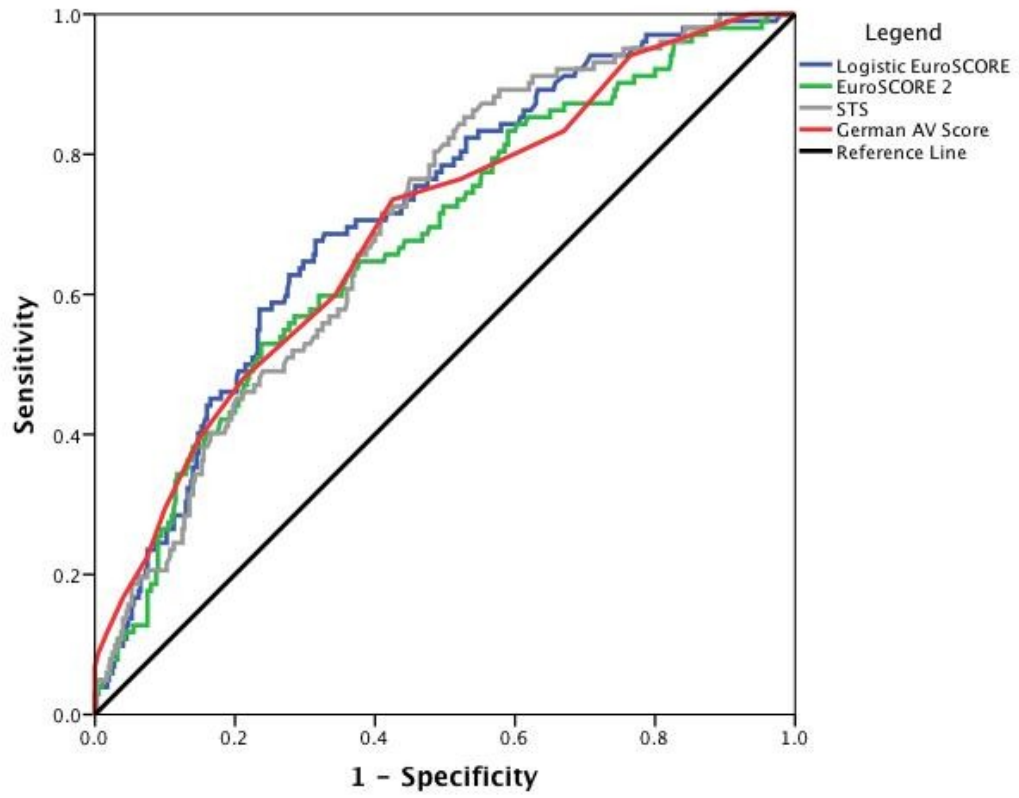


Table 1: Variables in the German AV Score

Age	18-65 years
(5 risk classes)	66-70 years
	71-75 years
	76-80 years
	81-85 years
	>85 years
Gender	Female sex denotes risk
Body mass index	< 22 Kg/m ² or
(2 risk classes)	> 35 Kg/m ²
Heart failure	NYHA class IV denotes risk
EF	30-50%
(2 risk classes)	<30%
Myocardial infarction	In the last 3 weeks
Critical preoperative status	Cardiogenic shock / decompensation or resuscitation within previous 48h or artificial ventilation or IV inotropes or IABP
Pulmonary hypertension	PSAP > 60mmHg
Heart rhythm at admission	Atrial fibrillation or other arrhythmia
COPD	Use of long-term medication
Renal failure	Creatinine > 2.3 or dialysis

Arterial vessel disease	Extracardiac arteriopathy
Previous heart surgery	CABG or valve replacement
Infection	Endocarditis
Emergency	Emergency procedure

NYHA: new york heart association; EF: left ventricular ejection fraction; IV: intravenous; IABP: intra-aortic balloon pump; PSAP: pulmonary arterial systolic pressure; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CABG: coronary artery bypass surgery

Table 2: Baseline characteristics (n=502 patients)

Age (years)	80.9 ± 6.3
Male gender (%)	263 (52.3%)
Body mass index	26.4 ± 5.0
Diabetes (%)	139 (27.7%)
COPD	120 (23.9%)
Pulmonary hypertension (%)	184 (36.7%)
Pulmonary pressure (mmHg)	40.3 ± 19.1
Arterial vessel disease	238 (47.5%)
Creatinine (mg/dl)	1.5 ± 1.6
Renal function	
Dialysis:	19 (3.8%)
GFR < 60 ml/min	299 (59.6%)
Not sinus rhythm at admission	198 (39.6%)
Heart failure (NYHA class, %)	
I	0
II	5.8%
III	80.3%
IV	13.9%
LVEF (mmHg)	51.1 ± 15.1
Poor	9.8%
Moderate	34.1%
Good	56.1%

