U.PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO

D 2019

Impacto clínico e hemodinâmico da substituição cirúrgica da válvula aórtica por biopróteses de última geração

Clinical and haemodynamic impact of aortic valve replacement surgery with last generation bioprostheses

Renata Melo Raimundo

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE DOUTOR APRESENTADA À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação de candidatura ao grau de doutor apresentada
à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Programa Doutoral em Ciências Cardiovasculares

Impacto clínico e hemodinâmico da substituição cirúrgica da válvula aórtica por biopróteses de última geração

---

Clinical and haemodynamic impact of aortic valve replacement surgery with last generation bioprostheses

Departamento de Cirurgia e Fisiologia,
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Porto, 2019

Esta tese foi desenvolvida no âmbito do programa doutoral (Norte-08-5369-FSE-000024), pelo Programa Operacional Regional do Norte (NORTE 2020), através da CCDRN, Portugal 2020 e do Fundo Social Europeu (FSE).

Cofinanciado por:

NORTE2020 PROGRAMA OPERACIONAL REGIONAL DO NORTE

PORTUGAL 2020

UNIÃO EUROPEIA

Fundo Social Europeu

Corpo Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Professores Catedráticos Efetivos (por antiguidade)

MARIA AMELIA DUARTE FERREIRA

PATRÍCIO MANUEL VIEIRA ARAÚJO SOARES SILVA

ALBERTO MANUEL BARROS DA SILVA

JOSE HENRIQUE DIAS PINTO DE BARROS

MARIA FÁTIMA MACHADO HENRIQUES CARNEIRO

MARIA DULCE CORDEIRO MADEIRA

ALTAMIRO MANUEL RODRIGUES COSTA PEREIRA

MANUEL JESUS FALCAO PESTANA VASCONCELOS

JOÃO FRANCISCO MONTENEGRO ANDRADE LIMA

MARIA LEONOR MARTINS SOARES DAVID

RUI MANUEL LOPES NUNES

JOSE MANUEL PEREIRA DIAS DE CASTRO LOPES

ANTÓNIO ALBINO COELHO MARQUES ABRANTES

JOAQUIM ADELINO CORREIA FERREIRA LEITE

RAQUEL ÂNGELA SILVA SOARES LINO

RUI MANUEL BENTO DE ALMEIDA COELHO

Professores Catedráticos Jubilados e Aposentados

ALEXANDRE ALBERTO GUERRA SOUSA PINTO

ÁLVARO JERONIMO LEAL MACHADO DE AGUIAR

ANTONIO AUGUSTO LOPES VAZ

ANTÓNIO CARLOS DE FREITAS RIBEIRO SARAIVA

ANTÓNIO CARVALHO ALMEIDA COIMBRA

ANTÓNIO JOSÉ PACHECO PALHA

ANTÓNIO MANUEL SAMPAIO DE ARAÚJO TEIXEIRA

BELMIRO DOS SANTOS PATRICIO

CÂNDIDO ALVES HIPÓLITO REIS

CARLOS RODRIGO MAGALHÃES RAMALHÃO

CASSIANO PENA DE ABREU E LIMA

DEOLINDA MARIA VALENTE ALVES LIMA TEIXEIRA

EDUARDO JORGE CUNHA RODRIGUES PEREIRA

FERNANDO TAVARELA VELOSO

FRANCISCO FERNANDO ROCHA GONÇALVES

HENRIQUE JOSÉ FERREIRA GONÇALVES LECOUR DE MENEZES

ISABEL MARIA AMORIM PEREIRA RAMOS

JORGE MANUEL MERGULHAO CASTRO TAVARES

JOSÉ AGOSTINHO MARQUES LOPES

JOSE CARLOS NEVES DA CUNHA AREIAS

JOSÉ CARVALHO DE OLIVEIRA

JOSÉ EDUARDO TORRES ECKENROTH GUIMARÃES

JOSÉ FERNANDO BARROS CASTRO CORREIA

JOSÉ LUÍS MEDINA VIEIRA

JOSÉ MANUEL COSTA MESQUITA GUIMARÃES

LEVI EUGÉNIO RIBEIRO GUERRA

LUÍS ALBERTO MARTINS GOMES DE ALMEIDA

MANUEL ALBERTO COIMBRA SOBRINHO SIMÕES

MANUEL ANTÓNIO CALDEIRA PAIS CLEMENTE

MANUEL AUGUSTO CARDOSO DE OLIVEIRA

MANUEL MACHADO RODRIGUES GOMES

MANUEL MARIA PAULA BARBOSA

MARIA DA CONCEIÇÃO FERNANDES MARQUES MAGALHÃES

MARIA ISABEL AMORIM DE AZEVEDO

RUI MANUEL ALMEIDA MOTA CARDOSO

SERAFIM CORREIA PINTO GUIMARÃES

VALDEMAR MIGUEL BOTELHO DOS SANTOS CARDOSO

WALTER FRIEDRICH ALFRED OSSWALD

Constituição do Júri das Provas de Doutoramento

(nomeado por despacho reitoral de 25.06.2019)

Presidente:

Doutor Alberto Manuel Barros da Silva

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Vogais:

Doutor Nuno Gonçalo Costa Freitas Coutinho

Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Doutora Ana Maria Gomes de Almeida

Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Doutor Pedro Nuno Martins Pires Coelho

Professor Assistente Convidado da NOVA Medical School / Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova Lisboa.

Doutor Joaquim Adelino Correia Ferreira Leite Moreira

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Doutor Francisco Pedro Morais Dias de Almeida Sampaio

Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Doutor Ricardo Manuel Alves Monteiro Fontes de Carvalho

Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Doutor Joaquim Miguel Sennfelt Sousa Uva

Professor Afiliado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Orientador

Doutor Joaquim Adelino Correia Ferreira Leite Moreira

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Co-Orientadores

Doutor André Pedro Leite Martins Lourenço

Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Doutor Luís Filipe Vilela Pereira Macedo

Professor Associado Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Ao abrigo do Art.º 8º do Decreto-Lei n. º388/70 fazem parte desta dissertação as seguintes publicações (por ordem de data de publicação):

Renata Raimundo[†], Soraia Moreira[†], Francisca Saraiva, Rui J. Cerqueira, Pedro Teixeira, Elson Salgueiro, André Lourenço, Mário J. Amorim, Jorge Almeida, Paulo Pinho, Adelino F. Leite-Moreira. *Early and mid-term haemodynamic performance and clinical outcomes of St. Jude Medical Trifecta™ valve*. Journal of Thoracic Disease. 2018 Feb.10(2):889-898. doi: 10.21037/jtd.2018.01.15.

Rui J. Cerqueira[†], **Renata Raimundo**[†], Soraia Moreira, Francisca A. Saraiva, Marta Andrade, Elson Salgueiro, Jorge Almeida, Mário Jorge Amorim, Paulo Pinho, André P. Lourenço, Adelino Leite-Moreira. *Freedom Solo® versus Trifecta® bioprostheses: clinical and haemodynamic evaluation after propensity score matching*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery (EJCTS). 2018 Jun 1; 53(6): 1264-1271. doi: 10.1093/ejcts/ezx472.

[†] **Estes autores contribuíram igualmente para o manuscrito.**

Ao Marcos

À Louise e ao Lucas

À minha Família

Aos “Mestre dos Mestres” e aos meus Mestres na Vida e na Medicina

Agradecimentos

Tudo começou com um grande sonho e a sua concretização, a realização desta tese de doutoramento. Foi um esforço de superação pessoal, só possível graças a ajuda de muitos.

Ao Professor Doutor Adelino Leite-Moreira, orientador desta tese, pelo voto de confiança quando, ainda no Brasil, me aceitou no Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, no Programa Doutoral em Ciências Cardiovasculares. O meu muito obrigado pela clareza e objetividade na elaboração desta tese em todas as suas etapas.

A todo o Departamento de Cirurgia e Fisiologia, pela forma como me acolheram e por todos os contributos que me deram ao longo desta jornada. Um agradecimento especial ao grupo de Investigação Clínica, pela ajuda na realização dos trabalhos desta tese, pelo espírito de equipa e força incansável. Uma palavra particular para a mestre Francisca Saraiva, a quem agradeço todo o incentivo e apoio nos bons e maus momentos.

A todos os que deixei no Brasil, amigos, colegas de trabalho e todos os envolvidos no árduo processo da minha vinda para Portugal.

Deixo propositadamente para o fim, o agradecimento de todo o meu coração, de toda a minha alma e com todas as minhas forças a Deus, “sem Ele nada seria”. E merecidamente à minha família.

Agradeço-te Marcos por compartilhares a vida comigo, por me incentivar a avançar neste grande desafio e pelo incansável apoio.

Aos meus filhos Louise e Lucas, vocês foram os que “pagaram um elevado preço”, ao deixarem o Brasil, os amigos, os parentes, o sol para enfrentar o desconhecido, ao lado de uma mãe muitas vezes cansada e impaciente. A vossa compreensão, o vosso amor incondicional, as vossas orações por mim, impulsionaram-me a seguir em frente. O rumo das suas vidas foi alterado, souberam aproveitar as oportunidades, amadureceram. Chegaram aqui crianças, tornaram-se jovens valentes e virtuosos. Vocês são a minha maior realização.

Aos meus pais, pelos sacrifícios pelos meus estudos. Pelo sofrimento que os impus com minha ausência e a dos netos. Por todo vosso amor.

À minha família Monteiro em Portugal, em especial a Manuel Monteiro. Graças a sua recepção calorosa, quando aqui coloquei pela primeira vez os pés em Terras Lusitanas, deu-me coragem para atravessar o Atlântico em sentido inverso à viagem feita pelo meu avô e bisavô. Acho que se aqui estivessem estariam felizes conosco por este grande feito.

ÍNDICE

ABSTRACT 18

RESUMO 22

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO 27

1. Relevância e prevalência da patologia valvular aórtica 27

2. Etiologia da patologia valvular aórtica 28

2.1 Fisiopatologia da doença aórtica degenerativa 29

3. Função arterial e Estenose Aórtica 32

4. História natural da doença aórtica degenerativa e quadro clínico 33

5. Avaliação diagnóstica 34

6. Tratamento 36

6.1 Tratamento medicamentoso 36

6.2 Heart Team 37

6.3 Momento ideal para intervenção 38

7. Complicações da substituição cirúrgica da válvula aórtica 46

7.1 Disfunção de prótese 46

7.2. Mortalidade 47

7.3 Acidente Vascular Cerebral 48

7.4 Pacemaker definitivo 48

7.5 Cuidados Intensivos 48

7.6 Fibrilação auricular 49

CAPÍTULO II - OBJETIVOS 50

CAPÍTULO III – RESULTADOS 51

Parte I – Avaliação da função arterial antes e após a cirurgia de SVA em pacientes com EA grave 51

Arterial stiffness changes in severe aortic stenosis patients submitted to valve replacement surgery 51

Parte II – Desempenho clínico e hemodinâmico das biopróteses de última geração na SVA em pacientes com PVA grave 69

II.I Early and mid-term haemodynamic performance and clinical outcomes of St. Jude Medical Trifecta™ valve 69

II.II Freedom Solo® versus Trifecta® bioprostheses: clinical and haemodynamic evaluation after propensity score matching 80

CAPÍTULO IV – DISCUSSÃO 89

1. A rigidez arterial como marcador da gravidade da EA e suas repercussões vasculares antes e após a SVA 89

2. Existiria uma bioprótese capaz de promover tão baixo PPM na substituição valvular aórtica cirúrgica com resultados comparáveis aos da TAVI? 92

3. Serão as biopróteses sem *stent* superiores às com *stent*? 93

3.1 Performance hemodinâmica após SVA com biopróteses de última geração com e sem *stent*. 93

3.2 Capacidade de promover remodelagem reversa após SVA com as biopróteses Trifecta *vs.* SFS/SS 95

3.3 Descrever e comparar os resultados clínicos, as taxas de complicação, a sobrevida e a mortalidade após SVA com as biopróteses Trifecta e SFS/SS 96

CAPÍTULO V: CONCLUSÃO 102

CAPÍTULO VI - BIBLIOGRAFIA 103

ANEXOS 114

Anexo I – Abreviaturas 114

Anexo II – Relato de caso 117

Anexo III – Parecer do Conselho de Administração e Comissão de Ética do CHUSJ 118

ABSTRACT

Introduction

Aortic valve disease (AVD) is the most prevalent valve heart disease (VHD) in developed countries and aortic stenosis (AS) is the world's most common acquired VHD and is moderate or severe in 5% of patients older than 75 years in the USA (1). AVD represents a growing health problem: Its prevalence is projected to increase over the next decade and elderly population referred to aortic valve replacement (AVR) is growing due to the aging population (2, 3). AVR is the *gold standard* treatment for severe aortic regurgitant (AR) or AS symptomatic patients (4-6).

As the degenerative process that results in AS presents pathophysiological characteristics similar to the atherosclerotic process, we and others hypothesised that arterial dysfunction could be a pathophysiologic feature of AS. Many studies have indicated a strong correlation of arterial stiffness with presence of atherosclerotic disease and cardiovascular (CV) risk factors (7-9).

The replacement of the native valve with a prosthetic one was the most significant advancement in the treatment of patients with this valve disease. Various types of prostheses were developed in the great challenge of achieving the ideal valve replacement. Surgeons often show a preference for a particular prosthesis based on ease of implantation, higher durability, better hemodynamic performance, physiologic effective orifice area (EOA) and ability to promote reverse remodelling (10, 11). Patient characteristics also play a role in this choice.

The bioprostheses Trifecta and Sorin Freedom Solo/Solo Smart (SFS/SS) have been extensively implanted in most surgical centers in Europe. The Trifecta bioprosthesis (St

Jude Medical, recently Abbot) is a novel stented bovine pericardium bioprosthesis which design has been proposed to compete with stentless prostheses (12-14). Some reports have demonstrated excellent results and a favourable hemodynamic profile of this bioprosthesis (12, 15-17). However, there are still no large clinical series. On the other hand, in the creation of third generation stentless prostheses, the rigid support of the prosthesis structure was removed, in order to be more similar to the native valve, which resulted in an excellent hemodynamic performance (18). Thus, the stentless prostheses SFS/SS (Sorin, recently LivaNova) was created (19, 20). Many cohorts [34-36] confirmed in practice the theoretical superiority of stentless prostheses when compared to stented ones. However, others showed conflicting results [37-39]. When it comes to knowing which of the prostheses is actually better, there remains a dilemma (21). Therefore, the present thesis evaluated the haemodynamic profile and the early and midterm outcomes of these bioprostheses, as well as the comparison between them. Moreover, we also studied the properties of the aortic wall before and after AVR, specifically if pulse wave velocity (PWV), a gold standard measure of arterial stiffness, could be a marker of AS severity and if it changes after AVR.

Methods and Results

The study ***"Arterial stiffness changes in severe aortic stenosis patients submitted to valve replacement surgery"*** evaluated arterial stiffness before and after surgical AVR in patients with severe AS, correlated arterial stiffness with AS severity and patient clinical profile and identified predictors of higher PWV. We recruited 150 patients with severe AS undergoing AVR between February 2017 and January 2019. A non-invasive method (Complior® Analyze) was used to evaluate arterial stiffness (carotid-femoral PWV) before and 2±1 months after AVR. Patient's mean age was 72±8 years, 51% being male. Dyslipidaemia was present in 114 (76%) patients, arterial hypertension in

125 (83%) and diabetes in 52 (35%). Only 14 (9%) patients were not on antihypertensive drugs. We found significant changes between pre and postoperative PWV: 9.0±2.1 *vs*. 9.9±2.2 m/s, p <0.001. PWV increased with age both in the pre- and postoperative evaluations. Mean transprosthetic gradient (MTG) correlated inversely with preoperative PWV. In multiple linear regression, age and systolic blood pressure were established as independent predictors of higher pre and postoperative PWV, while higher MVG was seen as a determinant of lower pre-AVR PWV.

The study **"*Early and mid-term haemodynamic performance and clinical outcomes of St. Jude Medical Trifecta™ valve"*** reported clinical and hemodynamic performance of the St. Jude Medical Trifecta bioprosthesis over 5 years of implantation. A retrospective and descriptive cohort study, including all 556 subjects that underwent AVR with the Trifecta bioprosthesis at our Centre between 2011 and 2016, was conducted. Patient's mean age was 73±9 years, 58% were males and the median EuroSCORE II was 2.9 (interquartile range, 1.6-5.8). There were 301 (54%) combined procedures. Overall 30-day mortality was 5% (n=30) and cumulative survival at 5-years was 72%. During follow-up, 5 (0.9%) patients presented non-structural valve dysfunction (NSVD) and 4 (0.8%) underwent reoperation due to prosthesis endocarditis. The MTG and EOA, at 4±3 months of follow-up, were 10.9±4.1 mmHg and 2.0±0.5 cm^2, respectively. Patient-prosthesis mismatch (PPM) was severe in 5 (1.1%) and moderate in 52 (11.3%) patients.

The study *"**Freedom Solo® versus Trifecta® bioprostheses: clinical and haemodynamic evaluation after propensity score matching"*** compared one bioprosthesis with stent and one without stent, the Trifecta and the SFS/SS,

respectively, with regard to clinical and hemodynamic results, left ventricle (LV) mass regression and survival. A retrospective cohort study of 397 patients undergoing AVR with the SFS/SS bioprosthesis and 525 patients with the Trifecta bioprosthesis, consecutively operated in a single Centre between 2009 and 2016. After propensity score matching (21 covariables) a sample of 329 pairs was obtained. The paired groups showed no differences in survival (hazard ratio: 1.04; 95% confidence interval: 0.69-1.56) or cumulative hazards of the combined outcome of endocarditis and structural deterioration (sub-distribution hazard ratio: 0.54; 95% confidence interval: 0.21-1.39). Although the Trifecta group showed a slightly better hemodynamic profile, no difference was found in mass regression. Patients with Trifecta bioprostheses had higher rates of prolonged mechanical ventilation, whereas patients with SFS/SS bioprostheses showed higher rates of thrombocytopenia.

Conclusion

In patients with severe AS we documented an inverse correlation of arterial stiffness with the severity of AS and a small increase in PWV values after AVR surgery. Advanced age and higher systolic blood pressure were associated with higher PWV values, although arterial function measurements fitted within the normal range.

Trifecta bioprostheses showed excellent haemodynamic profile and a slight advantage when compared to the SFS/SS. This small difference in favour of Trifecta did not translate into significant clinical benefit, since there was no significant difference between the bioprostheses in LV mass regression or relevant clinical outcomes. Both are safe and effective for AVR surgery, with good clinical results. However, studies with longer follow-up are necessary to evaluate their durability and long-term clinical outcomes.

RESUMO

Introdução

A Patologia Valvular Aórtica (PVA) é a cardiopatia valvular mais prevalente em países desenvolvidos e a estenose aórtica (EA) é a doença cardíaca valvular mais comum do mundo, sendo moderada ou grave em 5% dos pacientes com mais de 75 anos nos EUA [1]. A PVA representa um problema de saúde crescente: a sua prevalência está projetada para aumentar na próxima década e cada vez mais a população idosa é referenciada para a substituição da válvula aórtica (SVA) devido ao envelhecimento da população (2, 3). A SVA é o tratamento de escolha para pacientes com regurgitação aórtica (RA) grave ou EA grave sintomática (4-6).

Como o processo degenerativo que resulta na EA apresenta características fisiopatológicas semelhantes ao processo aterosclerótico, nós e outros autores levantamos a hipótese que a disfunção arterial pode ser uma característica fisiopatológica da EA. Muitos estudos indicam uma forte correlação da rigidez arterial com a presença de aterosclerose, bem como doença e fatores de risco cardiovasculares (7-9).

A substituição da válvula nativa por uma prótese foi o avanço mais significativo no tratamento da PVA. Vários tipos de próteses foram desenvolvidos com o intuito de conseguir o substituto valvular ideal. Os cirurgiões frequentemente demostram preferência por uma prótese em particular, baseados na facilidade de implantação, maior durabilidade, melhor desempenho hemodinâmico, maior área do orifício efetivo (AOE) e capacidade de promover remodelagem reversa (10, 11). As características do paciente também desempenham um importante papel nesta escolha.

As biopróteses Trifecta e Sorin Freedom Solo/Solo Smart (SFS/SS) têm sido amplamente implantadas na maioria dos centros cirúrgicos na Europa. A bioprótese Trifecta (St Jude Medical, recentemente Abbot) é uma nova bioprótese de pericárdio bovino com *stent*. O seu *design* foi proposto para competir com as próteses s*tentless* (12-14). Alguns relatos demonstraram excelentes resultados e um perfil hemodinâmico favorável desta bioprótese (12, 15-17). No entanto, não existem ainda grandes séries clínicas. Por outro lado, na criação das próteses *stentless* de terceira geração removeu-se o suporte rígido da estrutura da prótese, com o objetivo de ficar mais semelhante à válvula nativa, o que resultou num desempenho hemodinâmico excelente (18). Assim foram criadas as próteses biológicas *stentless SFS/SS*, (Sorin, recentemente LivaNova) (19, 20). Muitas séries confirmaram na prática a superioridade teórica das próteses *stentless*, quando comparadas com próteses com *stent* (22-24). No entanto, outros estudos apesentaram resultados contraditórios (25-27). Neste contexto, saber qual das próteses é de facto melhor, permanece uma incógnita (21). Portanto, a presente dissertação avaliou o perfil hemodinâmico e os desfechos a curto e médio prazo dessas biopróteses, bem como a comparação entre elas. Além disso, estudamos as propriedades funcionais da parede aórtica antes e depois da SVA, especificamente se a velocidade da onda de pulso (VOP), uma medida *gold standard* de rigidez arterial, está associada com a gravidade da EA e se altera após a SVA.

Métodos e Resultados

O estudo ***"Arterial stiffness changes in severe aortic stenosis patients submitted to valve replacement surgery"*** avaliou a rigidez arterial antes e após a cirurgia de SVA em pacientes com EA grave, correlacionou a rigidez arterial com a gravidade da EA e o perfil clínico dos doentes e identificou preditores de maior VOP. Foram recrutados 150

pacientes com EA grave submetidos a SVA entre fevereiro de 2017 e janeiro de 2019. Foi utilizado um método não invasivo (Complior® Analyze) para determinar a rigidez arterial: VOP carotídeo-femoral antes e 2±1 meses após SVA. Na nossa amostra, a idade média foi de 72±8 anos, sendo 51% indivíduos do sexo masculino. A dislipidemia estava presente em 114 (76%) pacientes, a hipertensão arterial (HTA) em 125 (83%) e a *diabetes mellitus* (DM) em 52 (35%). Apenas 14 (9%) pacientes não estavam medicados com anti-hipertensores. Encontrámos alterações significativas entre a VOP pré e pós-operatória: 9,0±2,1 *vs.* 9,9±2,2 m/s, respetivamente, p <0.001. A VOP aumentou com a idade tanto no pré como no pós-operatório. Os gradientes transvalvulares correlacionaram-se inversamente com a VOP pré-operatória. Na regressão linear múltipla, a idade e a pressão arterial sistólica foram determinadas como preditores independentes de VOP mais elevada no pré e pós-operatório, enquanto um gradiente médio transvalvular mais elevado foi estabelecido como um determinante de menor VOP pré-SVA.

O estudo ***"Early and mid-term haemodynamic performance and clinical outcomes of St. Jude Medical Trifecta™ valve"*** relatou o desempenho clínico e hemodinâmico da bioprótese Trifecta da St. Jude Medical durante 5 anos de implantação. Trata-se de um estudo de coorte retrospetivo e descritivo que incluiu consecutivamente 556 indivíduos submetidos a SVA com a bioprótese Trifecta no nosso centro entre 2011 e 2016. A média de idade foi de 73±9 anos, 57,6% eram do sexo masculino e o EuroSCORE II mediano foi de 2,9 (intervalo interquartil, 1,6-5,8). Houve 301 (54,1%) procedimentos múltiplos. A mortalidade aos 30 dias foi de 5,4% (n=30) e a sobrevida aos 5 anos de 72,3%. Durante o seguimento, 5 (0,9%) pacientes apresentaram disfunção valvular não estrutural (DNE) e 4 (0,8%) foram reoperados por endocardite da prótese. O gradiente médio transprotésico (GMT) e a AOE aos 4±3 meses de follow-up foram 10,9±4,1

mmHg e 2,0±0,5 cm^2, respetivamente. O *Patient-prosthesis mismatch* (PPM) foi grave em 5 (1,1%) e moderado em 52 (11,3%) indivíduos.

O estudo *"**Freedom Solo® versus Trifecta® bioprostheses: clinical and haemodynamic evaluation after propensity score matching"*** comparou uma bioprótese com *stent,* com outra sem *stent,* a Trifecta e a SFS/SS, respetivamente, em relação aos resultados clínicos e hemodinâmicos, regressão da massa ventricular esquerda (MVE) e sobrevida. Foi realizado um estudo de coorte retrospetivo incluindo consecutivamente 397 pacientes submetidos a SVA com a bioprótese FS e 525 pacientes com a bioprótese Trifecta, num centro único entre 2009 e 2016. Após um *propensity score matching* (21 covariáveis) obteve-se uma amostra de 329 pares. Após o emparelhamento os grupos não mostraram diferenças na sobrevida *(hazard ratio*: 1,04; intervalo de confiança, IC 95%: 0,69-1,56) ou riscos cumulativos do resultado combinado endocardite e DVE (taxa de risco de subdistribuição: 0,54; IC 95% 0,21-1,39). Embora o grupo Trifecta tenha apresentado um perfil hemodinâmico melhor, não se observou diferença significativa na regressão da MVE. Os pacientes com biopróteses Trifecta apresentaram mais frequentemente necessidade de ventilação mecânica prolongada, enquanto os pacientes com biopróteses SFS/SS apresentaram maior taxa de trombocitopenia.

Conclusão

Em pacientes com EA grave documentámos uma correlação inversa entre a rigidez arterial e a gravidade da EA e um pequeno aumento nos valores da VOP após a cirurgia de SVA. A idade e a pressão arterial sistólica associaram-se a valores mais altos de VOP, embora os índices de função arterial estivessem dentro dos valores da normalidade.

A bioprótese Trifecta apresentou excelente perfil hemodinâmico e demonstrou uma ligeira vantagem quando comparada com a SFS/SS. Essa pequena diferença a favor da Trifecta não teve repercussão clínica, pois não houve diferença significativa entre as biopróteses na regressão da MVE. Além disso, ambas as biopróteses se revelaram seguras e eficazes na cirurgia de SVA, com bons resultados clínicos**.** No entanto, são necessários estudos de seguimento mais longos para demonstrar a durabilidade e manutenção dos bons resultados a longo prazo.

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

1. Relevância e prevalência da patologia valvular aórtica

O envelhecimento da população mundial tem como consequência o aumento da prevalência da cardiopatia valvular. A população muito idosa (≥80 anos) tem sofrido incrementos superiores a qualquer outro grupo etário da União Europeia (UE) e estima-se que duplicará até 2080, atingindo 13% da população da UE (28).

A cardiopatia valvular, ainda que apresente menor prevalência quando comparada com a doença coronária, tem repercussões clínicas que levaram alguns autores a descrevê-la como a próxima "epidemia cardíaca", sendo a PVA a mais prevalente em países desenvolvidos (29). Consequentemente, a proporção de cirurgia valvular aumentou na última década, representando mais de 20% de todas as cirurgias cardíacas nos Estados Unidos da América (EUA) (1, 30). Considerando os estudos sobre PVA apresentados nos últimos anos, é notório o aumento da prevalência da EA, patologia maioritariamente causada pela doença aórtica degenerativa (DAD) (31). A EA moderada ou grave está presente em 5% dos pacientes com mais de 75 anos nos EUA (1), além de ser a principal causa de morte por cardiopatia valvular nesta população (45% de todas as mortes por PV nos EUA) (32). No *Euro Heart Survey*, estudo especificamente concebido para avaliar os pacientes com doença cardíaca valvular, que incluiu prospetivamente 5001 pacientes, de 92 centros em 25 países europeus, a EA foi a patologia valvular mais frequente (31). Por outro lado, a RA manteve-se menos frequente do que a EA, sendo também a DAD a sua principal etiologia nos países ocidentais (5, 31, 33).

2. Etiologia da patologia valvular aórtica

Na PVA em pacientes mais jovens destaca-se a etiologia reumática e a doença congénita bicúspide, enquanto nos idosos prevalece a DAD. A endocardite infecciosa (EI) é a etiologia menos comum na PVA, independentemente da faixa etária.

A incidência de doença reumática (DR) mostrou um declínio importante nos países desenvolvidos, a partir do início do século XX, graças aos avanços no acesso aos sistemas de saúde e às mudanças de hábitos de vida, mas continua frequente nos países da América Latina. Na DR o comprometimento da válvula aórtica é caracterizada por fusão e fibrose comissural, com retração e endurecimento das cúspides e está invariavelmente associada à patologia mitral (34, 35).

