

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

SÉRGIO FIGUEIREDO CÂMARA

Fenótipo de interação vascular e avaliação radiômica do eixo iliofemoral para
predição de complicações vasculares após implante transcater de válvula
aórtica por acesso transfemoral: estudo multicêntrico com validação externa

São Paulo

2026

SÉRGIO FIGUEIREDO CÂMARA

Fenótipo de interação vascular e avaliação radiômica do eixo iliofemoral para
predição de complicações vasculares após implante transcater de válvula
aórtica por acesso transfemoral: estudo multicêntrico com validação externa

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Henrique Barbosa Ribeiro

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Câmara, Sérgio Figueiredo

Fenótipo de interação vascular e avaliação radiômica do eixo iliofemoral para predição de complicações vasculares após implante transcater de válvula aórtica por acesso transfemoral : estudo multicêntrico com validação externa / Sérgio Figueiredo Câmara; Henrique Barbosa Ribeiro, orientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1. Implante transcater de válvula aórtica 2. Complicações vasculares 3. Tomografia computadorizada de múltiplos detectores 4. Fenótipo de interação vascular 5. Radiômica I. Ribeiro, Henrique Barbosa, orient. II. Título

USP/FM/DBD-267/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Câmara SF. Fenótipo de interação vascular e avaliação radiômica do eixo iliofemoral para predição de complicações vasculares após implante transcater de válvula aórtica por acesso transfemoral: estudo multicêntrico com validação externa [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Aprovado em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais, **Luciano e Yasnaia**, que nunca mediram esforços por mim. Meu pai, meu maior mestre, incentivador e exemplo de dedicação. Minha mãe, minha primeira referência de amor, minha maior inspiração na medicina e minha maior apoiadora em todos os aspectos da vida.

Aos meus amados irmãos, em especial a **Felipe**, por todo o amor, incentivo e apoio, que me ajudam a seguir em frente e são fonte constante de inspiração, resiliência e força.

À minha esposa **Fernanda**, pelo apoio na rotina diária e por todo o amor e incentivo nos momentos de instabilidade e fraqueza. Sem sua presença ao meu lado, nada disso seria possível.

Ao meu amado filho **Heitor**, que é quem mais sofre com minha ausência e, ao mesmo tempo, quem representa minha maior motivação na busca pelo conhecimento e no aperfeiçoamento constante como pessoa e profissional.

Às minhas queridas avós, **Lilita e Auré** (in memoriam), meus maiores exemplos de força, amor e dedicação à família. Embora não estejam mais fisicamente presentes, sinto a presença de ambas em cada conquista e tenho a certeza de que continuam torcendo por mim. Sou eternamente grato por todo o amor, apoio e ensinamentos que me deram e que ajudaram a moldar quem sou hoje.

A toda a família **Figueiredo e Câmara**, pelos ensinamentos, carinho, amor e torcida ao longo de toda a minha trajetória.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Henrique Barbosa Ribeiro**, exemplo de liderança e dedicação à pesquisa, que tanto contribui para os avanços da cardiologia intervencionista no Brasil e no mundo. Muito obrigado pela confiança, pelas oportunidades e pelo apoio ao longo da minha trajetória acadêmica.

À **Dra. Thamara Carvalho Moraes**, pela extraordinária contribuição em todas as etapas deste trabalho, pelo valioso olhar radiológico e clínico e pelos conselhos sempre pertinentes. Mais do que uma colaboradora, tornou-se uma amiga querida.

Ao **Dr. Antonildes Nascimento Assunção Júnior**, pela parceria desde a idealização até a execução deste projeto. Uma mente estatística brilhante que, a cada encontro, reacende meu entusiasmo pela pesquisa clínica.

Ao **Prof. Dr. Expedito Ribeiro**, exemplo de liderança e pioneirismo. Muito obrigado pelas oportunidades e pelos conselhos que marcaram o início da minha carreira profissional.

Ao **Prof. Dr. Carlos Campos**, grande pesquisador e mentor. Obrigado pelas oportunidades acadêmicas, pelos ensinamentos e pela amizade.

Ao **Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito**, referência mundial em cardiologia intervencionista. Obrigado pela inestimável contribuição em grande parte dos casos desta pesquisa, por ser um exemplo profissional e por todos os ensinamentos durante a residência.

Ao **Prof. Dr. Alexandre Abizaid**, exemplo de liderança, inovação e excelência acadêmica, que contribuiu decisivamente para o desenvolvimento da cardiologia intervencionista no Brasil.

Aos amigos **Arthur Arrais, Ícaro Oliveira e Paulo Vinícius Ramos**, pela amizade, pelo apoio e pelo incentivo ao longo da vida acadêmica. Mesmo distantes fisicamente, nunca deixaram de se preocupar comigo nem de me dar forças nos momentos mais desafiadores.

Ao amigo **Miguel Tannus**, pelo apoio durante minhas idas a São Paulo e por todo o carinho e incentivo.

À amiga **Manuela Silveira**, pelo apoio, incentivo e inestimável auxílio na cobertura dos meus turnos de trabalho, permitindo-me ainda mais tempo e atenção a esta tese.

A todos os meus colegas da cardiologia intervencionista do grupo **Terapêutica Transcateter Cardiovascular**, pela compreensão da minha ausência em diversos compromissos nos últimos meses e por todo o incentivo e suporte na rotina diária.

A todos os profissionais dos setores de **Diagnóstico por Imagem e Hemodinâmica** dos centros participantes deste estudo — **Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital Sírio-Libanês e Hospital Samaritano Paulista** — incluindo equipes de **enfermagem, biomédicos, tecnólogos, técnicos e profissionais administrativos**, que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

A todos os mestres e amigos das instituições que contribuíram para minha formação: **Faculdade de Medicina da Bahia, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.**

À **Comissão de Pós-Graduação do Departamento de Cardiologia**, por ter acolhido e acreditado neste projeto.

Aos **pacientes**, pela valiosa colaboração e pela confiança depositada. Meu eterno respeito e gratidão.

RESUMO

Câmara SF. Fenótipo de interação vascular e avaliação radiômica do eixo iliofemoral para predição de complicações vasculares após implante transcater de válvula aórtica por acesso transfemoral: estudo multicêntrico com validação externa [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2026.

Apesar do avanço dos dispositivos para implante transcater de válvula aórtica por acesso transfemoral (TAVI-TF), as complicações vasculares (CV) persistem e impactam negativamente os desfechos do procedimento. Há controvérsias sobre quais parâmetros da tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD) melhor predizem esses eventos, e faltam estudos sobre o papel incremental da radiômica. Este estudo multicêntrico retrospectivo avaliou o desempenho de parâmetros anatômicos da TCMD e de características radiômicas da placa aterosclerótica iliofemoral na predição de CV pós-TAVI. Foram incluídos 402 pacientes (2012–2024), divididos em coortes de desenvolvimento (n=198) e validação externa (n=204). As CV foram classificadas de acordo com o VARC-3. Foi proposto o Fenótipo de Interação Vascular (VIP), integrando o diâmetro do introdutor, de acordo com cada sistema de entrega transcater — relação diâmetro introdutor-artéria femoral (SFAR) ou ilíaca (SIAR) $\geq 1,05$ —, e a reserva luminal arterial — diâmetro luminal mínimo (MLD) < 5 mm. Os pacientes foram estratificados em três fenótipos anatômicos: favorável, desproporção isolada (SFAR ou SIAR alterados) e desproporção combinada (SFAR/SIAR e MLD alterados). As CV ocorreram em 42 pacientes (10,4%), sendo progressivamente maiores conforme o fenótipo (8,1%, 7,7% e 18,9%, respectivamente; $p=0,008$). Na comparação pré-especificada, a coexistência de *mismatch* introdutor-artéria e redução da reserva luminal (fenótipo combinado) elevaram significativamente o risco de complicação vascular em relação à desproporção isolada (OR agrupado de Mantel-Haenszel = 2,82; IC95%: 1,38–5,77; $p=0,006$; =7%). Em regressão logística penalizada de Firth, o fenótipo combinado permaneceu como preditor independente (OR ajustado = 3,14; IC95%: 1,21–8,16; $p=0,019$). O modelo baseado no VIP apresentou discriminação moderada (AUC de 0,735 na coorte de desenvolvimento e 0,662 na validação externa), com boa calibração. Entre as 471 características radiômicas estáveis avaliadas, nenhuma se associou ao desfecho após correção para múltiplas comparações. Em conclusão, o risco de complicação vascular pós-TAVI é determinado pela interação entre a carga mecânica do introdutor e a reserva luminal disponível. O VIP mostrou-se uma ferramenta simples, externamente validada e útil para estratificação de risco, enquanto a radiômica não agregou valor prognóstico incremental à avaliação anatômica convencional.

Palavras-chave: Implante transcater de válvula aórtica. Complicações vasculares. Tomografia computadorizada de múltiplos detectores. Fenótipo de interação vascular. Radiômica.

ABSTRACT

Câmara SF. Vascular interaction phenotype and iliofemoral radiomics for predicting vascular complications after transfemoral transcatheter aortic valve implantation: a multicenter study with external validation [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Despite advancements in transcatheter aortic valve implantation (TAVI) devices using the transfemoral (TF) access, vascular complications (VC) persist and negatively impact procedural outcomes. Yet controversy persists over which computed tomography angiography (CTA) parameters best predict these events, and studies evaluating the incremental role of radiomics remain scarce. This retrospective multicenter study evaluated the performance of CTA-derived anatomical parameters and radiomic features of iliofemoral atherosclerotic plaques in predicting VC after TAVI. A total of 402 patients (2012–2024) were included, divided into development (n=198) and external validation (n=204) cohorts. VC were classified according to VARC-3 criteria. A novel Vascular Interaction Phenotype (VIP) was proposed, integrating delivery-system sheath size—defined by a sheath-to-femoral artery ratio (SFAR) or sheath-to-iliac artery ratio (SIAR) ≥ 1.05 —and arterial luminal reserve—defined by a minimum luminal diameter (MLD) < 5 mm. Patients were stratified into three anatomical phenotypes: favorable, isolated mismatch (altered SFAR or SIAR), and combined mismatch (both altered SFAR/SIAR and MLD). Rates of VC occurred in 42 patients (10.4%), with rates increasing progressively across phenotypes (8.1%, 7.7%, and 18.9%, respectively; $p=0.008$). In the pre-specified comparison, the coexistence of sheath-to-artery mismatch and reduced luminal reserve (combined phenotype) significantly increased the risk of VC compared to isolated mismatch (Mantel-Haenszel pooled OR = 2.82; 95%CI: 1.38–5.77; $p=0.006$; = 7%). In a multivariable model adjusted for Firth's penalized logistic regression, the combined phenotype remained an independent predictor (adjusted OR = 3.14; 95% CI: 1.21–8.16; $p = 0.019$). The VIP-based model demonstrated moderate discrimination (AUC of 0.735 in the development cohort and 0.662 in the external validation cohort) with good calibration. Among the 471 stable radiomic features evaluated, none remained significantly associated with the outcome after correction for multiple comparisons. In conclusion, the risk of VC post-TAVI is determined by the interaction between the mechanical load imposed by the sheath and the available luminal reserve. The VIP proved to be a simple, externally validated, and useful tool for risk stratification, whereas radiomics provided no incremental prognostic value over conventional anatomical assessment.