History of MI (%)	83 (16.5%)
Previous PCI (%)	196 (39.2%)
Previous stroke (%)	81 (16.1%)
Reoperation	85 (16.9%)
Peak-to-Peak gradient (invasive, mmHg)	48.7 ± 23.9
Mean gradient (echo, mmHg)	41.1 ± 15.9
Aortic valve area (echo, cm²)	0.7 ± 0.2
Logistic EuroSCORE	23.9 ± 16.7
EuroSCORE II	8.3 ± 7.8
STS score	7.6 ± 6.3
German AV score	7.5 ± 7.3

Variables are expressed in mean ± SD unless otherwise specified.

NYHA: new heart association; pulmonary hypertension defined as pulmonary arterial systolic pressure > 60 mmHg; LVEF: left ventricular ejection fraction, poor: 9 - 29%; moderate: 30 - 50%; good: ≥ 51; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GFR: glomerular filtration rate; MI: myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; echo: echocardiogram

Table 3: Area Under the Curve and 95%CI for 30-day and 1-year mortality for patients submitted to TAVI or open heart surgery

	30-day mortality	1-year mortality
Logistic EuroSCORE	0.68 (0.59-0.78)	0.74 (0.69-0.80)
EuroSCORE II	0.65, (0.55-0.75)	0.69 (0.62-0.75)
STS	0.63 (0.53-0.74)	0.69 (0.64-0.75)
German AV Score	0.68 (0.59-0.77)	0.68 (0.62-0.74)

P value non-significant for comparisons between scores

8.ARTIGO 2

Volume plaquetário médio prediz mortalidade em 30 dias em pacientes submetidos à implante valvar aórtico transcater

Mean platelet volume predicts 30-day mortality in patients submitted to transcatheter aortic valve implantation

Felipe Costa Fuchs

Aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Medicina:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**Mean platelet volume predicts 30-day mortality in patients submitted to
transcatheter aortic valve implantation**

Felipe C. Fuchs^{1,2*}, Jan-Malte Sinning¹, Marco V. Wainstein², Eberhard Grube¹,
Georg Nickenig¹, Nikos Werner¹

¹ Department of Medicine II, Heart Center Bonn, University Hospital Bonn, Germany

². Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

*Corresponding author

Running title: Mean platelet volume and TAVI

Total word count: 2,090 words, 3 tables, 3 figures

Keywords: TAVI, transcatheter aortic valve replacement, MPV, mean
platelet volume

Address for correspondence:

Felipe C. Fuchs, MD

Heart Center Bonn, Department of Medicine II

University Hospital Bonn, Germany

Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Germany

Phone +49-228-287-16024; Fax +49-228-287-16026

Email: fcfuchs@terra.com.br

Abstract

Background

Mean platelet volume (MPV), a biomarker of platelet reactivity, has been associated with vascular and bleeding complications in patients submitted to transcatheter aortic valve implantation (TAVI). The aim of our study was to verify the association between MPV and clinical outcomes in patients submitted to TAVI and to determine its ability to predict 30-day mortality.

Methods

This is a single center cohort study that included 620 consecutive patients who underwent TAVI from 2008 to 2015 at the University Hospital in Bonn, Germany. Baseline MPV values and other laboratory and clinical variables were prospectively collected. The primary outcome was 30-day all-cause mortality. Secondary outcome was a composite endpoint of major bleeding, major or minor vascular complications. Receiver operating characteristics (ROC) curve analysis was performed to determine C-statistics to assess MPV ability to predict 30-day mortality.

Results

All non-urgent procedures performed at the catheterization laboratory were included. Major bleeding, major and minor vascular complications occurred in 6.9, 10.4 and 16.5% of patients, respectively. Thirty-day mortality was 6.3% in the overall-cohort (logistic EuroSCORE 23.9 ± 16.4) with lower mortality rates in recent years (2015: 6.1%). MPV was independently associated with 30-day mortality in the Cox regression model adjusted for age, sex and EuroSCORE (HR 1.49, 95% CI

1.14 - 1.95). The secondary composite outcome was associated only with the lower MPV tertile. Receiver Operating Characteristic curve analysis demonstrated a moderate ability of MPV to predict 30-day mortality with an AUC of 0.67, 95%CI: 0.59-0.75. Kaplan-Meier 30-day mortality curves for MPV categorized in tertiles demonstrated three independent risk categories, with the upper MPV tertile being associated with higher mortality rates and the lower tertile with the lowest (P=0.001).