A válvula aórtica bicúspide (VAB) é a malformação valvular congénita mais comum, com uma incidência estimada variando entre 0,5% e 2,0% na população geral (34, 36). Estes indivíduos têm maior risco de desenvolver alterações cardíacas, sendo a EA a mais comum. Em séries cirúrgicas chegam a corresponder a 50% dos casos de EA, mas esta distribuição é influenciada pela idade da população estudada, sendo maior em pacientes abaixo dos 60 anos de idade (37). Estes doentes são então encaminhados mais precocemente para cirurgia de SVA comparativamente com os pacientes com EA em válvula tricúspide (34).

Apesar da EI da válvula aórtica ser menos comum que a DR ou a DAD, a alta taxa de morbilidade devido aos fenómenos embólicos, como o acidente vascular cerebral (AVC), e a elevada taxa mortalidade (>20%, predominantemente durante o primeiro internamento hospitalar) têm grande repercussão clínica e estes doentes são frequentemente referenciados para SVA cirúrgica (38). Nos últimos anos houve uma mudança na etiologia da EI e alguns autores sugerem que provavelmente a EI associada

à assistência hospitalar e o aumento do número de dispositivos cardíacos implantáveis contribuíram para a predominância estafilocócica. A ameaça de organismos multirresistentes somada ao envelhecimento da população podem aumentar a necessidade de cirurgia cardíaca no tratamento da EI nos próximos anos (34).

A DAD, também denominada doença calcificante da válvula aórtica, é um espectro de doença que varia desde a esclerose valvular, sem efeito hemodinâmico até à EA grave. Esta etiologia é responsável por 80% dos casos de EA nos países ocidentais (31) e representa um problema de saúde crescente: prevê-se o aumento da sua prevalência durante a próxima década e cada vez mais, a população idosa será referenciada para SVA, devido ao envelhecimento da população (2, 3). A prevalência da esclerose valvular aórtica é de 25-29% em indivíduos acima de 65 anos (39-41) e numa série de 2131 pacientes com esclerose aórtica, 16% dos casos deterioraram para EA, sendo grave em 2.5% aos 7 anos (41).

Além das etiologias já citadas, a PVA pode ainda ser decorrente de alterações da geometria da aorta ascendente (aneurisma, disseção e coartação) ou da raiz da aorta, como na síndrome de Marfan, osteogénese imperfeita, síndrome de Ehlers-Danlos, entre outras, com consequente RA (5, 33).

2.1 Fisiopatologia da doença aórtica degenerativa

A DAD é uma doença crónica e progressiva em que se verifica deposição de cálcio nas cúspides valvulares, acumulação de matriz de colagénio e consequente espessamento, fibrose e progressiva esclerose da válvula. A calcificação começa na base das cúspides e progride em direção ao bordo, enquanto as comissuras permanecem livres de calcificação. Acreditava-se tratar-se de um fenómeno de desgaste e calcificação passivos, no entanto, estudos mais recentes têm demonstrado que a esclerose valvular é

um processo patológico ativo e complexo salientando-se a predisposição genética, associada a um processo inflamatório (confirmado pela presença de células inflamatórias na válvula estenosada) e à presença de fatores de risco comumente presentes na aterosclerose e na população idosa, como HTA, dislipidemia, *DM*, obesidade e tabagismo (40, 42, 43).

Segundo a literatura mais recente, a fisiopatologia da DAD pode ser dividida em duas fases:

i) Fase inicial marcada pela lesão endotelial, depósito valvular de lípidos e inflamação, semelhante a muitos mecanismos presentes no processo aterosclerótico. A formação de um infiltrado de lípidos, como as *Low-density lipoprotein* (LDL) oxidadas e outras lipoproteínas, no tecido valvular desencadeia uma resposta inflamatória com migração de macrófagos, linfócitos T e mastócitos, resultando na formação de microcalcificações responsáveis pela apoptose celular e pela perpetuação do processo inflamatório e deposição de cálcio (40, 44-46).

ii) Fase mais tardia em que mecanismos pró-osteogénicos associado a um processo ativo de calcificação promovem a propagação da fase inicial e a progressão da doença, sendo mediada por redução da libertação de óxido nítrico, ativação de sistema renina-angiotensina-aldosterona, angiogénese, remodelação da matriz extracelular e consequente osteogénese. Esta fase mais avançada é caracterizada por um processo fibrótico, com depósito de matriz de colagénio, que serve como base estrutural para a progressiva deposição de cálcio. A calcificação valvular reduz a mobilidade das cúspides, tornando-as mais espessas e rígidas, com consequente aumento do *stress* mecânico e da lesão valvular, que resulta em maior calcificação e apoptose. Assim,

estabelece-se um ciclo de calcificação, lesão valvular e apoptose, que se perpetua e que impulsiona a progressão da doença degenerativa e o desenvolvimento da EA (47).

A esclerose valvular aórtica é um achado comum na população idosa em que o grau de obstrução ao fluxo sanguíneo na sua maioria não evolui para estenose significativa (8). Como já referido, a resposta ao processo de esclerose valvular não é uniforme em pacientes com graus semelhantes de obstrução, sendo ainda incerto, quais os mecanismos responsáveis por desencadear a progressão da doença, com consequente agravamento da obstrução e comprometimento hemodinâmico.

Em doentes com VAB, a esclerose progressiva ocorre de forma mais acelerada devido ao fluxo sanguíneo turbulento através da válvula bicúspide, sendo esta menos eficiente do que a válvula tricúspide na distribuição do *stress* mecânico, levando ao desenvolvimento mais precoce da estenose.

A obstrução desenvolve-se gradualmente e impõe uma sobrecarga de pressão sistólica crónica sobre o VE que precisa de gerar uma pressão sistólica maior, em resposta a uma válvula aórtica calcificada e menos flexível. O aumento contínuo da pós-carga resulta em hipertrofia e aumento do número dos sarcómeros, com consequente hipertrofia concêntrica do VE e elevação da pressão telediastólica. A hipertrofia é o principal mecanismo compensatório, a fim de aumentar a contratilidade do VE e diminuir o *stress* de parede, no entanto leva ao aumento do colagénio do miocárdio e à redução da complacência. Consequentemente, o aumento das pressões de enchimento do VE, a compressão extrínseca da microcirculação e o aumento da fase sistólica, comprometem a reserva de fluxo coronário com consequente isquemia miocárdica, que por sua vez promove um *feedback* positivo, com agravamento das pressões de enchimento do VE, resultando em aumento das necessidades metabólicas do miocárdio e, por fim,

comprometendo a estrutura e função miocárdica que pode ser irreversível. No final do curso da doença, o débito cardíaco (DC) diminui, enquanto as pressões na aurícula esquerda (AE) e na artéria pulmonar aumentam. Em estadios avançados da doença, a hipertensão arterial pulmonar secundária pode resultar em insuficiência cardíaca (IC) direita (48, 49).

3. Função arterial e Estenose Aórtica

Como já referido, o processo degenerativo que resulta na EA apresenta características fisiopatológicas semelhantes ao processo aterosclerótico. Portanto, tal como na aterosclerose, o comprometimento da função arterial pode estar presente na fisiopatologia da EA, que por sua vez está associada aos mesmos fatores de risco cardiovascular. Além disso, alguns estudos têm apresentado a EA como fator de risco independente para eventos cardiovasculares, tais como enfarte agudo do miocárdio (EAM), AVC e IC agudizada e está ainda em debate se a EA é um marcador de doença puramente valvular, ou de doença vascular sistémica (7, 8, 39, 40).

A alteração da função arterial precede as alterações morfológicas ateroscleróticas. A Velocidade de onda de pulso VOP é a medida *gold standard* da rigidez arterial e tem sido amplamente utilizada para prever a ocorrência de eventos cardiovasculares, especialmente em indivíduos idosos (50). É um método não invasivo, de fácil execução técnica e facilmente inserido na prática clínica do quotidiano, tendo sido recomendado nas *guidelines* europeias de HTA sistémica de 2014, para melhorar a estratificação do risco cardiovascular (51). Considerando que a DAD e o processo aterosclerótico podem ter uma via comum, a determinação da rigidez arterial pode elucidar a progressão deste processo fisiopatológico e a progressão da DAD. Assim, a VOP poderá ser um

marcador da gravidade da EA e das suas repercussões. Além disso, poderá sofrer influência das alterações das variáveis hemodinâmicas após SVA.

4. História natural da doença aórtica degenerativa e quadro clínico

Na história natural da DAD há um período de latência longo, onde a mortalidade e a morbilidade são baixas. Como a evolução da esclerose valvular é lenta, os sintomas resultantes geralmente surgem após a 7ª década de vida (52). Em doentes com VAB os sintomas surgem mais precocemente, frequentemente antes dos 60 anos, pela aceleração do processo de esclerose valvular.

Com a progressão da doença, há redução da complacência do VE, maior pressão de enchimento VE, o que leva a um aumento das pressões na AE e na circulação veno-capilar pulmonar, com consequentes sintomas de congestão pulmonar, que podem preceder a disfunção sistólica do VE. Os sintomas iniciais mais comuns são dispneia e cansaço, mais frequentemente desencadeados pelo esforço. Além disso, a isquemia miocárdica decorrente da redução da reserva coronária pode levar a um quadro clínico de angina, o primeiro sintoma em cerca de 1/3 dos doentes (52, 53). A incapacidade do VE em aumentar o DC, aliada à estimulação dos barorreceptores localizados no VE, principalmente em situações de diminuição da resistência vascular periférica, pelo uso de vasodilatadores ou durante o exercício, pode resultar em hipotensão arterial, diminuição do retorno venoso e bradicardia, com consequente diminuição da perfusão cerebral, e episódios de síncope, ou lipotimia. Na presença de sintomatologia, há agravamento significativo do prognóstico: expectativa média de vida de dois a três anos, com taxas de sobrevida de apenas 15-50% aos 5 anos e aumento significativo do risco de morte súbita. Assim, a SVA deve ser realizada num curto espaço de tempo após o início dos sintomas (5, 52, 54).

A avaliação criteriosa e cuidadosa da presença de sintomas é deste modo essencial para o encaminhamento adequado do doente. De salientar a possibilidade dos pacientes se apresentarem aparentemente assintomáticos por redução da atividade física, particularmente os idosos. Também não é raro a sintomatologia ser inespecífica, atípica ou de difícil caracterização, por exemplo muitos pacientes não relatam sintomas evidentes, apresentando apenas uma diminuição na tolerância ao exercício, outros, principalmente os mais idosos, apresentam sintomatologia associada a patologias concomitantes (6). Em pacientes verdadeiramente assintomáticos com EA grave, a sobrevida média livre de eventos aos 2 anos variou de 20% a 50% (55). E em 5 anos dois terços destes pacientes podem tornar-se sintomáticos e 75% terão evoluído para óbito, ou sido referenciados para SVA (56). Daí a importância da monitorização estreita dos pacientes assintomáticos com EA grave (6).

5. Avaliação diagnóstica

A ecocardiografia transtorácica (ETT) é a principal ferramenta para avaliação de adultos com suspeita ou com DAD conhecida, para diagnóstico e quantificação da sua gravidade. As imagens bidimensionais podem definir a etiologia da EA, o grau de obstrução, a calcificação valvular, o movimento das cúspides e a anatomia da raiz da aorta. Na RA também permite avaliar os seus mecanismos e a exequibilidade de cirurgia com preservação da válvula. A ecocardiografia possibilita ainda a avaliação da função do VE, da espessura das paredes e dos parâmetros hemodinâmicos, através das modalidades de Doppler, como a velocidade do fluxo sanguíneo através da válvula estenosada, os gradientes de pressão entre o VE e a aorta e a área valvular aórtica (AVA). A relação entre o gradiente e a AOE é melhor descrita pela fórmula de Gorlin: $G = DC/AVA^2$ (onde G = gradiente). A EA grave define-se por AVA $<1{,}0 cm^2$,

velocidade máxima >4m/s e gradiente médio através da válvula >40 mmHg (5). No entanto, quando o DC é baixo, a estenose grave pode estar presente com velocidades e gradientes transvalvulares inferiores. Nestes casos, a ecocardiografia de *stress* com dose baixa de dobutamina pode ser útil para estratificar a gravidade: doentes com EA pseudo-grave exibem aumento da área valvular e pouca alteração no gradiente durante o aumento no volume sistólico; doentes com EA grave terão área valvular fixa e aumento do gradiente com o aumento do volume sistólico. Nos casos em que não há aumento do volume sistólico com dobutamina (ausência de reserva contrátil), pode coexistir um comprometimento do miocárdio devido a cardiomiopatia, isquemia ou fibrose, que condicionam a função miocárdica, dificultando a quantificação exata da gravidade da EA.

A AVA também pode ser calculada a partir de dados obtidos por **cateterismo cardíaco**, mas este exame não é realizado rotineiramente com este fim, a menos que os exames não invasivos sejam inconclusivos. Por outro lado, a **angiografia coronária** é realizada rotineiramente antes da cirurgia de SVA devido à elevada prevalência de DAC em pacientes com mais de 45 anos.

A prova de esforço é contraindicada em pacientes com EA grave sintomáticos, no entanto, pode contribuir como uma medida objetiva da tolerância ao esforço e da resposta hemodinâmica ao exercício nos doentes com sintomatologia compatível com EA, mas cujos gradientes e AVA correspondem a doença no máximo de grau moderado, ou em pacientes com EA grave assintomáticos. A ausência de sintomas relacionados com o esforço deve-se frequentemente a provas inconclusivas por limitações na atividade física por outras patologias associadas à idade avançada. Outros exames como a **ressonância magnética cardíaca (RMC) e a tomografia**

computorizada multicorte (TC- MC) têm adquirido relevância crescente na estratificação destes pacientes, principalmente nos casos em que a ecocardiografia é inconclusiva. A TC-MC além de ser capaz de quantificar a distribuição da calcificação, avaliar a anatomia da raiz da aorta e da aorta ascendente e a viabilidade das vias de acesso no caso da intervenção percutânea, serve como um método alternativo para aferir a AVA. A RMC fornece informação menos precisa das dimensões internas dos vasos e da extensão da calcificação, porém é capaz de avaliar o comprometimento do miocárdio por fibrose e é o exame *gold standard* na avaliação da função do VE. Contudo, são exames de custo mais elevado e menos disponíveis. A **ecocardiografia transesofágica (ETE) tridimensional** pode ajudar na definição da gravidade da EA baixo gradiente/baixo fluxo, do mecanismo da RA e para determinar as dimensões do anel aórtico, porém é operador e qualidade de imagem dependentes.

6. Tratamento

6.1 Tratamento medicamentoso

A aparente semelhança entre o estádio inicial da DAD e o processo aterosclerótico levou à hipótese de que o uso de estatinas, anti-hipertensores, anti-oxidantes ou moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona poderiam atrasar o início ou impedir a progressão da DAD. No entanto, em estudos aleatorizados com pacientes com DAD, a terapêutica com estatina não demonstrou retardar a progressão da doença aórtica (57-59). Estes resultados podem ser explicados pelo facto dos doentes se encontrarem em fase relativamente avançada de progressão da doença, onde a mesma já está estabelecida. Nesta fase mais avançada, não existe mediação pelo infiltrado de lípidos ou processo inflamatório, mas sim progressão da calcificação, apoptose e fibrose. Por outro lado, alguns estudos levantaram a possibilidade do inibidor da enzima

conversora da angiotensina (IECA) reduzir a acumulação de cálcio na válvula aórtica. No entanto, no ensaio clínico: *Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves*, o uso de IECA não demonstrou reduzir o processo de calcificação valvular (60). Estes resultados ainda são controversos (61). Até ao momento, de acordo com as últimas evidências, nenhum tratamento farmacológico demonstrou alterar a história natural da DAD, permanecendo apenas como estratégia para tratar comorbilidades e/ou aliviar sintomas (47).

6.2 Heart Team

A indicação de intervenção cirúrgica ou percutânea em doentes com PVA compete a uma equipa multidisciplinar, com diferentes tipos de abordagem segundo as suas especialidades e experiências em doenças valvulares, incluindo cardiologistas, cirurgiões cardíacos, anestesistas e geriatras, entre outros. Estes profissionais são responsáveis pela indicação mais individualizada resultante da estratificação do risco cirúrgico, através da avaliação das comorbilidades de cada doente e tipo de cirurgia a efetuar, de modo a definir, para além da melhor estratégia, o momento ideal para a intervenção (62). O adequado conhecimento da história natural da doença, a avaliação clínica completa e a análise criteriosa dos exames complementares de diagnóstico são essenciais para a decisão da Heart Team. A complexidade da decisão clínica face ao número crescente de procedimentos de SVA nos últimos 15 anos, a mudança do perfil dos pacientes com DAD (mais idosos e com mais comorbilidades) e o surgimento da *transcatheter aortic valve implantation* (TAVI) neste contexto, levou à necessidade de desenvolver centros de referência, com equipas especializadas e com cada vez mais experiência em doença cardíaca valvular (29, 31). Observa-se neste contexto um crescente interesse da comunidade científica por uma abordagem completa do paciente,

avaliando não só a gravidade da doença aórtica e as comorbilidades do doente, mas também a fragilidade, principalmente no doente mais idoso, já que vários estudos associam, o grau de fragilidade pré-operatória com a sobrevida e com a qualidade de vida após intervenção na válvula aórtica (63). Vale ainda a pena ressaltar que é de suma importância, que a conduta terapêutica além de ser discutida entre os membros da equipa, seja realizada com uma abordagem mais personalizada, procurando entender as necessidades e preferências do paciente e na medida do possível, envolvê-lo juntamente com a família, na tomada de decisão.

6.3 Momento ideal para intervenção

Há vasta evidência de que a SVA é a única opção capaz de alterar a evolução natural da PVA, no entanto o risco cirúrgico e as possíveis complicações das próteses valvulares fazem com que o momento ideal para a intervenção cirúrgica seja ainda controverso (6). É sabido que a SVA em estádios precoces quase normaliza a sobrevida a longo prazo para o esperado na população geral e melhora a qualidade de vida dos pacientes com EA (6, 64). Assim, a indicação cirúrgica clássica, segundo a American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) e as *guidelines* da *European Society of Cardiology* (ESC) englobam pacientes com EA grave e sintomáticos (Indicação classe I) (4, 5). Segundo as *guidelines* citadas, em pacientes verdadeiramente assintomáticos, a SVA não é recomendada, uma vez que o risco de intervenção pode ser superior aos riscos do tratamento conservador. A definição dos sintomas e o estadiamento da doença tornam-se duvidosos na população mais idosa e com muitas comorbilidades. Além disso, a taxa de progressão e a repercussão da doença são altamente variáveis de um paciente para o outro. É difícil e permanece um desafio encontrar o momento ideal para a SVA principalmente na EA grave, assintomática.

Vários fatores foram investigados na tentativa de estratificar esta população assintomática, tais como parâmetros ecocardiográficos (calcificação valvular, velocidade máxima do jato aórtico e disfunção/hipertrofia VE), alteração na prova de esforço e biomarcadores como o peptídeo natriurético tipo B (BNP), apesar de não existirem ainda valores de *cut off* definidos. No entanto, permanece incerto se os pacientes beneficiam de cirurgia antes do início dos sintomas na presença desses indicadores (55, 65). De salientar que relatos recentes demonstraram mau prognóstico na EA grave assintomática, sugerindo que alterações estruturais, como fibrose intersticial e hipertensão pulmonar precedem a ocorrência de sintomas (6, 56, 66).

Mais uma vez, a capacidade de identificar, através de metodologias de fácil execução, não invasivas e viáveis na rotina clínica, que doentes ainda assintomáticos apresentam elevado risco de progressão da doença e beneficiariam de tratamento precoce, representaria um grande avanço no tratamento do paciente com EA.

6.4 Intervenção - Substituição valvular aórtica

Considerando que o prognóstico é reservado quando se opta pelo tratamento conservador (mortalidade de até 50 % em 1 ano e >90 % em 5 anos) (67, 68), a SVA permanece como o tratamento de escolha na RA grave ou EA grave sintomática. Além disso, a SVA reduz as complicações da EA, tais como: deterioração da função ventricular, hipertensão pulmonar, IC e enfarte do miocárdio. Também tem repercussões a nível económico, reduzindo os custos relativos aos internamentos e o impacto na atividade laboral dos pacientes e familiares (6, 31, 69, 70).

A SVA ainda é a única terapêutica efetiva a longo prazo no alívio da sobrecarga ventricular esquerda em pacientes com EA importante (71, 72). Demonstrou também prolongar e melhorar a qualidade de vida, mesmo em pacientes com mais de 80 anos.

As cirurgias cardíacas em octogenários são cada vez mais frequentes, não só pelo crescente aumento desta população, mas pelo melhor acesso a centros de saúde especializados e maior consciencialização sobre os benefícios terapêuticos da SVA independentemente da idade do paciente (73, 74). Sendo assim, a cirurgia de SVA sobressai com importância inequívoca, pois é capaz de reduzir a elevada taxa de morbilidade e mortalidade na EA e apresenta sobrevida de 75% aos 10 anos de seguimento (75).

Curiosamente, o número de SVA cirúrgicas aumentou após a introdução da TAVI na prática clínica, o que reflete o envelhecimento da população [8]. A TAVI tornou-se uma alternativa à SVA por EA, conforme recomendações de 2017 da ESC (5), em casos selecionados, com avaliação cuidadosa pela *Heart Team* da expectativa de vida e do grau de fragilidade do paciente. Além da análise da exequibilidade técnica e da razão risco-benefício da intervenção, a sua indicação é reservada para pacientes com EA grave, sintomáticos, com expectativa de sobrevida superior a um ano e com contraindicação, ou risco extremo/proibitivo à cirurgia convencional.

Esta técnica percutânea também mostrou ser uma alternativa segura à SVA cirúrgica em pacientes nos quais a cirurgia poderia ser viável, mas que são considerados de alto risco (STS ou EuroSCORE II >8%, ou EuroSCORE I logístico ≥20%) (76-78). Além disso, estudos recentes têm demonstrado não inferioridade nos pacientes com risco cirúrgico intermédio, e de acordo com as diretrizes internacionais, a indicação de TAVI estende-se para esta população após criteriosa avaliação da *Heart Team* (STS ou EuroSCORE II ≥4 %, ou EuroSCORE I logístico ≥10%) (4, 5, 79, 80).

A introdução da TAVI parece ter traduzido uma melhoria nos resultados da SVA cirúrgica, provavelmente pelos grupos de maior risco cirúrgico começarem a ser cada

vez mais referenciados para TAVI (81). Por outro lado, alguns estudos têm demostrado também um aumento na proporção de pacientes com risco cirúrgico elevado referenciados para SVA cirúrgica e ainda assim diminuição na mortalidade na SVA cirúrgica nos últimos anos, salientando a melhoria do desempenho cirúrgico nas 2 últimas décadas (82-84). Thourani e colaboradores enfatizam, no seu estudo com 141.905 pacientes submetidos a SVA cirúrgica, excelentes resultados em pacientes de baixo, intermédio e alto risco (82).

Por fim, é de referenciar a valvuloplastia aórtica com cateter-balão como ponte terapêutica, sendo o tipo de tratamento reservado para pacientes sintomáticos com EA grave, com instabilidade hemodinâmica importante, ou que necessitam de cirurgia não cardíaca de grande porte, com impossibilidade momentânea de intervenção definitiva (TAVI, ou cirurgia convencional). Em conformidade com as recomendações da ESC de 2017, a valvuloplastia aórtica com cateter-balão pode ser considerada em pacientes com EA grave, com disfunção orgânica, como insuficiência pré-renal, disfunção miocárdica grave, ou outra, possível de ser reversível com esta terapêutica. É também uma possibilidade paliativa em pacientes sintomáticos com contraindicações para cirurgia e/ou TAVI. Sendo essencial em todas estas recomendações a avaliação prévia pela *Heart Team* (4, 5, 33).

6.5 Qual a melhor prótese?

Os resultados da SVA cirúrgica dependem não só da história clínica prévia e do estadiamento da doença, mas também dos procedimentos intraoperatórios, incluindo o tipo de prótese utilizada (11). A substituição da válvula nativa por uma prótese foi o avanço mais significativo no tratamento de pacientes com PVA. Vários tipos de próteses foram desenvolvidos com o grande desafio de conseguir o substituto valvular

ideal. Frequentemente os cirurgiões demostram preferência por uma prótese em particular, baseados na facilidade de implantação, experiência do serviço onde estão inseridos, entre outras características, como menor incidência de infeção, melhor desempenho hemodinâmico (maior AOE, com menor incidência de PPM), maior durabilidade e capacidade de promover remodelagem ventricular reversa (10, 11).

Essencialmente as próteses podem ser mecânicas ou biológicas, existindo também a substituição valvular por homoenxerto. As primeiras, geralmente utilizadas em indivíduos mais jovens, apresentam maior durabilidade, porém necessitam de anticoagulação sistémica permanente. As próteses biológicas, por outro lado, são menos trombogénicas, mas sofrem degeneração gradual (11). Por não necessitarem de anticoagulantes a longo prazo e pela idade avançada dos doentes submetidos a SVA, o uso das próteses biológicas aumentou nas últimas 2 décadas (11, 85), representando aproximadamente 80% das válvulas utilizadas na SVA cirúrgica (81-83). Surpreendentemente, com o aumento progressivo da utilização da TAVI, houve também aumento no uso das biopróteses na SVA, com base na expectativa de que, se o paciente evoluir futuramente com degradação da bioprótese, uma terapêutica menos invasiva poderá ser usada, num momento provavelmente de maior risco (86). Assim, observa-se uma tendência na redução da idade para implantação de biopróteses. As diretrizes da ACC/AHA de 2017 ampliaram a indicação de uma prótese biológica para pacientes mais jovens (4) que pode ser explicada não só com a possibilidade da realização de procedimentos *valve-in-valve* com a TAVI (4, 81), mas também pela maior durabilidade das biopróteses de última geração.

Para pacientes acima de 60 anos, a expectativa de vida livre de eventos é maior com uma bioprótese comparativamente com a prótese mecânica, principalmente pelo menor

risco de hemorragia (87). É evidente, por outro lado, o maior risco de uma reoperação por DVE. A DVE é um processo multifatorial caracterizado por degeneração progressiva dos folhetos e consequente disfunção da prótese (estenose e/ou regurgitação). Segundo van Geldorp e colaboradores, o risco de reoperação em indivíduos com 60 anos com válvula biológica é de 25% (risco de reoperação devido a DVE é de 22%), enquanto o risco de hemorragia se o mesmo paciente tivesse uma válvula mecânica implantada, seria superior, de 41% num seguimento máximo de 8,5 anos (88). Entretanto, Rahimtoola, em seu artigo: "*Choice of Prosthetic Heart Valve in Adults",* em pacientes com 60 anos de idade, os riscos de hemorragia importante com prótese mecânica e de reoperação com bioprótese foram semelhantes num tempo de seguimento de 12 anos. E conclui, atualmente a escolha entre uma bioprótese e uma prótese mecânica ainda é um dilema e dependerá de qual complicação se quer evitar: hemorragia ou DVE, o que dependerá do perfil do paciente em questão (11).

Comparado com próteses mecânicas, o uso das biopróteses triplicou o risco de PPM (89), condição em que a AOE do paciente com prótese é menor do que a AOE expectável pela sua válvula nativa. No cálculo do PPM a AOE é indexada à área de superfície corporal e pode ser moderado (0,65 cm^2/m^2 <AOE indexado <0,85 cm^2/m^2) ou grave (AOE indexado <0,65 cm^2/m^2) (90). Vários estudos têm investigado a associação entre PPM e resultados clínicos após SVA, tendo-se revelado aumento da mortalidade, maior tempo de permanência na unidade de cuidados intensivos, redução da capacidade de exercício, aumento dos eventos neurológicos, maior DVE e menor taxa de regressão da MVE (91, 92). Popma e col., afirmam ainda que pacientes com algum grau de EA após SVA, mesmo com baixos gradientes transvalvulares, se tiverem PPM associado, têm pior prognóstico e menor regressão da MVE (93). Hernandez-Vaquero e col. afirmam que a escolha correta do tipo e tamanho de prótese são

essenciais na prevenção de PPM (94, 95). Dois estudos aleatorizados demonstraram que a TAVI tem menor incidência de PPM comparativamente com a SVA cirúrgica e ainda sugerem que estes resultados podem ser em parte responsáveis pelos melhores resultados clínicos da TAVI nos primeiros anos após a intervenção (90, 91). Tradicionalmente a cirurgia de SVA por bioprótese está associada a alta incidência de PPM (90, 92). A produção de biopróteses capazes de reduzir esta incidência é incansavelmente procurada.

Além de uma AOE adaptada ao doente, é também desejável a regressão contínua e total da MVE, pois a regressão incompleta da MVE tem demonstrado reduzir significativamente a sobrevida a longo prazo (96, 97). No entanto, aproximadamente metade dos pacientes com EA tem hipertrofia ventricular esquerda (HVE) residual, mesmo após SVA com sucesso (49, 98). Sendo a remodelagem reversa um resultado importante após a cirurgia, pretende-se a utilização de próteses que promovam esta readaptação e que se assemelhem o mais possível à válvula nativa.