Keywords: Transcatheter aortic valve implantation. Vascular complications. Computed tomography angiography. Vascular interaction phenotype. Radiomics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Opções de acesso para a realização de TAVI	21
Figura 2 -	Exemplo de TCMD de: a. aorta abdominal; b. EIF direito, eixo longo; c. artéria ilíaca direita, eixo curto, 8,75 mm x 8,45 mm; e d. artéria femoral comum direita, eixo curto, 6,92 mm × 7,23 mm	25
Figura 3 -	Principais grupos dos parâmetros da radiômica	30
Figura 4 -	Avaliação tomográfica da artéria femoral comum: medidas luminais e tortuosidade	44
Figura 5 -	Avaliação tomográfica da artéria ilíaca externa: medidas luminais e tortuosidade vascular	44
Figura 6 -	Avaliação tomográfica da artéria ilíaca comum: medidas luminais e tortuosidade vascular	45
Figura 7 -	Segmentação e quantificação volumétrica da placa aterosclerótica calcificada na região de punção da artéria femoral comum	46
Figura 8 -	Representação esquemática dos fenótipos de interação vascular (VIP) derivados da tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD) para predição de complicações vasculares após TAVI-TF	51
Figura 9 -	Fluxo metodológico da análise radiômica das placas ateroscleróticas calcificadas do EIF	52
Figura 10 -	<i>Slicer 3D</i> : Módulo <i>Crop Volume</i>	54
Figura 11 -	<i>Slicer 3D</i> : Módulo <i>Segment Editor</i> para criação da ROI de calibração luminal	54
Figura 12 -	<i>Slicer 3D</i> : Módulo <i>Segment Statistics</i> para determinação do limiar individualizado de detecção de cálcio	55
Figura 13 -	<i>Slicer 3D</i> : Módulo <i>Segment Editor</i> para obtenção do VOI final das placas calcificadas do EIF	56
Figura 14 -	Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos nas coortes de desenvolvimento e validação	65
Figura 15 -	Distribuição, localização anatômica, classificação e tratamento das complicações vasculares após TAVI-TF	72
Figura 16 -	Distribuição das complicações vasculares VARC-3 e características anatômicas dos fenótipos do Fenótipo de Interação Vascular (VIP) na população agrupada	79

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação das complicações vasculares relacionadas ao EIF de acordo com o VARC-3.....	39
Quadro 2 - Diâmetros e áreas externas máximas dos sistemas de entrega utilizados para o cálculo das relações introdutor-artéria	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas e clínicas basais da população e comparação entre coortes	68
Tabela 2 -	Características tomográficas da anatomia valvar e do EIF da população e comparação entre coortes	69
Tabela 3 -	Características do procedimento e desfechos na população e comparação entre coortes	71
Tabela 4	Comparação entre pacientes com e sem complicação vascular (amostra agrupada).....	74
Tabela 5 -	Distribuição dos fenótipos de interação vascular e taxas de complicações vasculares VARC-3 na coorte de desenvolvimento.....	77
Tabela 6 -	Comparação primária pré-especificada entre os fenótipos desproporção-isolada e combinado	80
Tabela 7 -	Regressão logística penalizada de Firth univariada para predição de complicações vasculares VARC-3 na coorte de desenvolvimento	82
Tabela 8 -	Modelo multivariável final para predição de complicações vasculares VARC-3 após TAVI-TF na coorte de desenvolvimento.....	83
Tabela 9 -	Análises de sensibilidade: especificações alternativas dos modelos multivariáveis para predição de complicações vasculares VARC-3 na coorte de desenvolvimento.....	86
Tabela 10 -	Resumo da análise de correção para múltiplas comparações das características radiômicas da placa aterosclerótica calcificada na coorte de desenvolvimento.....	89

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos principais parâmetros anatômicos do EIF segundo a ocorrência de complicações vasculares VARC-3	76
Gráfico 2 - Taxas de complicações vasculares VARC-3 segundo os fenótipos do Fenótipo de Interação Vascular (VIP) nas coortes de desenvolvimento e validação externa.....	78
Gráfico 3 - Desempenho discriminativo do modelo baseado no Fenótipo de Interação Vascular em comparação com o critério isolado de discrepância introdutor-artéria para predição de complicações vasculares após TAVI-TF	84
Gráfico 4 - Calibração do modelo pré-especificado, baseado no fenótipo de interação vascular, nas coortes de desenvolvimento e de validação externa.....	85
Gráfico 5 - Distribuição das associações univariadas entre características radiômicas e complicações vasculares VARC-3 na coorte de desenvolvimento	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	- Tridimensional
AFC	- Artéria femoral comum
AIC	- Artéria ilíaca comum
AIE	- Artéria ilíaca externa
ASC	- Área de superfície corporal
ATC	- Angioplastia transluminal coronariana
AUC	- Área sob a curva ROC
AVC	- Acidente vascular cerebral
BRE	- Bloqueio de ramo esquerdo
CAAE	- Certificado de apresentação de apreciação ética
CAPPesq	- Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CRM	- Cirurgia de revascularização miocárdica
CV	- Complicações vasculares
DAC	- Doença arterial coronariana
DCA	- Análise de curva de decisão (<i>decision curve analysis</i>)
DICOM	- <i>Digital imaging and communications in medicine</i>
DP	- Desvio-padrão
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
EAO	- Estenose aórtica
ECG	- Eletrocardiograma
EIF	- Eixo iliofemoral
ETE	- Ecocardiograma transesofágico
ETT	- Ecocardiograma transtorácico
EuroSCORE II	- <i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II</i>
FE	- Fração de ejeção
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GLCM	- <i>Gray-level co-occurrence matrix</i>
GLDM	- <i>Gray-level dependence matrix</i>
GLRLM	- <i>Gray-level run-length matrix</i>
GLSZM	- <i>Gray-level size-zone matrix</i>
Grad	- Gradiente

HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HSL	- Hospital Sírio-Libanês
HSP	- Hospital Samaritano Paulista
HU	- Unidades <i>Hounsfield</i>
IBSI	- <i>Image Biomarker Standardization Initiative</i>
IC 95%	- Intervalo de confiança de 95%
ICC	- Coeficiente de correlação intraclasse (<i>Intraclass Correlation Coefficient</i>)
IDI	- Melhoria integrada da discriminação (<i>Integrated Discrimination Improvement</i>)
IEAo	- Índice de excentricidade do anel aórtico
IFT	- Tortuosidade iliofemoral (<i>iliofemoral tortuosity</i>)
IMC	- Índice de massa corporal
IMD	- Implante de marcapasso definitivo
IMS	- Escore de morfologia ilíaca (<i>iliac morphology score</i>)
InCor	- Instituto do Coração
IQR	- Intervalo interquartil
MIP	- Projeção de intensidade máxima (<i>maximum intensity projection</i>)
MLD	- Diâmetro luminal mínimo (<i>minimum lumen diameter</i>)
MPD	- Marcapasso definitivo
NGTDM	- <i>Neighborhood gray-tone difference matrix</i>
NRI	- Índice de reclassificação líquida contínuo (<i>continuous net reclassification improvement</i>)
NRRD	- <i>Nearly Raw Raster Data</i>
OR	- <i>Odds Ratio</i> (razão de chances)
PAE	- Prótese autoexpansível
PBE	- Prótese balão-expansível
PEM	- Prótese por expansão mecânica
ROC	- <i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROI	- Região de interesse (<i>region of interest</i>)
SCCT	- Sociedade de Tomografia Cardiovascular (<i>Society of Cardiovascular Computed Tomography</i>)
SEIAR	- Diâmetro mínimo da artéria ilíaca externa

SFAAR	- Área mínima da artéria femoral comum (<i>sheath-to-femoral artery area ratio</i>)
SFAR	- Relação diâmetro introdutor-artéria femoral (<i>sheath-to-femoral artery ratio</i>)
SIAAR	- Área do introdutor-artéria ilíaca (<i>sheath-to-iliac artery area ratio</i>)
SIAR	- Relação diâmetro introdutor-artéria ilíaca (<i>sheath-to-iliac artery ratio</i>)
STS Score	- Escore de risco cirúrgico da <i>Society of Thoracic Surgeons</i>
STS/ACC TVT	- <i>Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy</i>
TAVI	- Implante transcater de válvula aórtica (<i>transcatheter aortic valve implantation</i>)
TAVI-TF	- Implante transcater da válvula aórtica por acesso transfemoral
TCMD	- Tomografia computadorizada de múltiplos detectores
TF	- Transfemoral
VAo	- Válvula aórtica
VARC- 1,2 e 3	- <i>Valve Academic Research Consortium 1, 2 e 3</i>
VE	- Ventrículo esquerdo
VIP	- Fenótipos de interação vascular (<i>vascular interaction phenotypes</i>)
VOI	- Volume de interesse (<i>volume of interest</i>)

LISTA DE SÍMBOLOS

%	-	Porcentagem
+	-	Mais
<	-	Menor que
=	-	Igual
>	-	Maior que
±	-	Mais ou menos
≤	-	Menor ou igual
≥	-	Maior ou igual
cm ²	-	Centímetro quadrado
kg/m ²	-	Quilograma por metro quadrado
mm	-	Milímetros
mmHg	-	Milímetros de mercúrio
ms	-	Milissegundos
n	-	Número (tamanho amostral)
p	-	Probabilidade de significância

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
1.1	ESTENOSE AÓRTICA E IMPLANTE TRANSCATETER DE BIOPRÓTESE AÓRTICA PELO ACESSO EIXO ILIOFEMORAL TRANSFEMORAL	20
1.2	COMPLICAÇÕES VASCULARES APÓS IMPLANTE TRANSCATETER DE BIOPRÓTESE AÓRTICA.....	22
1.3	AVALIAÇÃO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE MÚLTIPLOS DETECTORES DO EIXO ILIOFEMORAL PRÉ-PROCEDIMENTO	25
1.3.1	Diâmetros, áreas lúminais e profundidade arterial.....	26
1.3.2	Relações entre o sistema de entrega e o calibre arterial.....	26
1.3.3	Tortuosidade vascular	27
1.3.4	Calcificação iliofemoral.....	28
1.3.5	Modelos compostos de estratificação de risco de complicação vascular em TAVI-TF	28
1.4	RADIÔMICA APLICADA À AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA.....	30
2	OBJETIVOS	33
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	34
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	34
3	MÉTODOS.....	35
3.1	AMOSTRA E DESENHO DO ESTUDO	36
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	37
3.3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	37
3.4	DEFINIÇÃO DE DESFECHOS	38
3.5	ADJUDICAÇÃO DOS EVENTOS	40
3.6	IMPLANTE DE PRÓTESE AÓRTICA TRANSCATETER	40
3.7	ECOCARDIOGRAMA	41
3.8	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE MÚLTIPLOS DETECTORES.....	42
3.8.1	Aquisição de imagens	42
3.8.2	Pós-processamento das imagens.....	43
3.8.3	Avaliação do eixo iliofemoral.....	43
3.8.4	Relação introdutor-artéria.....	47
3.9	FENÓTIPO DE INTERAÇÃO VASCULAR.....	50
3.10	RADIÔMICA	52
3.10.1	Fluxo geral da análise de radiômica.....	52
3.10.2	Segmentação	53
3.10.3	Extração de parâmetros radiômicos	57
3.10.4	Harmonização técnica e estabilidade dos atributos.....	58
3.10.5	Seleção de atributos	59
3.11	REPRODUTIBILIDADE DAS MEDIDAS TOMOGRÁFICAS	60
3.12	MODELOS PREDITIVOS.....	60

3.13	ANÁLISE ESTATÍSTICA	62
4	RESULTADOS	64
4.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO	65
4.2	CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO	66
4.3	REPRODUTIBILIDADE DA AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA TRADICIONAL	66
4.4	COMPARAÇÃO ENTRE AS COORTES DE DESENVOLVIMENTO E DE VALIDAÇÃO	67
4.4	PROCEDIMENTO E DESFECHOS	70
4.5	COMPLICAÇÕES VASCULARES	72
4.6	AVALIAÇÃO DO FENÓTIPO DE INTERAÇÃO VASCULAR E TAXA DE COMPLICAÇÕES VASCULARES	77
4.7	COMPARAÇÃO PRIMÁRIA PRÉ-ESPECIFICADA: FENÓTIPO COMBINADO <i>VERSUS</i> FENÓTIPO DESPROPORÇÃO-ISOLADA	80
4.8	MODELO MULTIVARIÁVEL E DESEMPENHO PREDITIVO DO FENÓTIPO DE INTERAÇÃO VASCULAR.....	81
4.9	ANÁLISE RADIÔMICA DAS PLACAS CALCIFICADAS ILIOFEMORAIS.....	87
5	DISCUSSÃO	90
5.1	PRINCIPAIS ACHADOS	91
5.2	EVOLUÇÃO CONCEITUAL DA AVALIAÇÃO DO ACESSO VASCULAR EM TAVI.....	92
5.3	ALÉM DA DESPROPORÇÃO INTRODUTOR-ARTÉRIA: PAPEL DA RESERVA LUMINAL	93
5.4	VALIDAÇÃO EXTERNA, CALIBRAÇÃO E UTILIDADE CLÍNICA.....	95
5.5	RADIÔMICA E DESAFIOS DE REPRODUTIBILIDADE	98
5.6	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	101
5.7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	104
6	CONCLUSÕES.....	106
	REFERÊNCIAS.....	108
	ANEXO.....	124