Conclusions

Baseline mean platelet volume independently predicts 30-mortality in patients submitted to TAVI. In addition, low MPV values are associated with the composite clinical endpoint. Conceding that MPV is already routinely measured in most institutions worldwide, its incorporation into clinical practice for risk assessment in TAVI candidates should be considered.

Background

Mean platelet volume (MPV) is a biomarker of platelet reactivity, being relevant in bleeding-prone conditions as well as thrombogenic events.^{1,2} It has been associated with several clinical disorders, including hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, obesity, chronic renal failure and cancer.³⁻⁸ In addition, MPV can be considered an indirect marker of general health, as its normalization to reference range values is associated with increased survival rates in critically ill patients.⁹ In patients submitted to transcatheter aortic valve implantation (TAVI), MPV has been associated with adverse vascular outcomes and bleeding complications.^{1,10} Nevertheless, the association between MPV and TAVI in these studies presented contradictory results, with both low and high MPV values predicting worse clinical outcomes.

Precisely determining the ability of MPV in predicting outcomes in this clinical scenario can improve risk stratification of patients who are TAVI candidates. In addition, it usually does not require additional testing besides a complete blood count and is available in virtually all institutions worldwide. The aim of our study was to verify the association between MPV and clinical outcomes in patients submitted to TAVI and to determine its ability to predict 30-day mortality.

Methods

Study design and patient population

From February 2008 to June 2015, 620 consecutive patients underwent elective TAVI, receiving several commercially available prostheses at the University Hospital of Bonn, Germany. All stable patients were included into this prospectively planned cohort study after written informed consent was obtained. Urgent cases - patients in critical condition, were excluded. The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Bonn and all authors vouch for the data and analysis.

Baseline characteristics, procedural details, and clinical outcomes were collected for all patients. TAVI was performed in patients with severe symptomatic aortic stenosis with an aortic valve area $<1 \text{ cm}^2$ who were deemed inoperable or at high operative risk by the Heart Team. The team is composed of cardiac surgeons, interventional cardiologists, clinical cardiologists, and anaesthesiologists who evaluated all patients according to standardized protocols. Multimodal imaging was performed to assess anatomic suitability for TAVI and to determine the optimal access route. The standard access route was the transfemoral approach; the transapical, subclavian, or transaortic approach was considered whenever the transfemoral approach was deemed inappropriate by the Heart Team. The femoral puncture site was closed percutaneously with the use of the Prostar XL suture device (Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois) in transfemoral cases. In the first years of the program, patients were submitted to general anesthesia. Since 2012, analgosedation became the standard care and was performed in almost all patients thereafter. Patients were

pre-medicated with 2 g ceftriaxone. The standardized antithrombotic regimen included aspirin 500 mg intravenously at the beginning of the procedure and clopidogrel, 300mg orally, at the day of the procedure, followed by 75 mg/daily during six months. Additional information regarding patient screening, valve implantation techniques, and adjunctive medication have been described in detail elsewhere.^{11,12}

Coronary angiography was performed in all patients before TAVI and, in case of significant coronary artery disease (i.e., $\geq 70\%$ diameter stenosis on visual assessment or $\geq 50\%$ with positive ischemia testing or fractional flow reserve < 0.8), they were completely revascularized before valve replacement, except for lesions in small vessels (< 2.0 mm), distal lesions, and chronic total occlusions with negative stress tests.

Study outcomes

The primary endpoint was 30-day all-cause mortality. The secondary endpoint was a composite outcome of major bleeding, major or minor vascular complications - events were defined according to the Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) for periprocedural complications.¹³ The cause of death was adjudicated based on information obtained from the treating hospital, referring cardiologist, and general practitioner.

Laboratory measurements

Mean platelet volume, hemoglobin, total platelet count, and creatinine levels were measured on the day prior to the procedure and on the last available follow-up of every patient. Blood samples were drawn after fasting overnight state and sent to the laboratory for analysis; blood samples were taken at admission before any intervention. All measurements were performed at the hospital central laboratory. MPV measurement was performed by impedance counting using Sismex M2100 Haematologic Analyzer. The MPV values were categorized in tertiles for statistical analysis.

Statistical analysis and sample size calculation

Data were presented as mean and standard deviation if normally distributed or as median and interquartile range (IQR) if non-normally distributed variables. For continuous variables, student t-test was used for comparison of means between two groups and χ^2 or Fisher's exact test were used for categorical variables. The association between MPV and 30-day mortality was tested using the Cox proportional hazards model, and hazard ratios (95%CI) were calculated. Characteristics associated with MPV in the univariate analysis ($P < 0.1$) were tested as potential confounding factors: age, sex, coronary artery disease, chronic renal failure, logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) and hemoglobin levels.