Na tentativa de dar resposta a estes desafios, foram criadas as biopróteses de pericárdio de última geração Trifecta com *stent*, e SFS/SS, sem *stent*. Estas biopróteses têm sido amplamente implantadas na maioria dos centros cirúrgicos na Europa. A bioprótese Trifecta (St Jude Medical, recentemente Abbot) tem três folhetos de pericárdio bovino e foi projetada para implante supra anular. O seu *stent* é revestido com tecido pericárdico porcino, permitindo apenas o contacto tecido-tecido com o intuito de a proteger contra o desgaste mecânico. Tem um anel com uma estrutura de silicone capaz de se adaptar à forma do anel nativo. Além disso, o *stent* de titânio revestido de poliéster, possui distensibilidade intrínseca, permitindo maior expansão sob condições de alto débito, como o exercício (12-14). O pericárdio suíno e bovino é tratado com gluteraldeído e

processado com uma substância à base de etanol, que impede a calcificação (*Linx* AC). A fim de alcançar maior desempenho hemodinâmico (menores gradientes transprotésicos e AOE ideal), o implante supra anular completo é importante, para evitar a obstrução ao fluxo sanguíneo pelo *stent*, ou pelo material do anel de costura (15, 16). Esta bioprótese recebeu aprovação da marca Comissão Europeia em 2010, e a aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) em 2011. Alguns relatos demonstraram excelentes resultados e um perfil hemodinâmico favorável desta bioprótese (12, 15-17), mesmo quando comparada a sua performance com a de outras biopróteses com *stent* (99-101). No entanto, não existem ainda grandes séries clínicas.

Por outro lado, no projeto de criação das próteses *stentless* de terceira geração removeu-se o suporte rígido da estrutura da prótese, com o objetivo de ficar mais semelhante à válvula nativa, o que resultou num desempenho hemodinâmico excelente (18). As biopróteses biológicas Freedom Solo e Solo Smart (Sorin, recentemente LivaNova) estão em uso clínico desde 2004. A Solo Smart partilha o modelo da Freedom Solo com alterações no sentido de permitir um implante mais simples e rápido. Estas biopróteses são fabricadas a partir de tecido de pericárdio bovino tratado com ácido homocistésico, para reduzir a DEV, têm implante supra anular e uma linha de sutura única (19, 20). Por serem *stentless* e supra anulares são facilmente adaptáveis à raiz da aorta, permitindo maiores tamanhos de próteses e maior AOE, do que uma prótese com *stent* equivalente, favorecendo o fluxo laminar (20). Muitos estudos (22-24) confirmaram na prática a superioridade teórica das próteses sem *stent*, pelo seu melhor desempenho hemodinâmico e consequentemente maior regressão da HVE. No entanto, outras séries que compararam biopróteses com e sem *stent* apresentaram similaridade no perfil hemodinâmico e pouca diferença na capacidade de regressão da HVE e na sobrevida (25-27). A razão para a redução semelhante da MVE nestes ensaios pode ser atribuída

ao desempenho hemodinâmico superior das válvulas de última geração, com *stent* mais fino e anéis de costura mais estreitos [19]. Assim, relatar o perfil hemodinâmico e o desfecho precoce e intermédio das biopróteses Trifecta e SFS/SS, bem como comparar a sua performance torna-se relevante, uma vez que o conhecimento de qual a melhor prótese para cada tipo de paciente permitirá avançar no tratamento do PVA.

7. Complicações da substituição cirúrgica da válvula aórtica

Observar e comparar os resultados, as taxas de complicação, após SVA e seus efeitos na sobrevida e na mortalidade com diferentes substitutos valvulares, permite analisar as possíveis vantagens de alguns substitutos valvulares biológicos em detrimentos de outros. A cirurgia de implante de uma prótese valvular cardíaca está associada a morbilidade significativa. Além das complicações relacionadas com as próteses que já relatamos, há outros eventos adversos como formação de trombos, êmbolos arteriais, EI e os problemas associados à anticoagulação sistémica.

7.1 Disfunção de prótese

A DVE é caracterizada por disfunção ou deterioração envolvendo a prótese, sendo diagnosticada por reoperação, autópsia, ou investigação clínica. Pode ocorrer por desgaste, calcificação, rotura e/ou retração do folheto da prótese; rotura da linha de sutura dos componentes da prótese e fratura ou distorção do *stent*. Já a DNE, diz respeito a qualquer anomalia não intrínseca à válvula em si que resulta em estenose ou regurgitação da prótese, como aprisionamento por *pannus*, tecido ou sutura; fístula periprotésica, dimensionamento ou posicionamento inadequado; obstrução após o implante da prótese; e anemia hemolítica intravascular, clinicamente importante (102).

Muitas séries cirúrgicas relacionam a DVE com a necessidade de reoperação, sem qualquer critério específico para definir DVE e/ou a indicação de reoperação (43). No

entanto, a reoperação não implica necessariamente DVE e vice-versa; levando a uma subestimativa da incidência real de DVE (81).

A durabilidade das biopróteses cirúrgicas em várias séries tem sido superior a 85% e a taxa de DVE cerca de 20% aos 10 anos de seguimento (103-105). Tania Rodriguez-Gabella e colaboradores apresentaram taxas de DVE clínica ainda mais baixas, de 6,6% em 10 anos (81).

7.2. Mortalidade

A mortalidade relacionada diretamente com a SVA cirúrgica ocorre em aproximadamente 1% ao ano (85, 106). Em estudos recentes, a taxa de mortalidade aos 30 dias atingiu 7,1%, porém outras coortes, sendo uma destas da própria FS, apresentam taxas mais baixas de mortalidade precoce (inferiores a 4%) (81, 103).

Na SVA isolada, a taxa de mortalidade operatória estimada é de 3,2%. Brown e col. selecionaram indivíduos submetidos a SVA, sem cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), da base de dados da *Society of Thoracic Surgeons (STS)* e observaram que a mortalidade operatória diminuiu de 3,5% para 2,4% entre 1997 e 2006 (83). Estudos têm demonstrado que o risco de mortalidade operatória aumenta de acordo com o perfil clínico da população submetida a SVA, destacando-se a idade, a presença de comorbilidades, o sexo feminino, a classe funcional, a cirurgia emergente, a disfunção do VE, a HTA, a presença de DAC e cirurgia valvular prévia, fatores preditores de piores resultados após SVA cirúrgica (11, 81, 83). Outros estudos cirúrgicos também mostraram uma grande variabilidade nas taxas de sobrevida aos 10 anos de seguimento, variando de 37,4% (107) a 64% (108), o que pode ser explicado pela sobrevida a longo prazo após SVA ser altamente dependente da idade dos pacientes e comorbilidades como DM, disfunção VE e doença pulmonar obstrutiva crónica

(DPOC). Além disso, comprometimento da função renal, síndrome metabólica, tabagismo, e doença hepática também estão associados a maior mortalidade cirúrgica (11, 81, 107).

7.3 Acidente Vascular Cerebral

Múltiplas etiologias são sugeridas para a ocorrência de AVC após SVA, com taxas que variam entre 1,3% e 6,2%. O AVC isquémico é o mais frequente, ocorrendo na maioria por embolia decorrente da manipulação da aorta (durante a canulação para *bypass* cardiopulmonar, aplicação e remoção do *clamp*) e menos frequentemente pela presença de fibrilação auricular (FA). Além disso, a hipotensão resultante de hemorragia significativa ou imposta pela circulação extracorporal podem predispor ao desenvolvimento de enfartes cerebrais por hipoperfusão. Tempos de *bypass* cardiopulmonar superiores a 120 minutos constituem um dos fatores intra-operatórios que aumentam o risco de AVC (109).

7.4 Pacemaker definitivo

A necessidade de implante de *pacemaker* definitivo após SVA cirúrgica eletiva ocorre entre 4-6% dos pacientes no pós-operatório precoce (82).

7.5 Cuidados Intensivos

Segundo o estudo da STS com 141905 pacientes submetidos a SVA cirúrgica isolada entre 2002 a 2010 (*predicted risk of mortality* -PROM mediana de 1,84), com o intuito de demonstrar o "mundo-real" após SVA cirúrgica, apresentou os seguintes resultados: insuficiência renal ocorreu em 4,2% dos pacientes, sendo que 1,5% necessitaram de terapêutica de substituição renal. Cerca de 10,3% dos doentes permaneceram em ventilação mecânica por período prolongado após SVA, 3,9% necessitaram de revisão

da hemóstase e a média de permanência em unidade de cuidados intensivos foi de 74 horas (82).

7.6 Fibrilação auricular

Após SVA cirúrgica, aproximadamente metade dos pacientes desenvolvem arritmia cardíaca, sendo a FA a mais comum. Esta arritmia, ocorre tipicamente no segundo ou terceiro dia pós-operatório e está associada a maior mortalidade hospitalar, maior incidência de AVC, tempo de internamento hospitalar mais prolongado e é também considerada um preditor de mortalidade a longo-prazo (110, 111).

CAPÍTULO II - OBJETIVOS

O objetivo global deste projeto foi avaliar o impacto clínico e hemodinâmico da substituição cirúrgica da válvula aórtica com biopróteses de última geração, em pacientes com PVA grave, sendo os objetivos específicos:

- Descrever a performance da bioprótese Trifecta quanto ao perfil hemodinâmico, resultados precoces, tardios e sobrevida;
- Comparar o desempenho das biopróteses Trifecta (*stented*) e SFS/SS (*stentless*) e avaliar o impacto de cada bioprótese na remodelagem reversa do ventrículo esquerdo.

Baseado no conhecimento atual descrito nas secções prévias, nós levantamos a hipótese que a VOP poderá ser um marcador da gravidade da EA e que sua correção com a SVA poderá influenciar a função arterial. O objetivo secundário foi:

- Avaliar a função arterial antes e após a cirurgia de SVA em pacientes com EA grave, correlacionar a função arterial com a gravidade da EA e identificar preditores pré e pós-operatórios da VOP.

CAPÍTULO III – RESULTADOS

Parte I – Avaliação da função arterial antes e após a cirurgia de SVA em pacientes com EA grave

Arterial stiffness changes in severe aortic stenosis patients submitted to valve replacement surgery

Manuscrito em processo de submissão.

Arterial stiffness changes in severe aortic stenosis patients submitted to valve replacement surgery

Authors List: Renata Raimundo[1], Francisca Saraiva[1], Raquel Moreira[1], Soraia Moreira[1], Ana Filipa Ferreira[1], Rui J. Cerqueira[1,2], Mário Jorge Amorim[1,2], Paulo Pinho[2], António Sousa Barros[1], André P. Lourenço[1,3], Adelino F. Leite-Moreira[1,2]

All authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

[1] Department of Surgery and Physiology, Cardiovascular Research Center (UnIC) Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal;

[2] Department of Cardiothoracic Surgery, Centro Hospitalar e Universitário São João, Porto, Portugal;

[3] Department of Anesthesiology, Centro Hospitalar e Universitário São João, Porto, Portugal.

Keywords: carotid-femoral pulse wave velocity, aortic stenosis, aortic valve replacement surgery

Corresponding Author:

Adelino F. Leite-Moreira, MD, PhD

Department of Surgery and Physiology, Faculty of Medicine

Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

Tel.: +351 225513644; Fax: +351 225513646

E-mail: amoreira@med.up.pt

ABSTRACT

Background: Little is known about severe AS impact in aortic stiffness and mainly if there is any change after removing AS barrier with aortic AVR surgery.

Aim: To estimate PWV changes after AVR surgery and to define PWV predictors in severe AS patients.

Methods: Single-center retrospective cohort, including patients with severe AS who underwent AVR surgery with bioprostheses, between February 2017 and January 2019 and performed carotid-femoral PWV measurement (Complior®) before and after the procedure. Concomitant moderate or severe aortic regurgitation or multiple procedures were excluded. Pre, peri, and postoperative data were retrospectively collected from clinical files, and PWV measurements were performed before surgery and 2±1 months after the procedure. Paired sample *t* test was applied to compare before and after AVR PWV values. Pearson correlations or independent *t* tests were used to estimate PWV associations with continuous or categorical data, respectively. Multivariable linear regression models were applied to estimate pre and postoperative PWV independent predictors.

Results: We included 150 patients, mean age of 72±8 years, 51% being male. We found a significant increase in PWV values after surgery (9.0±2.1 m/s *vs*. 9.9±2.2, p <0.001, before and after AVR, respectively). Univariate analysis showed positive correlations between pre-AVR PWV and age and blood pressure. An inverse association with AS severity variables was found. In multiple linear regression, age and systolic blood pressure (SBP) were established as independent predictors of higher pre and postoperative PWV, while higher mean valvular gradient (MVG) emerged as a determinant of lower pre-AVR PWV.

Conclusion:

In patients with severe AS we documented an inverse correlation of arterial stiffness with the severity of AS and a significant increase in PWV values after AVR surgery. Advanced age and higher SBP were associated with higher PWV values, although arterial function measurements fit within the normal range.

INTRODUCTION

Degenerative AS is the most prevalent valvular heart disease in developed countries and the world's most common acquired valvular heart disease, being moderate or severe in 5% of patients older than 75 years in the USA [1]. AVR is the gold standard treatment for severe symptomatic AS [2-4].

The degenerative process of the aortic valve, which results in AS has pathophysiological changes that are similar to the atherosclerotic process that causes increased arterial stiffness [5], leading the scientific community postulate that in AS, some degree of vascular dysfunction and consequently, arterial stiffness could also be present [6].

Aging also contributes to vascular stiffening, increasing aortic pressure waves' velocity. PWV is the gold standard, non-invasive, and most reproducible method to assess arterial stiffness [7]. Essentially, this method evaluates aortic elastic recoil capacity, which is diminished in a stiffer aorta, translating into a higher PWV value [8-10]. Considering this, in an AS patient, we expect to observe a higher preoperative PWV, that may recover after AVR. However, some studies reveal that this association may not be linear [11], meaning that, even after the procedure that reliefs the valvular obstruction, a high PWV measurement may be observed (or even higher than the pre-intervention assessment), which represents an increase in the vascular load [12].

There is a strong association between a higher PWV and systolic hypertension, as well as other CV risk factors and atherosclerotic disease [13, 14]. PWV has also been suggested as a predictor of fatal and nonfatal CV events, such as stroke or aortic and coronary syndromes [8, 9, 15, 16].

There is conflicting evidence regarding arterial function changes after AVR, and whether PWV can be a marker of AS severity or not. In this setting, this study had the purpose of clarifying this association.

AIM

The main goal of this study was to evaluate arterial stiffness before and after AVR surgery in patients with severe AS, using a PWV measurement equipment. We also aimed to identify pre and postoperative PWV predictors in these patients.

METHODS

Study Design and Patients

Single-center retrospective study, including 150 patients with severe AS undergoing AVR with bioprostheses, between February of 2017 and January of 2019, with pre and postoperative PWV measurements. Patients with concomitant moderate or severe aortic regurgitation or multiple procedures were excluded.

Data collection and variables

Preoperative, surgical, and postoperative data were collected through clinical files and databases. Regarding preoperative variables, besides PWV values, blood pressure, demographics, CV risk factors, ongoing medical therapy, functional status, symptoms, and transthoracic echocardiogram data were collected. Cross clamp and bypass times, AVD etiology, and type of implanted prosthesis were the main surgical variables. Follow-up variables contained those from transthoracic echocardiogram (mean at 3.9±1.6 months of follow-up) and PWV evaluation.

The local ethics committee approved this study, and all data were anonymized for analysis.

PWV measurement

A noninvasive method (Complior® Analyse) was used to evaluate arterial stiffness through carotid-femoral PWV before and after AVR surgery. After a few minutes in supine resting position to stabilise heart rate and blood pressure, blood pressure was assessed using a standard sphygmomanometer. Carotid to femoral distance was measured using a tape measure, and data was introduced in the specific software. Femoral and carotid sensors were held until the software reached stabilized lines and the best quality of the signal (quality above 90%). Each patient had at least two PWV measurements in each session. These measurements were done at the admission of patients to the Cardiothoracic Surgery Department in the day before or on the same day of the surgery, and the postoperative evaluation occurred at a mean of 2.2±1.4 months after surgery.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean or median and standard deviation or minimum and maximum according to data distribution, normal or non-normal, respectively. Categorical variables are depicted in absolute and relative frequencies. Paired samples *t* test was used to compare continuous variables at two distinct moments. Correlations between PWV and other continuous variables were assessed through Pearson correlation test. PWV values were compared between groups using independent *t* test or Mann Whitney non-parametric test, as appropriate. A multivariable linear regression model was built to estimate PWV predictors based on clinical relevant variables to arterial stiffness evaluation. A significance level of 0.05 was used.

Statistical analyses were performed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 24 and the R language environment (version 3.6).

RESULTS

Sample

Sample characterization is depicted in **Table 1**. The mean age was 72±8 years, and 51% of included patients were male. Arterial hypertension was present in 125 (83%) patients, dyslipidemia in 114 (76%), diabetes in 52 (35%), and history of smoking in 36 (24%). Forty (27%) patients were admitted in NYHA functional class ≥III. The majority of patients (91%) were at admission on anti-hypertensive drugs.

During surgery, 18% of patients were confirmed with congenital etiology (**Table 2**).

Pre and postoperative PWV

A significant postoperative increase in PWV values was observed: 9.0±2.1 m/s *vs.* 9.9±2.2 m/s (pre *vs*. postoperative PWV values, respectively, p <0.001, **Figure 1**).

Follow-up transthoracic echocardiography data

Pre and postoperative AVA and MVG are represented in **Figure 2.**

PWV associations

Figure 3 depicts the univariate analysis considering PWV associations with potential predictors. Weak and positive correlations were found between both preoperative and postoperative PWV with age, SBP, and mean blood pressure (MBP), while an inverse association was found with AS severity variables.

No differences in PWV according to gender, arterial hypertension, diabetes, smoking, nor bicuspid aortic valve subgroups were obtained.

In the multivariable linear regression model, age and SBP were independent predictors of higher preoperative PWV, while higher MVG was a predictor of lower preoperative PWV (**Table 3 and Figure 4**). Age and SBP emerged as independent predictors of higher postoperative PWV (**Table 4 and Figure 5**).

DISCUSSION

This retrospective study demonstrated an inverse correlation of arterial stiffness with the severity of AS and showed a significant increase in PWV values after AVR surgery in patients with severe AS. Advanced age and higher SBP were associated with higher PWV values, although arterial function measurements fitted within the normal range.

PWV reflects arterial stiffening due to loss of aortic functional elastic properties. Arterial stiffness is one of the first manifestations of reversible, structural damage to the vessel wall, being PWV considered a technique with clinical applicability both in identification and stratification of CV disease [8, 16].

Assessing the impact of degenerative AS on the arterial tree is still a challenge since the mechanisms that underlie the interaction of vascular and valvular function remain mostly unknown [17].

Ping-Yen LIU et al. demonstrated the association of increased PWV with higher calcium score in the aortic valve [5]. These results suggest that calcium deposition is an important pathway in the degenerative process of the aortic valve and aortic wall. In addition, they demonstrated the association of increased PWV with aortic valve pressure gradient assessed by echocardiography. Similar pathophysiological changes are probably shared between aortic valve degeneration and large arteries stiffening. Korkmaz, L. et al. estimated arterial stiffening through the cardio-ankle vascular index

and observed higher arterial stiffness in patients with aortic valve sclerosis [18], suggesting that aortic valve degeneration and large arteries stiffening could share similar pathophysiological changes. Indeed, Emir Cantuk et al. demonstrated a significant association between AS severity and increased PWV [11]. Contrarily, our study revealed an inverse correlation between aortic valve gradients and preoperative PWV. This result might partially be explained by the upstream obstruction that may influence measurements of arterial properties, masking the real effects of vascular load on the aorta. El-Chilali et al., who studied older patients (>70 years old) with severe AS and measured the PWV invasively, observed the same, an inverse correlation between MVG and PWV [6]. This hypothesis is strengthened by the increase in PWV that we observed after AVR.

Only a limited number of studies have evaluated aortic vascular function in patients with severe AS after intervention [11, 19, 20]. Canturk et al. did not found significant differences in PWV after surgery [11]. Different results were obtained by Nemes et al., who demonstrated vascular function improvement one year after AVR [20]. In the present study, PWV increased significantly after AVR. Some possible mechanisms have been described to explain this change: the relief of valvular obstruction after AVR leads the arterial tree to operate at a higher-pressure level, increasing the vascular load. In fact, Yotti et al. showed that the relief of the outflow obstruction immediately raises arterial pressures and vascular impedance, inducing a stiffer vascular behavior [19]. Overall, these findings are reflected in clinical practice, since it is frequent to initiate antihypertensive drugs after AS correction, either by TAVI, or surgery [19, 21, 22]. Other explanation, stated by Barbetseas, suggests that the increase in PWV after AVR surgery occurs due to aortic wall injury and *vasa vasorum* destruction as well as aortic wall fiber composition alteration, resulting in aortic stiffening [12]. However, we should

reinforce that this decrease in aortic distensibility was evaluated 1 week after AVR and may represent a transient effect described by the authors as ‘‘aortic root stunning’’ [23]. A TAVI *vs.* AVR study demonstrated significant changes in PWV only in surgical patients, suggesting that in TAVI patients, the elastic properties are maintained because there is not surgical manipulation [24].

Other significant association with PWV was found in our study, namely with age, which emerged as an independent predictor of higher PWV values. PWV alteration in the elderly is already well established in the literature [8, 17, 25]. Studies have shown an increase in PWV with aging probably related to aortic dilation and stiffening since, with aging, impedance increases, and arterial compliance decreases [8, 26]. Our study supports these results since age showed a strong correlation with both pre and postoperative PWV.

Systemic hypertension has been shown as a predictor of increased PWV [9, 27], which is in line with our results as higher systolic blood pressure was associated with higher PWV. Since over 80% of our sample had systemic hypertension, we did not find substantial differences between patients with and without this risk factor, but we recognize that PWV has been widely used for risk stratification purposes as an independent risk factor for all-cause and CV mortality [27, 28].

Considering that atherosclerosis is commonly associated with arterial aging and coronary artery disease (CAD), it would be expected that patients with CAD present increased PWV [29, 30]. In fact, our results revealed a significantly higher post-AVR PWV in patients with CAD in comparison with non-CAD patients. However, this difference was absent in pre-AVR PWV supporting the possibility of some masking

effect while AS is present, blunting the manifestation of aortic stiffening induced by CAD.

Besides, previous studies have shown vascular dysfunction in obese patients [31, 32], but in our study, body mass index (BMI) was not found as an independent predictor of pre and postoperative PWV.

The estimated impact of AS in PWV will still be open to debate as our study has several limitations: 1) single-center study; 2) retrospective nature, which leads to some missing data (9% missing in multivariable analysis performed) and postoperative PWV measurements were not systematically programmed and performed at the same time point after surgery, and 2 patients whose surgery were postponed to 12 and 65 days after preoperative PWV measure; 3) sample selection was neither randomized nor consecutive, and the relatively small sample size limits the external generalization of results; 4) PWV measurements also have some limitations such as high variability according to patient status, for instance, blood pressure which could not be controlled in the preoperative measure (all patients fasting and with discontinuation of pharmacological therapy) comparing to postoperative measure (all patients without fasting period and some of them with pharmacologically controlled blood pressure).

CONCLUSION

Although some studies suggest that aortic stiffness is increased in AS due to a concomitant atherosclerotic component, our findings suggest that AS may blunt the real arterial stiffness of the aortic wall as the severity of AS is inversely related with PWV, while a small increase in PWV was observed after AVR and ventricular-aortic pressure gradient relief. As expected, age and systolic blood pressure were independent

determinants of PWV in patients with severe AS and remained so after surgery. Further studies will be needed to provide better insight into the natural history of AS and its relation to vascular function.

Table 1. Baseline Characteristics

Variable	n=150
Age, y, mean (SD)	72.5 (7.6)
Male sex, n (%)	77 (51.3)
NYHA ≥ III, n (%)	40 (26.9)
Hypertension, n (%)	125 (83.3)
Currently on anti-hypertensive drugs (%)	136 (90.7)
Diabetes, n (%)	52 (34.9)
Dyslipidemia, n (%)	114 (76.0)
History of smoking, n (%)	36 (24.0)
Body mass index, kg/m^2 , mean (SD)	28.6 (4.3)
Obesity (BMI ≥30.00 kg/m²), n (%)	55 (36.7)
Coronary artery disease, n (%)	19 (12.7)
Extracardiac arteriopaty, n (%)	22 (14.7)
Chronic kidney disease (CC < 85ml/min) , n (%)	87 (58.0)
Creatinine Clearance (CC), ml/min, mean (SD)	83.7 (29.7)

BMI, body mass index; *min*, minute; *NYHA*, New York Heart Association; *SD*, standard deviation. Coronary artery disease was defined as at least 1 vessel with >50% stenosis, regardless of the indication for surgery or previous percutaneous coronary intervention; extracardiac arteriopathy was considered if the patient had claudication, carotid occlusion or >50% stenosis, amputation for arterial disease, past or planned intervention on the abdominal aorta, limb arteries or carotids or history of stroke.

Table 2. Perioperative data

Variable	**n=150**
Aortic valve etiology, n (%)	
Degenerative	132 (88.0)
Congenital	18 (12.0)
CPB time, minutes, mean (SD)	78 (26)
Aortic clamp time, minutes, mean (SD)	57 (20)

CPB, cardiopulmonary bypass; SD, standard deviation.

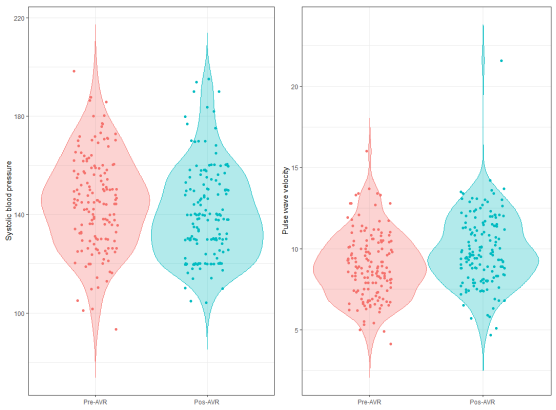

Figure 1. Distribution of systolic pressure and pulse wave velocity pre and postoperative

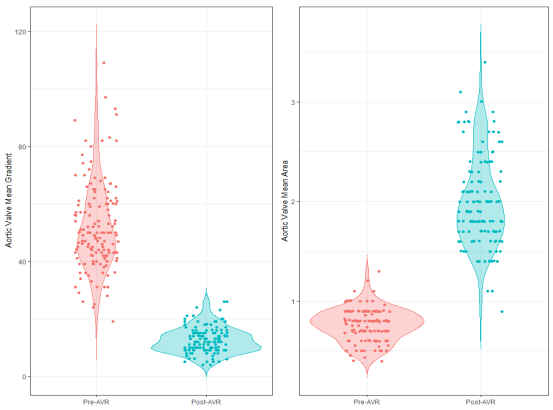

Figure 2. Distribution of mean valvular gradient and aortic valve area pre and postoperative

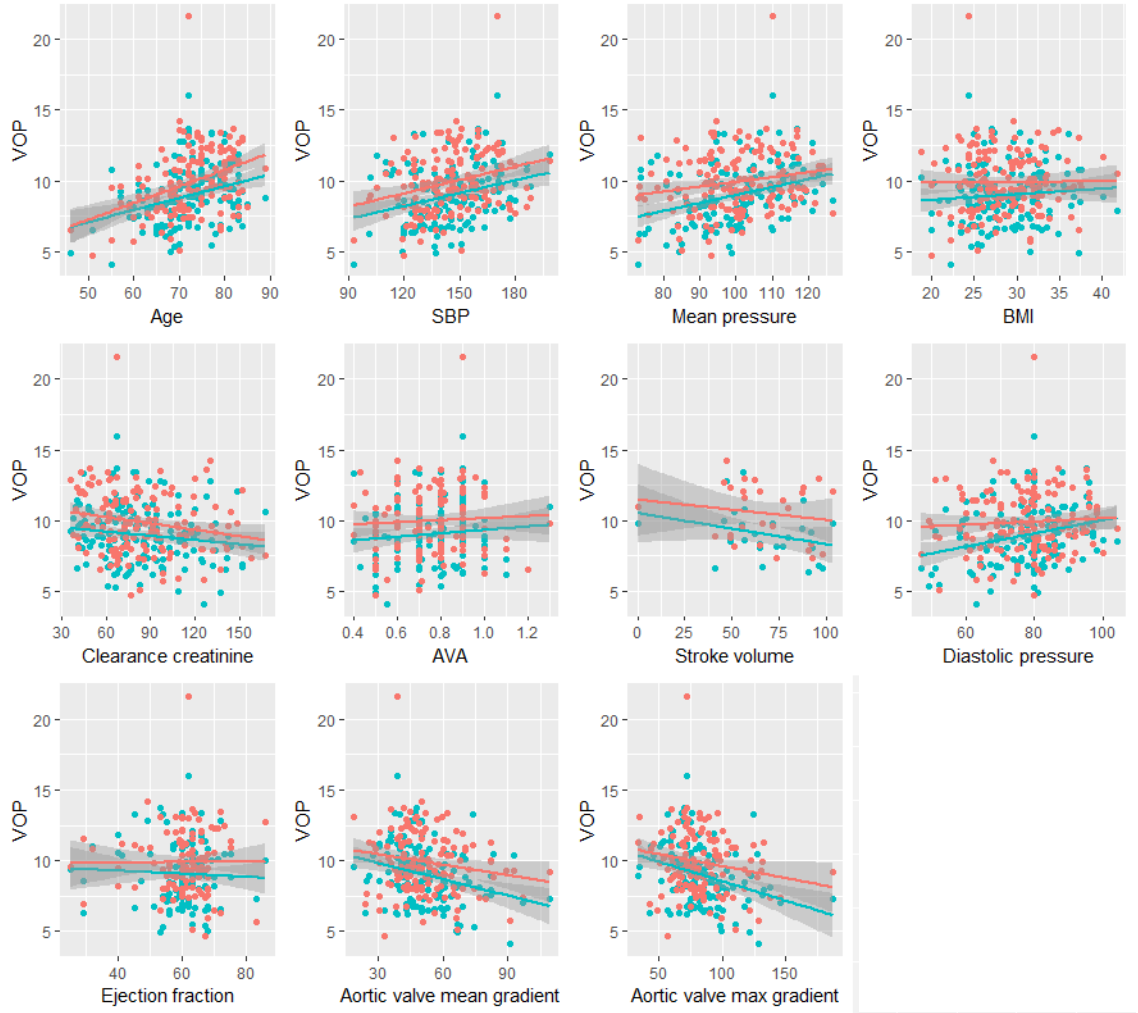

Figure 3. Pre (blue) and postoperative (red) PWV relationships with age, systolic blood pressure (SBP), mean pressure, body mass index (BMI), clearance creatinine, aortic valve area (AVA), stroke volume, diastolic pressure, ejection fraction, aortic mean valve gradient and aortic valve max gradient.