1 INTRODUÇÃO

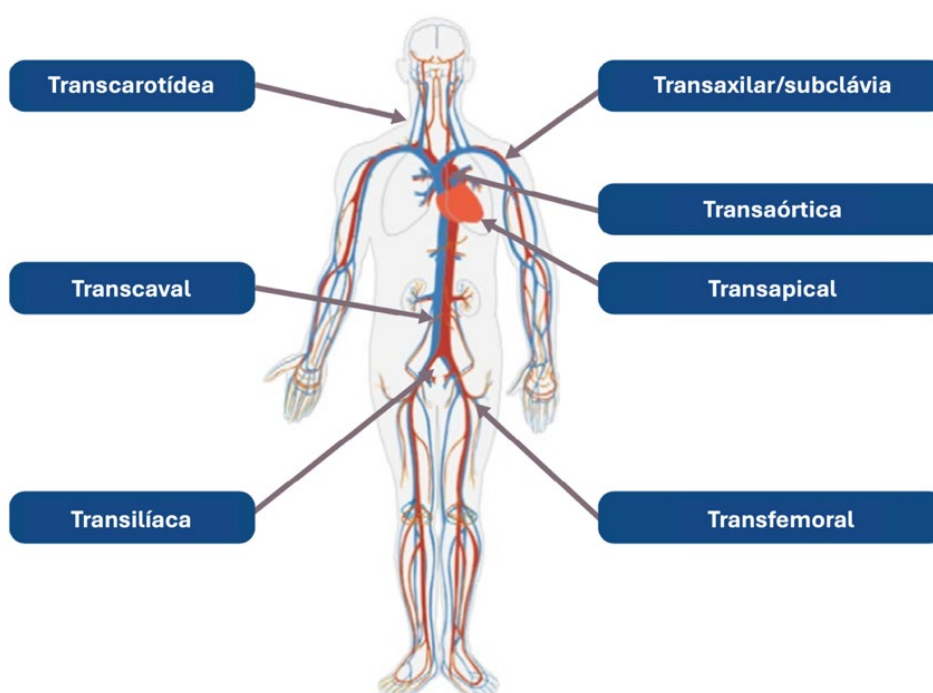
1.1 ESTENOSE AÓRTICA E IMPLANTE TRANSCATETER DE BIOPRÓTESE AÓRTICA PELO ACESSO TRANSFEMORAL

A estenose aórtica (EAo) representa a valvopatia adquirida mais prevalente no mundo ocidental, tendo sua incidência aumentado devido à maior expectativa de vida e, consequentemente, ao envelhecimento populacional¹⁻³. Apresenta como etiologia mais comum a degeneração calcífica, com prognóstico limitado na presença de sintomas e/ou complicações¹⁻³. Para tais pacientes, a troca valvar aórtica melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevida. Entretanto, a natureza invasiva do procedimento e a frequente associação da doença a importantes comorbidades limitam a indicação da substituição valvar cirúrgica em um número considerável de pacientes³. Neste contexto, o implante transcater de válvula aórtica (*transcatheter aortic valve implantation* - TAVI) surgiu como importante opção terapêutica, inicialmente indicada para pacientes considerados inoperáveis ou de alto risco cirúrgico, sobretudo por evitar a circulação extracorpórea³⁻¹⁰. Além disso, mais recentemente, o TAVI também passou a ser considerado uma opção em pacientes com EAo de risco moderado a baixo⁶⁻⁹ bem como em casos de válvula aórtica bicúspide¹¹⁻¹³, de disfunção de prótese valvar aórtica (*valve-in-valve*)^{12,13} e mesmo de insuficiência aórtica pura¹⁴⁻¹⁷. A expansão progressiva das indicações do TAVI foi impulsionada pelos resultados favoráveis observados em estudos randomizados envolvendo pacientes de risco intermediário e baixo, levando à incorporação do procedimento em populações cada vez mais jovens e com maior expectativa de vida^{7,8,18}. Atualmente, diretrizes internacionais reconhecem o TAVI como uma das principais opções terapêuticas para pacientes com EAo grave sintomática, com idade acima de 70-75 anos ou com risco cirúrgico aumentado, desde que a anatomia seja favorável e a decisão seja compartilhada por um *Heart Team* multidisciplinar^{19,20}. Nesse cenário, a prevenção de complicações periprocedimento torna-se ainda mais relevante, uma vez que os benefícios clínicos esperados do tratamento dependem não apenas do sucesso da intervenção, mas também da minimização de eventos adversos relacionados ao procedimento.

Nos últimos anos, o número de procedimentos percutâneos realizados cresceu exponencialmente, sendo que à medida que a experiência aumenta globalmente, eleva-se também a procura por informações que possam melhorar ainda mais seus resultados clínicos, incluindo a seleção do tamanho e do tipo de dispositivo transcater, bem como a prevenção de possíveis complicações do procedimento²¹⁻²³. Atualmente, mais de 95% dos procedimentos de TAVI são realizados pela via transfemoral (TF), considerada a estratégia de acesso preferencial na maioria dos centros²⁴. O implante transcater da válvula aórtica por acesso transfemoral

(TAVI-TF) demonstrou ser superior à substituição cirúrgica da valva aórtica em pacientes com risco cirúrgico alto e intermediário, estando associada a menor risco de morte e de acidente vascular cerebral (AVC) incapacitante^{6,18}. Entre os pacientes com doença arterial obstrutiva periférica significativa (aproximadamente 25% daqueles submetidos a TAVI), a busca por acessos alternativos torna-se necessária²⁵. Nos últimos anos, vários estudos demonstraram a segurança do acesso alternativo por via transaxilar, transcarotídea, transcaval, aórtico direto e mesmo transapical²⁵ (Figura 1). Nesse contexto, a tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD) possui papel de destaque como importante ferramenta na avaliação de candidatos ao TAVI, sobretudo pré-procedimento^{23,26,27}. Possibilita a mensuração dos diversos segmentos do aparelho valvar e perivalvar, ajudando na escolha do dispositivo e da via de acesso mais adequados para cada paciente. Além disso, nos últimos anos houve importante evolução nas próteses transcater disponíveis para uso comercial, com sistemas de entrega de menor perfil que, associados ao aprimoramento do planejamento pré-procedimento e à crescente experiência dos operadores, contribuíram para a redução das taxas de complicações relacionadas ao acesso vascular. Entretanto, as complicações vasculares (CV) permanecem entre os principais eventos adversos do TAVI-TF e continuam associadas a desfechos clínicos desfavoráveis. Por esse motivo, a identificação dos pacientes com maior risco de CV permanece um tema de grande interesse na cardiologia intervencionista contemporânea.

Figura 1 - Opções de acesso para a realização de TAVI



Fonte: adaptado de Coughlan et al.²⁸.

1.2 COMPLICAÇÕES VASCULARES APÓS IMPLANTE TRANSCATETER DE BIOPRÓTESE AÓRTICA

As CV constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade após o TAVI, particularmente quando realizado pela via TF. Sua incidência varia amplamente na literatura, oscilando entre 1,9% e 30,7%, a depender da definição empregada para classificação dos eventos, da geração dos dispositivos utilizados e da via de acesso adotada²⁹⁻³⁴.

Em metanálise envolvendo 16 estudos e 3.519 pacientes submetidos ao TAVI, segundo as definições do *Valve Academic Research Consortium-1* (VARC-1), a incidência de CV maiores, menores e totais foi de 11,9% (IC95%: 8,6%–16,4%), 9,7% (IC95%: 6,7%–14,0%) e 18,8% (IC95%: 14,5%–24,3%), respectivamente³⁵. Nessa mesma análise, sangramento com risco de vida ocorreu em 15,6% dos pacientes, enquanto a necessidade de transfusão de pelo menos uma unidade de concentrado de hemácias foi observada em 42,6% dos casos, o que ressalta o impacto clínico significativo dessas complicações³⁵.

Nas fases iniciais da experiência mundial com TAVI, as elevadas taxas de CV eram atribuídas principalmente ao grande calibre dos sistemas de implante transcater disponíveis à época. Os primeiros dispositivos exigiam bainhas maiores que 22/24 Fr, frequentemente incompatíveis com a anatomia vascular de pacientes idosos com aterosclerose avançada e doença arterial periférica concomitante^{36,37}. Nesse contexto, a discrepância entre o calibre do sistema de entrega e o diâmetro arterial disponível passou a ser reconhecida como um dos principais determinantes das lesões vasculares relacionadas ao procedimento.

Com a evolução tecnológica dos dispositivos, incluindo sistemas de entrega cada vez menores, observou-se uma importante redução na frequência desses eventos³⁷. Estudos demonstraram que a incidência de CV maiores diminuiu de aproximadamente 8% para 1% quando comparados aos sistemas que utilizavam bainhas de 22/24 Fr com os dispositivos de 18/19 Fr³⁷. De forma semelhante, análise do registro *Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy* (STS/ACC TVT), envolvendo 26.414 pacientes, demonstrou-se redução progressiva das taxas de sangramento grave, sangramento incapacitante e CV entre os primeiros anos de incorporação do procedimento na prática clínica³⁸.

Apesar desses avanços, as CV não foram eliminadas. Mesmo na era contemporânea dos dispositivos de baixo perfil, esses eventos continuam ocorrendo e permanecem associados a pior prognóstico clínico, maior permanência hospitalar, necessidade de intervenções adicionais e aumento dos custos relacionados ao cuidado dos pacientes^{29-33,39,40}.

Além da frequência dos eventos, a gravidade desses eventos tem impacto prognóstico distinto. Estudos que utilizaram as definições VARC-1 e *Valve Academic Research Consortium-2* (VARC-2) demonstraram que as CV maiores se associam a um aumento significativo da mortalidade, do tempo de procedimento e da duração da internação hospitalar⁴¹⁻⁴³. Em contrapartida, complicações menores tendem a apresentar impacto clínico menos pronunciado.

A própria definição dessas complicações evoluiu substancialmente ao longo do tempo. Após as definições originais propostas pelo VARC-1⁴⁴ e posteriormente refinadas pelo VARC-2⁴⁵, o *Valve Academic Research Consortium-3* (VARC-3)⁴⁶, publicado em 2021, promoveu uma importante atualização conceitual ao distinguir as CV de outras complicações relacionadas ao acesso e ao ampliar sua aplicabilidade às diferentes vias utilizadas no TAVI. Essa nova classificação permite uma avaliação mais precisa da relação entre a anatomia vascular e os eventos relacionados ao acesso, tornando-se particularmente relevante na era contemporânea dos dispositivos de menor perfil.

Entretanto, a maior parte das evidências atualmente disponíveis sobre preditores anatômicos de CV foi construída com base nas definições VARC-1 ou VARC-2^{47,48}. Consequentemente, permanece limitada a compreensão do desempenho dos marcadores anatômicos tradicionais quando avaliados segundo os critérios mais recentes do VARC-3⁴⁶.

Diversos fatores clínicos, anatômicos e do procedimento foram associados ao desenvolvimento de CV após TAVI. Entre eles, destacam-se sexo feminino, menor área de superfície corporal (ASC), insuficiência renal, doença arterial periférica e presença de calcificação extensa no eixo iliofemoral (EIF)^{29,49}. Contudo, poucos parâmetros receberam tanta atenção quanto os relacionados à interação entre o sistema de entrega e o calibre arterial.

Barbanti et al.⁵⁰ demonstraram que bainhas com calibre ≥ 19 Fr (OR ajustada: 3,06; IC95%: 1,20–7,83; $p = 0,019$) e relação entre o diâmetro externo da bainha e o diâmetro mínimo da artéria femoral $\geq 1,05$ (OR ajustada: 5,79; IC95%: 1,29–15,92; $p = 0,022$) constituíam preditores independentes de CV maiores e menores. Esses achados contribuíram para a ampla incorporação dos índices de discrepância introdutor-artéria, em particular a relação do diâmetro do introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio* – SFAR), na avaliação pré-procedimento dos candidatos ao TAVI.

Contudo, à medida que os sistemas de entrega se tornaram progressivamente menores e mais seguros, observou-se que a capacidade discriminativa dos marcadores tradicionais de discrepância introdutor-artéria passou a ser menos consistente. Embora estudos pioneiros tenham demonstrado associação entre valores elevados de SFAR e maior risco de CV^{30,50-54}

estudos mais recentes realizados com dispositivos de nova geração encontraram desempenho limitado desses parâmetros na identificação de pacientes que efetivamente desenvolveram eventos vasculares^{55,56}. Paralelamente, a redução substancial do perfil dos sistemas de entrega não foi acompanhada pela eliminação completa das CV, sugerindo que a simples desproporção geométrica entre o introdutor e a artéria pode não explicar integralmente os mecanismos responsáveis pelas lesões vasculares relacionadas ao TAVI^{7,8,50,57,58}.