Survival rates after TAVI were determined using the Kaplan Meier method, and the log-rank test was used to determine statistical differences in survival rates. Cox regression analysis was used to control for selected confounding factors - sex, age and logistic EuroSCORE. We performed Receiver Operating Characteristics (ROC) curve analysis and calculated the area under the curve (AUC) to assess MPV ability to predict 30-day mortality. A composite outcome of dichotomous variables including major bleeding, major or minor vascular complications - according to the VARC-2 definition, was tested with MPV categorized in tertiles. The analysis of MPV in tertiles and the composite outcome was performed using the chi-squared test, with analysis of residuals to determine which categories were significantly different.

The sample size calculation was based on results of previous studies of MPV in patients submitted to TAVI.^{1,9} Considering that previous studies had bleeding-related complications as the primary outcome, we estimated one third of that in order to calculate the sample size for testing the primary outcome - 30-day mortality. Therefore, assuming a 16% mortality among high-MPV patients and 6% for the normal MPV group, with 90% power, 448 patients would be required to reject the null hypothesis for a type I error probability associated with the null hypothesis test of 0.05. All tests were two-sided, and a P-value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were conducted using SPSS Statistics version 20 (IBM Corporation, Somers, NY, USA). Comparisons of AUCs were carried using the

EPIDAT, version 3.1, from the *Servicio de Información sobre Saúde Pública de la Dirección Xeral de Saúde Pública de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia)*.

Results

Six hundred and twenty patients with severe symptomatic aortic stenosis scheduled for elective TAVI procedure were included in the study. Table 1 shows baseline characteristics of patients. Study population was composed of elderly patients with several comorbidities, reflected by an average logistic EuroSCORE of 23.9 ± 16.4 . The majority of patients had concomitant coronary artery disease (64.1%) and chronic renal failure (60.0%). Average MPV was 10.7 ± 1.0 fL. MPV was categorized in tertiles as lower: ≤ 10.2 (34.7%); mid 10.3 - 11.0 (33.1%), and upper: ≥ 11.1 (32.3%).

Table 2 shows characteristics of the procedures and incidence of outcomes. The majority of patients received a Medtronic CoreValve (69.1%) through transfemoral vascular access (95.3%). Slightly more than half of the cases underwent aortic valve balloon valvuloplasty immediately before TAVI, a procedure that became less frequently used in recent years at our institution. Major bleeding was not frequent (6.9%), minor and major vascular complications occurred in 16.5% and 10.4% of patients, respectively. Red blood cell transfusions were carried out in 34.0%. Thirty-day mortality was 6.3% with mortality rates going down with learning curve (30-day mortality 2015: 6.1%)

Table 3 shows that MPV was associated with 30-day mortality independently of age, sex, and EuroSCORE. For an increase of one unit of MPV, 30-day mortality increased by 49%. Inclusion of other variables, e.g. hemoglobin, and variables contained in the EuroSCORE - recent myocardial infarction and chronic renal failure in the multivariate analysis did not significantly alter the results.

The secondary outcome, a composite of major bleeding, major or minor vascular complications, was associated with MPV in tertiles. The analysis of residuals showed that the statistically significant difference was between lower and mid tertiles. (Figure 1)

Figure 2 shows the Receiver Operating Characteristic curves for MPV, EuroScore and MPV plus EuroSCORE combined. The AUC of 0.67 (95%CI: 0.59-0.75) showed a moderate ability of MPV to predict 30-day mortality, while the EuroScore had AUC of 0.70 (95% CI: 0.63-0.78).

Kaplan-Meier 30-day mortality curves for MPV stratified in tertiles are shown in figure 3. The upper MPV tertile demonstrated lower cumulative survival in comparison to lower and mid tertiles. Moreover, lower MPV tertile had higher survival rates when compared with the mid MPV tertile (P=0.001).

Discussion

The results of the present study have demonstrated an independent association between baseline MPV and 30-day mortality in a large cohort of patients submitted to TAVI. MPV represents the laboratory measurement of platelet size. Larger platelets contain more granules and produce greater amounts of vasoactive and prothrombotic factors, such as thromboxane A₂, serotonin, and adenosine triphosphate, thus resulting in greater haemostatic efficiency.^{14,15} Accordingly, higher MPV values indicate larger, activated, and eventually dysfunctional platelets.¹⁶ In fact, increased MPV values are associated with shortened bleeding times.¹⁷ In addition, MPV is an established marker for platelet activation, which partially explains why patients with increased MPV values have higher rates of myocardial infarction.² MPV has also been described as a biomarker for several clinical conditions, with higher values indicating worse health condition.³⁻⁹