Table 3. Summary of multivariable regression analysis (dependent variable preoperative PWV).

Variable	B	SE	b	*p*
Intercept	0.593	2.576	0.23	0.818
Systolic pressure	0.020	0.008	2.42	0.017
Diabetes	0.428	0.344	1.24	0.215
Clearance creatinine	-0.001	0.007	-0.14	0.889
Coronary artery disease	0.531	0.498	1.07	0.288
Body mass index	0.059	0.040	1.46	0.147
Age	0.070	0.025	2.87	0.004
Gender	0.244	0.336	0.73	0.469
MVG	-0.029	0.011	-2.75	0.007
Bicuspid aortic valve	-0.299	0.498	-0.60	0.549

Coefficient B, unstandardised regression coefficient; b standardized coefficient; M*VG*, Mean valvular gradient; SE, standard error of the coefficient.

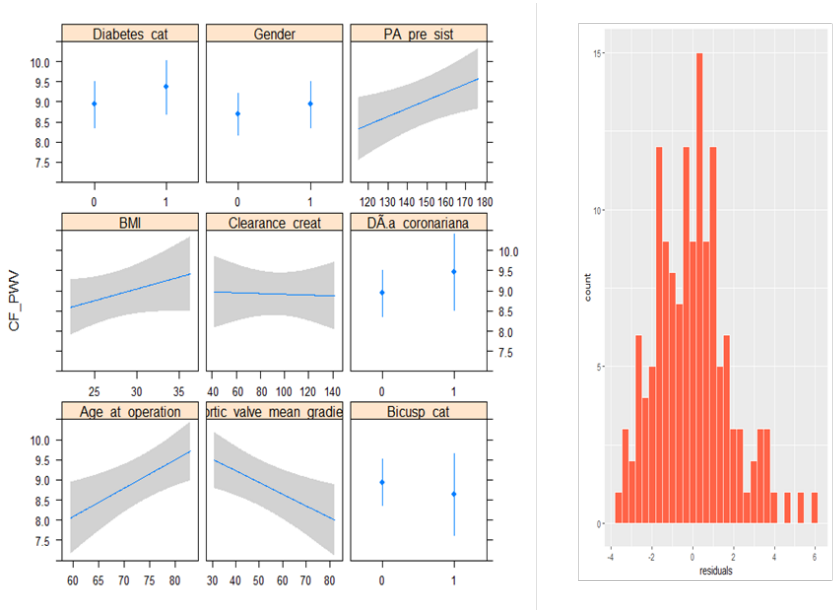

Figure 4. Multivariable linear regression model of preoperative PWV and residuals distribution of the multivariable linear regression of PWV preoperative.

Table 4. Summary of multivariable regression analysis (dependent variable postoperative PWV).

Variable	B	SE	b	*p*
Intercept	-2.706	2.391	-1.13	0.260
Systolic pressure	0.037	0.009	4.11	<0.001
Diabetes	0.448	0.352	1.27	0.205
Coronary artery disease	0.837	0.508	1.65	0.102
BMI	0.023	0.040	0.58	0.564
Age	0.097	0.023	4.13	<0.001
Gender	0.287	0.351	0.82	0.415
MVG	-0.056	0.038	-1.46	0.146

BMI, body mass index; B, unstandardised regression coefficient; b standardized coefficient; M*VG*, Mean valvular gradient; SE, standard error of the coefficient.

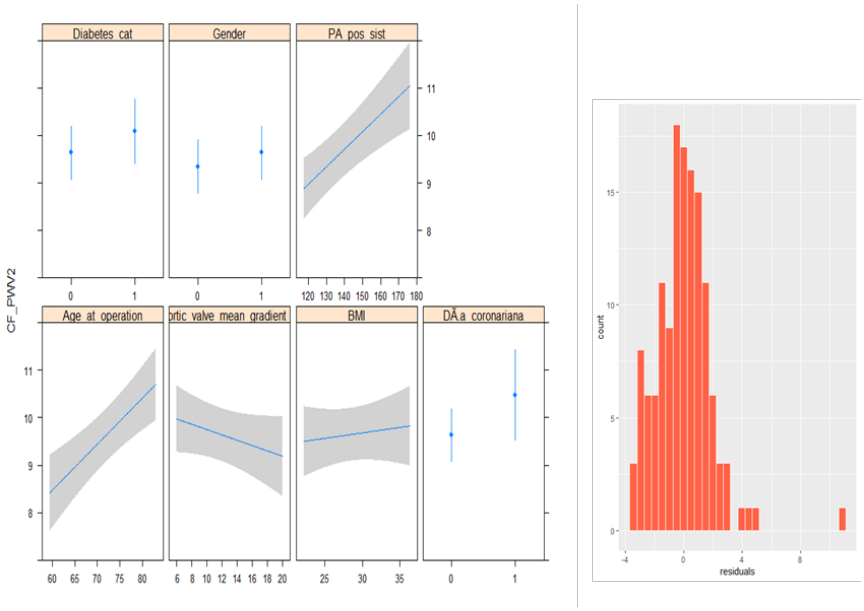

Figure 5. Multivariable linear regression model of postoperative PWV and residuals distribution of the multivariable linear regression of PWV postoperative.

REFERENCES

1. Iung, B. and A. Vahanian, *Epidemiology of valvular heart disease in the adult.* Nat Rev Cardiol, 2011. **8**(3): p. 162-72.
2. Genereux, P., et al., *Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis.* J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(19): p. 2263-88.
3. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.* Eur Heart J, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
4. Nishimura, R.A., et al., *2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(2): p. 252-289.
5. Liu, P.Y., et al., *Invasive measurements of pulse wave velocity correlate with the degree of aortic valve calcification and severity associated with matrix metalloproteinases in elderly patients with aortic valve stenosis.* Clin Sci (Lond), 2004. **107**(4): p. 415-22.
6. El-Chilali, K., et al., *Predictors of aortic pulse wave velocity in the elderly with severe aortic stenosis.* Aging Clin Exp Res, 2016. **28**(3): p. 519-25.
7. Vlachopoulos, C., K. Aznaouridis, and C. Stefanadis, *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis.* J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(13): p. 1318-27.
8. Sutton-Tyrrell, K., et al., *Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults.* Circulation, 2005. **111**(25): p. 3384-90.
9. Wang, K.L., et al., *Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study.* Hypertension, 2010. **55**(3): p. 799-805.
10. Laurent, S., et al., *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications.* Eur Heart J, 2006. **27**(21): p. 2588-605.
11. Canturk, E., et al., *Changes in Aortic Pulse Wave Velocity and the Predictors of Improvement in Arterial Stiffness Following Aortic Valve Replacement.* Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2017. **23**(5): p. 248-255.
12. Barbetseas, J., et al., *Changes in aortic root function after valve replacement in patients with aortic stenosis.* Int J Cardiol, 2006. **110**(1): p. 74-9.
13. McEniery, C.M. and J.R. Cockcroft, *Does arterial stiffness predict atherosclerotic coronary events?* Adv Cardiol, 2007. **44**: p. 160-72.
14. Kullo, I.J. and A.R. Malik, *Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification.* J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(13): p. 1413-26.
15. Mattace-Raso, F.U., et al., *Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study.* Circulation, 2006. **113**(5): p. 657-63.
16. Mitchell, G.F., et al., *Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study.* Circulation, 2010. **121**(4): p. 505-11.
17. Celik, S., et al., *Aortic pulse wave velocity in subjects with aortic valve sclerosis.* Echocardiography, 2008. **25**(10): p. 1112-6.
18. Korkmaz, L., et al., *Aortic valve sclerosis is a sign of increased arterial stiffness in clinically asymptomatic subjects.* Cardiol J, 2013. **20**(3): p. 318-22.
19. Yotti, R., et al., *Systemic vascular load in calcific degenerative aortic valve stenosis: insight from percutaneous valve replacement.* J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(5): p. 423-33.
20. Nemes, A., et al., *Aortic valve replacement for aortic stenosis is associated with improved aortic distensibility at long-term follow-up.* Am Heart J, 2007. **153**(1): p. 147-51.
21. Perlman, G.Y., et al., *Post-procedural hypertension following transcatheter aortic valve implantation: incidence and clinical significance.* JACC Cardiovasc Interv, 2013. **6**(5): p. 472-8.

22. Dahl, J.S., et al., *Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis.* Am J Cardiol, 2010. **106**(5): p. 713-9.
23. Bruschi, G., et al., *Arterial Stiffness in Aortic Stenosis: Relationship with Severity and Echocardiographic Procedures Response.* High Blood Press Cardiovasc Prev, 2017. **24**(1): p. 19-27.
24. Musa, T.A., et al., *Assessment of aortic stiffness by cardiovascular magnetic resonance following the treatment of severe aortic stenosis by TAVI and surgical AVR.* J Cardiovasc Magn Reson, 2016. **18**(1): p. 37.
25. Meaume, S., et al., *Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(12): p. 2046-50.
26. Ohmori, K., S. Emura, and T. Takashima, *Risk factors of atherosclerosis and aortic pulse wave velocity.* Angiology, 2000. **51**(1): p. 53-60.
27. Ecobici, M. and C. Stoicescu, *Arterial Stiffness and Hypertension - Which Comes First?* Maedica (Buchar), 2017. **12**(3): p. 184-190.
28. Bastos, J.M., S. Bertoquini, and J. Polonia, *Prognostic significance of ambulatory arterial stiffness index in hypertensives followed for 8.2 years: its relation with new events and cardiovascular risk estimation.* Rev Port Cardiol, 2010. **29**(9): p. 1287-303.
29. Rodondi, N., et al., *Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults.* Am J Epidemiol, 2010. **171**(5): p. 540-9.
30. Tomiyama, H., et al., *Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome.* Circulation Journal, 2005. **69**(7): p. 815-822.
31. Nordstrand, N., et al., *The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients.* BMC Cardiovasc Disord, 2011. **11**: p. 7.
32. Rider, O.J., et al., *The effect of obesity and weight loss on aortic pulse wave velocity as assessed by magnetic resonance imaging.* Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(12): p. 2311-6.

Parte II – Desempenho clínico e hemodinâmico das biopróteses de última geração na SVA em pacientes com PVA grave

II.I Early and mid-term haemodynamic performance and clinical outcomes of St. Jude Medical Trifecta™ valve

Original Article

Early and mid-term haemodynamic performance and clinical outcomes of St. Jude Medical Trifecta™ valve

Renata Raimundo[1*], Soraia Moreira[1*], Francisca Saraiva[1], Rui J. Cerqueira[1,2], Pedro Teixeira[1], Elson Salgueiro[1,2], André Lourenço[1,3], Mário J. Amorim[1,2], Jorge Almeida[1,2], Paulo Pinho[1,2], Adelino F. Leite-Moreira[1,2]

[1]Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal; [2]Serviço de Cirurgia Cardiotorácica, [3]Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

Contributions: (I) Conception and design: R Raimundo, S Moreira, F Saraiva, RJ Cerqueira, AF Leite-Moreira; (II) Administrative support: F Saraiva; (III) Provision of study materials or patients: R Raimundo, S Moreira, F Saraiva, E Salgueiro, P Teixeira, AF Leite-Moreira; (IV) Collection and assembly of data: R Raimundo, S Moreira, F Saraiva, E Salgueiro, P Teixeira; (V) Data analysis and interpretation: R Raimundo, S Moreira, F Saraiva, RJ Cerqueira, J Almeida, AF Leite-Moreira; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

*These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Adelino F. Leite-Moreira. Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Unidade de Investigação Cardiovascular, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal. Email: amoreira@med.up.pt.

Background: New models of aortic bioprostheses have proven excellent early haemodynamic profile, but their mid and long-term performance warrants further systematic assessment. The aim of this study is to report clinical and haemodynamic performance of St. Jude Medical Trifecta bioprosthesis during 5 years of implantation.

Methods: We performed a single centre, retrospective, observational and descriptive study including all 556 individuals who underwent aortic valve replacement (AVR) with the Trifecta bioprosthesis (between July of 2011 and June of 2016). Survival and re-intervention were censored in February 2017. Postoperative ambulatory echocardiographic data was available for 490 patients. A complete clinical follow-up was available in 463 individuals (mean follow-up time, 27±17 months).

Results: In our sample the mean age was 73±9 years, 57.6% were male and median European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II was 2.9 (interquartile range, 1.6–5.8). There were 301 (54.1%) combined procedures, mostly coronary artery bypass grafting in 170 (30.6%). Overall 30-days mortality was 5.4% (n=30) and cumulative survival at 5-years was 72.3%. There were 23 (4.3%) permanent pacemaker implantations. During follow-up, 5 (0.9%) patients presented non-structural valve dysfunction (NSVD) and 4 (0.8%) underwent reoperation due to prosthesis endocarditis. At the first ambulatory evaluation transvalvular mean gradient and effective orifice area (EOA) were 10.9±4.1 mmHg and 2.0±0.5 cm^2, respectively. Severe patient-prosthesis mismatch (PPM) was observed in 5 (1.1%) individuals and moderate in 52 (11.3%).

Conclusions: In a "real-world" clinical setting, our findings support the good overall mid-term haemodynamic and safety profile of the Trifecta bioprosthesis.

Keywords: Aortic valve; bioprosthesis; heart valve diseases

Submitted Sep 09, 2017. Accepted for publication Nov 30, 2017.
doi: 10.21037/jtd.2018.01.15
View this article at: http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.01.15

© Journal of Thoracic Disease. All rights reserved.

Introduction

Aortic valve replacement (AVR) surgery has become a safe and reproducible procedure and is the gold standard for the treatment of severe symptomatic aortic valve disease (AVD) (1). Aortic bioprostheses use is growing as the age of aortic disease patients increases (2,3). The low thrombogenic risk improved haemodynamic performance and longer durability, of recent pericardial bioprosthesis models (that translated into promising clinical outcomes) have made them an appealing solution even for younger patients. Trifecta prosthesis (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) is an aortic pericardial bioprosthesis with a titanium stent, designed to have minimal haemodynamic impact [smaller transprosthetic gradients and increased effective orifice area (EOA)]; leaflets are mounted as a single pericardial patch in the outer aspect of the struts which allows for almost circular cross-section during systole (4,5). Trifecta bioprosthesis received European CE-mark approval in 2010 and Food and Drug Administration (FDA) approval in 2011 (4). Other reports have demonstrated excellent clinical results, favourable haemodynamic profile, as well as positive ventricular remodelling and mass regression (6-9), but large clinical registries with longer follow-up are lacking.

In this study we report in-hospital clinical results, early ambulatory haemodynamic profile and mid-term clinical outcomes of Trifecta bioprosthesis implanted at our centre during a 5-year period.

Methods

Study design and patients

We present a retrospective, observational and descriptive study. All individuals who underwent AVR with Trifecta bioprosthesis, between 1st July of 2011 and 30th June of 2016 at the Cardiothoracic Surgery Department of Centro Hospitalar São João, were included. Both patients with isolated AVR and other concomitant procedures were included and no exclusion criteria were applied.

Surgical technique

Patient selection for these specific aortic valves was left at surgeons' discretion and was not study-related. All aortic bioprostheses were implanted in a supra-annular position under mild hypothermic or normothermic cardiopulmonary bypass (CPB) and cardioplegic arrest. The valves were sutured using interrupted U-shaped pledgeted 2-0 polyester stitches, interrupted simple 4-0 polyester sutures or continuous polypropylene suture, again, according to surgeons' preference.

Study setting and variables

Clinical and surgical information regarding preoperative and postoperative periods were retrospectively collected through clinical files. Echocardiographic evaluation data were obtained from the local database. According to centre protocol, patients were evaluated for postoperative clinical observation and transthoracic echocardiography (TTE) at 4±3 months. From this evaluation, we obtained mean gradients, EOA, as also the presence of patient-prosthesis mismatch (PPM): inadequate prosthetic EOA index (EOAi) to the patient's body surface area (BSA). PPM was defined as moderate (0.65 $cm^2/m^2 \leq$ EOAi <0.85 cm^2/m^2) or severe (EOAi <0.65 cm^2/m^2) (10). The type of procedure was classified as elective (patients who were routinely admitted for surgery), urgent (patients who have not been electively admitted for surgery but required a definitive procedure before discharge) and emergent (patients requiring intervention before the next working day).

Mortality and valve-related re-intervention were censored by accessing the National Registry and local clinical files, respectively, in February 2017 (mean follow-up time of 27±17 months, maximum of 67 months).

Immediate postoperative events considered were: *de novo* atrial fibrillation (AF) episodes, permanent pacemaker implantation, renal function impairment (double or greater increase in serum creatinine relative to baseline value or need of dialysis), prolonged invasive ventilation (mechanical ventilation >24 h), severe thrombocytopenia (platelet count <30×10^9/L), stroke, length of hospital stay, early chest re-exploration for bleeding or tamponade and mortality at 30 days. Structural valve deterioration (SVD) was considered if any intrinsic changes in the valve occurred. A non-structural valve dysfunction (NSVD) was defined as any abnormality not intrinsic to the implanted valve that did not directly involved valve components, including also new onset of coronary ischemia from coronary ostial obstruction (11).

Anticoagulation therapy

Patients under 80 years of age without contraindication were routinely discharged on Vitamin K antagonist (target INR of 2.0–3.0) for 3 months after AVR, unless

© Journal of Thoracic Disease. All rights reserved.

Table 1 Demographic data

Variable	Value
Age, y, mean (SD)	73 [9]
Male sex, n (%)	320 (57.6)
NYHA ≥ III, n (%)	214 (39.6)
CCS ≥ III, n (%)	73 (13.6)
Hypertension, n (%)	451 (81.2)
Diabetes, n (%)	176 (32.0)
Dyslipidemia, n (%)	352 (64.2)
History of smoking, n (%)	124 (22.3)
Obesity (BMI ≥30.00 kg/m²), n (%)	151 (27.2)
EuroSCORE II, %, median (IQR)	2.9 (1.6–5.8)
Coronary artery disease, n (%)	211 (37.9)
Extracardiac arteriopathy, n (%)	79 (18.5)
Chronic renal failure, n (%)	
Severe (clearance creatinine <50 mL/min)	120 (21.6)
Dialysis	5 (0.9)

BMI, body mass index; CCS, Canadian Cardiovascular Society; IQR, interquartile range; min, minute; NYHA, New York Heart Association; SD, Standard deviation.

continuation was required for another reason. Older patients (≥80 years) received oral acetylsalicylic acid (100 to 150 mg) instead of vitamin K antagonist if they were not on oral anticoagulation therapy for other reason.

Statistical analysis and ethics

Data processing and statistical analysis were done in Statistical Package for the Social Sciences version 21 (SPSS) Software, IBM Corporation, Armonk, NY, USA, for Windows. Normality distribution inspection was performed through visual analysis of histograms of the total sample. Continuous variables are presented by means and standard deviation or by median, minimum and maximum, as adequate. Categorical variables are presented by absolute values and relative frequencies (valid percentage, excluding missing values). Comparisons between patients with multiple versus isolated procedures were done using Student's t test or Mann-Whitney test for continuous variables. Comparison between pre- and post-operative functional class by New York Heart Association (NYHA) classification was performed with Wilcoxon test for paired variables. Kaplan-Meier curves were used to evaluate time-to-event data, specifically cumulative survival and freedom from reoperation. A descriptive and inferential statistical analysis was carried out with a level of significance of 0.05. This study was approved by the local Ethics Committee in June 2016 (Institutional Review Board 143-16). Patient informed consent was waived since the study was retrospective and observational. The confidentiality and anonymity of the identification data were respected following the guidelines emanated from the Declaration of Helsinki of 1964, revised in Fortaleza, in 2013.

Results

Demographics

We included 556 patients with mean age of 73±9 years (20 to 91 years) and 57.6% were male. The median European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II in overall sample was 2.9 (interquartile range, 1.6–5.8) being the mean 5.2 (*Table 1*). Considering isolated AVR, the median EuroSCORE II was 1.8 (interquartile range, 1.2–3.1) and in patients with concomitant procedures was significantly higher: 4.2 (interquartile range, 2.5–9.1), P<0.001.

Of the 556 patients who underwent AVR, 529 (95.1%) presented native AVD namely stenosis (68.9%), congenital defect (11.2%) and regurgitation (9.5%). Moreover, 30 (5.4%) patients had endocarditis of which 25 (4.5%) occurred in native valves and 5 (0.9%) in previously implanted prosthesis and 22 (4.0%) had a previously implanted dysfunctional aortic prosthesis (*Table 2*).

Surgical

Most procedures were elective 420 (75.5%), 128 (23.0%) were urgent and 8 (1.4%) emergent. Isolated AVR was performed in 255 (45.9%) patients and 301 (54.1%) underwent concomitant procedures: coronary artery bypass grafting (CABG) in 170 (30.6%), intervention in other valves was performed in 80 (14.5%), ascending aorta replacement in 34 (6.1%) which included 14 (2.5%) Bentall operations. Mean CPB and cross clamp times in multiple procedures were, as expected, longer than in isolated AVR: 156±58 *vs.* 97±32 minutes (P<0.001) and 108±40 *vs.* 69 ± 23 minutes (P<0.001), respectively (*Table 3*).

The 23-mm diameter was the most frequently implanted size followed by the 21-mm diameter (*Figure 1*).

© Journal of Thoracic Disease. All rights reserved.

Table 2 Preoperative cardiac rhythm and AVD evaluated by TTE

Variable	Value
Preoperative cardiac rhythm, n (%)	
Sinus rhythm	437 (79.6)
Atrial fibrillation	94 (17.1)
Pacemaker rhythm	7 (1.3)
Preoperative transthoracic echocardiography	
Left ventricular ejection fraction, %, mean (SD)	56.6 (11.8)
Predominant stenosis, n (%)	383 (68.9)
Predominant regurgitation, n (%)	53 (9.5)
Severe stenosis and regurgitation, n (%)	88 (15.8)
Aortic valve pathology, n (%)	
Degenerative	409 (73.6)
Congenital	62 (11.2)
Rheumatic	28 (5.0)
Endocarditis	25 (4.5)
Previous AVR, n (%)	
Endocarditis	5 (0.9)
Prosthetic dysfunction	22 (4.0)

AVD, aortic valve disease; TTE, transthoracic echocardiography; AVR, aortic valve replacement; SD, standard deviation.

Table 3 Perioperative data

Variable	Value
Isolated AVR, n (%)	255 (45.9)
Concomitant procedures, n (%)	
Mitral valve intervention	59 (10.6)
Tricuspid valve intervention	51 (9.1)
CABG	170 (30.6)
Aortic root enlargement	8 (1.4)
Ascending aorta replacement	34 (6.1)
Bentall operation	14 (2.5)
AF ablation (unipolar and bipolar)	13 (2.4)
Permanent pacemaker implantation	10 (1.8)
Cardiopulmonary bypass time, minutes, mean (SD)	
Overall sample	129 (56)
Isolated AVR	97 (32)
Multiple procedures	156 (58)
Aortic clamp time, minutes, mean (SD)	
Overall sample	90 (38)
Isolated AVR	69 (23)
Multiple procedures	108 (40)

AF, atrial fibrillation; AVR, aortic valve replacement; CABG, coronary artery bypass grafting; SD, standard deviation.

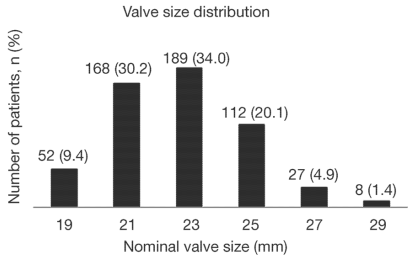

Figure 1 Valve size distribution.

Early outcomes

The median length of hospital stay was 8 days (5 to 115 days). During the immediate postoperative period, *de novo* AF occurred in 179 (32.2%) individuals, 74 (13.6%) required prolonged ventilation and 21 (3.8%) suffered a clinically detected stroke confirmed by CT scan. Worsening of renal function occurred in 28 (5.1%) subjects and severe thrombocytopenia in 17 (3.1%) patients. Complete heart block and AF with slow ventricular response led to the implantation of permanent pacemaker in 20 (3.7%) and 3 (0.6%) patients, respectively.

Twenty-six patients underwent early reoperation (≤30 days post-implant): 12 (2.1%) for chest re-exploration due to bleeding (1 patient also required CABG due to left main coronary ostial occlusion—NSVD); 3 (0.5%) patients presented NSVD of which 2 underwent CABG due to right coronary ostium obstruction and the other had stent distortion mandating a new AVR; 1 (0.2%) required CABG for coronary artery disease that was deferred and 10 (1.8%) were reoperated due to others causes (*Table 4*).

Intra-operative mortality was 0.5% (n=3), none attributable to valve causes (one due to hemorrhagic shock, other due to ventricular laceration during chest re-entry in a reoperation and the last due to uncontrollable

© Journal of Thoracic Disease. All rights reserved.

Table 4 Early postoperative outcomes and morbidity (30 days after surgery or in the same episode)

Variable	n (%)
Reoperation	
NSVD	
Stent distortion	1 (0.2)
Coronary ostium occlusion	3 (0.5)
CABG	1 (0.2)
Chest re-exploration due to bleeding/tamponade	12 (2.1)
Sternal re-suturing	4 (0.7)
Mediastinitis	2 (0.4)
Percutaneous tracheostomy	4 (0.7)
Renal failure with dialysis	6 (1.1)
Renal function worsening	28 (5.1)
IABP implantation	19 (3.4)
Need of 2 or more sympathomimetic drugs	113 (21.0)
Prolonged invasive mechanical ventilation	74 (13.6)
Severe thrombocytopenia	17 (3.1)
Stroke	21 (3.8)
De novo atrial fibrillation	179 (32.2)
Complete heart block	55 (10.0)
Permanent pacemaker implantation	23 (4.3)

CABG, coronary artery bypass grafting; IABP, intra-aortic balloon pump; NSVD, non-structural valve dysfunction.

coagulopathy associated with low cardiac output). Overall 30-day mortality was 5.4% (n=30), including intra-operative mortality. Deceased patients had a higher mean EuroSCORE II (10.3±9.5) than survivors (4.9±6.8, P<0.001). Early mortality causes were cardiac in 20 (66.7%) and infection in 10 (33.3%) patients. No valve thrombosis or clinically significant haemolysis was registered in the immediate postoperative period.

Follow-up echocardiographic data

Follow-up echocardiogram was performed in 490 of the 526 patients (6.8% lost to follow-up), as shown in *Figure 2*.

The mean transprosthetic gradient (MTG) was 10.9±4.1 mmHg and EOA was 2.0±0.5 cm^2. *Figure 3* represents MTG, EOA, PPM and NYHA functional class worsening by prosthesis size. Moderate PPM occurred in

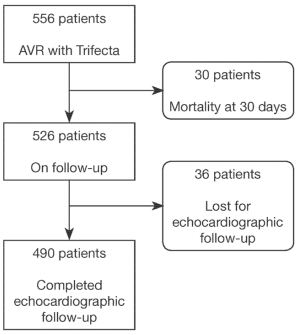

Figure 2 Study workflow (echocardiographic follow-up).

52 (11.3%) and severe PPM in 5 (1.1%) individuals.

Thirty-one (6.3%) patients had trivial intraprosthetic regurgitation, 26 (5.3%) had mild and only one patient presented moderate regurgitation; 9 (1.8%) a periprosthetic leak: 1 trivial, 5 of mild degree and 3 moderates.

Mid-term outcomes

During a median follow-up time of 27±17 months, we registered 5 bioprosthesis related re-interventions: 4 for endocarditis and 1 for NSVD caused by partial dehiscence of the implantation suture. Kaplan-Meier analysis showed that freedom from valve-related reoperation was 99.4% at 1 year, 98.8% at 2 and 3 years, 97.6% at 4 years and 92.7% from year 5 until the end of follow-up period. Other events which required re-hospitalization are presented in *Table 5*.