Sob uma perspectiva fisiopatológica, é plausível que o risco vascular dependa não apenas da carga mecânica imposta pelo sistema de entrega, representada pelas relações introdutor-artéria, mas também da capacidade do vaso de acomodar essa carga. Dessa forma, a mesma relação introdutor-artéria pode assumir significados clínicos distintos, dependendo da reserva luminal disponível ao longo do trajeto vascular. Essa interpretação é compatível com observações prévias que identificaram o diâmetro luminal mínimo (*minimum lumen diameter* – MLD) reduzido e a anatomia iliofemoral hostil como importantes marcadores de risco para CV após o TAVI-TF⁴⁸. Em conjunto, esses achados sugerem que modelos capazes de integrar simultaneamente diferentes componentes anatômicos possam representar de forma mais adequada a interação biomecânica entre o sistema de entrega e o eixo iliofemoral do que parâmetros isolados

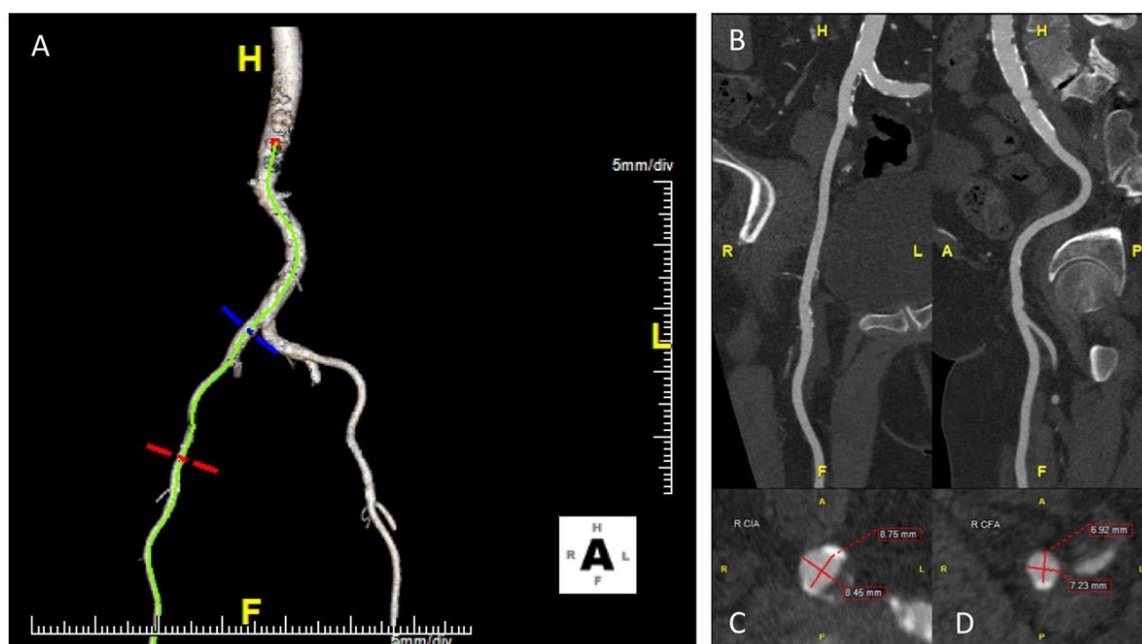
No Brasil, estudos prévios demonstraram incidência de CV variando entre 8,3% e 13,8%, além de forte associação entre CV maiores e mortalidade precoce após o procedimento (OR: 7,99; IC95%: 3,44–18,52; $p < 0,001$)^{59,60}. Adicionalmente, a ocorrência desses eventos está associada a um aumento expressivo dos custos hospitalares, com impacto econômico relevante no sistema de saúde brasileiro⁶¹.

Portanto, embora a redução do perfil dos dispositivos tenha transformado profundamente o cenário do TAVI-TF, as CV continuam representando um problema clínico relevante. Paralelamente, permanece incerto se os marcadores anatômicos tradicionalmente utilizados conseguem capturar adequadamente a complexidade da interação entre o sistema de entrega e a anatomia vascular. Essa limitação fundamenta a busca por modelos anatômicos mais integrativos e fisiopatologicamente consistentes para estratificação individualizada do risco vascular.

1.3 AVALIAÇÃO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE MÚLTIPLOS DETECTORES DO EIXO ILIOFEMORAL PRÉ-PROCEDIMENTO

A avaliação dos parâmetros na TCMD do EIF desempenha um papel crucial no planejamento do TAVI-TF, na sua factibilidade e na prevenção de CV. Compreender as características anatômicas e morfológicas dos vasos iliofemorais é essencial para garantir o sucesso do procedimento e minimizar riscos associados, como sangramento, dissecação arterial e lesões vasculares. Os principais parâmetros por TCMD avaliados são: diâmetros e áreas mínimas das artérias femorais comuns (AFC), ilíacas externas (AIE) e ilíacas comuns (AIC); profundidade da AFC da pele; tortuosidade do trajeto; calcificação dos vasos; escore de morfologia ilíaca (*iliac morphology score* - IMS) e Hostile e as relações do introdutor em relação aos diâmetros/áreas dos vasos iliofemorais⁴⁷ (Figura 2).

Figura 2 - Exemplo de TCMD de: a. aorta abdominal; b. EIF direito, eixo longo; c. artéria ilíaca direita, eixo curto, 8,75 mm x 8,45 mm; e d. artéria femoral comum direita, eixo curto, 6,92 mm x 7,23 mm



Fonte: adaptado de Perry et al.⁶².

Embora numerosos parâmetros anatômicos tenham sido associados ao desenvolvimento de CV após TAVI-TF, nenhum marcador isolado demonstrou desempenho consistente e universalmente reprodutível entre diferentes populações e gerações de dispositivos. Como consequência, a avaliação por TCMD do EIF evoluiu progressivamente de uma abordagem baseada em medidas anatômicas isoladas para estratégias mais abrangentes, capazes de integrar diferentes dimensões da anatomia vascular e da interação entre o sistema de entrega e o vaso arterial.

1.3.1 Diâmetros, áreas lumbais e profundidade arterial

Diversos estudos demonstraram associação significativa entre menores dimensões lumbais do EIF e maior ocorrência de CV após TAVI-TF. Reduções do MLD, da área luminal mínima e do volume luminal em diferentes segmentos do acesso vascular foram consistentemente associadas ao aumento do risco de eventos relacionados ao acesso^{51-55,63-68}. Além disso, outros parâmetros que incorporam simultaneamente as dimensões arteriais e o perfil de entrega, bem como características anatômicas como profundidade da artéria femoral comum, também foram relacionadas a desfechos vasculares adversos^{54,69,70}.

Em conjunto, esses achados demonstram que a redução do calibre arterial é um dos componentes anatômicos mais consistentemente associados às CV após TAVI-TF. Entretanto, os limiares propostos variam substancialmente entre os estudos, refletindo diferenças metodológicas, heterogeneidade populacional e a evolução tecnológica dos dispositivos utilizados. Além disso, observa-se que pacientes com dimensões arteriais semelhantes podem apresentar desfechos distintos, sugerindo que o risco de complicação vascular não depende exclusivamente do calibre arterial absoluto, mas possivelmente da interação entre esse parâmetro e outras características anatômicas do EIF e da bainha utilizada.

1.3.2 Relações entre o sistema de entrega e o calibre arterial

A maior relação entre o diâmetro externo da bainha e o diâmetro mínimo do eixo iliofemoral tem sido consistentemente associada a complicações vasculares relacionadas ao acesso após TAVI, sendo identificada como preditor independente em múltiplos estudos^{66,67,71-74}. Os limiares propostos para predição de eventos variaram amplamente entre as publicações ($> 0,92$ a $> 1,19$), com desempenho discriminatório modesto a bom (AUC entre 0,62 e 0,93)^{67,71-74}.

De forma semelhante, uma relação mais elevada entre o diâmetro externo da bainha e o diâmetro mínimo da artéria ilíaca externa (SEIAR) foi associada a CV em diferentes séries^{53,54,63}.

O aumento da relação entre o diâmetro externo da bainha e o diâmetro mínimo da artéria femoral comum também foi consistentemente relacionado a eventos vasculares e identificado como preditor independente em análises multivariadas^{30,51-55,63-65,69,75}. Entretanto os limiares propostos do SFAR (variando entre $> 1,03$ e $> 1,45$) apresentaram desempenho apenas modesto^{30,51,69}. Adicionalmente o SFAR modificado, baseado nos limites recomendados pelo fabricante da bainha, também demonstrou associação independente com CV⁵⁵.

Outros estudos demonstraram associação entre uma maior relação da área externa da bainha e a área mínima da artéria femoral comum (*sheath-to-femoral artery area ratio* - SFAAR) e a ocorrência de CV, embora com capacidade discriminatória igualmente modesta^{51,52}.

As relações introdutor-artéria representam uma evolução conceitual importante em relação à simples avaliação do diâmetro arterial mínimo, pois incorporam simultaneamente informações sobre a anatomia vascular e o perfil do dispositivo utilizado. Entretanto, apesar de sua ampla utilização e plausibilidade biológica, observa-se considerável variabilidade entre os limiares propostos e heterogeneidade nos desempenhos discriminatórios relatados. Além disso, a progressiva redução do perfil dos sistemas de entrega modificou substancialmente o contexto em que esses índices foram originalmente desenvolvidos. Como consequência, valores elevados dessas relações passaram a ser observados em uma proporção crescente de pacientes sem CV, sugerindo que a magnitude da discrepância introdutor-artéria pode representar apenas um dos componentes do risco vascular global. Esses achados reforçam a necessidade de interpretar essas relações em conjunto com outros aspectos anatômicos do EIF.

1.3.3 Tortuosidade vascular

A tortuosidade dos vasos iliofemorais foi avaliada por diferentes métodos semiquantitativos e quantitativos, incluindo escores de tortuosidade, medidas de angulação arterial e índices derivados da geometria vascular^{54,73,76,77}. Quatro estudos demonstraram associação significativa entre maior tortuosidade vascular e CV^{63,67,76,77}. Diferentes marcadores anatômicos, como tortuosidade moderada a grave, maior angulação vascular e escores elevados de tortuosidade, foram associados a aumento do risco de CV^{63,67,76,77}.

Entretanto, apesar da consistência da associação observada, os limiares propostos apresentaram considerável heterogeneidade e capacidade discriminatória geralmente modesta^{76,77}. Esses achados sugerem que a tortuosidade atua principalmente como um modulador da complexidade técnica do procedimento e da interação mecânica entre o sistema de entrega e a parede arterial, mas provavelmente não representa, isoladamente, o principal determinante da ocorrência das CV após TAVI-TF.

1.3.4 Calcificação iliofemoral

A calcificação do EIF tem sido amplamente investigada como preditor de CV após TAVI-TF. Diferentes métodos semiquantitativos e quantitativos foram utilizados para a sua avaliação, incluindo a classificação da extensão circunferencial do cálcio, medidas baseadas em TCMD e análises da distribuição anatômica das placas calcificadas^{30,43,51–56,63–69,71,72,74–78}. Diversos estudos demonstraram associação significativa entre maior carga de calcificação iliofemoral e aumento do risco de complicações relacionadas ao acesso, particularmente quando presentes calcificação moderada a grave, calcificação circunferencial ou acometimento da parede anterior da artéria femoral comum^{30,54,65–67,69,72,78}. Em análises multivariadas, esses padrões anatômicos permanecem independentemente associados à ocorrência de CV^{30,66,67,72,78}.

De maneira semelhante à tortuosidade vascular, a calcificação arterial constitui um importante marcador de complexidade anatômica do EIF. Entretanto, a heterogeneidade dos métodos utilizados para sua quantificação, bem como as diferenças relacionadas à localização, distribuição e extensão da calcificação, dificulta a definição de limiares universais aplicáveis à prática clínica. Assim, embora a presença de calcificação extensa ou circunferencial esteja claramente associada ao aumento do risco vascular, a avaliação isolada desse parâmetro parece insuficiente para explicar toda a variabilidade observada na ocorrência de complicações após TAVI-TF.

1.3.5 Modelos compostos de estratificação de risco de complicação vascular em TAVI-TF

Reconhecendo as limitações dos parâmetros anatômicos isolados, diversos grupos passaram a desenvolver modelos compostos destinados a integrar múltiplas características do EIF em uma única ferramenta de estratificação de risco.

Um dos primeiros modelos propostos foi o IMS, desenvolvido por Blakeslee-Carter et al.⁵³ a partir de uma coorte retrospectiva de 198 pacientes submetidos ao TAVI-TF. O escore combina duas variáveis anatômicas obtidas pela TCMD — diâmetro mínimo da artéria ilíaca e grau de calcificação arterial — que são classificadas em diferentes níveis de gravidade. O IMS apresentou boa capacidade discriminatória para prever CV maiores, com área sob a curva (AUC) de 0,82, além de apresentar associação significativa com a mortalidade em 30 dias (AUC de 0,72). Pacientes com $IMS \geq 5$ apresentaram incidência significativamente maior de CV maiores e de mortalidade precoce, sugerindo potencial utilidade na seleção de vias alternativas de acesso. Entretanto, o modelo foi desenvolvido em um centro único com população relativamente pequena e não foi submetido à validação externa independente.