Transcatheter aortic valve replacement is a procedure with inherent risk of bleeding complications, considering the large vascular access that is required, especially in first generation devices.¹⁸ In this scenario, patients with more activated platelets could theoretically benefit from a procoagulatory state, secondary to larger and activated platelets. Accordingly, Magri and colleagues have demonstrated in a smaller, but similar TAVI population, that patients with lower MPV values had greater incidence of major vascular complications and life-threatening bleeding.¹⁰ On the other hand, in another relatively small cohort study of MPV in patients submitted to TAVI, the opposite association was found, with high MPV values being

associated with increased risk of minor or major bleeding, as well as the need for transfusions and major and life-threatening bleeding.¹ In our study, only patients in the lower MPV tertile had higher incidence of the composite outcome, suggesting that the association of MPV with bleeding and vascular complications in TAVI patients could be, in fact, related to hemostatic mechanisms. Moreover, we found that MPV was associated with 30-day mortality, with higher values indicating worse outcomes. The association persisted even after the adjustment for the logistic EuroSCORE. This risk-assessment tool includes established risk factors for poor clinical outcomes in this population. Several of the components of the EuroScore have also been associated with MPV, and could theoretically explain its association with outcome.^{2,5,8} Thus, the independent association of MPV and 30-day mortality shows that the prediction ability of MPV is beyond current risk models and also not mediated by vascular or bleeding complications. As MPV levels are related to general health condition, this is a potential explanation for the higher survival associated with the lower and mid MPV tertiles, verified in the Kaplan-Meier curve, especially when taking into account age and the high number of comorbidities of this population. Finally, the association of MPV and several risk factors for TAVI that are also encompassed by the logistic EuroSCORE is reflected in the ROC-curve analysis, where MPV had an AUC not substantially different than the observed for the logistic EuroSCORE.

On top of the aforementioned evidence of MPV utility in risk stratification of TAVI patients, its quantification usually does not require any further testing nor is

expensive. MPV is routinely measured in complete blood count exams and its incorporation into clinical practice for risk assessment in TAVI patients can be easily carried out.

Limitations

Our study has limitations to be noted. The exact mechanism by which MPV is associated with 30-day mortality remains speculative and requires further mechanistic studies to be elucidated. In addition, other cohort studies are needed to corroborate our findings, even though this cohort represents the largest MPV study in this population.

Conclusions

Baseline mean platelet volume predicts 30-mortality in patients submitted to TAVI, independently of age, sex and logistic EuroSCORE. In addition, low MPV values are associated with a composite clinical endpoint of major bleeding, major and minor vascular complications. Conceding that MPV is already routinely available in most institutions worldwide, its incorporation into clinical practice for risk assessment in TAVI candidates should be considered.

References:

1. Huczek Z, Kochman J, Kowara MK, Wilimski R, Scislo P, Scibisz A, Rymuza B, Andrzejewska R, Stanecka P, Filipiak KJ, Opolski G. Baseline platelet indices and bleeding after transcatheter aortic valve implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26:527-532.
2. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:284-290.
3. Karabacak M, Dogan A, Turkdogan AK, Kapci M, Duman A, Akpınar O. Mean platelet volume is increased in patients with hypertensive crises. *Platelets*. 2014;25:423-426.
4. Ulutas KT, Dokuyucu R, Sefil F, Yengil E, Sumbul AT, Rizaoglu H. Evaluation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and blood glucose regulation: a marker for atherosclerosis? *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:955-961.
5. Cui H, Liu L, Wei Z, Wang D, Hu Y, Hu G. Clinical value of mean platelet volume for impaired cardiopulmonary function in very old male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54:109-112.
6. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract*. 2005;59:981-982.
7. Kilinçalp S, Ekiz F, Basar O, Ayte MR, Coban S, Yılmaz B, et al. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014;25:592-594.

8. Ju HY, Kim JK, Hur SM, Woo SA, Park KA, Park MY, Choi SJ, Hwang SD. Could mean platelet volume be a promising biomarker of progression of chronic kidney disease? *Platelets*. 2015;26:143-147.
9. Sezgi C, Taylan M, Kaya H, Selimoglu Sen H, Abakay O, Demir M. Alterations in platelet count and mean platelet volume as predictors of patient outcome in the respiratory intensive care unit. *Clin Respir J*. 2014. [Epub ahead of print].
10. Magri CJ, Chieffo A, Durante A, Latib A, Montorfano M, Maisano F, Cioni M, Agricola E, Covello RD, Gerli C, Franco A, Spagnolo P, Alfieri O, Colombo A. Impact of mean platelet volume on combined safety endpoint and vascular and bleeding complications following percutaneous transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Biomed Res Int*. 2013;2013:645265.
11. Sinning JM, Ghanem A, Steinhäuser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1141-1149.
12. Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, Hausen S, Sedaghat A, Ghanem A, Müller C, Grube E, Nickenig G, Werner N. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1134-1141.
13. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter

aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1438-1454.

14. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7:157-161.

15. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1983;205-213.

16. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J*. 2001;22:1561-1571.

17. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B₂ production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thrombosis Research*. 1983;32:443-460.

18. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;123:299-308.

Table 1. Baseline characteristics and procedural information [mean \pm SD or n (%)]

	n= 620
Age (years)	81.0 \pm 6.3
Males	317 (51.1)
Body mass index (kg/m²)	26.4 \pm 5.2
Diabetes mellitus	174 (28.1)
Previous myocardial infarction	96 (15.5)
Coronary artery disease	402 (64.1)
Previous percutaneous coronary intervention	231 (37.3)
Previous coronary artery bypass surgery	99 (16.0)
Chronic renal failure (GFR <60 ml/min)	372 (60.0)
Glomerular filtration rate (ml/min)	52.4 \pm 18.9
Dialysis	19 (3.1)
COPD	159 (25.6)
Heart failure (NYHA class)	
2	46 (7.4)
3	475 (76.7)
4	98 (15.8)
Ejection Fraction	51.6 \pm 14.3
Pulmonary hypertension (mmHg)	216 (34.9)
Logistic EuroSCORE	23.9 \pm 16.4
EuroSCORE 2	8.4 \pm 7.8
Aortic valve area (cm²)	0.70 \pm 0.17

Peak-to-peak gradient (invasive measurement, in mmHg)	49.4 ±24.0
Mean pressure gradient (echo measurement, in mmHg)	41.6 ±16.2
Mean platelet volume (fL)	10.7 ±1.0
Mean platelet volume (fL, in tertiles)	
≤ 10.2	215 (34.7)
10.3-11.0	205(33.1)
≥11.1	200 (32.3)
Platelet count* (10⁶/L)	220 ±76
Hemoglobin (g/dl)**	11.7 ±1.8

* Missing data = 207

** Missing data = 156

GFR: glomerular filtration rate; COPD: chronic obstructive pulmonary disease;

NYHA: New York Heart Association;

Table 2. Procedural characteristics [mean \pm SD or n (%)]

	n=620
Valve type	
Self-expanding	427 (69.1)
Balloon expanding	102 (16.5)
Others	89 (14.4)
Vascular access (n=620)	
Transfemoral	591 (95.3)
Alternative access	29 (4.7)
Predilatation	352 (56.8)
Postdilatation (n=614)	167 (27.2)
Valve-in-valve* (n=616)	63 (10.2)
Aortic regurgitation index	28.8 \pm 8.5
Red blood cell transfusions (n=527)	179 (34.0)
Minor vascular complications (n=618)	102 (16.5)
Major vascular complications (n=618)	64 (10.4)
Major bleeding complications (617)	43 (6.9)
30-day mortality	39 (6.3)

* Includes previous surgically implanted and TAVI valve-in-valve procedures

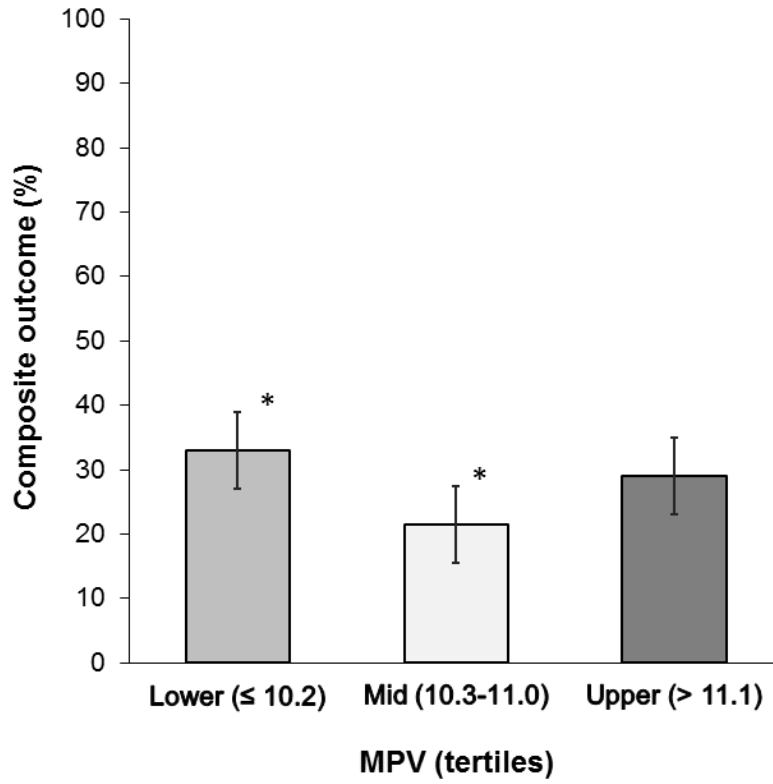
Table 3. Cox regression model of baseline MPV and 30-day mortality