Considering all surviving patients at 30 days (n=526) who were followed by a referral Cardiologist (n=463, 12.0% lost to follow-up) presented in *Figure 4*, we identified 3 patients with SVD during follow-up period. One patient presented a moderate to severe intraprosthetic regurgitation at 41 months and was not reoperated due to a terminal pulmonary neoplasia. The others patients presented a moderate intraprosthetic regurgitation at 13 and 67 months, respectively.

Of notice, from all 463 patients who underwent clinical evaluation only 402 individuals had paired data of pre- and post-operative NYHA functional class assessment. Of these, 126 completed 1 to 2 years of follow-up, 98 completed 2 to 3 years and 178 fulfilled 3 or more years. Patients with a follow-up period lower than 1 year of follow-up were

© Journal of Thoracic Disease. All rights reserved.

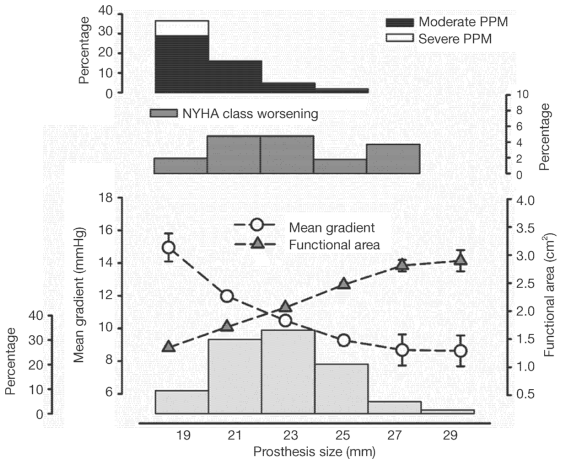

Figure 3 Follow-up transthoracic echocardiography data and NYHA worsening class.

Table 5 Postoperative characteristics (after hospital discharge)

Variable	n (%)
Reoperation	
NSVD	1 (0.2)
Trifecta endocarditis	4 (0.8)
Pericardiectomy	1 (0.2)
Sternal re-suturing	1 (0.2)
Severe mitral regurgitation	1 (0.2)
Follow-up events	
SVD	3 (0.6)
Trifecta endocarditis	8 (1.4)
Permanent pacemaker implantation	12 (2.2)
Decompensated heart failure	32 (5.8)
Arrhythmia	2 (0.4)
Acute coronary syndrome	3 (0.5)
Pulmonary acute oedema	3 (0.5)
Post-pericardiectomy syndrome	2 (0.4)

NSVD, non-structural valve dysfunction; SVD, structural valve deterioration.

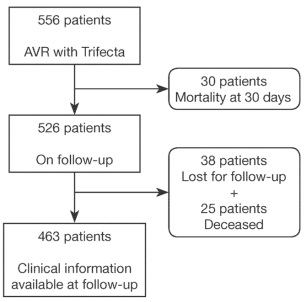

Figure 4 Study workflow (clinical follow-up).

excluded. According to *Figure 5*, patients' clinical status significantly improved in all cases and the majority of patients were in class I.

Considering all-causes mortality, cumulative survival at 1-, 3- and 5-year was 90.8%, 83.3% and 72.3%, respectively, as shown in *Figure 6*. There were no differences in cumulative survival when comparing multiple procedures and isolated AVR (Log Rank test, P=0.69).

© Journal of Thoracic Disease. All rights reserved.

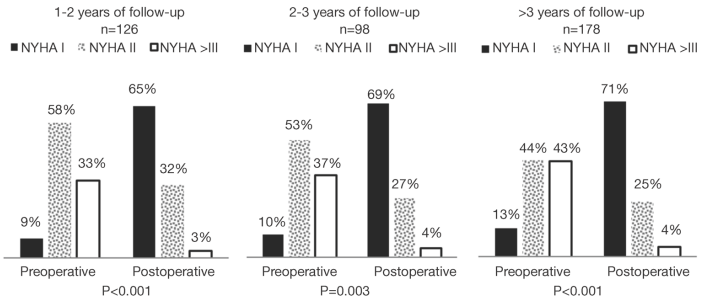

Figure 5 Functional class evaluation. n, number of patients; NYHA, New York Heart Association.

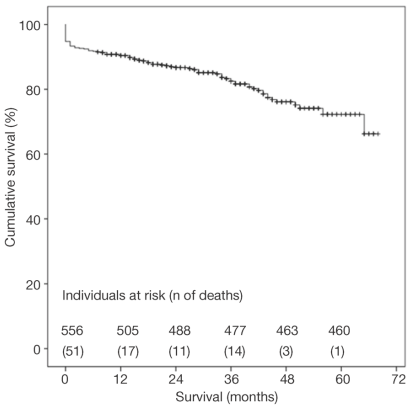

Figure 6 Survival curve. n, number of patients.

Discussion

This retrospective study reports the experience with St. Jude Medical Trifecta valve of a tertiary single-centre over 5 years. Good haemodynamic performance and safety profile of this bioprosthesis were ascertained.

More than three decades after the introduction of modern prosthesis, the choice for the perfect aortic valve remains controversial. Still, the clinical decision becomes increasingly challenging with the rise of life expectancy, the presence of a large spectrum of comorbidities and the good haemodynamic performance presented by transcatheter aortic valves.

The search for a biological prosthesis with almost physiological EOA and the smallest residual transvalvular pressure gradients was on the basis of the development of the innovative pericardium bioprostheses (4,7,12). Also, stentless bioprosthesis aimed to achieve a more physiological flow (13,14) and it was expected that the emergence of these valves would lead to a decrease in the use of stented bioprosthesis, which so far did not occur (15).

The easier implantation technique combined with optimal haemodynamic performance of the latest generation of stented bioprosthesis might have reduce the use of stentless valves (4,7,8), which require a technically more complex implantation and a longer learning curve (5,7,15-17). Although this is not a comparative study, our results support this hypothesis. The easy surgical technique, allowed all surgeons in the department to implant the Trifecta bioprosthesis, with good haemodynamic results (10.9±4.1 mmHg and 2.0±0.5 cm^2, MTG and EOA, respectively) and a low incidence of leaks: only 3 (0.6%) patients had a moderate periprosthetic leak at 4±3 months of follow-up. This low incidence might be due to the narrower sewing ring which is contoured by silicone inside, allowing a better apposition on the native annulus (7,14).

To ensure adequate prosthesis size, some surgeons perform aortic root enlargement. We only registered 8 (1.4%) patients, similar to Goldman *et al.* and Deutsch *et al.* studies who reported this procedure in 2.0% and 1.6% patients, respectively (6,7). When comparing the Trifecta with the Perimount Magna and Perimount Magna Ease bioprostheses, Wendt *et al.* observed a lower use of aortic root enlargement with Trifecta (9.1%, *vs.* 25.4% and 12.1%, respectively), which they hypothesized it could be due to

© Journal of Thoracic Disease. All rights reserved.

larger aortic valve areas provided by Trifecta in comparison with other stented bioprostheses (18). Interestingly, Yadlapati *et al.* did not perform any aortic root enlargement during AVR in their series of patients that received a Trifecta implant (19).

With regard to the haemodynamic profile of Trifecta bioprosthesis, Deutsch *et al.* showed a MTG, before discharge, for the 19-mm and 21-mm prostheses sizes, of 14.3 and 12.9 mmHg, respectively (7). A systematic review and meta-analysis by Phan *et al.* revealed a MTG of 10.7 mmHg for the 19-mm prosthesis (8). Bavaria *et al.* also demonstrated an excellent haemodynamic performance in 1014 patients enrolled at 31 centres, documenting a MTG, at hospital discharge, of 9.3 mmHg in the 19-mm diameter valve (4). Our results are in line with these reports, as we observed 15.0 mmHg in 19-mm and 12.0 mmHg in 21-mm Trifecta valve.

In comparison with other stented bioprosthesis Trifecta showed better haemodynamic performance than the Perimount Magna Ease (20), the Mitroflow and the Perimount Magna (21), manifested in the latter study by lower MTG, higher EOA and EOAi, as well as, lower incidence of severe PPM. Likewise, we also observed a low incidence of moderate (11.3%) and severe (1.1%) PPM.

PPM has been associated with worse outcomes after AVR surgery (22), as manifest by increased all-cause and cardiac-related mortality (23), longer stay in the intensive care unit (24), less regression of left ventricle mass (25) and more neurologic events (26). It is also an independent predictor of SVD (27). We observed severe PPM in only 1.1% individuals (MTG of 14±4.8 mmHg), a much lower incidence when compared with the 9.8% reported in a large meta-analysis including more than 27,000 patient that underwent AVR surgery (23).

Mortality at 30 days ranged from 1.5% to 3.8% in other Trifecta series (6,28). Our cohort presented a higher 30-day mortality rate (5.4%). Yet, we found higher mortality rate comparing to other studies, at follow-up. Indeed, Bavaria *et al.* (4) and Goldman *et al.* (6) reported a cumulative survival of 95.8% at 1 year and 93.0% at 3 years and in the present study, these values were 90.8% and 83.3%, respectively. This difference in 30-day mortality and cumulative survival values, might be related to the higher mean EuroSCORE II of our sample—4.9%, reaching 10.3% in early mortality individuals. In fact, we included all patients that underwent AVR with Trifecta bioprosthesis apart of their comorbidities or concomitant procedures. In contrast, Goldman *et al.* and Bavaria *et al.* (4,6) excluded patients with active endocarditis, renal dialysis, significant cardiovascular abnormalities such as aortic dissection, life expectancy less than 2 years and patients requiring concomitant replacement of another valve. Indeed, our series includes a large proportion of patients with high surgical risk: 21.6% patients had severe chronic renal failure (5 patients in dialysis), poor functional class (39.6% individuals had NYHA ≥III), 4.7% (26) presented active endocarditis, 24.4% underwent urgent or emergent surgery, 54.1% had concomitant procedures, 4.9% (27) had a previously implanted aortic valve prosthesis, 1 patient had aortic dissection and 6 patients presented with cardiogenic shock at admission.

Freedom from reoperation was also similar being 99.6% at 1 year, 99.4% at 2 and 98.6% at 3-year in our study; 99.4% at 1 year and 98.6% at 3 years in the study of Goldman *et al.* (6) and, finally, 99.4% at 2 years in the study of Bavaria *et al.* (4). None of our cases of reoperation was due to SVD, while Goldman presented 11 cases more than 30 days after implantation (6).

However, one of our reoperations that required Trifecta prosthesis replacement 12 days after implantation was due to stent distortion that caused severe intraprosthetic regurgitation. This condition could be attributed to an inappropriate sizing or an incorrect annular decalcification that might reduce haemodynamic performance and potentially cause regurgitation of improperly approximating cusps (5,29). Same authors emphasize the importance of the implant technique to prevent stent distortion which can abolish the benefits of the cuff designed to conform to the native annulus after implantation (8,30,31).

Lower coronary ostia and prosthesis oversizing can lead to coronary ostial obstruction or occlusion (29). We registered 3 (0.5%) cases of myocardial ischemia due to coronary obstruction causing ventricular dysfunction at early postoperative period that required CABG in patients without significant coronary artery disease.

Study limitations

This study has limitations related to its retrospective design; data in some variables was absent and some patients were lost to follow-up. Moreover, this is a single-centre study prone to selection bias as the choice of the prosthesis was left to surgeon's preference. Preoperative, discharge and follow-up echocardiographic data were not available in all patients and echocardiographic evaluation was not performed by the same physician and with the

© Journal of Thoracic Disease. All rights reserved.

same equipment. A longer follow-up period is necessary to evaluate prosthesis failure and valve-related adverse events. Finally, we only evaluated all-causes mortality and it would be important to determine cardiac-related deaths as well as other major adverse cardiovascular and cerebrovascular events during follow-up.

Conclusions

We performed a descriptive analysis of the Trifecta bioprosthesis including 556 patients. Our findings show good haemodynamic performance and favourable clinical outcomes with this bioprosthesis. Considering the bioprosthesis' recent market introduction, mid and long-term follow-up data are crucial to determine its durability, efficacy and safety outcomes.

Acknowledgements

Funding: This work was supported by DOCnet Project (NORTE-01-0145-FEDER-000003), supported by Norte Portugal Regional Operational Programme (NORTE 2020), under the PORTUGAL 2020 Partnership Agreement, through the European Regional Development Fund (ERDF); European Structural and Investment Funds (ESIF), under Lisbon Portugal Regional Operational Programme and National Funds through FCT - Foundation for Science and Technology under project POCI-01-0145-FEDER-016385; Faculty of Medicine, University of Porto and FSE–Fundo Social Europeu through Norte Portugal Regional Operational Programme (NORTE 2020: 08-53-69-FSE-000024) - doctoral programs."

Footnote

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: This study was approved by the local Ethics Committee in June 2016 (Institutional Review Board 143-16). Patient informed consent was waived since the study was retrospective and observational.

References

1. Genereux P, Stone GW, O'Gara PT, et al. Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for patients with asymptomatic severe aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2016;67:2263-88.
2. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. N Engl J Med 2014;371:744-56.
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368:1005-11.
4. Bavaria JE, Desai ND, Cheung A, et al. The St Jude Medical Trifecta aortic pericardial valve: results from a global, multicenter, prospective clinical study. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:590-7.
5. Mariscalco G, Mariani S, Bichi S, et al. St. Jude Medical Trifecta aortic valve: results from a prospective regional multicentre registry. J Cardiothorac Surg 2015;10:169.
6. Goldman S, Cheung A, Bavaria JE, et al. Midterm, multicenter clinical and hemodynamic results for the Trifecta aortic pericardial valve. J Thorac Cardiovasc Surg 2017;153:561-9.e2.
7. Deutsch MA, Prinzing A, Fiegl K, et al. Early haemodynamic performance of a latest generation supra-annular aortic bioprosthesis: experience from a large single-centre series. Eur J Cardiothorac Surg 2016;49:1691-8.
8. Phan K, Ha H, Phan S, et al. Early hemodynamic performance of the third generation St Jude Trifecta aortic prosthesis: A systematic review and meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2015;149:1567-75.e1-2.
9. Rubens FD, Gee YY, Ngu JM, et al. Effect of aortic pericardial valve choice on outcomes and left ventricular mass regression in patients with left ventricular hypertrophy. J Thorac Cardiovasc Surg 2016;152:1291-8.e2.
10. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. J Am Coll Cardiol 2000;36:1131-41.
11. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). G Ital Cardiol (Rome) 2013;14:167-214.
12. Dell'Aquila AM, Schlarb D, Schneider SR, et al. Clinical and echocardiographic outcomes after implantation of the Trifecta aortic bioprosthesis: an initial single-centre experience. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013;16:112-5.
13. D'Onofrio A, Cresce GD, Bolgan I, et al. Clinical and hemodynamic outcomes after aortic valve replacement with

© Journal of Thoracic Disease. All rights reserved.

stented and stentless pericardial xenografts: a propensity-matched analysis. J Heart Valve Dis 2011;20:319-25; discussion 26.
14. Ali A, Halstead JC, Cafferty F, et al. Are stentless valves superior to modern stented valves? A prospective randomized trial. Circulation 2006;114:I535-40.
15. Funder JA. Current status on stentless aortic bioprosthesis: a clinical and experimental perspective. Eur J Cardiothorac Surg 2012;41:790-9.
16. Cheng D, Pepper J, Martin J, et al. Stentless versus stented bioprosthetic aortic valves: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. Innovations (Phila) 2009;4:61-73.
17. Pepper J, Cheng D, Stanbridge R, et al. Stentless Versus Stented Bioprosthetic Aortic Valves: A Consensus Statement of the International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2008. Innovations (Phila) 2009;4:49-60.
18. Wendt D, Thielmann M, Plicht B, et al. The new St Jude Trifecta versus Carpentier-Edwards Perimount Magna and Magna Ease aortic bioprosthesis: is there a hemodynamic superiority? J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:1553-60.
19. Yadlapati A, Diep J, Barnes MJ, et al. Comprehensive hemodynamic performance and frequency of patient-prosthesis mismatch of the St. Jude Medical Trifecta bioprosthetic aortic valve. J Heart Valve Dis 2014;23:516-23.
20. Bach DS, Patel HJ, Kolias TJ, et al. Randomized comparison of exercise haemodynamics of Freestyle, Magna Ease and Trifecta bioprostheses after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. Eur J Cardiothorac Surg 2016;50:361-7.
21. Ugur M, Suri RM, Daly RC, et al. Comparison of early hemodynamic performance of 3 aortic valve bioprostheses. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:1940-6.
22. Popma JJ, Khabbaz K. Prosthesis-patient mismatch after "high-risk" aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol 2014;64:1335-8.
23. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. Eur Heart J 2012;33:1518-29.
24. Astudillo LM, Santana O, Urbandt PA, et al. Clinical predictors of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement for aortic stenosis. Clinics (Sao Paulo) 2012;67:55-60.
25. Kandler K, Møller CH, Hassager C, et al. Patient-prosthesis mismatch and reduction in left ventricular mass after aortic valve replacement. Ann Thorac Surg 2013;96:66-71.
26. Nozohoor S, Nilsson J, Lührs C, et al. The influence of patient-prosthesis mismatch on in-hospital complications and early mortality after aortic valve replacement. J Heart Valve Dis 2007;16:475-82.
27. Flameng W, Rega F, Vercalsteren M, et al. Antimineralization treatment and patient-prosthesis mismatch are major determinants of the onset and incidence of structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:1219-24.
28. Anselmi A, Ruggieri VG, Lelong B, et al. Mid-term durability of the Trifecta bioprosthesis for aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 2017;153:21-8.e1.
29. Modi A, Budra M, Miskolczi S, et al. Hemodynamic performance of Trifecta: single-center experience of 400 patients. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2015;23:140-5.
30. Permanyer E, Estigarribia AJ, Ysasi A, et al. St. Jude Medical Trifecta aortic valve perioperative performance in 200 patients. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013;17:669-72.
31. Jamieson WR. St Jude Medical Trifecta aortic prosthesis: Considerations for implantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2015;149:1576-7.

Cite this article as: Raimundo R, Moreira S, Saraiva F, Cerqueira RJ, Teixeira P, Salgueiro E, Lourenço A, Amorim MJ, Almeida J, Pinho P, Leite-Moreira AF. Early and mid-term haemodynamic performance and clinical outcomes of St. Jude Medical Trifecta™ valve. J Thorac Dis 2018;10(2):889-898. doi: 10.21037/jtd.2018.01.15

© Journal of Thoracic Disease. All rights reserved.

II.II Freedom Solo® versus Trifecta® bioprostheses: clinical and haemodynamic evaluation after propensity score matching

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 0 (2018) 1–8
doi:10.1093/ejcts/ezx472

ORIGINAL ARTICLE

Cite this article as: Cerqueira RJ, Raimundo R, Moreira S, Saraiva FA, Andrade M, Salgueiro E *et al.* Freedom Solo® versus Trifecta® bioprostheses: clinical and haemodynamic evaluation after propensity score matching. Eur J Cardiothorac Surg 2018; doi:10.1093/ejcts/ezx472.

Freedom Solo® versus Trifecta® bioprostheses: clinical and haemodynamic evaluation after propensity score matching†

Rui J. Cerqueira[a,b,‡], Renata Raimundo[a,‡], Soraia Moreira[a], Francisca A. Saraiva[a], Marta Andrade[a,b], Elson Salgueiro[a,b], Jorge Almeida[a,b], Mário Jorge Amorim[a,b], Paulo Pinho[a,b], André P. Lourenço[a,b,c] and Adelino Leite-Moreira[a,b,*]

[a] Department of Surgery and Physiology, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal
[b] Department of Cardiothoracic Surgery, São João Hospital Centre, Porto, Portugal
[c] Department of Anaesthesiology, São João Hospital Centre, Porto, Portugal

* Corresponding author. Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Unidade de Investigação Cardiovascular, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal. Tel: +351-22-5513644; fax: +351-22-5513646; e-mail: amoreira@med.up.pt (A. Leite-Moreira).

Received 10 September 2017; received in revised form 16 November 2017; accepted 23 November 2017

Abstract

OBJECTIVES: The goal of this study was to compare the stentless Freedom Solo® (FS) and the stented Trifecta® (TF) aortic bioprostheses with regard to haemodynamic profile, left ventricular mass regression and early and late postoperative outcomes and survival.

METHODS: A longitudinal cohort study of consecutive patients undergoing aortic valve replacement (2009–16) with either the FS or TF at 1 centre was performed. Local databases and national records were queried. Prosthesis haemodynamics and left ventricular dimensions were obtained from postoperative echocardiograms. After propensity score matching (21 covariates), the Kaplan–Meier and competing risk analyses were performed for survival and the combined outcome of structural valve deterioration and endocarditis, respectively. Haemodynamics and mass regression were assessed by a mixed-effects model including propensity score as a covariate.

RESULTS: From a total sample of 397 patients with the FS and 525 TF bioprostheses with a median follow-up time of 4.0 (2.2–6.0) and 2.4 (1.4–3.7) years, respectively, a matched sample of 329 pairs was obtained. Matched groups showed no differences in survival (hazard ratio = 1.04, 95% confidence interval = 0.69–1.56) or cumulative hazards of combined outcome (subdistribution hazard ratio = 0.54, 95% confidence interval = 0.21–1.39). Although the TF showed an improved haemodynamic profile, no difference was found in mass regression. Patients with TF bioprostheses had higher rates of prolonged mechanical ventilation, whereas patients with the FS bioprosthesis showed higher rates of thrombocytopenia.

CONCLUSIONS: The TF showed an improved haemodynamic profile compared to the FS, but this did not translate into further reverse remodelling. Postoperative outcomes and survival rates were comparable for both bioprostheses. Long-term follow-up is needed for comparisons with classical bioprosthesis models.

Keywords: Aortic valve replacement • Bioprostheses • Haemodynamics • Durability

INTRODUCTION

The number of aortic valve procedures is increasing in the aging populations of the Western world. Bioprostheses are the mainstay of aortic valve replacement (AVR) in elderly persons, but their use is increasing in younger patients as well [1]. Although the impact on prognosis is still unclear, there is general agreement that prosthesis haemodynamics determines clinical success after AVR. Newly designed surgical valves were developed with a strong focus on haemodynamic performance. Sorin's (now LivaNova) Freedom Solo® (FS) bioprosthesis is the latest evolution of pericardial stentless valves with a simplified, faster implantation procedure compared with other stentless valves [2–4]. Stentless prostheses are favoured precisely for their haemodynamic profile and their ability to mimic the native aortic valve. However, concerns have been raised about the risk of long-term structural valve deterioration (SVD) [5, 6]. St. Jude's (now Abbott) Trifecta® (TF) is a new stented bioprosthesis with externally mounted pericardial leaflets that allow for theoretical optimization of effective orifice area (EOA). Its design has been proposed to compete with stentless prostheses while retaining the advantages of the stented frame. These 2 bovine pericardial bioprostheses have been widely adopted at most centres and we aimed to compare TF with FS, the most

†Presented at the 31st Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vienna, Austria, 7–10 October 2017 and at the 4D Visions Congress of the Portuguese Society of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Albufeira, Portugal, 24–26 November 2017.
‡The first two authors contributed equally to this study.

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press on behalf of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. All rights reserved.

recently available models of their respective counterparts. The main goal of the present study was to compare the mid-term clinical outcomes and short-term haemodynamic performances of stentless FS and stented TF bioprostheses.

MATERIALS AND METHODS

Study design and patients

In this longitudinal cohort study with prospectively collected data, we included consecutive patients undergoing AVR performed with either the FS or the TF (implanted at our centre since 2009 and 2011, respectively, until June 2016) at the Cardiothoracic Surgery Department of Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal. Both cases of isolated AVR and combined procedures were included. Group allocation was the decision of the surgical team. Patients crossing-over at reoperation were excluded, as were those who had Bentall and aortic root enlargement procedures and a 29-mm TF prosthesis, because there was no counterpart for them in the FS group.

Data sources

Data were collected from the databases and clinical records of the Cardiothoracic Surgery Department. National records were consulted for clinical, echocardiographic follow-up and survival data. Data were censored on March 2017. This study was approved by the Centro Hospitalar São João ethics committee and was conducted in accordance with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. Informed consent was waived due to the retrospective nature of the study, and all data were anonymized for analysis.

Surgical technique

Bioprostheses were implanted in a supra-annular position under standard cardiopulmonary bypass (CPB) and hypothermic cardioplegic arrest with either transverse or longitudinal aortotomy. TF valves were sutured using interrupted polyester sutures, and FS valves were implanted using running polypropylene sutures. Postoperative vitamin K antagonists were prescribed routinely for 3 months in patients younger than 80 years, unless contraindicated.

Outcomes

Immediate postoperative events recorded were *de novo* atrial fibrillation (AF), permanent pacemaker implantation, renal impairment (duplication of serum creatinine values or need for renal replacement therapy), prolonged mechanical ventilation (>24 h), severe thrombocytopenia (platelet count $<30 \times 10^9$/l), stroke, length of stay, early chest re-exploration for bleeding or cardiac tamponade and death. Prosthesis-related complications recorded were non-structural valve dysfunction, SVD and endocarditis. SVD during follow-up was defined according to the valve academic research consortium-2 (VARC-2) criteria: mean transprosthetic gradient (MTG) ≥20 mmHg, EOA ≤0.9–1.1 cm^2 and/or Doppler velocity index ≤0.35 m/s, and/or moderate or severe prosthetic valve regurgitation [7]. Postoperative evaluation including clinical observation and transthoracic echocardiography was done at our centre's outpatient clinic or, occasionally, at other centres. Left ventricular (LV) end-diastolic diameter (LVEDD), LV mass index, MTG, EOA and patient–prosthesis mismatch (PPM) were recorded. PPM was defined as moderate (0.65 $cm^2/m^2 \leq$ indexed EOA < 0.85 cm^2/m^2) or severe (indexed EOA <0.65 cm^2/m^2) [8]. LV mass was estimated using Devereux's formula and indexed for body surface area. A composite outcome defined as SVD or prosthesis endocarditis was assessed [7]. Echocardiographic data for prosthesis haemodynamics and LV mass regression were obtained independently from non-fatal follow-up outcomes, and losses to follow-up were distinct for the various outcomes (Fig. 1).

Statistical analysis

Categorical and continuous variables are presented as count (valid percentage, excluding missing values) and mean (standard deviation) or median (interquartile range) according to their distribution. Incidence rates (hazard rates) are expressed as events per 100 person-years. Normality was assessed by the Shapiro–Wilk test. An unadjusted comparison between groups was carried out for preoperative characteristics, intraoperative findings and postoperative data. To account for measured confounding, we then performed a non-parsimonious 1:1 nearest-neighbour propensity score (PS) matching without replacement (calliper of 0.02) based on logistic regression including 21 clinically relevant preoperative independent covariates, regardless of differences between groups. The PS model was run on a complete case analysis framework due to the absence of missing data. For the remaining variables and outcomes, after auditing and double checking, missing data were found for 20 variables, and only 3 of these had missing values >2% (maximum 6%). Covariate balance was assessed by standardized bias. The Student's *t*-test or the Mann–Whitney test was used for continuous variables and the χ^2 or the Fisher's exact test for categorical variables. The Bonferroni adjustment was used to correct for multiple testing. Kaplan–Meier survival analysis was used to evaluate all-cause mortality. For analysis of composite outcome, cumulative incidence function was modelled based on Fine and Gray's proportional subdistribution hazards model considering death as a competing event. Because time to postoperative echocardiography differed between groups, the effect on LV mass index and LVEDD was estimated by applying a PS-adjusted mixed effects model, including the respective preoperative and postoperative values as the within-subject factor, group as the between-subject factor and time–group interactions. A *P*-value <0.05 was considered significant. Statistical analyses were run on Stata version 14.1 (StataCorp, College Station, TX, USA).