Posteriormente, Mach et al.⁷⁶ propuseram o índice de tortuosidade iliofemoral (*iliofemoral tortuosity* - IFT), um método tridimensional (3D) para quantificação objetiva da tortuosidade vascular baseado na razão entre o comprimento real do vaso e o comprimento ideal do trajeto vascular. Em uma análise de 240 pacientes do registro VICTORY, o índice de IFT foi o único parâmetro de tortuosidade associado ao desfecho composto de CV e complicações hemorrágicas, permanecendo preditor independente após ajuste multivariado (OR 2,11; IC95% 1,09–4,05). Apesar de representar um avanço metodológico na avaliação da tortuosidade vascular, seu desempenho discriminatório foi modesto, com AUC de 0,59 para o desfecho primário.

Mais recentemente, esforços foram direcionados a modelos capazes de integrar simultaneamente múltiplos aspectos anatômicos do acesso vascular. Nesse contexto, Nakase et al.⁴⁸ desenvolveram o escore *Hostile*, um instrumento abrangente que incorpora estenoses significativas, extensão e distribuição da aterosclerose, envolvimento da bifurcação aórtica, tortuosidade associada à calcificação, calcificação circunferencial superior a 180°, MLD inferior a 5 mm e oclusões arteriais. Em sua validação multicêntrica contemporânea, o escore *Hostile* demonstrou excelente capacidade de predição de CV não relacionadas ao sítio de punção, com AUC de aproximadamente 0,83, permanecendo como preditor independente desses eventos. Entretanto, seu desempenho em complicações diretamente relacionadas ao sítio de acesso mostrou-se significativamente inferior, evidenciando que a carga aterosclerótica, isoladamente, não explica todo o espectro do risco vascular. O modelo apresentou melhor desempenho em complicações não relacionadas ao sítio de punção do que em CV globais.

Em 2024, Chen et al.⁷⁹ introduziram o *Passage-Puncture Score*, um modelo voltado à seleção sistemática da melhor artéria femoral e do local ideal de punção. O escore combina informações relacionadas à navegabilidade do EIF (*passage score*) e à adequação do sítio de punção (*puncture score*), incorporando MLD, extensão e espessura da calcificação, tortuosidade vascular, orientação do cálcio e comprimento livre de calcificação no segmento femoral. Embora tenha demonstrado viabilidade clínica e baixas taxas de CV em uma coorte prospectiva inicial, o modelo ainda carece de validação externa robusta e de avaliação formal do desempenho discriminatório em populações independentes.

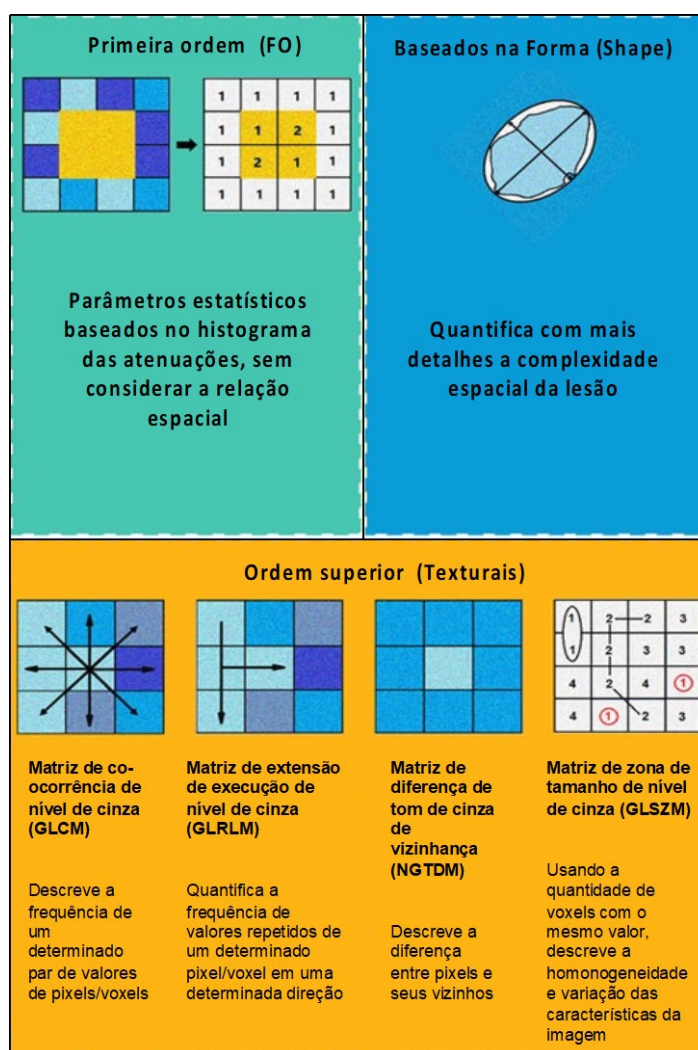
Em síntese, a literatura disponível demonstra que múltiplos parâmetros tomográficos do EIF estão associados a CV após TAVI-TF. Entretanto, nenhum marcador anatômico isolado demonstrou desempenho consistentemente superior, e mesmo os modelos compostos atualmente disponíveis apresentam limitações quanto à validação externa, à heterogeneidade metodológica e à capacidade discriminatória. Esses achados sugerem que o risco vascular resulta de uma interação complexa entre diferentes componentes anatômicos e mecânicos do acesso vascular, permanecendo espaço para o desenvolvimento de abordagens mais integrativas e biologicamente fundamentadas.

Embora modelos compostos tenham aprimorado a avaliação anatômica do acesso vascular, permanece incerto se a incorporação de biomarcadores avançados derivados de imagens pode superar ou complementar a informação obtida pela anatomia convencional.

1.4 RADIÔMICA APLICADA À AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA

Apesar dos modelos anatômicos compostos representarem um avanço importante na avaliação do acesso TF, todos eles permanecem fundamentados em características macroscópicas identificáveis visualmente, como diâmetro luminal, calcificação e tortuosidade vascular. Mais recentemente, técnicas de radiômica passaram a permitir a extração de centenas a milhares de características quantitativas a partir de imagens médicas, possibilitando a caracterização objetiva de padrões espaciais e texturais não perceptíveis à inspeção visual convencional⁸⁰ (Figura 3).

Figura 3 - Principais grupos dos parâmetros da radiômica



Fonte: adaptado de Xu et al.⁸⁰.

A radiômica consiste na conversão de imagens médicas em dados quantitativos de alta dimensionalidade por meio da extração automatizada de características matemáticas relacionadas à intensidade dos voxels, à forma geométrica e à distribuição espacial dos níveis de cinza em uma determinada região de interesse. Esses atributos podem ser agrupados em características de primeira ordem, que descrevem a distribuição dos valores de intensidade; características de forma, relacionadas à geometria da estrutura analisada; e características texturais, capazes de quantificar padrões complexos de heterogeneidade e de organização espacial dos tecidos⁸⁰.

Inicialmente desenvolvida no campo da oncologia, a radiômica demonstrou potencial para melhorar a classificação tumoral, estimar a agressividade biológica, prever a resposta terapêutica e estratificar o prognóstico em diferentes tipos de câncer⁸¹⁻⁸⁴. Nos últimos anos, sua aplicação expandiu-se progressivamente para a imagem cardiovascular, particularmente na caracterização de placas ateroscleróticas, da inflamação vascular e do remodelamento arterial^{85,86}.

Na doença arterial coronária, estudos demonstraram que características radiômicas derivadas da TCMD podem identificar fenótipos de placa associados à isquemia miocárdica e a eventos cardiovasculares adversos, com desempenho superior ao dos parâmetros anatômicos convencionais isolados^{80,83,85}. Da mesma forma, análises radiômicas aplicadas ao escore de cálcio coronariano mostraram potencial valor incremental para estratificação de risco cardiovascular quando comparadas ao escore de Agatston tradicional⁸⁵.

No contexto da valvopatia aórtica, De Santis et al.⁸⁷ demonstraram que características radiômicas extraídas do cálcio valvar apresentavam associação com a gravidade hemodinâmica da EAO, sugerindo que informações relacionadas à heterogeneidade espacial da calcificação poderiam fornecer dados adicionais além daqueles obtidos pela simples quantificação volumétrica do cálcio. Esses achados reforçam o potencial da radiômica para caracterizar fenótipos estruturais complexos que não são captados pelas métricas anatômicas convencionais.

Apesar desses resultados promissores, a aplicação da radiômica em cardiologia ainda enfrenta desafios importantes. A reprodutibilidade das características extraídas pode ser influenciada por diferenças nos equipamentos utilizados, nos protocolos de aquisição, nos parâmetros de reconstrução de imagem e nos métodos de segmentação. Além disso, muitos modelos radiômicos publicados apresentam elevado risco de sobreajuste (*overfitting*) e escassez de validação externa independente, fatores que limitam sua incorporação à prática clínica⁸⁶.

Do ponto de vista biomecânico, a ocorrência de CV durante o TAVI-TF não depende apenas da geometria luminal do vaso, mas também das propriedades estruturais da parede arterial e da placa aterosclerótica submetidas às forças exercidas pelo sistema de entrega. Características como a distribuição do cálcio, a heterogeneidade da composição da placa e a organização espacial dos tecidos podem influenciar a capacidade do vaso de acomodar deformações mecânicas durante a navegação e a introdução do dispositivo. Como essas propriedades não são completamente capturadas pelas métricas anatômicas convencionais, a radiômica apresenta potencial teórico de interesse para a identificação de biomarcadores de fragilidade vascular e de suscetibilidade à ocorrência de lesões relacionadas ao procedimento.

No cenário específico do TAVI, o potencial papel da radiômica para caracterização da aterosclerose iliofemoral permanece pouco explorado. Embora a avaliação anatômica tradicional permita identificar estreitamentos lumbais, calcificações e tortuosidade vascular, essas métricas podem não capturar integralmente aspectos relacionados à heterogeneidade estrutural da placa aterosclerótica e à vulnerabilidade mecânica do eixo vascular durante a passagem dos sistemas de entrega.

Portanto, embora a radiômica tenha demonstrado potencial para a caracterização avançada de diferentes fenótipos cardiovasculares, permanece desconhecido se características quantitativas da placa aterosclerótica iliofemoral são capazes de fornecer informação prognóstica incremental para a predição de CV após TAVI-TF. Essa lacuna torna particularmente relevante a investigação integrada de abordagens anatômicas convencionais e de biomarcadores avançados derivados de imagens para a estratificação do risco vascular.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar o papel da tomografia computadorizada de múltiplos detectores na estratificação de risco de complicações vasculares após implante de transcater de válvula aórtica por acesso transfemoral, incluindo análise de características anatômicas convencionais e de atributos radiômicos da aterosclerose iliofemoral.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Determinar fenótipos de interação vascular (*vascular interaction phenotypes* – VIP) pré-especificados da tomografia computadorizada de múltiplos detectores na predição de complicações vasculares após implante transcater da válvula aórtica por acesso transfemoral.
- Avaliar a reprodutibilidade, calibração, capacidade de reclassificação e utilidade clínica dos modelos derivados da tomografia computadorizada de múltiplos detectores.
- Investigar o valor incremental de características radiômicas derivadas da placa aterosclerótica calcificada iliofemoral, obtidas por tomografia computadorizada de múltiplos detectores, em relação aos parâmetros anatômicos convencionais, para a predição de complicações vasculares após implante transcater da válvula aórtica por acesso transfemoral.

3 MÉTODOS

3.1 AMOSTRA E DESENHO DO ESTUDO

Estudo de coorte, observacional e retrospectivo, multicêntrico, conduzido em três centros hospitalares de referência em São Paulo, envolvendo pacientes submetidos ao TAVI-TF entre fevereiro de 2012 e fevereiro de 2024. A amostra total foi dividida em duas coortes independentes, definidas *a priori* de acordo com a instituição de origem:

- (i) **Coorte de desenvolvimento**, composta por pacientes provenientes do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), incluídos entre fevereiro de 2012 e fevereiro de 2024; e
- (ii) **Coorte de validação externa**, composta por pacientes dos hospitais Sírio-Libanês (HSL) e Samaritano Paulista (HSP), incluídos entre novembro de 2015 e maio de 2023.