	HR (95%CI)*	P value	HR (95%CI)**	P value
Age (years)	1.03 (0.98-1.09)	0.26	1.02 (0.97-1.08)	0.49
Gender (male)	0.81 (0.43-1.52)	0.51	0.67 (0.34-1.35)	0.26
Logistic EuroSCORE	1.02 (1.01-1.04)	0.006	1.02 (1.01-1.04)	0.007
MPV	1.52 (1.16-2.01)	0.003	1.49 (1.14-1.95)	0.004

* Crude hazard ratio (95%CI)

**Hazard ratio (95%CI) adjusted for age, sex, and logistic EuroSCORE

Figure 1. MPV, in tertiles, and incidence of composite outcome: major bleeding, major vascular and minor vascular (n= 620)



* P = 0.028

Figure 2. Receiver Operating Characteristic curves for the logistic EuroScore and baseline MPV and 30-day mortality

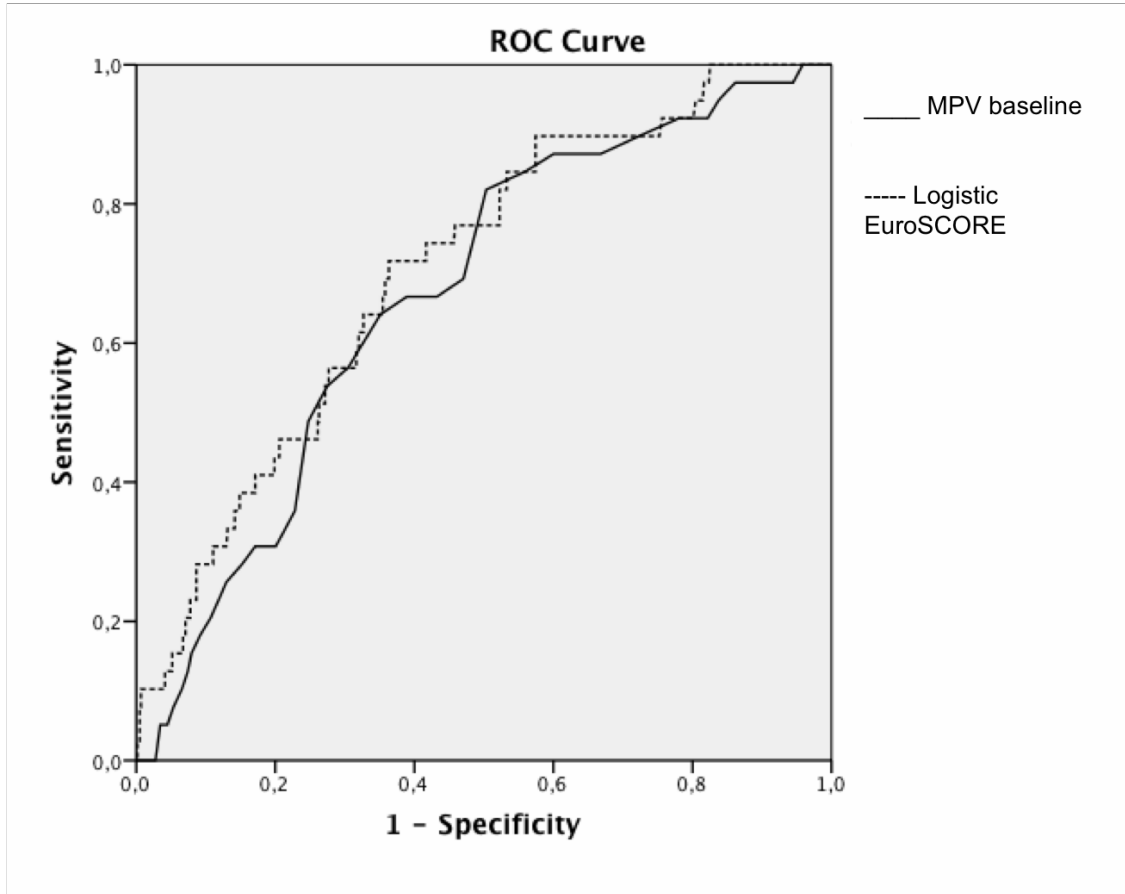
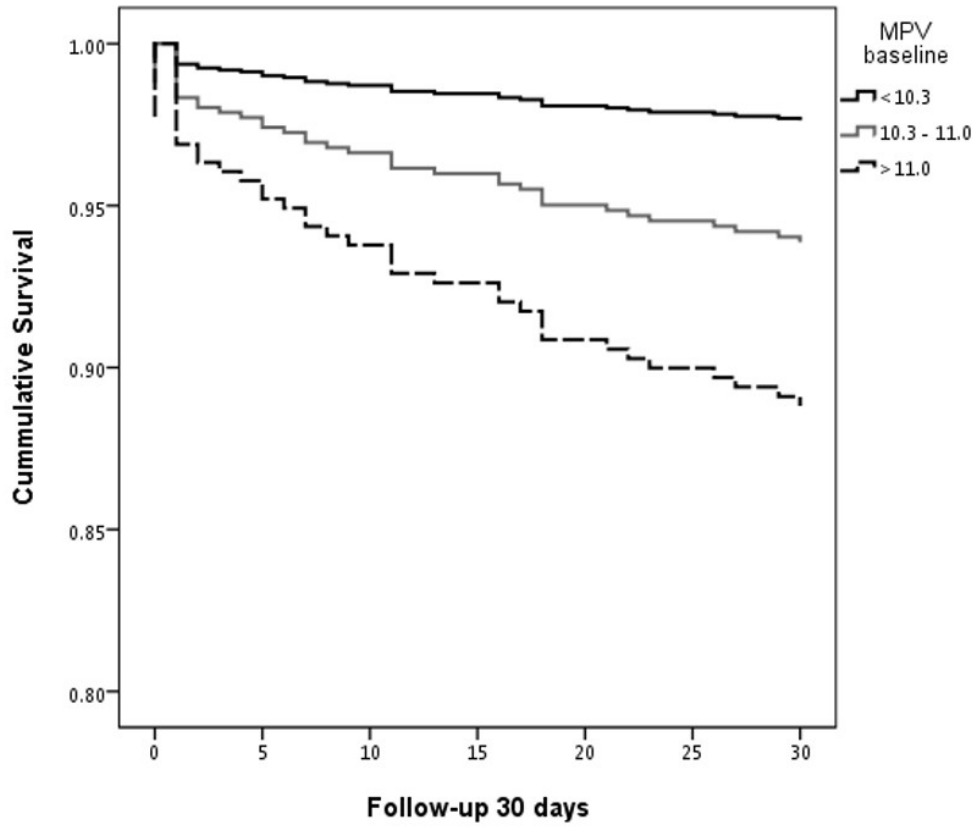