RESULTS

Sample characteristics

A study flowchart is outlined in Fig. 1. From a total of 954 patients retrieved from our database, 32 were excluded. Sample characteristics for the remaining patients of the TF ($n = 525$) and the FS groups ($n = 397$) are presented in Table 1 (PS covariates) and Table 2 (other relevant variables), respectively. In the TF group, male gender was more prevalent as was active smoking and the Canadian Cardiovascular Society (CCS) Class III/IV, whereas the FS group showed a higher prevalence of AF. There

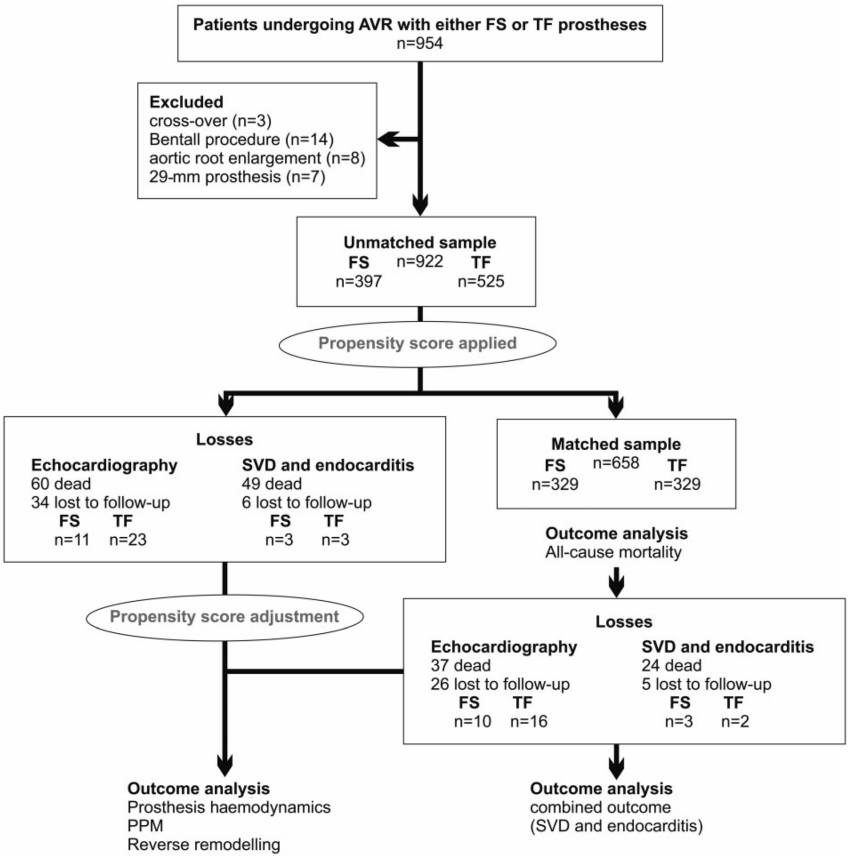

Figure 1: Study flowchart. AVR: aortic valve replacement; FS: Freedom Solo®; PPM: patient–prosthesis mismatch; SVD: structural valve deterioration; TF: Trifecta®.

was a non-significant trend for higher European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) in the TF compared with the FS group (mean EuroSCORE II was 5.1 vs 4.3, respectively). Bioprostheses were implanted under various clinical scenarios with minor differences between groups. Patients in the FS and TF groups did not differ in LV dysfunction, aortic disease pathophysiology or aetiology, but both concomitant tricuspid valve intervention and AF ablation were performed more frequently in the FS group. Mean CPB and aortic cross-clamp times were similar between the groups. The 23-mm diameter was the most frequently implanted size for both prostheses (Fig. 2). After PS matching (329 pairs), groups were well balanced for all variables included in the PS model, as appraised by absolute standardized bias <10% (Table 1). From intraoperative findings, only concomitant AF ablation as a combined procedure remained statistically different between the groups (Table 2).

Early postoperative outcomes

In the unmatched sample, TF showed a higher 30-day mortality rate and more postoperative complications such as need for inotropes or intra-aortic balloon pump, prolonged mechanical ventilation and stroke. Cause of death was cardiac in 3 and 20 patients and infectious in 3 and 8 patients of the FS and TF groups, respectively. One patient in the TF group died of uncontrolled bleeding. Nevertheless, and despite the trend for more deaths, only prolonged mechanical ventilation remained statistically more frequent after matching (Table 3). The FS group showed a higher incidence of severe thrombocytopenia, though it did not translate into increased rate of reoperation. Hospital length of stay and worsening kidney function were very similar between the groups, as were other early postoperative outcomes (Table 3). One patient in each group was reoperated due to sternal wound complications/mediastinitis; 1 patient in the TF group

Table 1: Sample characteristics before and after matching in the FS and TF groups

Variables	Unmatched			Matched			Standardized bias (%)
	FS (*n* = 397)	TF (*n* = 525)	*P*-value	FS (*n* = 329)	TF (*n* = 329)	*P*-value	● unmatch ○ match -20 -10 0 10 20
Age (years), median (IQR)	74 (69–78)	75 (70–79)	1.00	74 (69–78)	75 (69–79)	1.00	
Female gender, *n* (%)	209 (53)	223 (42)	0.042	161 (49)	168 (51)	1.00	
BMI (kg/m^2), median (IQR)	27 (25–30)	27 (25–30)	1.00	27 (25–30)	27 (25–30)	1.00	
Arterial hypertension, *n* (%)	314 (79)	427 (81)	1.00	268 (82)	268 (82)	1.00	
Diabetes mellitus, *n* (%)	138 (35)	170 (32)	1.00	110 (33)	122 (37)	1.00	
Smoking, *n* (%)	59 (15)	119 (23)	0.042	55 (17)	47 (14)	1.00	
COPD, *n* (%)	77 (19)	132 (25)	0.82	68 (21)	69 (21)	1.00	
Neoplasia, *n* (%)	39 (10)	38 (7)	1.00	25 (8)	33 (10)	1.00	
Coronary artery disease, *n* (%)	81 (20)	119 (23)	1.00	71 (22)	71 (22)	1.00	
Cerebrovascular disease, *n* (%)	48 (12)	68 (13)	1.00	43 (13)	43 (13)	1.00	
Peripheral arterial disease, *n* (%)	40 (10)	47 (9)	1.00	27 (8)	27 (8)	1.00	
CKD (CC < 50 ml/min), *n* (%)	101 (26)	121 (23)	1.00	82 (25)	74 (22)	1.00	
Atrial fibrillation, *n* (%)	102 (26)	91 (17)	0.042	69 (21)	77 (23)	1.00	
NYHA ≥III, *n* (%)	127 (32)	215 (41)	0.27	119 (36)	113 (34)	1.00	
≥Moderate LV dysfunction, *n* (%)	55 (14)	67 (13)	1.00	44 (13)	41 (12)	1.00	
Active endocarditis, *n* (%)	18 (4)	23 (4)	1.00	17 (5)	17 (5)	1.00	
Previous cardiac surgery, *n* (%)	16 (4)	42 (8)	0.29	13 (4)	12 (4)	1.00	
Urgent/emergent surgery, *n* (%)	76 (19)	133 (25)	0.55	71 (22)	71 (22)	1.00	
Multiple procedures, *n* (%)	222 (56)	274 (52)	1.00	180 (55)	180 (55)	1.00	
Aortic regurgitation, *n* (%)	307 (77)	394 (75)	1.00	258 (78)	265 (80)	1.00	
Bicuspid aortic valve, *n* (%)	30 (8)	56 (11)	1.00	25 (8)	20 (6)	1.00	

Percentage standardized bias and an absolute 10% interval cut-off used to assess balance between covariates are represented in the rightmost column.
BMI: body mass index; CC: creatinine clearance; CKD: chronic kidney disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FS: Freedom Solo®; IQR: interquartile range; LV: left ventricle; NYHA: New York Heart Association; TF: Trifecta®.

Table 2: Other sample characteristics in unmatched and matched samples of the FS and TF groups

Variables	Unmatched			Matched		
	FS group (*n* = 397)	TF group (*n* = 525)	*P*-value	FS group (*n* = 329)	TF group (*n* = 329)	*P*-value
The EuroSCORE II, median (IQR)	2.7 (1.5–4.8)	2.9 (1.6–5.8)	0.81	2.6 (1.5–4.8)	2.9 (1.6–5.1)	1.00
CCS ≥III, *n* (%)	22 (6)	71 (14)	<0.001	20 (6)	34 (11)	0.54
Hypercholesterolemia, *n* (%)	266 (67)	335 (65)	1.00	231 (70)	211 (65)	1.00
Rheumatic aortic disease, *n* (%)	32 (8)	26 (5)	0.78	20 (6)	18 (6)	1.00
Degenerative aortic disease, *n* (%)	307 (78)	394 (75)	1.00	258 (79)	265 (80)	1.00
Aortic stenosis, *n* (%)	290 (73)	371 (71)	1.00	239 (73)	241 (73)	1.00
MTG (mmHg), median (IQR)	46 (38–59)	47 (38–57)	1.00	47 (38–60)	47 (39–56)	1.00
EOA (cm^2), median (IQR)	0.8 (0.6–0.9)	0.80 (0.6–0.9)	1.00	0.8 (0.6–0.9)	0.8 (0.6–0.9)	1.00
Concomitant procedures						
Mitral, *n* (%)	51 (13)	57 (11)	1.00	38 (12)	35 (11)	1.00
Tricuspid, *n* (%)	61 (15)	45 (9)	0.015	44 (13)	36 (11)	1.00
CABG, *n* (%)	115 (29)	166 (32)	1.00	94 (29)	107 (32)	1.00
AA replacement, *n* (%)	34 (9)	60 (11)	1.00	26 (8)	37 (11)	1.00
AF ablation, *n* (%)	38 (10)	11 (2)	<0.001	26 (8)	7 (2)	0.015
CPB time (min), median (IQR)	118 (94–160)	112 (87–154)	0.23	116 (94–158)	111 (85–156)	0.50
ACC time (min), median (IQR)	84 (66–112)	80 (61–106)	0.30	82 (66–112)	78 (60–108)	0.62

AA: ascending aorta; ACC: aortic cross-clamp; AF: atrial fibrillation; CABG: coronary artery bypass grafting; CCS: Canadian Cardiovascular Society; CPB: cardiopulmonary bypass; EOA: effective orifice area; EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; FS: Freedom Solo®; IQR: interquartile range; MTG: mean transprosthetic gradient; TF: Trifecta®.

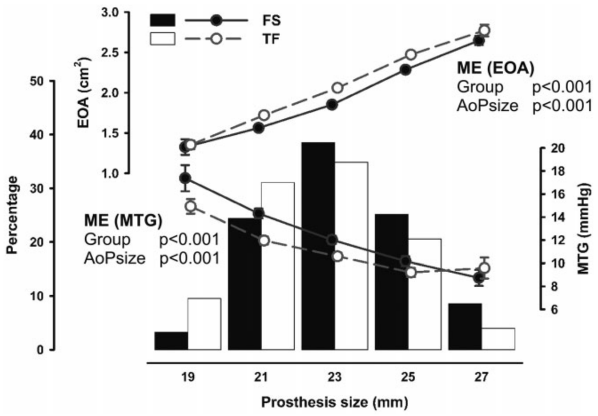

Figure 2: Percent distribution of prosthesis size and corresponding MTGs and EOAs in the groups of patients who underwent aortic valve replacement with either the FS or the TF. To improve visualization, standard errors of the mean are presented. ME for EOA and MTG for group and AoPsize are given inline. AoPsize: aortic prosthesis size; EOA: effective orifice area; FS: Freedom Solo®; ME: main effects; MTG: mean transprosthetic gradient; TF: Trifecta®.

Table 3: Early and late postoperative outcomes in matched sample of the FS and TF groups

Outcome	FS (*n* = 329)	TF (*n* = 329)	*P*-value
Early postoperative period (30 days)			
Mortality, *n* (%)	5 (2)	16 (5)	0.21
Hospital length of stay (days), median (IQR)	7 (6–10)	8 (6–13)	0.46
Reoperation due to bleeding/tamponade, *n* (%)	4 (1)	11 (3)	0.95
Worsening kidney function, *n* (%)	17 (5)	12 (4)	1.00
Severe thrombocytopenia, *n* (%)	26 (8)	10 (3)	0.048
Infusion of ≥2 inotropes ± IABP, *n* (%)	87 (29)	119 (38)	0.28
Prolonged mechanical ventilation, *n* (%)	17 (5)	40 (12)	0.014
Stroke, *n* (%)	5 (2)	14 (4)	0.52
De novo atrial fibrillation, *n* (%)	112 (34)	91 (28)	1.00
Pacemaker implantation, *n* (%)	8 (2)	16 (5)	1.00
Late postoperative period (>30 days)			
SVD, *n* (%)	17 (5)	3 (1)	0.098
Prosthetic endocarditis, *n* (%)	6 (2)	5 (1)	1.00
Reoperation due to SVD/endocarditis, *n* (%)	10 (3)	2 (0)	0.28
Moderate or severe PPM, *n* (%)	39 (14)	40 (14)	1.00

FS: Freedom Solo®; IABP: intra-aortic balloon pump; IQR: interquartile range; PPM: patient–prosthesis mismatch; SVD: structural valve deterioration; TF: Trifecta®.

needed early redo AVR due to stent distortion and 3 other patients in the TF group underwent urgent coronary artery bypass surgery due to coronary ostial obstruction.

Prosthesis haemodynamics and ventricular mass regression

During follow-up, 855 transthoracic echocardiography examinations were performed: 488 in the TF group and 367 in the FS group. Echocardiographic data were missing for 10% of patients due either to death (64%) or to loss to follow-up. The percentage lost to follow-up did not differ between the groups. Time to postoperative echocardiography differed between the FS and TF groups [141 (106–202) vs 121 (91–163) days, $P < 0.001$]. The TF group showed lower MTG and higher EOA (Fig. 2). Nevertheless, there was no difference in the incidence of PPM: severe PPM was observed in 2 patients with the FS and in 5 patients with the TF (Table 3). We found no statistically significant interaction between group and prosthesis size. Despite the differences in haemodynamic performance of the prostheses, reverse remodelling was comparable in both groups. The PS-adjusted model showed that LV mass index and LVEDD decreased to a similar extent at follow-up in the FS and TF groups (Fig. 3). Of note, LVEDD was higher in the TF group.

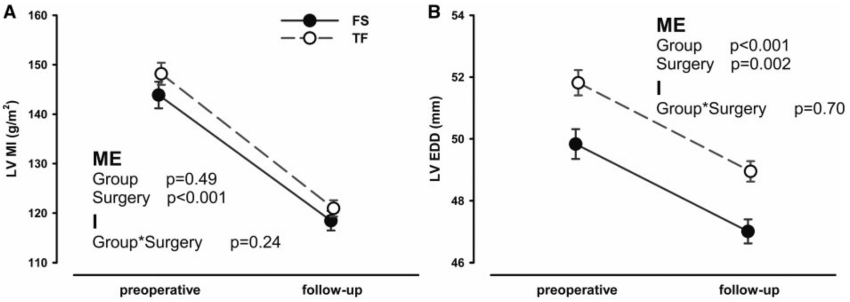

Figure 3: Reverse remodelling after aortic valve replacement with either the FS or the TF bioprosthesis as assessed by the (**A**) LVMi and (**B**) LVEDD on follow-up echocardiography. To improve visualization, standard errors of mean are presented. Results of preoperative and follow-up echocardiographic examinations are compared; the ME of group and surgical intervention and their I (group*surgery) are presented. FS: Freedom Solo®; I: interaction; LVEDD: left ventricular end-diastolic dimensions; LVMi: left ventricular mass index; ME: main effects; TF: Trifecta®.

Survival and late clinical outcomes

Median follow-up time was 2.4 (1.4–3.7) and 4.0 (2.2–6.0) years in the TF and FS groups, respectively ($P < 0.001$), and maximum follow-up time was 5.8 and 7.9 years in the TF and FS groups. Death rates and reoperation status were available for all patients. Overall freedom from death at 6 years was 80% in the TF and 82% in the FS group, respectively. No difference was found in time to all-cause mortality (hazard ratio = 1.04, 95% confidence interval 0.69–1.56) in the matched sample (Fig. 4A). Follow-up data for the combined outcome of SVD and endocarditis were missing for 6% of patients, but in 88% of these due to death. Losses to follow-up were below 1% in both groups regardless of matching. In the matched sample, the cumulative incidence at 6 years for the composite outcome was 6% and 4% in patients with the FS and TF, respectively, and the corresponding incidence rates were 1.3/100 and 0.7/100 person-years. No differences were found in time to composite outcome (subdistribution hazard ratio = 0.54, 95% confidence interval 0.21–1.39) in the matched sample (Fig. 4B). The stacked cumulative incidence for death or the composite outcome showed that all-cause mortality was the dominant outcome (Fig. 4C). No differences were found in the incidence of endocarditis, but SVD was more common in patients with the FS (only before PS matching, Table 3). Most importantly, there were 9 cases with predominant stenotic SVD in the FS and none in the TF group. Ten patients with the FS and 2 with the TF were reoperated due to SVD or endocarditis. Most patients underwent reintervention due to prosthetic endocarditis, whereas SVD was responsible for redo surgery in 3 patients with the FS and 1 patient with the TF. A higher rate of paravalvular leak was found in the TF (9 cases, 1.7%) versus the FS (1 case, 0.3%) group ($P = 0.003$).

DISCUSSION

We found an excellent haemodynamic profile of the stentless FS and the stented TF pericardial bioprostheses with a slight advantage for the TF but with similar LV mass regression. SVD, endocarditis rates and all-cause mortality rates were similar between the groups.

Haemodynamic performance of surgical aortic valves is of paramount importance. PPM carries a worse prognosis [8, 9], and small aortic prostheses with a residual gradient impair LV mass regression, which is predictive of poorer survival and more heart failure readmissions [9, 10]. Classical surgical bioprostheses show a high incidence of severe PPM, reaching almost one-third of the patients in some reports [9]. However, different valve designs might have a substantial impact on these parameters, and a relatively large dispersion of postoperative MTG can be found in the literature. In our cohort, we could demonstrate that an excellent haemodynamic profile can be obtained with newer bioprostheses designed specifically with this goal. Both the FS and TF bioprostheses have been shown previously to outperform classical pericardial valves, namely the Perimount Magna [10, 11]. But to our knowledge, only 1 small cohort study focusing on immediate/short-term outcomes has previously compared these 2 bioprostheses [12]. Our EOA and MTG results for the TF and FS are similar to those previously published [6, 13]. Interestingly, in our study, the stented design showed a small but significant haemodynamic advantage, even after adjustment for the PS and stratification for prosthesis size. Nevertheless, the clinical significance of this haemodynamic superiority does not seem to be relevant because no differences were found in LV mass regression, PPM, combined outcome of SVD and endocarditis or survival. These results bring into question the role of a stentless design in achieving optimal haemodynamics.

We found a higher incidence of immediate postoperative complications in unmatched cases with TF compared with FS, including death and stroke, which may be partly explained by the trend towards higher surgical risk, as assessed by the EuroSCORE II. Methodological issues inherent in the study design may additionally explain this finding. However, we might speculate that other unmeasured factors may also play a role: severe root and annular calcification is a relative contraindication to FS; additionally, stentless valves are considered to be technically more demanding and therefore more likely to be implanted by experienced surgeons. Because stentless FS implantation is more complex and time consuming [11], one would anticipate that the FS would have a lower number of combined procedures and extended periods of CPB compared with the TF. Yet, we found trends for precisely the opposite: a higher number of combined procedures with very similar CPB/aortic cross-clamp times.

Except for the above-mentioned exclusion criteria, our analysis was carried out in an all-comers sample, reflecting our centre's

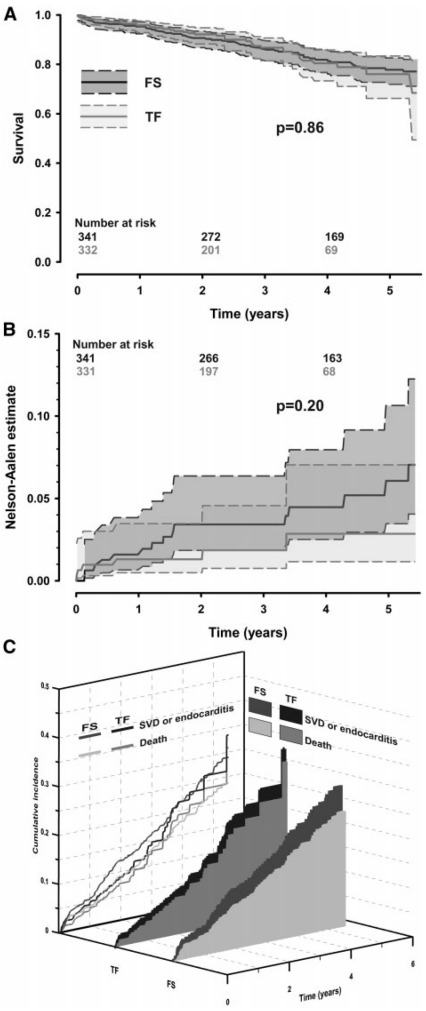

Figure 4: Survival (**A**), cumulative incidence of the combined outcome of SVD or endocarditis (**B**) and stacked cumulative incidences of death and combined outcome (**C**) in the matched sample of patients who underwent aortic valve replacement either with the FS or the TF bioprosthesis. Kaplan–Meier curves and their corresponding 95% confidence intervals are plotted for both groups (**A**) and for the cumulative subdistribution hazards of the combined outcome (**B**). The number of patients at risk is presented. Stacked cumulative incidence plots for both outcomes and groups are represented by different shades of grey as indicated in the conforming legend (**C**). No differences were found between groups. FS: Freedom Solo®; SVD: structural valve deterioration; TF: Trifecta®.

current surgical practice. Both prostheses were readily available to the surgical teams in diversified clinical scenarios, namely reoperations, multiple procedures and bicuspid aortic valves. Under real-world surgical practice settings, both prostheses performed well. Although our results show more than 5 years of follow-up with a reasonable number of at-risk patients (>200 at 4 years), future studies should address long-term durability. Older models of biological aortic valves, despite their questionable haemodynamics, have performed remarkably in this regard [14, 15].

Our follow-up data confirm a usually overlooked detail of post-AVR patients: the cumulative incidence of death is considerably higher than the cumulative incidence of SVD, endocarditis or reoperation [14, 15]. The competing risk of death is an important hurdle to non-fatal valve-related event analysis. We tried to address this issue by modelling the cumulative incidence function as accounting for the competing risk of death [16]. Although the low number of events precludes a definite conclusion, we found a trend towards an increased rate of SVD, mostly stenotic, in the FS group, which challenges the anticipated mechanism of stentless valve failure [5]. Two independent reports [6, 17] have shown that failure of the FS is mainly due to stenosis, and concerns have been raised about the risk of early SVD [18]. Unfortunately, the definition of SVD is not consistent between studies, and it should be noted that the anticipated mode of failure of stentless bioprostheses has not been frequently verified [5]. In our series, we defined SVD according to the VARC-2 criteria, which tend to overestimate prosthesis stenosis in non-reoperated patients [7, 17]. The TF bioprosthesis on the other hand was introduced more recently, so long-term results are scarce [13, 19, 20]. Questions have been raised about the risk of early SVD of TF valves [18, 21]. Our series reports 1 case of severe aortic regurgitation caused by stent distortion and 3 cases of need for urgent coronary artery bypass surgery due to coronary ostial obstruction in the early postoperative period. Others have speculated about the possible long-term impact of minor stent deformations that are not detected intraoperatively [18]. As may happen with the FS, if the implantation technique is not done correctly, the long-term durability of the TF might also be affected.

Limitations

PS analysis does not address unmeasured confounding. Follow-up time was limited and longer for the FS valve, which was available for surgical implantation earlier in our department, a bias which can only be partly controlled for. Time to postoperative transthoracic echocardiography was longer with the TF for logistic reasons (growing number of surgical cases and longer waiting time until follow-up echocardiography). This issue was partly considered by our statistical model. Many determinants of LV mass regression were not controlled for, namely postoperative systemic hypertension and AF. Therefore, our conclusions on mass regression deserve a word of caution. Power analysis for our sample size estimates shows an ability to detect 10% differences in survival on follow-up between groups (for 2-tailed significance set at 0.05) with a power above 80%. However, the low event rates of the remaining outcomes may preclude our ability to detect small differences.

CONCLUSION

In conclusion, TF and FS bioprostheses are good alternatives for AVR. Both achieve excellent haemodynamic performance and comparable degrees of LV mass regression. However, the acid test for these and other biological valves is necessarily durability, which will only be possible to determine with long-term studies.

Funding

This work was supported by the Project DOCnet (NORTE-01-0145-FEDER-000003), supported by Norte Portugal Regional Operational Programme (NORTE 2020), under the PORTUGAL 2020 Partnership Agreement, through the European Regional Development Fund (ERDF) and by the European Structural and Investment Funds (ESIF), under Lisbon Portugal Regional Operational Programme and National Funds through FCT—Foundation for Science and Technology under project (POCI-01-0145-FEDER-016385). Three of the authors received individual research support from the same programme.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

[1] Silaschi M, Conradi L, Treede H, Reiter B, Schaefer U, Blankenberg S *et al.* Trends in Surgical aortic valve replacement in more than 3,000 consecutive cases in the era of transcatheter aortic valve implantations. Thorac Cardiovasc Surg 2016;64:382–9.
[2] Walther T, Falk V, Langebartels G, Kruger M, Bernhardt U, Diegeler A *et al.* Prospectively randomized evaluation of stentless versus conventional biological aortic valves: impact on early regression of left ventricular hypertrophy. Circulation 1999;100:II6–10.
[3] Ali A, Halstead JC, Cafferty F, Sharples L, Rose F, Coulden R *et al.* Are stentless valves superior to modern stented valves? A prospective randomized trial. Circulation 2006;114:I535–40.
[4] D'Onofrio A, Mazzucco A, Valfre C, Zussa C, Martinelli L, Casabona R *et al.* Left ventricular remodeling, hemodynamics and early clinical outcomes after aortic valve replacement with the Pericarbon Freedom stentless bioprosthesis: results from the Italian Prospective Multicenter Trial. J Heart Valve Dis 2011;20:531–9.
[5] David TE. Invited commentary. Ann Thorac Surg 2016;101:109.
[6] Sponga S, Barbera MD, Pavoni D, Lechiancole A, Mazzaro E, Valente M *et al.* Ten-year results of the Freedom Solo stentless heart valve: excellent haemodynamics but progressive valve dysfunction in the long term. Interact CardioVasc Thorac Surg 2017;24:663–9.
[7] Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH *et al.* Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). Eur J Cardiothorac Surg 2012;42:S45–60.
[8] Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. J Am Coll Cardiol 2000;36:1131–41.
[9] Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Hahn RT, Lindman BR, McAndrew T *et al.* Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: a PARTNER trial cohort–a analysis. J Am Coll Cardiol 2014;64:1323–34.
[10] Rubens FD, Gee YY, Ngu JM, Chen L, Burwash IG. Effect of aortic pericardial valve choice on outcomes and left ventricular mass regression in patients with left ventricular hypertrophy. J Thorac Cardiovasc Surg 2016;152:1291–8.e2.
[11] van der Straaten EPJ, Rademakers LM, van Straten AHM, Houterman S, Tan MESH, Soliman Hamad MA. Mid-term haemodynamic and clinical results after aortic valve replacement using the Freedom Solo stentless bioprosthesis versus the Carpentier Edwards Perimount stented bioprosthesis. Eur J Cardiothorac Surg 2016;49:1174–80.
[12] Bujnoch DJ, Feyrer R, Harig F, Weyand M, Heim C. Comparison of the SJM Trifecta™ bioprosthetic valve with Sorin Freedom Solo™ regarding thrombocytopenia, hemolysis and hemodynamic performance after aortic valve replacement surgery. Thorac Cardiovasc Surg 2015;63:OP207.
[13] Goldman S, Cheung A, Bavaria JE, Petracek MR, Groh MA, Schaff HV. Midterm, multicenter clinical and hemodynamic results for the Trifecta aortic pericardial valve. J Thorac Cardiovasc Surg 2017;153:561–9 e2.
[14] Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF 3rd *et al.* Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12, 569 implants. Ann Thorac Surg 2015;99:1239–47.
[15] David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? Ann Thorac Surg 2010;90:775–81.
[16] Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T *et al.* Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2017;52:408–17.
[17] Repossini A, Fischlein T, Santarpino G, Schafer C, Claus B, Passaretti B *et al.* Pericardial stentless valve for aortic valve replacement: long-term results. Ann Thorac Surg 2016;102:1956–65.
[18] Santarpino G, Pfeiffer S. Early degeneration of the St Jude Medical Trifecta bioprosthetic aortic valve: a problem of the leaflets or of the stent? J Thorac Cardiovasc Surg 2017;154:820.
[19] Lehmann S, Meyer A, Schroeter T, Uhlemann M, Fischer J, Leontyev S *et al.* Midterm durability and hemodynamic performance of a third-generation bovine pericardial prosthetic aortic valve: the Leipzig experience. Ann Thorac Surg 2017;103:1933–9.
[20] Anselmi A, Ruggieri VG, Lelong B, Flecher E, Corbineau H, Langanay T *et al.* Mid-term durability of the Trifecta bioprosthesis for aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 2017;153:21–8.e1.
[21] Kalra A, Rehman H, Ramchandani M, Barker CM, Lawrie GM, Reul RM *et al.* Early Trifecta valve failure: report of a cluster of cases from a tertiary care referral center. J Thorac Cardiovasc Surg 2017;154:1235–40.

CAPÍTULO IV – DISCUSSÃO

As propriedades viscoelásticas da aorta são essenciais para manter o fluxo arterial e a perfusão dos órgãos e a rigidez arterial revelou-se um preditor independente de mortalidade por todas as causas e cardiovascular (112-114). Há estudos que levantaram a hipótese da DAD e a rigidez arterial serem manifestações distintas da mesma doença aterosclerótica (115-118) e por compartilharem o mesmo processo patológico, seria esperado que a **avaliação da rigidez arterial pudesse estar relacionada com a gravidade da EA e com a resposta à correção da obstrução pela SVA**.