Embora os centros participantes estejam localizados no estado de São Paulo, as instituições são independentes, com diferentes contextos assistenciais, incluindo um hospital público universitário e hospitais privados do setor suplementar. Esses cenários diferem quanto ao perfil clínico dos pacientes, à disponibilidade tecnológica, aos protocolos institucionais, à experiência acumulada ao longo do tempo, aos dispositivos utilizados e às plataformas de aquisição tomográfica. Dessa forma, a utilização de coortes independentes permitiu avaliar a transportabilidade e a robustez dos modelos em contextos clínicos e tecnológicos distintos, aproximando o desenho do estudo de um cenário de validação externa do mundo real.

A definição das coortes de desenvolvimento e de validação externa foi estabelecida *a priori*. A coorte de desenvolvimento foi utilizada para o desenvolvimento e a avaliação iniciais do VIP, o desenvolvimento dos modelos preditivos e a seleção exploratória de atributos radiômicos. Por sua vez, a coorte de validação externa foi empregada exclusivamente para avaliação independente do desempenho dos modelos, sem participação em qualquer etapa de desenvolvimento, seleção de variáveis, ajuste de coeficientes ou recalibração. Essa estratégia permitiu realizar uma validação externa rigorosa, tanto geográfica quanto temporal, testando a reprodutibilidade, a transportabilidade e a generalização dos achados em populações independentes submetidas a diferentes protocolos institucionais, plataformas tomográficas e gerações de dispositivos transcater.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram considerados elegíveis pacientes adultos submetidos ao TAVI-TF para tratamento de EAo grave sintomática, disfunção de bioprótese aórtica previamente implantada ou insuficiência aórtica grave sintomática, desde que apresentassem TCMD com contraste realizada até 60 dias antes do procedimento, com protocolo adequado para avaliação do eixo aorto-iliofemoral.

Foram excluídos pacientes que apresentassem pelo menos um dos seguintes critérios:

1. Imagens de TCMD indisponíveis nos sistemas de arquivamento digital dos hospitais participantes
2. Imagens de TCMD classificadas como não diagnósticas para avaliação do EIF, por atenuação inadequada do contraste, ruído excessivo, artefatos relevantes ou impossibilidade de reconstrução adequada;
3. Ausência de avaliação completa do sistema aorto-iliofemoral;
4. Procedimentos realizados por qualquer outra via alternativa à TF;
5. Impossibilidade de identificação do lado de introdução do sistema de entrega da prótese;
6. Ausência de dados clínicos suficientes para adjudicação dos desfechos vasculares.

3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do InCor-FMUSP, com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 32490220.0.1001.0068. A aprovação *Ad Referendum* foi concedida em 24/11/2020 (parecer 4.417.467) (Anexo A), com dispensa da obtenção de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em razão da natureza retrospectiva e anonimizada das análises. Todos os centros participantes obtiveram aprovação do projeto de pesquisa pelos respectivos comitês de ética locais.

3.4 DEFINIÇÃO DE DESFECHOS

O desfecho do estudo foi:

1. CV relacionada ao EIF utilizado com acesso principal após TAVI-TF, ocorrida durante o período intra-hospitalar, incluindo eventos classificados como CV maiores ou menores de acordo com os critérios do VARC-3.

O VARC-3 classifica as CV relacionadas ao acesso em categorias de maior e menor gravidade, considerando não apenas a presença da lesão anatômica, mas também suas repercussões clínicas, necessidade de tratamento e impacto prognóstico.

As CV maiores foram definidas pela presença de eventos relacionados ao acesso associados à morte, sangramento clinicamente relevante ($\text{VARC} \geq \text{tipo 2}$), isquemia visceral ou de membros, comprometimento neurológico irreversível, embolização distal com dano permanente de órgão-alvo ou necessidade de intervenção cirúrgica ou endovascular não planejada.

As CV menores incluíram eventos relacionados ao acesso vascular, sem repercussões clínicas significativas, tais como lesões vasculares tratadas sem dano irreversível, embolizações distais sem perda funcional significativa, falha do dispositivo de fechamento sem consequências maiores e intervenções corretivas sem impacto clínico relevante.

Considerando que o presente estudo teve como foco a avaliação do acesso TF, foram analisadas exclusivamente as complicações relacionadas ao EIF utilizado na introdução do sistema de entrega da prótese. Eventos vasculares não diretamente relacionados ao trajeto de acesso avaliado não foram considerados para fins analíticos.

Os critérios detalhados utilizados para classificação das CV maiores e menores encontram-se apresentados no Quadro 1, adaptada do consenso VARC-3.

Quadro 1 - Classificação das complicações vasculares relacionadas ao EIF de acordo com o VARC-3

Complicação Vascular Maior (um dos seguintes)	- Lesão arterial ou venosa (perfuração, ruptura, dissecção, estenose, isquemia, trombose arterial ou venosa incluindo em tromboembolismo pulmonar, fistula arteriovenosa, pseudoaneurisma, hematoma, hematoma retroperitoneal, infecção) ou síndrome de compartimento resultando em morte, sangramento VARC $\geq$ tipo 2, isquemia visceral ou de membro ou deficiência neurológica irreversível. - Embolização distal (não cerebral) de uma fonte vascular, resultando em morte, amputação, isquemia de membro ou visceral ou dano irreversível de órgão-alvo. - Intervenção endovascular ou cirúrgica não planejada, resultando em morte, sangramento VARC $\geq$ tipo 2, isquemia de membro ou visceral ou comprometimento neurológico irreversível. - Falha do dispositivo de fechamento resultando em morte, sangramento VARC $\geq$ tipo 2, isquemia visceral ou de membro, ou comprometimento neurológico irreversível.
Complicação Vascular Menor (um dos seguintes)	- Lesão arterial ou venosa (perfuração, ruptura, dissecção, estenose, isquemia, trombose arterial ou venosa incluindo tromboembolismo pulmonar, fistula arteriovenosa, pseudoaneurisma, hematoma, hematoma retroperitoneal, infecção) não resultando em morte, sangramento VARC $\geq$ tipo 2, isquemia de membro ou visceral ou comprometimento neurológico irreversível. - Embolização distal tratada com embolectomia e/ou trombectomia, não resultando em morte, amputação, isquemia de membro ou visceral ou lesão irreversível de órgão-alvo. - Qualquer intervenção endovascular ou cirúrgica não planejada, compressão guiada por ultrassom ou injeção de trombina, que não resulte em morte, sangramento VARC $\geq$ tipo 2, isquemia visceral ou de membro ou comprometimento neurológico irreversível. - Falha do dispositivo de fechamento não resultando em morte, sangramento VARC $\geq$ tipo 2, isquemia de membro ou visceral ou comprometimento neurológico irreversível.

Fonte: adaptado do VARC-3 para eventos relacionados ao EIF⁴⁶.

A opção de analisar esses eventos de forma agrupada foi definida *a priori* e teve como objetivo capturar, de forma abrangente, todo o espectro de lesões relacionadas ao acesso vascular, independentemente de sua gravidade inicial.

Além de maximizar o poder estatístico da análise, considerando o número relativamente limitado de eventos observados, essa estratégia reconhece que CV classificadas como menores frequentemente demandam intervenções percutâneas ou cirúrgicas não planejadas, prolongam o tempo de internação hospitalar e aumentam a utilização de recursos assistenciais. Dessa forma, a análise conjunta das CV maiores e menores permitiu uma avaliação mais abrangente do impacto clínico das características anatômicas do EIF sobre os desfechos relacionados ao acesso vascular após TAVI-TF.

3.5 ADJUDICAÇÃO DOS EVENTOS

Esta etapa do estudo foi realizada por pesquisadores cegos quanto aos resultados das análises tomográficas e radiômicas. As informações relacionadas aos eventos clínicos foram obtidas a partir de uma revisão sistemática dos prontuários eletrônicos.

Todos os eventos registrados foram adjudicados, de forma independente, por um coordenador de pesquisa experiente e por um médico cardiologista com experiência em cardiologia intervencionista. Em casos de discordância, a classificação final do evento foi estabelecida por consenso.

3.6 IMPLANTE DE PRÓTESE AÓRTICA TRANSCATETER

O procedimento de TAVI foi realizado conforme indicação clínica da equipe assistente, após avaliação multidisciplinar pelo *Heart Team* de cada instituição. A avaliação pré-procedimento incluiu dados clínicos, ecocardiográficos e tomográficos, além da estimativa do risco cirúrgico por meio de escores validados, como o *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II* (EuroSCORE II) e o Escore de risco cirúrgico da *Society of Thoracic Surgeons* (STS Score).

A escolha da prótese, da via de acesso, da estratégia anestésica, da necessidade de pré-dilatação e pós-dilatação, bem como o uso de dispositivos acessórios, ficou a critério da equipe intervencionista de cada centro. Foram considerados os achados anatômicos da TCMD da aorta, com protocolo TAVI, bem como os vasos iliofemorais e os dados ecocardiográficos nesse planejamento.

Durante o procedimento, a estimulação cardíaca rápida foi realizada por marcapasso transvenoso (TF ou transjugular) temporário ou, em casos selecionados, por estimulação direta pelo fio-guia posicionado no ventrículo esquerdo (*wire-pacing*). Nesses momentos, a frequência cardíaca foi elevada para reduzir transitoriamente o débito cardíaco, estabilizar o sistema de entrega e permitir o adequado posicionamento e a liberação da prótese. O ecocardiograma transtorácico (ETT) ou transesofágico (ETE) foi empregado para orientar as etapas do procedimento e avaliar o resultado imediato.

Foram utilizados diferentes modelos de próteses transcater ao longo do período do estudo, incluindo dispositivos balão-expansíveis, autoexpansíveis e de expansão mecânica, o que reflete a evolução temporal da tecnologia disponível.

Nesta coorte, foram utilizados diversos modelos de próteses transcater, agrupados conforme o mecanismo de expansão, a geração e a presença de saia externa de vedação:

1. **Balão-expansíveis (PBE):** a. Sapien XT (geração anterior) – Edwards Lifesciences; b. Sapien 3 / 3 Ultra (nova geração) – Edwards Lifesciences; c. SafeSync (geração anterior) – Braile Biomédica (Brasil); d. MyVal (nova geração) – Meril Life Sciences.
2. **Autoexpansíveis (PAE):** e. CoreValve (geração anterior) – Medtronic; f. Evolut R / PRO (nova geração) – Medtronic; g. Acurate (geração anterior) – Boston Scientific; h. Acurate Neo 2 (nova geração) – Boston Scientific; i. Allegra NVT (geração anterior) – Biosensors.
3. **Expansão mecânica (PEM):** j. Lotus (geração anterior) – Boston Scientific.

3.7 ECOCARDIOGRAMA

O ETT pré-procedimento confirmou a presença de EAo grave por meio de uma descrição detalhada da anatomia valvar aórtica, da área valvar e dos gradientes (Gd) transvalvar máximo e médio. Avaliou a presença de insuficiência aórtica e outras doenças valvares associadas. Além disso, permitiu a avaliação da fração de ejeção (FE) biventricular e dos volumes atriais e ventriculares.

O ecocardiograma intraprocedimento, que pode ser ETT ou ETE, auxiliou no posicionamento da endoprótese (antes da sua liberação), acompanhou sua expansão; e confirmou seu posicionamento, plena expansão, funcionamento adequado e presença de regurgitação paravalvar imediatamente após o implante. A avaliação de eventos clínicos adversos maiores também pode ser facilmente realizada por meio do ecocardiograma intraprocedimento (anormalidades da contração ventricular esquerda por oclusão do óstio coronário; tamponamento cardíaco por perfuração ventricular; dissecação ou rotura da raiz aórtica, entre outros).

3.8 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE MÚLTIPLOS DETECTORES

3.8.1 Aquisição de imagens

As imagens de TCMD foram adquiridas conforme o protocolo institucional de planejamento pré-TAVI de cada centro. As imagens foram adquiridas nos seguintes tomógrafos: (1) InCor: Aquilion One de 320 cortes (Canon Medical Systems, Otawara, Japão); (2) Sírio-Libanês: Somatom Definition Flash de 256 cortes e Somatom Definition AS+ de 128 cortes (Siemens Healthineers, Forchheim, Alemanha); (3). HSP/Totalcor: Philips Brilliance de 64 cortes (Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, EUA) e Somatom Definition Edge de 128 cortes (Siemens Healthineers, Forchheim, Alemanha). Essa diversidade de equipamentos, com diferentes números de detectores (de 64 a 320 cortes), fabricantes e modos de sincronização com o eletrocardiograma (ECG), reflete a heterogeneidade técnica inerente a um registro multicêntrico retrospectivo e constitui um teste de robustez dos parâmetros radiômicos avaliados.