Figure 3. Kaplan-Meier 30-day survival rates according to MPV tertiles



Analysis using log rank (P= 0.001)

9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Selecionar adequadamente pacientes com estenose aórtica grave e elevado risco cirúrgico requer a aplicação de preditores de complicações e mortalidade, além da utilização rotineira de escores de risco. Nessa tese apresentaram-se dois artigos realizados em amostras de pacientes submetidos à TAVI, que permitem concluir que:

- Volume plaquetário médio é preditor independente de mortalidade em 30 dias em pacientes submetidos à TAVI.
- Volume plaquetário médio baixo é preditor independente de complicações peri-procedimento nessa população (sangramento, complicações vasculares menores ou maiores).
- O escore de risco específico para troca valvar aórtica, o escore German AV apresenta boa discriminação para a predição de mortalidade em 30 dias.

O escore German AV, tanto quanto os scores tradicionais, não apresentam calibração ideal.

Como considerações finais, é interessante ressaltar que a realização de TAVI como um procedimento de rotina em pacientes com estenose aórtica grave e alto ou proibitivo risco cirúrgico já é realidade em países desenvolvidos há praticamente uma década. O processo de implementação desse procedimento no nosso país é relativamente lento, mas a incorporação definitiva do mesmo é iminente. Ademais,

o envelhecimento da população brasileira acarretará aumento no número de potenciais candidatos a essa terapia.

Nessa tese de Doutorado apresentaram-se duas ferramentas que podem contribuir para a seleção de candidatos à implante valvar aórtico percutâneo. Tanto o escore German AV quanto o biomarcador volume plaquetário médio poderão auxiliar no processo de estimativa do risco de complicações e mortalidade, identificando pacientes que se beneficiariam de TAVI.

Considerando-se que o VPM usualmente consta em um hemograma completo, a sua incorporação à prática clínica para a avaliação de risco em candidatos à TAVI é de fácil aplicação e virtualmente isenta de custos.

O German AV score é uma ferramenta interessante para ser testada em outras populações que não a alemã, em pacientes candidatos à TAVI. Contudo, a inclusão de outras variáveis ao modelo atual poderia aumentar sua calibração e consequente aplicabilidade, como por exemplo à população brasileira.