1. A rigidez arterial como marcador da gravidade da EA e suas repercussões vasculares antes e após a SVA

No nosso estudo ***"Arterial stiffness changes in severe aortic stenosis patients submitted to valve replacement surgery"*** avaliamos a rigidez arterial antes e após a SVA cirúrgica em 150 pacientes com EA grave e correlacionamos a rigidez arterial com a gravidade da EA. Foi utilizado um método não invasivo (Complior® Analyze) para avaliar a rigidez arterial (VOP carotídeo-femoral) antes e 2±1 meses após a SVA. A VOP é um marcador da rigidez da parede da aorta e está inversamente relacionada com sua distensibilidade. Pode ser medida com maior precisão de forma invasiva por medidas de pressão intra-arterial; no entanto, a sua avaliação não invasiva é mais prática e tem revelado boa concordância e excelente reprodutibilidade comparativamente com as medidas invasivas.

Apesar de numerosos estudos terem demonstrado a associação da rigidez arterial com maior risco cardiovascular, especificamente em determinados subgrupos de doentes:

com HTA, DAC e DM, e com o envelhecimento (119-123), o número de estudos que avaliaram o efeito da EA na função vascular é limitado. Alguns trabalhos em pacientes com EA grave demonstraram associação positiva entre o gradiente de pressão ventriculo-aórtico e valores da VOP, sugerindo que a presença da EA pode resultar em redução progressiva da distensibilidade da aorta (118, 124, 125). Corroborando esta hipótese outro estudo demonstrou melhoria na rigidez aórtica em pacientes com EA grave um ano após a SVA (126). Sendo assim, seria expectável que maior VOP estivesse associada a maior gradiente transvalvular em pacientes com EA. **Contudo, no nosso estudo a VOP e os gradientes ventriculo-aórticos correlacionaram-se inversamente e após a SVA houve redução discreta da VOP, o que nos leva a pressupor que a EA poderia mascarar o real comprometimento da função vascular aórtica**.

O efeito da correção da EA na rigidez arterial ainda parece controverso, G. Bruschi et al não demonstraram alteração na VOP no período pós-operatório imediato, em pacientes submetidos a SVA cirúrgica e por TAVI (125). Curiosamente alguns estudos mostraram aumento na rigidez arterial de acordo com o tipo de intervenção realizada TAVI *vs*. Cirurgia (127), sugerindo que nesta última o aumento da VOP poderia traduzir comprometimento da integridade estrutural da parede da aorta e das suas propriedades elásticas devido à manipulação cirúrgica. No entanto, esta alteração após SVA cirúrgica parece ser transitória (125, 128). Os contrastes nos estudos citados podem ser explicados pelas diferenças metodológicas na avaliação da rigidez arterial.

Como já destacamos alguns estudos têm demonstrado o comprometimento da função vascular com o envelhecimento e na HTA (114, 119). **Também no nosso estudo houve**

associação da VOP com a idade e a pressão arterial sistólica que se mantiveram como preditores de maior VOP antes e após SVA.

Além das limitações relacionadas com a natureza retrospetiva do nosso estudo, outras limitações foram a não realização da VOP em intervalos de tempo constantes após a SVA e a ausência de medição a longo prazo. Outra importante limitação foi a possível variabilidade dos valores da VOP influenciados pela impossibilidade de padronização do momento da realização do exame, permanência em jejum, tempo de repouso e descontinuidade ou não dos medicamentos.

A SVA cirúrgica, procedimento cada vez mais comum na prática clínica, foi efetuada pela primeira vez há cerca de 57 anos (129). Apesar da grande variedade e evolução dos dispositivos protésicos ao longo dos anos, não existe ainda um substituto valvular perfeito. As biopróteses de última geração são atualmente consideradas o tratamento de escolha em pacientes idosos, com tendência a redução da idade da sua indicação graças ao seu excelente perfil hemodinâmico, boa durabilidade e à ausência de necessidade de uso de anticoagulantes (11, 130).

Antes do aparecimento da Trifecta, a bioprótese Perimount Magna Ease (Edwards Lifesciences) era considerada a bioprótese com *stent* com melhor perfil hemodinâmico. No entanto, a publicação das primeiras séries com a bioprótese Trifecta concluíram que esta prótese apresenta menores gradientes, maior AOE e menores taxas de PPM (13, 100). Vários estudos confirmaram posteriormente os excelentes resultados hemodinâmicos desta bioprótese, além da facilidade e segurança na sua implantação (12, 15, 86, 131-133). **Visando responder ao grande desafio da escolha da melhor prótese, primeiramente descreveu-se a experiência de um centro hospitalar**

terciário com a bioprótese Trifecta, desde a sua inserção no serviço de Cirurgia Cardiotorácica e ao longo de cinco anos, com o estudo intitulado *"Early and mid-term hemodynamic performance and clinical outcomes of St Jude Medical Trifecta™ valve"* (134). Neste estudo, incluindo 556 doentes, apresentaram-se resultados semelhantes às duas últimas grandes séries cirúrgicas com esta bioprótese, sendo o GMT de 10,9±4,1 mmHg. Anselmi e col., num estudo com 824 pacientes, evidenciaram um GMT à data da alta hospitalar, exceto para o tamanho de prótese 19, menor que 10 mmHg (132) e Arman Kilic e col., na sua série com 1953 indivíduos apresentaram um GMT de 10,1 mmHg, ao primeiro ano após SVA (86).

2. Existiria uma bioprótese capaz de promover tão baixo PPM na substituição valvular aórtica cirúrgica com resultados comparáveis aos da TAVI?

A reduzida incidência de PPM é já uma característica muito associada à bioprótese Trifecta (135) e alguns autores recomendam esta bioprótese para pacientes com menor anel aórtico (12, 132). Braathen e col. no seu estudo prospetivo e aleatorizado de comparação do desempenho hemodinâmico entre as biopróteses Trifecta e Mosaic Ultra (Medtronic), revelaram melhores resultados com a Trifecta, aos seis meses de seguimento (136). Outro estudo desenhado para avaliar a prevalência de PPM, aos 3 meses após cirurgia, com 1.302 pacientes (339 Trifecta e 963 pacientes Mitroflow) identificou um risco de PPM moderado ou grave de 17 ou 12 vezes superior, respetivamente, com a prótese Mitroflow comparativamente com a prótese Trifecta, e esta apresentou apenas 2% de PPM grave (94). Estes dados corroboram os da nossa série em que somente 1,1% (n=5) dos pacientes com a Trifecta apresentaram PPM

grave aos 4 meses. **Assim, a bioprótese Trifecta tem apresentado menor taxa de PPM, que se poderá repercutir num melhor prognóstico.**

3. Serão as biopróteses sem *stent* superiores às com *stent*?

3.1 Performance hemodinâmica após SVA com biopróteses de última geração com e sem *stent*.

Em 1990, quando as biopróteses *stentless* foram lançadas no mercado, acreditava-se numa mudança de paradigma na implantação das biopróteses aórticas e abolição da utilização de próteses com *stent*. Porém, ao contrário do expectável, novos modelos de próteses com *stent* foram criados, nomeadamente a Trifeta, com a proposta de um *design* inovador com intuito de superar os resultados hemodinâmicos das demais, ainda que tivesse *stent*. Prevalece atualmente um grande dilema acerca das potenciais diferenças na avaliação hemodinâmica das biopróteses com e sem *stent*. Embora estudos ao compará-las tenham demonstrado pouca, ou nenhuma diferença estatisticamente significativa (21, 137), alguns revelaram uma tendência para melhores resultados hemodinâmicos com as biopróteses *stentless* (22-24, 138). Sendo assim, foi realizado um estudo comparativo dos resultados hemodinâmicos obtidos na coorte descritiva da Trifecta, com uma bioprótese sem *stent* comumente usada no nosso departamento com bons resultados, a SFS/SS (20). Esta bioprótese além de possuir os benefícios hemodinâmicos pela ausência de um *stent* (menor obstrução residual na câmara de saída do VE e maior AOE), foi construída a partir de duas folhas de pericárdio bovino sobrepostas sem reforço de tecido. Os folhetos de pericárdio são dispostos de forma a preservá-los e permitir atingir uma configuração cilíndrica quando estes se abrem, a fim de alcançar melhor desempenho hemodinâmico e durabilidade. A performance hemodinâmica da SFS/SS foi superior à da bioprótese com *stent*

Carpentier Edwards Perimount em 6 semanas e manteve-se aos 3,3 anos num estudo com 238 doentes (23).

No nosso estudo comparativo ***"Freedom Solo versus Trifecta bioprostheses: clinical and haemodynamic evaluation after propensity score matching"*** (139), demonstrou-se excelente perfil hemodinâmico com ambas as biopróteses, o que está de acordo com relatos reportados noutras séries (15, 140, 141). O nosso estudo comparativo corroborou a maioria dos trabalhos, ao não evidenciar diferenças significativas nas variáveis hemodinâmicas entre as próteses com e sem *stent*, mas, curiosamente, determinou-se uma tendência para melhor desempenho hemodinâmico com a Trifecta, possivelmente pelas inovações do seu *design*, formada por folhetos de pericárdio bovino fixados, com sutura única nas porções externas do *stent* de titânio, permitindo uma abertura máxima durante a sístole. Além disso, em condições de sobrecarga, o *stent* é capaz de se expandir ainda mais e promover uma abertura quase cilíndrica durante a sístole, resultando em menor impedância ao fluxo transvalvular e menor tensão nos folhetos. Tasca e col. confirmaram que a cinética de abertura da prótese Trifecta é similar e não inferior ao de uma prótese sem *stent* (Freestyle) (142). Além disso, a prótese Trifecta possui um anel de costura mais estreito, contornado por silicone, permitindo assim uma melhor aposição ao anel aórtico (12, 86).

Os dois grupos em estudo representavam dois perfis de risco diferentes, estando o grupo Trifecta tendencialmente associado a risco cirúrgico superior, pelo que foi efetuada uma técnica de emparelhamento por *propensity score* na tentativa de minimizar o viés de seleção e estimar a magnitude de efeito do tipo de prótese nos resultados. Mesmo na amostra emparelhada, **o *design* com suporte da Trifecta apresentou discreta superioridade hemodinâmica, mesmo após ajuste para o tamanho da prótese.**

3.2 Capacidade de promover remodelagem reversa após SVA com as biopróteses Trifecta *vs.* SFS/SS

É de esperar que o melhor desempenho hemodinâmico apresentado por uma prótese resulte em maior regressão da MVE em pacientes submetidos a SVA (49, 98, 131). Vários estudos têm demonstrado que a regressão da MVE ocorre essencialmente no primeiro ano, tendo início no primeiro mês após SVA (96, 131, 143, 144). Segundo Rubens e colegas a regressão da MVE atinge o máximo no quarto mês após SVA (97). Considerando que no nosso estudo a média de realização da ETT e avaliação da MVE foi aos 4,4 meses após SVA (4,0 e 4,7 meses, Trifecta e SFS/SS respetivamente), estima-se que a análise da MVE tenha sido efetuada num momento adequado, apesar das limitações do estudo observacional. Mais uma vez, as próteses sem suporte, pela ausência de material a obstruir o fluxo, parecem resultar em maior regressão da MVE (18, 24, 96). De tal modo, que alguns autores sugeriram subgrupos específicos de pacientes que se beneficiariam do uso das próteses sem suporte, como os pacientes com menor anel aórtico, sexo feminino, ou com disfunção ventricular previamente a cirurgia (21, 22, 145). De facto, a prevalência do sexo feminino foi superior no grupo SFS/SS comparativamente com o grupo Trifecta, antes da realização do *propensity score*, 53% *vs.* 42%, (p=0,042), provavelmente devido à preferência dos cirurgiões em implantar uma prótese sem suporte nos pacientes do sexo feminino, pelo menor anel aórtico (23).

Não menos importante, a prótese Trifecta também é indicada para pacientes com anéis mais estreitos (146). Ademais, a sua maior capacidade de regressão da MVE foi comprovada, quando comparada com outras biopróteses com *stent* de última geração (100, 101), mesmo quando implantada em tamanhos menores (97). **Na nossa coorte comparativa os valores de regressão MVE foram semelhantes entre os dois grupos e apresentaram valores favoráveis, corroborando outros autores (21, 27, 138).**

Pode sugerir-se que ambas as biopróteses atingiram performance hemodinâmica próxima do fisiológico, alcançando valores excelentes de remodelagem reserva. É de salientar que outros fatores clínicos dos doentes, além do tipo de prótese, podem influenciar esta adaptação. De facto, alguns autores sugerem que a menor regressão da MVE após a SVA, pode estar mais relacionada com o perfil prévio do paciente, do que propriamente com as propriedades da prótese aórtica (131), estando por exemplo, HTA, HVE prévia acentuada e disfunção diastólica associados à regressão incompleta da MVE (23, 145, 147, 148).

3.3 Descrever e comparar os resultados clínicos, as taxas de complicação, a sobrevida e a mortalidade após SVA com as biopróteses Trifecta e SFS/SS

Há apenas um estudo que comparou previamente as próteses Trifecta e SFS/SS. Bujnoch e col. demonstraram que ambas as próteses apresentaram bons resultados hemodinâmicos e salientaram diferenças quanto à evolução da trombocitopenia após a cirurgia de SVA. Enquanto os doentes do grupo Trifecta recuperaram o nível de plaquetas que apresentavam antes do procedimento, os doentes com SFS/SS mantinham níveis significativamente mais baixos do que o valor basal (149). De facto, a trombocitopenia é uma complicação temida no pós-operatório imediato na SVA com a bioprótese SFS/SS (150-152). Alguns estudos sugerem que a causa da diminuição do número das plaquetas pode ser devido ao *stress* mecânico ou efeito tóxico direto da bioprótese SFS/SS nas plaquetas. No entanto, Altintas et al. demonstraram que a diminuição das plaquetas pode ser um achado laboratorial transitório (153). No nosso estudo, ocorreu trombocitopenia grave em 8% dos pacientes com prótese SFS/SS em comparação com 3% dos pacientes com prótese Trifecta (p=0,048),

Não houve diferenças na necessidade de implante de *pacemaker* definitivo, ou desenvolvimento de FA de novo. Aproximadamente 30% dos pacientes em ambos os grupos desenvolveram FA no pós-operatório, o que está de acordo com a literatura (110, 154, 155).

O crescente aumento do uso das próteses biológicas na SVA cirúrgica (83) atestam a confiança adquirida nos grandes centros cirúrgicos, ao longo da última década, graças ao excelente desempenho hemodinâmico apresentado por estas próteses, somado à baixa incidência de reintervenção após o seu implante. Contudo, com a tendência de implantar esses dispositivos em indivíduos cada vez mais jovens, o aspeto da durabilidade a longo prazo torna-se crucial na avaliação destas biopróteses. Relativamente a essa questão, a DVE é um fator limitante, pois reduz a durabilidade e representa uma das principais desvantagens das biopróteses (11, 81, 130). Na nossa coorte, a taxa livre de reoperação aos 3 anos foi de 98.6% dos indivíduos após SVA com Trifecta, semelhante aos resultados de outras séries desta bioprótese (12, 15, 141).

Anselmi e col. ao descreverem os seus resultados numa série de Trifecta, salientam a possibilidade da ocorrência de DVE precoce desta prótese, sem estar associada a calcificação. Estes autores relataram seis casos de DVE aos 3,4±1,6 anos após cirurgia, dos quais cinco não apresentavam calcificação macroscópica. O quadro clínico chamava a atenção pelos sinais de IC de início rápido com dispneia intensa, em contraste com o típico quadro de DVE por calcificação, em que a evolução é mais lenta e insidiosa (132). Nos casos já relatados de DVE precoce na Trifecta há predomínio de RA e em comum encontra-se a precocidade, início súbito de IC e ausência de calcificação (132, 156). Pankaj Saxena, ao reportar um caso de DVE precoce da Trifecta, demonstrou a sua rápida evolução com gradientes médios de 7, 29 e 46 mmHg ao primeiro, segundo e

terceiro ano após SVA, respetivamente e sugere a ocorrência de uma reação imunológica ao tecido pericárdico como causa de disfunção na prótese (157). A rotura de uma cúspide por lesão mecânica é a principal causa de DVE precoce nas biopróteses devido à tensão exercida no pericárdio dos folhetos a cada ciclo, sendo mais intenso nos bordos livres das cúspides próximo às comissuras (158). Acredita-se que a arquitetura da Trifecta, por um lado, contribui para sua excelente performance hemodinâmica, mas por outro predispõe a maior fragilidade por levar a maior grau de *stress* mecânico nas regiões de atrito externo (156, 159). Kalra e col. apresentaram 8 casos de DVE precoce na Trifecta, em 5 anos de seguimento, mais frequentemente por presença de *pannus* subanular (160). Na verdade, o mecanismo da DVE precoce da Trifecta ainda não está esclarecido, acredita-se ser multifatorial, podendo estar relacionado com fatores inerentes ao próprio paciente, dimensão inadequada da prótese, técnica cirúrgica, estratégia de anticoagulação implementada, *stress* mecânico, ou ainda reação imunológica.

Na nossa amostra não se observaram casos de DVE com quadro clínico precoce e evolução rápida e grave. Houve apenas três casos de DVE, sem necessidade de reoperação até ao seguimento obtido. Entretanto, tivemos conhecimento após publicação dos nossos resultados de um caso submetido a SVA em 24 de maio de 2014, que evoluiu com DVE precoce da Trifecta (relato do caso no Anexo II).

Por outro lado, foram determinados quatro casos de DNE no pós-operatório imediato no grupo Trifecta. Três casos de obstrução do óstio coronário que se submeteram a CRM, e um caso devido a RA grave causada por distorção do *stent*. De salientar a preocupação de alguns autores no que respeita à técnica de implantação da Trifecta, pois o seu *stent* de titânio é suscetível a sofrer deformidades, principalmente na sua parte superior,

preferencialmente em pacientes com junção sinotubular estreita. A descalcificação do anel e a escolha do tamanho de prótese adequada, de acordo com o anel aórtico e a anatomia da junção sinotubular, são as técnicas consideradas para evitar a distorção do *stent* (14, 17, 132, 161). Santarpino e Pfeiffer (162), reportam um caso de distorção do *stent* da Trifecta que originou regurgitação grave e levou à sua explantação durante o mesmo tempo cirúrgico. Em seguida indagaram a causa do grande número de explantações de Trifecta (15 casos em 710 indivíduos), apresentado por Goldman e col. (15). Questionaram ainda, se a existência de regurgitação central discreta no ETE intraoperatório será motivo para explante dessa prótese por possível distorção do *stent*, ainda que num grau reduzido, pois supõe ser suficiente para levar a DVE precoce. Em resposta Goldman relata apenas que a deformação do *stent* pode ter contribuído para explante precoce em 4 casos, enquanto em 11 casos a DVE foi devido a calcificação do folheto, espessamento fibroso e/ou formação de pannus.

Há uma expetativa de que o risco de distorção do *stent* e obstrução dos óstios coronários pode ser minimizado com o novo modelo Trifecta GT (Tecnologia Glide). Este modelo surgiu com a proposta de um anel de costura ainda mais aprimorado, facilitando a sutura, o posicionamento da prótese no anel e um suporte modificado, mais fino, com mecanismos de proteção internos que protegem os pinos do *stent* de deformar durante a inserção da prótese, afim de facilitar seu manuseio e evitar a distorção. Além disso, a base da prótese tem uma faixa adicional de titânio para proteção mais eficaz e fornecer maior visibilidade fluoroscópica, a fim de facilitar um possível procedimento *valve-in-valve* (132).

As biopróteses Trifecta e SFS/SS, com seguimento máximo de 5,8 anos na nossa coorte, revelaram incidência de DEV, endocardite e taxa de mortalidade por todas as causas

semelhantes. A sobrevida cumulativa aos seis anos foi de 80% no grupo Trifecta e 82% no grupo SFS/SS. Estes resultados favorecem a segurança e eficácia do uso de ambas as próteses, a médio prazo. Houve uma tendência de maior taxa de DVE, principalmente estenose, nas SFS/SS. De facto, outros estudos demostraram maior incidência de DVE, com estenose, acima do esperado nas SFS/SS (103, 140). Como já descrevemos no nosso estudo no grupo Trifecta houve apenas três casos de DVE (0,6%). O que pode ser resultado do tratamento anti-calcificação Linx, com eficácia já comprovada em outras biópróteses (163). Nenhum caso de reoperação foi devido a DVE. Estes resultados, somados à superioridade hemodinâmica da Trifecta, ainda que discreta, colocam em dúvida o papel do inovador design das biopróteses sem suporte, que foram concebidas com a proposta de permitir um implante de próteses de tamanho maior e com menos *stress* mecânico e assim, maior durabilidade (138). No entanto, podemos questionar se o crescente número de casos reportados de DVE precoce da prótese Trifecta nos últimos 4 anos (160), serão capazes de comprometer o beneficio hemodinâmico que esta bioprótese tem apresentado.

Considerando que outras séries com seguimento mais longo de biopróteses de última geração têm demonstrado valores baixos de DVE (81), como Suggieri e col. que apresentaram em sua coorte com a prótese Carpentier-Edwards supraannular, 94.8% em 15 anos sem DVE (164), um tempo maior de seguimento seria necessário para estudar a durabilidade das biopróteses Trifecta e SFS/SS. É de salientar que a prótese Trifecta foi recentemente introduzida no mercado, logo a sua durabilidade a longo prazo foi ainda pouco estudada (15, 132, 141). Contudo, dois grandes estudos deverão ser concluídos em 2020 e 2021 com seguimento de 10 anos, permitindo estudar a durabilidade e segurança da Trifecta a longo prazo (165, 166). Estes estudos poderão ainda ser capazes de responder a aposta feita por George L. Hicks em seu editorial (167), ao fazer um

paralelo entre uma aposta arriscada e cara, mas muito frequente na corrida de cavalos, denominada TRIFECTA com a prótese Trifecta: *"Nas corridas de cavalos "TRIFECTA" é uma jogada de risco, pois aposta nos 3 primeiros colocados na ordem correta. O apostador arrisca um valor elevado, todavia trata-se de uma aposta popular. Apostar em cavalos para ganhar o trifeto requer conhecimento dos 3 melhores corredores no campo. A aposta na prótese Trifecta também requer dados objetivos a longo prazo em relação aos gradientes transvalvulares, PPM e DVE. Sendo necessários estudos futuros para confirmarem esses 3 fatores nesta bioprótese."*

CAPÍTULO V: CONCLUSÃO

A idade e a pressão arterial sistólica foram determinantes independentes de maior VOP em pacientes com EA grave e permaneceram assim após a cirurgia. A rigidez arterial apresentou correlação inversa com a gravidade da EA, enquanto um pequeno aumento nos valores da VOP foi observado após SVA. Estes resultados sugerem que a EA grave pode atenuar a rigidez arterial real da parede da aorta, o que requer uma avaliação mais aprofundada da relação entre a história natural da EA e a função vascular com novos estudos.

Em conclusão, a biopróteses Sorin Freedom Solo e Trifecta são seguras e eficazes para cirurgia de SVA, com boa resposta clínica. Ambas alcançam um excelente desempenho hemodinâmico, com leve vantagem da Trifecta. Além disso, esta pequena diferença a favor da Trifecta, não teve repercussão clínica, uma vez que não foram identificadas diferenças significativas entre as biopróteses em termos de regressão da MVE. Tanto a bioprótese Sorin Freedom Solo quanto a Trifecta conferem baixa morbidade e mortalidade pós-operatória, a médio prazo. No entanto, "o tendão de Aquiles" destas próteses biológicas continua a ser a durabilidade, que só será possível determinar com estudos a longo prazo.

CAPÍTULO VI - BIBLIOGRAFIA

1. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. Nat Rev Cardiol. 2011;8(3):162-72.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet (London, England). 2006;368(9540):1005-11.
3. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. The New England journal of medicine. 2014;371(8):744-56.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;70(2):252-89.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38(36):2739-91.
6. Genereux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2016;67(19):2263-88.
7. Owens DS, Budoff MJ, Katz R, Takasu J, Shavelle DM, Carr JJ, et al. Aortic valve calcium independently predicts coronary and cardiovascular events in a primary prevention population. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5(6):619-25.
8. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt A):2852-61.
9. McEniery CM, Cockcroft JR. Does arterial stiffness predict atherosclerotic coronary events? Adv Cardiol. 2007;44:160-72.
10. Fries R, Wendler O, Schieffer H, Schafers HJ. Comparative rest and exercise hemodynamics of 23-mm stentless versus 23-mm stented aortic bioprostheses. Ann Thorac Surg. 2000;69(3):817-22.
11. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. J Am Coll Cardiol. 2010;55(22):2413-26.
12. Bavaria JE, Desai ND, Cheung A, Petracek MR, Groh MA, Borger MA, et al. The St Jude Medical Trifecta aortic pericardial valve: results from a global, multicenter, prospective clinical study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(2):590-7.
13. Colli A, Marchetto G, Salizzoni S, Rinaldi M, Di Marco L, Pacini D, et al. The TRIBECA study: (TRI)fecta (B)ioprosthesis (E)valuation versus (C)arpentier Magna-Ease in (A)ortic position. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(2):478-85.
14. Mariscalco G, Mariani S, Bichi S, Biondi A, Blasio A, Borsani P, et al. St. Jude Medical Trifecta aortic valve: results from a prospective regional multicentre registry. J Cardiothorac Surg. 2015;10:169.

15. Goldman S, Cheung A, Bavaria JE, Petracek MR, Groh MA, Schaff HV. Midterm, multicenter clinical and hemodynamic results for the Trifecta aortic pericardial valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153(3):561-9 e2.
16. Deutsch MA, Prinzing A, Fiegl K, Wottke M, Badiu CC, Krane M, et al. Early haemodynamic performance of a latest generation supra-annular aortic bioprosthesis: experience from a large single-centre series. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(6):1691-8.
17. Phan K, Ha H, Phan S, Misfeld M, Di Eusanio M, Yan TD. Early hemodynamic performance of the third generation St Jude Trifecta aortic prosthesis: A systematic review and meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(6):1567-75 e1-2.
18. Walther T, Falk V, Langebartels G, Kruger M, Bernhardt U, Diegeler A, et al. Prospectively randomized evaluation of stentless versus conventional biological aortic valves: impact on early regression of left ventricular hypertrophy. Circulation. 1999;100(19 Suppl):II6-10.
19. Aymard T, Eckstein F, Englberger L, Stalder M, Kadner A, Carrel T. The Sorin Freedom SOLO stentless aortic valve: technique of implantation and operative results in 109 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139(3):775-7.
20. Andrade M, Saraiva F, Amorim MJ, Marinho B, Cerqueira RJ, Lourenco AP, et al. Hemodynamic and clinical performance of Solo stentless bioprosthetic aortic valves. Rev Port Cardiol. 2018;37(10):811-8.
21. Ali A, Halstead JC, Cafferty F, Sharples L, Rose F, Coulden R, et al. Are stentless valves superior to modern stented valves? A prospective randomized trial. Circulation. 2006;114(1 Suppl):I535-40.
22. Burgazli KM, Mericliler M, Erenturk S, Polat ZP, Atmaca N. Early postoperative hemodynamic performances of stented versus stentless aortic xenografts in aortic valve replacement in elderly patients: a comparative study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(14):1894-900.
23. van der Straaten EPJ, Rademakers LM, van Straten AHM, Houterman S, Tan MESH, Hamad MAS. Mid-term haemodynamic and clinical results after aortic valve replacement using the Freedom Solo stentless bioprosthesis versus the Carpentier Edwards Perimount stented bioprosthesis. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2016;49(4):1174-80.
24. Tavakoli R, Auf der Maur C, Mueller X, Schlapfer R, Jamshidi P, Daubeuf F, et al. Full-root aortic valve replacement with stentless xenograft achieves superior regression of left ventricular hypertrophy compared to pericardial stented aortic valves. J Cardiothorac Surg. 2015;10:15.
25. Funder JA. Current status on stentless aortic bioprosthesis: a clinical and experimental perspective. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41(4):790-9.
26. Tamim M, Bove T, Van Belleghem Y, Francois K, Taeymans Y, Van Nooten GJ. Stentless vs. stented aortic valve replacement: left ventricular mass regression. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2005;13(2):112-8.
27. Perez de Arenaza D, Lees B, Flather M, Nugara F, Husebye T, Jasinski M, et al. Randomized comparison of stentless versus stented valves for aortic stenosis: effects on left ventricular mass. Circulation. 2005;112(17):2696-702.
28. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing.
29. d'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. Heart. 2011;97(2):91-3.

30. STS Adult Cardiac Surgery Database [Internet]. Harvest2_ExecutiveSummary.pdf. Period Ending 3/31/2015 [cited Accessed February 25, 2016].
31. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003;24(13):1231-43.
32. Coffey S, Cox B, Williams MJ. Lack of progress in valvular heart disease in the pre-transcatheter aortic valve replacement era: increasing deaths and minimal change in mortality rate over the past three decades. Am Heart J. 2014;167(4):562-7.e2.
33. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148(1):e1-e132.
34. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. Heart. 2016;102(1):75-85.
35. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Piñeiro DJ, Sánchez CR, Bacelar AC, et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC]. Arq Bras Cardiol. 2011;97(5 Suppl 1):1-67.
36. Movahed MR, Hepner AD, Ahmadi-Kashani M. Echocardiographic prevalence of bicuspid aortic valve in the population. Heart Lung Circ. 2006;15(5):297-9.
37. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. Circulation. 2005;111(7):920-5.
38. Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, Hoen B, Chu VH, Mensah GA, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: a systematic review of the literature. Glob Heart. 2014;9(1):131-43.
39. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med. 1999;341(3):142-7.
40. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 1997;29(3):630-4.
41. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. Arch Intern Med. 2002;162(20):2345-7.
42. Sathyamurthy I, Alex S, Kirubakaran K, Sengottuvelu G, Srinivasan KN. Risk factor profile of calcific aortic stenosis. Indian Heart J. 2016;68(6):828-31.
43. Stritzke J, Linsel-Nitschke P, Markus MR, Mayer B, Lieb W, Luchner A, et al. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. Eur Heart J. 2009;30(16):2044-53.
44. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. JAMA. 2014;312(17):1764-71.