O protocolo de aquisição foi realizado em duas etapas. A primeira etapa foi realizada sem contraste, com kV fixo (120 kV) e espessura de corte de 3 mm, conforme as recomendações para a aquisição do escore de cálcio coronariano pelo método de Agatston⁸⁸, abrangendo apenas a área cardíaca para o cálculo do escore de cálcio valvar. A segunda etapa foi realizada com contraste, com kV e mA ajustados conforme o protocolo de cada centro, utilizando cortes finos (≤ 1 mm). O volume adquirido compreendeu a região desde o nível das artérias subclávias até a porção proximal das AFC. A aquisição sincronizada ao ECG incluiu fases sistólica e diastólica (40%-80% do intervalo RR) de forma prospectiva (Canon) ou retrospectiva (Siemens e Philips). Na sincronização prospectiva, as imagens foram adquiridas exclusivamente no intervalo RR pré-determinado, frequentemente em único batimento cardíaco. Na sincronização retrospectiva, a aquisição ocorreu ao longo de todo o ciclo cardíaco; contudo, apenas o intervalo RR previamente selecionado (40%-80%) recebeu a dose plena de radiação programada. O volume de contraste administrado e a velocidade de infusão variaram de acordo com o protocolo específico de cada centro.

3.8.2 Pós-processamento das imagens

As imagens tomográficas no formato *digital imaging and communications in medicine* (DICOM) foram analisadas de maneira centralizada em *CoreLab* e submetidas à desidentificação prévia através do *software open-source* MIRC DICOM Anonymizer (<https://mircwiki.rsna.org>).

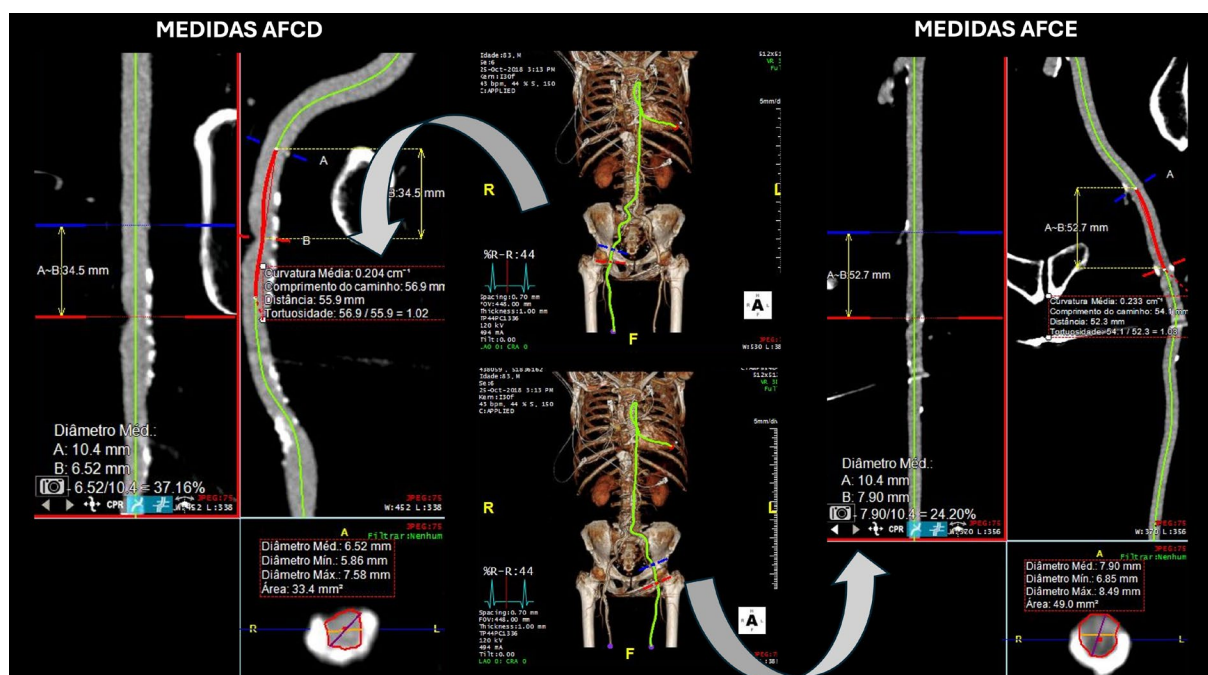
O pós-processamento de imagens seguiu as recomendações do mais recente Consenso da Sociedade de Tomografia Cardiovascular⁸⁹ e foi realizado por dois médicos cardiologistas especialistas: um cardiologista intervencionista (SFC) e um cardiologista especialista em imagem cardiovascular (VCS), com experiência > 5 anos, sem conhecimento prévio dos eventos. Em caso de divergência na avaliação, um terceiro médico cardiologista, especialista em imagem cardiovascular (GL), com experiência > 10 anos, realizava a reavaliação.

3.8.3 Avaliação do eixo iliofemoral

Para minimizar potenciais vieses de aferição, ambos os eixos iliofemorais foram sistematicamente avaliados em todos os pacientes, independentemente do lado utilizado para introdução do sistema de entrega da bioprótese transcater. A identificação do lado efetivamente empregado no procedimento foi realizada apenas após a conclusão das análises tomográficas, sendo selecionadas, para as análises estatísticas subsequentes, exclusivamente as medidas obtidas no eixo vascular correspondente ao acesso TF utilizado durante o TAVI.

Foram avaliadas bilateralmente a artéria femoral comum, a artéria ilíaca externa e a artéria ilíaca comum (Figuras 4, 5 e 6). Para cada segmento arterial foram obtidos a área mínima da luz (AML), o MLD, o diâmetro médio da luz (DMedL), o diâmetro máximo da luz (DMaxL), o grau de calcificação circunferencial e o índice de tortuosidade vascular.

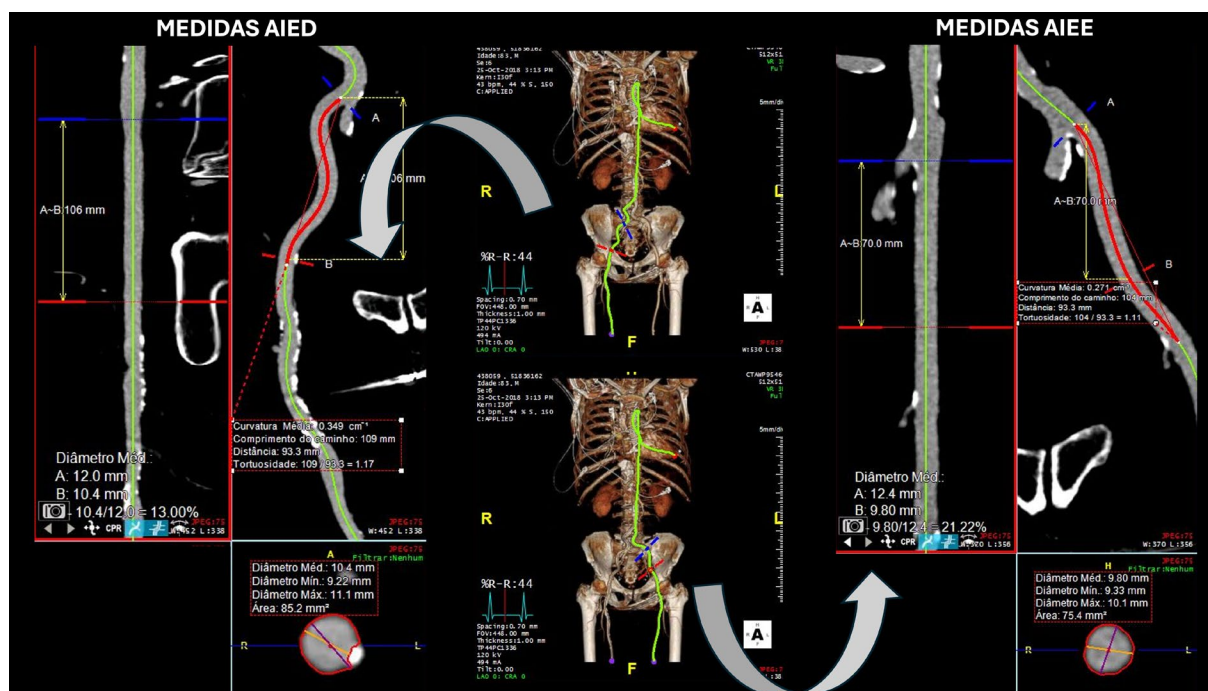
Figura 4 - Avaliação tomográfica da artéria femoral comum: medidas luminais e tortuosidade vascular



Avaliação bilateral das artérias femorais comuns direita (AFCD) e esquerda (AFCE). Foram obtidos o diâmetro mínimo da luz, o diâmetro médio da luz, o diâmetro máximo da luz, a área mínima da luz e o índice de tortuosidade vascular por meio de análise baseada na linha central ("enterline analysis"). As AFCs foram avaliadas desde a bifurcação em artérias femorais superficiais e profundas até a origem da artéria epigástrica inferior.

Fonte: elaborado pelo autor a partir do software Aquarius iNtuition 4.4 (2026).

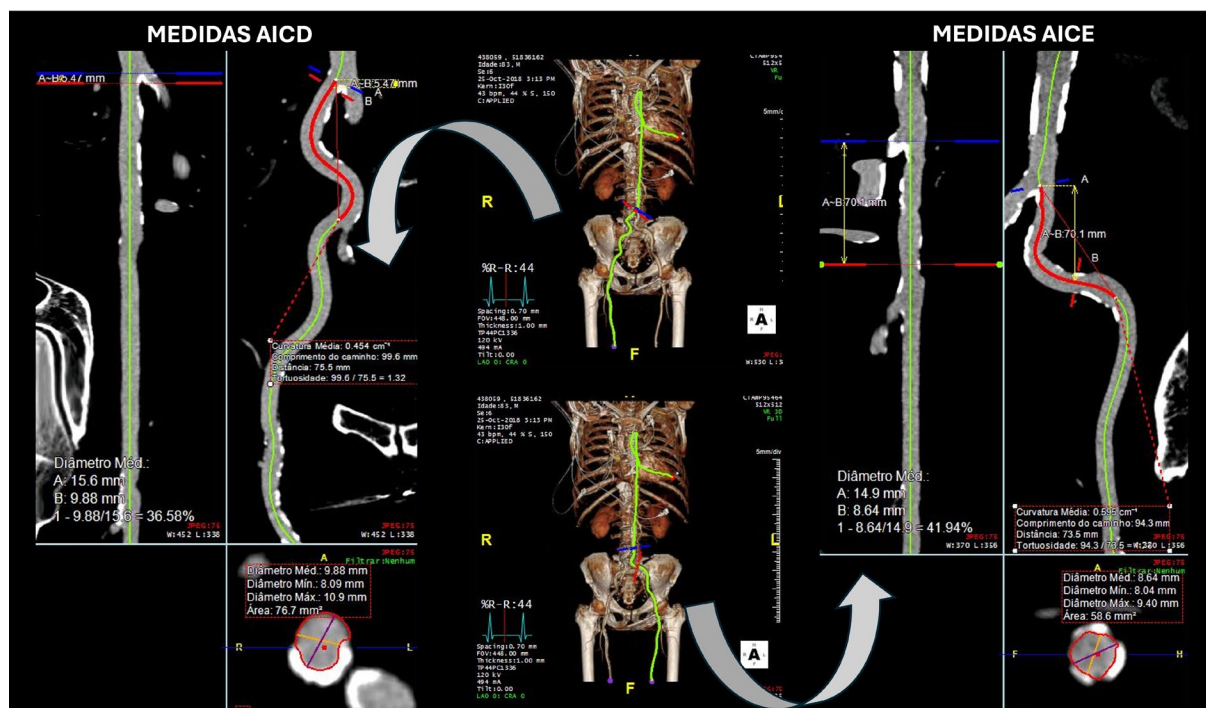
Figura 5 - Avaliação tomográfica da artéria ilíaca externa: medidas luminais e tortuosidade vascular



Avaliação bilateral das artérias ilíacas externas direita (AIED) e esquerda (AIEE). Foram obtidos o diâmetro mínimo da luz, o diâmetro médio da luz, o diâmetro máximo da luz, a área mínima da luz e o índice de tortuosidade vascular por análise baseada na linha central. As AIEs foram avaliadas desde a origem da artéria epigástrica inferior até a bifurcação das artérias ilíacas comuns e da interna.

Fonte: elaborado pelo autor a partir do software Aquarius iNtuition 4.4 (2026).