45. Falcão-Pires I, Gavina C, Leite-Moreira AF. Understanding the molecular and cellular changes behind aortic valve stenosis. Curr Pharm Biotechnol. 2012;13(13):2485-96.
46. Valvular heart disease [Internet]. Oxford University Press . 2018 [cited março 2018]. Available from: http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906-part-41.
47. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. J Am Coll Cardiol. 2015;66(5):561-77.
48. Spann JF, Bove AA, Natarajan G, Kreulen T. Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. Circulation. 1980;62(3):576-82.
49. Lund O, Kristensen LH, Baandrup U, Hansen OK, Nielsen TT, Emmertsen K, et al. Myocardial structure as a determinant of pre- and postoperative ventricular function and long-term prognosis after valve replacement for aortic stenosis. Eur Heart J. 1998;19(7):1099-108.
50. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27(21):2588-605.
51. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press. 2014;23(1):3-16.
52. Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 1990;15(5):1018-20.
53. .
54. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. Eur Heart J. 1988;9 Suppl E:57-64.
55. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med. 2000;343(9):611-7.
56. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. Circulation. 2005;111(24):3290-5.
57. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl J Med. 2005;352(23):2389-97.
58. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, Investigators A. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. Circulation. 2010;121(2):306-14.
59. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008;359(13):1343-56.
60. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mäyränpää M, Werkkala K, Lommi J, et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. J Am Coll Cardiol. 2004;44(9):1859-66.

61. Newby DE, Cowell SJ, Boon NA. Emerging medical treatments for aortic stenosis: statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, or both? Heart. 2006;92(6):729-34.
62. Adams HS, Ashokkumar S, Newcomb A, MacIsaac AI, Whitbourn RJ, Palmer S. A Contemporary Review of Severe Aortic Stenosis. Intern Med J. 2018.
63. Holmes DR, Jr., Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The heart team of cardiovascular care. J Am Coll Cardiol. 2013;61(9):903-7.
64. Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2000;35(3):747-56.
65. Iwahashi N, Nakatani S, Umemura S, Kimura K, Kitakaze M. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide in the assessment of disease severity and prediction of outcome after aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24(9):984-91.
66. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. Ann Thorac Surg. 2006;82(6):2116-22.
67. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2015;385(9986):2485-91.
68. Frank S, Johnson A, Ross J, Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. Br Heart J. 1973;35(1):41-6.
69. Yakubov SJ, Adams DH, Watson DR, Reardon MJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. 2-Year Outcomes After Iliofemoral Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis Deemed Extreme Risk for Surgery. J Am Coll Cardiol. 2015;66(12):1327-34.
70. Vaquette B, Corbineau H, Laurent M, Lelong B, Langanay T, de Place C, et al. Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long term outcome. Heart. 2005;91(10):1324-9.
71. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. Circulation. 1982;66(5):1105-10.
72. Jin XY, Pepper JR, Brecker SJ, Carey JA, Gibson DG. Early changes in left ventricular function after aortic valve replacement for isolated aortic stenosis. Am J Cardiol. 1994;74(11):1142-6.
73. Chukwuemeka A, Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, David TE. Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. J Heart Valve Dis. 2006;15(2):191-6; discussion 6.
74. Cohn LH, Narayanasamy N. Aortic valve replacement in elderly patients: what are the limits? Curr Opin Cardiol. 2007;22(2):92-5.
75. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation. 1968;38(1 Suppl):61-7.
76. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011;364(23):2187-98.
77. Barker CM, Reardon MJ. The CoreValve US pivotal trial. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2014;26(3):179-86.

78. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2016;67(22):2565-74.
79. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med. 2016;374(17):1609-20.
80. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement. N Engl J Med. 2017;377(2):197-8.
81. Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Dagenais F, Mohammadi S, Perron J, Dumont E, et al. Long-Term Outcomes Following Surgical Aortic Bioprosthesis Implantation. J Am Coll Cardiol. 2018;71(13):1401-12.
82. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. Ann Thorac Surg. 2015;99(1):55-61.
83. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137(1):82-90.
84. Martin E, Dagenais F, Voisine P, Dumont E, Charbonneau E, Baillot R, et al. Surgical aortic valve replacement outcomes in the transcatheter era. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;150(6):1582-8.
85. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2000;36(4):1152-8.
86. Kilic A, Sultan I, Navid F, Aranda-Michel E, Chu D, Thoma F, et al. Trifecta Aortic Bioprosthesis: Midterm Results in 1,953 Patients From a Single Center. Ann Thorac Surg. 2018.
87. Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, Janusz MT, Fradet GJ, Ling H, et al. Re-operation for bioprosthetic aortic structural failure - risk assessment. Eur J Cardiothorac Surg. 2003;24(6):873-8.
88. van Geldorp MW, Eric Jamieson WR, Kappetein AP, Ye J, Fradet GJ, Eijkemans MJ, et al. Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137(4):881-6, 6e1-5.
89. Dayan V, Vignolo G, Soca G, Paganini JJ, Brusich D, Pibarot P. Predictors and Outcomes of Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(8):924-33.
90. Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Hahn RT, Lindman BR, McAndrew T, et al. Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: a PARTNER trial cohort--a analysis. J Am Coll Cardiol. 2014;64(13):1323-34.
91. Zorn GL, 3rd, Little SH, Tadros P, Deeb GM, Gleason TG, Heiser J, et al. Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: A randomized trial of a self-expanding prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;151(4):1014-22, 23 e1-3.

92. Mohty D, Dumesnil JG, Echahidi N, Mathieu P, Dagenais F, Voisine P, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: influence of age, obesity, and left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2009;53(1):39-47.
93. Popma JJ, Khabbaz K. Prosthesis-patient mismatch after "high-risk" aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2014;64(13):1335-8.
94. Hernandez-Vaquero D, Diaz R, Pascual I, Rozado J, De la Hera JM, Leon V, et al. The Prevalence of Patient-Prosthesis Mismatch Can Be Reduced Using the Trifecta Aortic Prosthesis. Ann Thorac Surg. 2018;105(1):144-51.
95. Hernandez-Vaquero D. Patient prosthesis mismatch in adult congenital heart disease. Heart. 2016;102(2):89-90.
96. Kunadian B, Vijayalakshmi K, Thornley AR, de Belder MA, Hunter S, Kendall S, et al. Meta-analysis of valve hemodynamics and left ventricular mass regression for stentless versus stented aortic valves. Ann Thorac Surg. 2007;84(1):73-8.
97. Rubens FD, Gee YY, Ngu JM, Chen L, Burwash IG. Effect of aortic pericardial valve choice on outcomes and left ventricular mass regression in patients with left ventricular hypertrophy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;152(5):1291-8 e2.
98. Zybach-Benz RE, Aeschbacher BC, Schwerzmann M. Impact of left ventricular hypertrophy late after aortic valve replacement for aortic stenosis on cardiovascular morbidity and mortality. Int J Cardiol. 2006;109(1):41-7.
99. Wendt D, Thielmann M, Plicht B, Aßmann J, Price V, Neuhäuser M, et al. The new St Jude Trifecta versus Carpentier-Edwards Perimount Magna and Magna Ease aortic bioprosthesis: is there a hemodynamic superiority? J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(5):1553-60.
100. Bach DS, Patel HJ, Kolias TJ, Deeb GM. Randomized comparison of exercise haemodynamics of Freestyle, Magna Ease and Trifecta bioprostheses after aortic valve replacement for severe aortic stenosisdagger. Eur J Cardiothorac Surg. 2016.
101. Ugur M, Suri RM, Daly RC, Dearani JA, Park SJ, Joyce LD, et al. Comparison of early hemodynamic performance of 3 aortic valve bioprostheses. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148(5):1940-6.
102. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(4):732-8.
103. Repossini A, Fischlein T, Santarpino G, Schafer C, Claus B, Passaretti B, et al. Pericardial Stentless Valve for Aortic Valve Replacement: Long-Term Results. The Annals of thoracic surgery. 2016;102(6):1956-65.
104. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May MA, et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. Ann Thorac Surg. 2015;99(3):831-7.
105. David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? Ann Thorac Surg. 2010;90(3):775-81.
106. Chan V, Jamieson WR, Germann E, Chan F, Miyagishima RT, Burr LH, et al. Performance of bioprostheses and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;131(6):1267-73.

107. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, Cohen G. Late results of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;121(2):268-77.
108. Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, Germann E, Macnab JS, Stanford E, et al. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130(4):994-1000.
109. Thiagarajan K, Jeevanantham V, Van Ham R, Gleason TG, Badhwar V, Chang Y, et al. Perioperative Stroke and Mortality After Surgical Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. Neurologist. 2017;22(6):227-33.
110. Motloch LJ, Reda S, Rottlaender D, Khatib R, Müller-Ehmsen J, Seck C, et al. Postprocedural atrial fibrillation after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. Ann Thorac Surg. 2012;93(1):124-31.
111. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. Ann Intern Med. 2001;135(12):1061-73.
112. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? J Nephrol. 2007;20 Suppl 12:S45-50.
113. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;55(13):1318-27.
114. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(12):2046-50.
115. Celik S, Durmus I, Korkmaz L, Gedikli O, Kaplan S, Orem C, et al. Aortic pulse wave velocity in subjects with aortic valve sclerosis. Echocardiography. 2008;25(10):1112-6.
116. Korkmaz L, Agac MT, Bektas H, Varol MO, Erkan H, Acar Z, et al. Aortic valve sclerosis is a sign of increased arterial stiffness in clinically asymptomatic subjects. Cardiol J. 2013;20(3):318-22.
117. Di Minno MND, Di Minno A, Songia P, Ambrosino P, Gripari P, Ravani A, et al. Markers of subclinical atherosclerosis in patients with aortic valve sclerosis: A meta-analysis of literature studies. Int J Cardiol. 2016;223:364-70.
118. Liu PY, Tsai WC, Lin CC, Hsu CH, Haung YY, Chen JH. Invasive measurements of pulse wave velocity correlate with the degree of aortic valve calcification and severity associated with matrix metalloproteinases in elderly patients with aortic valve stenosis. Clin Sci (Lond). 2004;107(4):415-22.
119. Ecobici M, Stoicescu C. Arterial Stiffness and Hypertension - Which Comes First? Maedica (Buchar). 2017;12(3):184-90.
120. Bastos JM, Bertoquini S, Polonia J. Prognostic significance of ambulatory arterial stiffness index in hypertensives followed for 8.2 years: its relation with new events and cardiovascular risk estimation. Rev Port Cardiol. 2010;29(9):1287-303.
121. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, Shiina K, Motobe K, Yamada J, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. Circulation Journal. 2005;69(7):815-22.
122. Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, Sutton-Tyrrell K, Cornuz J, Satterfield S, et al. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. Am J Epidemiol. 2010;171(5):540-9.

123. de Oliveira Alvim R, Santos PCJL, Musso MM, de Sá Cunha R, Krieger JE, Mill JG, et al. Impact of diabetes mellitus on arterial stiffness in a representative sample of an urban Brazilian population. Diabetol Metab Syndr. 2013;5(1):45.
124. Canturk E, Cakal B, Karaca O, Omaygenc O, Salihi S, Ozyuksel A, et al. Changes in Aortic Pulse Wave Velocity and the Predictors of Improvement in Arterial Stiffness Following Aortic Valve Replacement. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017;23(5):248-55.
125. Bruschi G, Maloberti A, Sormani P, Colombo G, Nava S, Vallerio P, et al. Arterial Stiffness in Aortic Stenosis: Relationship with Severity and Echocardiographic Procedures Response. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2017;24(1):19-27.
126. Nemes A, Galema TW, Geleijnse ML, Soliman OI, Yap SC, Anwar AM, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis is associated with improved aortic distensibility at long-term follow-up. Am Heart J. 2007;153(1):147-51.
127. Musa TA, Uddin A, Fairbairn TA, Dobson LE, Sourbron SP, Steadman CD, et al. Assessment of aortic stiffness by cardiovascular magnetic resonance following the treatment of severe aortic stenosis by TAVI and surgical AVR. J Cardiovasc Magn Reson. 2016;18(1):37.
128. Barbetseas J, Alexopoulos N, Brili S, Aggeli C, Marinakis N, Vlachopoulos C, et al. Changes in aortic root function after valve replacement in patients with aortic stenosis. Int J Cardiol. 2006;110(1):74-9.
129. EFFLER DB, FAVALORO R, GROVES LK. HEART VALVE REPLACEMENT. CLINICAL EXPERIENCE. Ann Thorac Surg. 1965;1:4-24.
130. El Oakley R, Kleine P, Bach DS. Choice of prosthetic heart valve in today's practice. Circulation. 2008;117(2):253-6.
131. Helder MR, Ugur M, Bavaria JE, Kshettry VR, Groh MA, Petracek MR, et al. The effect of postoperative medical treatment on left ventricular mass regression after aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(3):781-6.
132. Anselmi A, Ruggieri VG, Lelong B, Flecher E, Corbineau H, Langanay T, et al. Mid-term durability of the Trifecta bioprosthesis for aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153(1):21-8.e1.
133. Ruggieri VG, Anselmi A, Chabanne C, Lelong B, Flecher E, Verhoye JP, et al. Three-year haemodynamic performance of the St Jude Trifecta bioprosthesis. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(3):972-7.
134. Raimundo R, Moreira S, Saraiva F, Cerqueira RJ, Teixeira P, Salgueiro E, et al. Early and mid-term haemodynamic performance and clinical outcomes of St. Jude Medical Trifecta™ valve. J Thorac Dis. 2018;10(2):889-98.
135. Yadlapati A, Diep J, Barnes MJ, Grogan T, Bethencourt DM, Vorobiof G. Comprehensive Hemodynamic Performance and Frequency of Patient-Prosthesis Mismatch of the St. Jude Medical Trifecta (TM) Bioprosthetic Aortic Valve. Journal of Heart Valve Disease. 2014;23(4):516-23.
136. Braathen B, Husebye T, Lunde IG, Tønnessen T. Trifecta has lower gradient and less prosthesis-patient mismatch than Mosaic Ultra in the aortic position: A prospective randomized study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018.
137. D'Onofrio A, Cresce GD, Bolgan I, Magagna P, Piccin C, Auriemma S, et al. Clinical and hemodynamic outcomes after aortic valve replacement with stented and stentless pericardial xenografts: a propensity-matched analysis. J Heart Valve Dis. 2011;20(3):319-25; discussion 26.

138. Lehmann S, Walther T, Kempfert J, Leontjev S, Rastan A, Falk V, et al. Stentless versus conventional xenograft aortic valve replacement: midterm results of a prospectively randomized trial. Ann Thorac Surg. 2007;84(2):467-72.
139. Cerqueira RJ, Raimundo R, Moreira S, Saraiva FA, Andrade M, Salgueiro E, et al. Freedom Solo® versus Trifecta® bioprostheses: clinical and haemodynamic evaluation after propensity score matching. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53(6):1264-71.
140. Sponga S, Barbera MD, Pavoni D, Lechiancole A, Mazzaro E, Valente M, et al. Ten-year results of the Freedom Solo stentless heart valve: excellent haemodynamics but progressive valve dysfunction in the long term. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017;24(5):663-9.
141. Lehmann S, Meyer A, Schroeter T, Uhlemann M, Fischer J, Leontyev S, et al. Midterm Durability and Hemodynamic Performance of a Third-Generation Bovine Pericardial Prosthetic Aortic Valve: The Leipzig Experience. Ann Thorac Surg. 2017;103(6):1933-9.
142. Tasca G, Vismara R, Trinca F, Riva B, Gamba A, Lobiati E. Opening/closing pattern of Trifecta and Freestyle valves versus native aortic valve: Are stentless valves more physiologic than a stented valve? J Card Surg. 2017;32(11):680-5.
143. Lindman BR, Stewart WJ, Pibarot P, Hahn RT, Otto CM, Xu K, et al. Early regression of severe left ventricular hypertrophy after transcatheter aortic valve replacement is associated with decreased hospitalizations. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7(6):662-73.
144. Tomoeda H, Ueda T, Teshima H, Arinaga K, Tayama K, Fukunaga S, et al. Postoperative left ventricular mass regression after aortic valve replacement for aortic stenosis. Ann Thorac Surg. 2010;89(3):745-50.
145. Gavina C, Falcao-Pires I, Pinho P, Manso MC, Goncalves A, Rocha-Goncalves F, et al. Relevance of residual left ventricular hypertrophy after surgery for isolated aortic stenosis. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(3):952-9.
146. Hartrumpf M, Kuehnel RU, Schroeter F, Haase R, Laux ML, Ostovar R, et al. Clinical Short-Term Outcome and Hemodynamic Comparison of Six Contemporary Bovine Aortic Valve Prostheses. Thorac Cardiovasc Surg. 2019.
147. Hanayama N, Christakis GT, Mallidi HR, Rao V, Cohen G, Goldman BS, et al. Determinants of incomplete left ventricular mass regression following aortic valve replacement for aortic stenosis. J Card Surg. 2005;20(4):307-13.
148. Gavina C, Falcão-Pires I, Rodrigues J, Marinho B, Gonçalves N, Lopes R, et al. Load independent impairment of reverse remodeling after valve replacement in hypertensive aortic stenosis patients. Int J Cardiol. 2014;170(3):324-30.
149. Bujnoch DJ, Feyrer R, Harig F, Weyand M, Heim C. Comparison of the SJM Trifecta™ Bioprosthetic Valve with Sorin Freedom Solo™ Regarding Thrombocytopenia, Hemolysis and Hemodynamic Performance after Aortic Valve Replacement Surgery. Thorac cardiovasc Surg. 2015;63(S 01):OP207.
150. Gersak B, Gartner U, Antonic M. Thrombocytopenia following implantation of the stentless biological sorin freedom SOLO valve. J Heart Valve Dis. 2011;20(4):401-6.
151. Yerebakan C, Kaminski A, Westphal B, Kundt G, Ugurlucan M, Steinhoff G, et al. Thrombocytopenia after aortic valve replacement with the Freedom Solo stentless bioprosthesis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2008;7(4):616-20.

152. Reents W, Babin-Ebell J, Zacher M, Diegeler A. Thrombocytopenia after aortic valve replacement with the Sorin Freedom Solo prosthesis. J Heart Valve Dis. 2011;20(3):313-8.
153. Altintas G, Diken AI, Hanedan O, Yurdakok O, Ozyalcin S, Kucuker SA, et al. The Sorin Freedom SOLO stentless tissue valve: early outcomes after aortic valve replacement. Tex Heart Inst J. 2013;40(1):50-5.
154. Filardo G, Hamilton C, Hamman B, Hebeler RF, Jr., Adams J, Grayburn P. New-onset postoperative atrial fibrillation and long-term survival after aortic valve replacement surgery. Ann Thorac Surg. 2010;90(2):474-9.
155. Ali A, Halstead JC, Cafferty F, Sharples L, Rose F, Lee E, et al. Early clinical and hemodynamic outcomes after stented and stentless aortic valve replacement: results from a randomized controlled trial. Ann Thorac Surg. 2007;83(6):2162-8.
156. Hamamoto M, Kobayashi T, Ozawa M, Yoshimura K. Pure Cusp Tear of Trifecta Bioprosthesis 2 Years after Aortic Valve Replacement. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017;23(3):157-60.
157. Saxena P, Greason KL, Schaff HV. Early structural valve deterioration of the Trifecta aortic valve biological prosthesis: a word of caution. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(1):e10-1.
158. Zhu MZL, Newman MA, Joshi P, Passage J. Acute Structural Failure of the Trifecta Aortic Valve Bioprosthesis. Heart Lung Circ. 2017;26(11):e82-e5.
159. Piñón M, Durán D, Pazos P, Pradas G. Leaflet tear in a Trifecta aortic bioprosthesis 34 months after implantation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015;20(2):281-2.
160. Kalra A, Rehman H, Ramchandani M, Barker CM, Lawrie GM, Reul RM, et al. Early Trifecta valve failure: Report of a cluster of cases from a tertiary care referral center. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;154(4):1235-40.
161. Jamieson WR. St Jude Medical Trifecta aortic prosthesis: Considerations for implantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(6):1576-7.
162. Santarpino G, Pfeiffer S. Early degeneration of the St Jude Medical Trifecta bioprosthetic aortic valve: A problem of the leaflets or of the stent? J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;154(3):820.
163. Jamieson WR, Lewis CT, Sakwa MP, Cooley DA, Kshettry VR, Jones KW, et al. St Jude Medical Epic porcine bioprosthesis: results of the regulatory evaluation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141(6):1449-54.e2.
164. Ruggieri VG, Flecher E, Anselmi A, Lelong B, Corbineau H, Verhoye JP, et al. Long-term results of the carpentier-edwards supraannular aortic valve prosthesis. Ann Thorac Surg. 2012;94(4):1191-7.
165. Long Term Follow Up Study of the St. Jude Medical Trifecta Valve. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593917.
166. Trifecta Durability Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01256710.
167. Hicks GL. Betting the trifecta: Gradient, prosthesis-patient mismatch, and durability. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018.

ANEXOS

Anexo I – Abreviaturas

List of abbreviations and acronyms

ACA/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
AR	Aortic regurgitant
AS	Aortic stenosis
AVA	Aortic valve area
AVD	Aortic valve disease
AVR	Aortic valve replacement
BMI	Body mass index
CAD	Coronary artery disease
CPB	Cardiopulmonary bypass
CV	Cardiovascular
DAV	Degenerative aortic valve
EOA	Effective orifice area
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FDA	Food and Drug Administration
LV	Left ventricle/ventricular
MBP	Mean blood pressure
MVG	Mean valvular gradient
MTG	Mean transprosthetic gradient
NSVD	Non-structural valve dysfunction
NYHA	New York Heart Association
PPM	Patient-prosthesis mismatch
PWV	Pulse Wave Velocity
SBP	Systolic blood pressure
SD	*S*tandard deviation
SFS/SS	Sorin Freedom Solo/Solo Smart
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVD	Structural valve deterioration
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation

VHD	Valve heart disease

Lista de abreviaturas e siglas

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
AE	Aurícula/auricular esquerda
AOE	Área do orifício efetivo
AVA	Área valvular aórtica.
AVC	Acidente vascular cerebral
BNP	Termo em inglês: *B-type natriuretic peptide* (peptídeo natriurético tipo B)
CCS	Canadian Cardiology Society
CEC	Circulação extracorporal
CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DAC	Doença arterial coronária
DAD	Doença aórtica degenerativa
DC	Débito cardíaco
DM	*Diabetes mellitus*
DNE	Disfunção valvular não estrutural
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
DR	Doença reumática
DVE	Deterioração valvular estrutural
EA	Estenose aórtica
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EI	Endocardite infecciosa
ESC	*European Society of Cardiology*
ETE	Ecocardiografia transesofágica
ETT	Ecocardiografia transtorácica
EUA	Estados Unidos da América
EuroSCORE	Termo em inglês: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Sistema Europeu de Avaliação do Risco Operatório Cardíaco)*
FA	Fibrilação auricular
FDA	Termo em inglês: *Food and Drug Administration*
GMT	Gradiente médio transprotésico

HTA	Hipertensão arterial
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Termo em inglês: *Low-density lipoprotein*
NYHA	Termo em inglês: *New York Heart Association*
PCR	Proteína C reativa
PPM	Termo em inglês: *Patient-prosthesis mismatch* (discrepância prótese-paciente)
PVA	Patologia valvular aórtica
RA	Regurgitação aórtica
RMC	Ressonância magnética cardíaca
SFS/SS	Sorin Freedom Solo/Solo Smart
SPSS	Termo em inglês: *Statistical Package for the Social Sciences*
STS	Termo em inglês: *Society of Thoracic Surgeons*
SVA	Substituição da válvula aórtica
TAVI	Termo em inglês: *Transcatheter aortic valve implantation* (Implantação transcatéter da válvula aórtica)
TC-MC	Tomografica computadorizada multicorte
UE	União Europeia
VAB	Válvula aórtica bicúspide
VE	Ventrículo/ventricular esquerdo
VOP	Velocidade de onda de pulso

Anexo II – Relato de caso

Reporta-se o caso de uma mulher de 87 anos com EA grave (gradiente médio transaórtico de 52 mmHg, área aórtica funcional estimada em 0,8 cm^2), regurgitação tricúspide moderada (vena contracta de 5 mm), RA ligeira e função do VE normal, submetida a SVA cirúrgica com prótese Trifecta de 23 mm, anuloplastia da valvula tricúspide com anel Medtronic Contour 3D 28 mm, miectomia da câmara de saída do VE e resseção de aneurisma da aorta ascendente. A doente não apresentou complicações no pós-operatório imediato e não houve achados ecocardiográficos anormais, como RA paravalvular, ou gradiente transprotético anormal. Manteve-se clinicamente estável, sem sinais ou sintomas de IC até aos 4 anos de seguimento, momento em que deu entrada no serviço de urgência com quadro de IC agudizada e edema agudo do pulmão. A ETT revelou defeito de coaptação ao longo do bordo dos 3 folhetos da prótese aórtica condicionando RA grave com função conservada do VE.

Após avaliação pela *Heart Team*, a doente foi considerada de alto risco para re-intervenção cirúrgica sendo referenciada para TAVI cerca de 2 meses após o quadro de IC aguda. Foi realizado o procedimento *valve-in-valve,* com prótese *Corevalve Evolut* de 26 mm com êxito, por via femoral. A doente apresentou uma complicação vascular (hematoma femoral secundário a hemorragia devido a lesão acidental da artéria), corrigida com medidas de compressão. A ETT 6 dias após o procedimento demonstrou presença de regurgitação intraprotésica mínima, GMT de 9 mmHg, AOE de 1,5 cm^2. Manteve-se clinicamente estável com alta hospitalar após 8 dias.

Anexo III – Parecer do Conselho de Administração e Comissão de Ética do CHUSJ

CES 380-15

AO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
6 / 1 /16

Hospital São João
Paulo Bettencourt
Adjunto da Direção Clínica

Exmo. Senhor
Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar de S. João – EPE

AUTORIZADO
CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO EXECUTIVO DE 12 JAN 2016

Assunto: Pedido de autorização para realização de projeto de investigação

Nome do Investigador Principal: Professor Doutor Adelino Leite Moreira

Título do projeto de investigação: Biopróteses *Stentless FreedomSOLO* ®: Estudo de um centro

Pretendendo realizar no Serviço de Cirurgia Cardiotorácica do Centro Hospitalar S. João, EPE e Departamento de Fisiologia e Cirurgia Cardiotorácica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto o estudo de investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador, autorização para a sua efetivação.
Para o efeito, anexo toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de S. João.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 18 de novembro de 2015

O INVESTIGADOR

7. SEGURO

a. *Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?*

SIM ☐ (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO ☒

NÃO APLICÁVEL ☐

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, Joaquim Adelino Correia Fonseca Leite Moreira, abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 18 / Novembro / 2015

O Investigador Principal

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO

emitido na reunião plenária da CES de 11 / Dezembro / 2015

A Comissão de Ética para a Saúde APROVA por unanimidade o parecer do Relator, pelo que nada tem a opor à realização deste projecto de investigação.

143-16

Unidade de Investigação

Tomei conhecimento. Nada a opor.

09 de Junho de 2016

A Coordenadora da Unidade de Investigação

(Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

DIRECÇÃO CLÍNICA

Aprovado. Ao CA. 13 JUN 2016

(Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

AUTORIZADO

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO EM REUNIÃO DE 22 JUN 2016

Presidente do Conselho de Administração

Diretor Clínico | Enfermeira Diretora | Vogal Executivo | Vogal Executivo

Exmo. Senhor

Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar de S. João – EPE

Assunto: Pedido de autorização para realização de projeto de investigação

Nome do Investigador Principal: Professor Doutor Adelino Leite Moreira

Título do projeto de investigação: Biopróteses *Stented Trifecta* ®: Estudo de um centro

Pretendendo realizar no Serviço de Cirurgia Cardiotorácica do Centro Hospitalar S. João, EPE e Departamento de Fisiologia e Cirurgia Cardiotorácica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto o estudo de investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador, autorização para a sua efetivação.
Para o efeito, anexo toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de S. João.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 15 de abril de 2016

O INVESTIGADOR

CES

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

7. SEGURO

a. *Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?*

SIM ☐ (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO ☒

NÃO APLICÁVEL ☐

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, Joaquim Afonso Correia Ferreira Leite Moreira, abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996, Edimburgo 2000 e Fortaleza 2013) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 15 de abril de 2016

O Investigador Principal

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO

emitido na reunião plenária da CES de 13 / Mar / 2016

A Comissão de Ética para a Saúde APROVA por unanimidade o parecer do Relator, pelo que nada tem a opor à realização deste projecto de investigação.

VI