Figura 6 - Avaliação tomográfica da artéria ilíaca comum: medidas lumenais e tortuosidade vascular



Avaliação bilateral das artérias ilíacas comuns direita (AICD) e esquerda (AICE). Foram obtidos o diâmetro mínimo da luz, diâmetro médio da luz, diâmetro máximo da luz, área mínima da luz e índice de tortuosidade vascular por análise baseada em linha central. As AICs foram avaliadas desde sua bifurcação em artérias ilíacas externas e internas até a bifurcação aórtica.

Fonte: elaborado pelo autor a partir do software Aquarius iNtuition 4.4 (2026).

A calcificação circunferencial foi classificada de acordo com sua extensão angular máxima, em $\geq 180^\circ$. A tortuosidade vascular foi calculada utilizando a fórmula $[(\text{comprimento verdadeiro do vaso ao longo da linha central} / \text{comprimento ideal do vaso}) - 1] \times 100$,^{76,77} sendo analisada individualmente na AFC, AIE e AIC, bem como de forma integrada em todo o EIF.

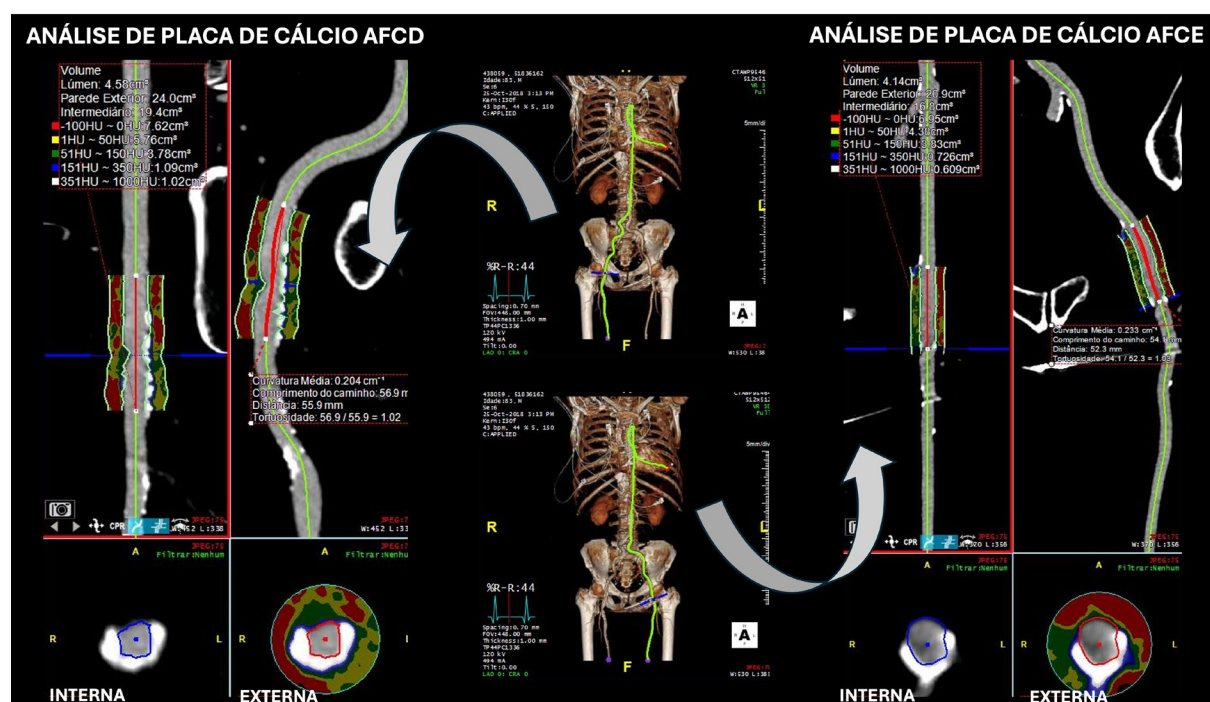
Todas as medidas lumenais foram obtidas em reconstruções ortogonais ao eixo longitudinal do vaso, por meio de análise baseada na linha central (*centerline analysis*), garantindo a perpendicularidade das mensurações e maior acurácia dos parâmetros anatômicos. Correções manuais da linha central gerada automaticamente pelo software foram realizadas sempre que necessário.

O menor diâmetro luminal identificado ao longo de todo o trajeto iliofemoral correspondente ao acesso utilizado no procedimento foi definido como MLD, variável posteriormente utilizada na construção do VIP.

A calcificação da região de punção da AFC foi quantificada pelo volume da placa aterosclerótica calcificada (cm³). A análise foi realizada a partir de uma linha central previamente definida, utilizando um limiar de densidade superior a 350 unidades Hounsfield (HU), conforme metodologia validada⁹⁰⁻⁹². Foram gerados limites internos e externos ao vaso

para permitir a quantificação automatizada do volume de cálcio presente na parede arterial (Figura 7). Ajustes manuais foram permitidos quando necessários para otimizar a delimitação da luz arterial ou da extensão da placa aterosclerótica calcificada.

Figura 7 - Segmentação e quantificação volumétrica da placa aterosclerótica calcificada na região de punção da artéria femoral comum



NOTA: Avaliação bilateral das artérias femorais comuns direita (AFCD) e esquerda (AFCE). O volume da placa aterosclerótica calcificada foi quantificado utilizando um limiar de densidade superior a 350 unidades Hounsfield (HU) entre os limites interno e externo previamente definidos ao redor da parede arterial. O volume total de cálcio foi expresso em cm³.

Fonte: elaborado pelo autor a partir do software Aquarius iNtuition 4.4 (2026).

Além das medidas anatômicas isoladas, foram calculadas diferentes relações introdutor-artéria previamente descritas na literatura, incluindo a relação diâmetro introdutor-artéria femoral (SFAR) e a relação diâmetro introdutor-artéria ilíaca (SIAR), que foram posteriormente utilizadas na construção do VIP.

3.8.4 Relação introdutor-artéria

Com o objetivo de quantificar a carga mecânica imposta pelo sistema de entrega em relação ao calibre arterial disponível, foram calculadas diferentes relações introdutor-artéria, utilizando as dimensões externas máximas dos introdutores empregados no procedimento e as medidas lumenais obtidas por TCMD.

As principais métricas avaliadas foram SFAR e SIAR, definidos respectivamente como:

- (1) SFAR = diâmetro externo máximo do introdutor / MLDda AFC.
- (2) SIAR = diâmetro externo máximo do introdutor / MLDda AI (identificado nas AIE ou AIC).

Adicionalmente, foram calculadas métricas equivalentes baseadas em área, incluindo o SFAAR e a relação da área do introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery area ratio* - SIAAR), obtidas pela razão entre a área externa máxima expandida do introdutor e a área mínima da luz dos respectivos segmentos arteriais. Essa abordagem teve como objetivo capturar não apenas a discrepância linear entre o introdutor e o vaso, mas também a interação espacial entre o sistema de entrega e a anatomia vascular.

Considerando a inclusão de pacientes tratados com diferentes gerações de dispositivos transcater ao longo do período do estudo (2012–2024), foram utilizados os diâmetros e áreas externas máximas correspondentes ao sistema de entrega efetivamente empregado em cada procedimento. Os valores utilizados no cálculo das relações introdutor-artéria são apresentados no Quadro 2.

Essas métricas foram inicialmente avaliadas isoladamente e, posteriormente, utilizadas na construção do VIP. Em particular, os limiares de SFAR ou SIAR $\geq 1,05$ foram empregados para definir a presença de desproporção introdutor-artéria (*ratio mismatch*), um dos componentes centrais do modelo anatômico proposto.

Quadro 2 - Diâmetros e áreas externas máximas dos sistemas de entrega utilizados para o cálculo das relações introdutor-artéria

Bioprótese Tamanho (mm)	Diâmetro (Fr) externo expandido do introdutor	Diâmetro (mm) externo expandido do introdutor	Área (mm²) externa expandida do introdutor
Próteses Balão-Expansíveis			
<u>Sapien XT</u>			
23	26,7	8,9	62,2
26	26,7	8,9	62,2
29	29,7	9,9	76,9
<u>Sapien 3</u>			
20	23,0	7,7	46,6
23	23,0	7,7	46,6
26	23,0	7,7	46,6
29	24,3	8,1	51,5
<u>Sapien 3 Ultra</u>			
20	23,0	7,7	46,6
23	23,0	7,7	46,6
26	23,0	7,7	46,6
29	24,3	8,1	51,5
<u>SafeSync</u>			
20	22,5	7,5	44,2
22	22,5	7,5	44,2
24	22,5	7,5	44,2
26	22,5	7,5	44,2
28	22,5	7,5	44,2
30	22,5	7,5	44,2
<u>MyVal</u>			
20	25,5	8,5	56,7
21.5	25,5	8,5	56,7
23	26,7	8,9	62,2
24.5	27,0	9,0	63,6
26	27,3	9,1	65,0
27.5	27,6	9,2	66,5
29	27,6	9,2	66,5
30.5	27,9	9,3	67,9
32	28,5	9,5	70,9
Próteses Autoexpansíveis			
<u>Corevalve</u>			
23	21,9	7,3	41,9
26	21,9	7,3	41,9
29	21,9	7,3	41,9
31	21,9	7,3	41,9
<u>Evolut R</u>			
23	18,0	6,0	28,3
26	18,0	6,0	28,3
29	18,0	6,0	28,3
34	20,0	6,7	35,3
<u>Evolut Pro</u>			
23	18,0	6,0	28,3
26	18,0	6,0	28,3
29	18,0	6,0	28,3

continua

conclusão

Bioprótese Tamanho (mm)	Diâmetro (Fr) externo expandido do introdutor	Diâmetro (mm) externo expandido do introdutor	Área (mm²) externa expandida do introdutor
Próteses Autoexpansíveis			
<u>Evolut Pro Plus</u>			
23	18,0	6,0	28,3
26	18,0	6,0	28,3
29	18,0	6,0	28,3
34	22,0	7,3	41,9
<u>Acurate Neo</u>			
23	21,9 (SoloPath) / 22,5 (Lotus) / 23,7 (Isleeve)	7,3(SoloPath) / 7,5 (Lotus) / 7,9 (Isleeve)	41,9 (SoloPath) / 44,2 (Lotus) / 49,0 (Isleeve)
25	22,5 (Lotus) / 23,7 (Isleeve)	7,5 (Lotus) / 7,9 (Isleeve)	44,2 (Lotus) / 49,0 (Isleeve)
27	22,5 (Lotus) / 23,7 (Isleeve)	7,5 (Lotus) / 7,9 (Isleeve)	44,2 (Lotus) / 49,0 (Isleeve)
<u>Acurate Neo 2</u>			
23	23,7	7,9	49,0
25	23,7	7,9	49,0
27	23,7	7,9	49,0
<u>Allegra NVT</u>			
23	20,4	6,8	36,3
27	20,4	6,8	36,3
31	20,4	6,8	36,3
Prótese Expansão Mecânica			
<u>Lotus</u>			
23	22,5	7,5	44,2
25	23,7	7,9	49,0
27	23,7	7,9	49,0

Os valores correspondem às dimensões externas máximas expandidas dos sistemas de entrega utilizadas para o cálculo das relações introdutor-artéria (SFAR, SIAR, SFAAR e SIAAR). Quando aplicável, foram considerados os diferentes sistemas de introdução disponíveis para cada plataforma valvar. Os diâmetros e áreas externas máximas dos sistemas de entrega foram obtidos a partir das instruções de uso (IFU), manuais técnicos e das especificações dos fabricantes^{30,93-9}). Para a plataforma Myval, informações complementares sobre o perfil expandido do sistema de entrega foram fornecidas diretamente pelo departamento técnico da Meril Life Sciences (comunicação pessoal).

SFAAR: Relação da área do introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery area ratio*) do EIF; SFAR: Relação do diâmetro do introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio*); SIAAR: Relação da área do introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery area ratio*) do EIF; SIAR: Relação do diâmetro do introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio*) do EIF.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

3.9 FENÓTIPO DE INTERAÇÃO VASCULAR

O VIP foi definido a partir da combinação de dois componentes anatômicos previamente especificados:

- **Desproporção (*mismatch*) introdutor-artéria (*ratio mismatch*)**, definida pela presença de relação diâmetro introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio* – SFAR) $\geq 1,05$ ou relação diâmetro introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio* – SIAR) $\geq 1,05$, representando maior carga relativa do sistema de entrega em relação ao calibre arterial do EIF;
- **Reserva luminal reduzida**, definida por MLD < 5 mm em qualquer segmento do trajeto iliofemoral utilizado para o procedimento.

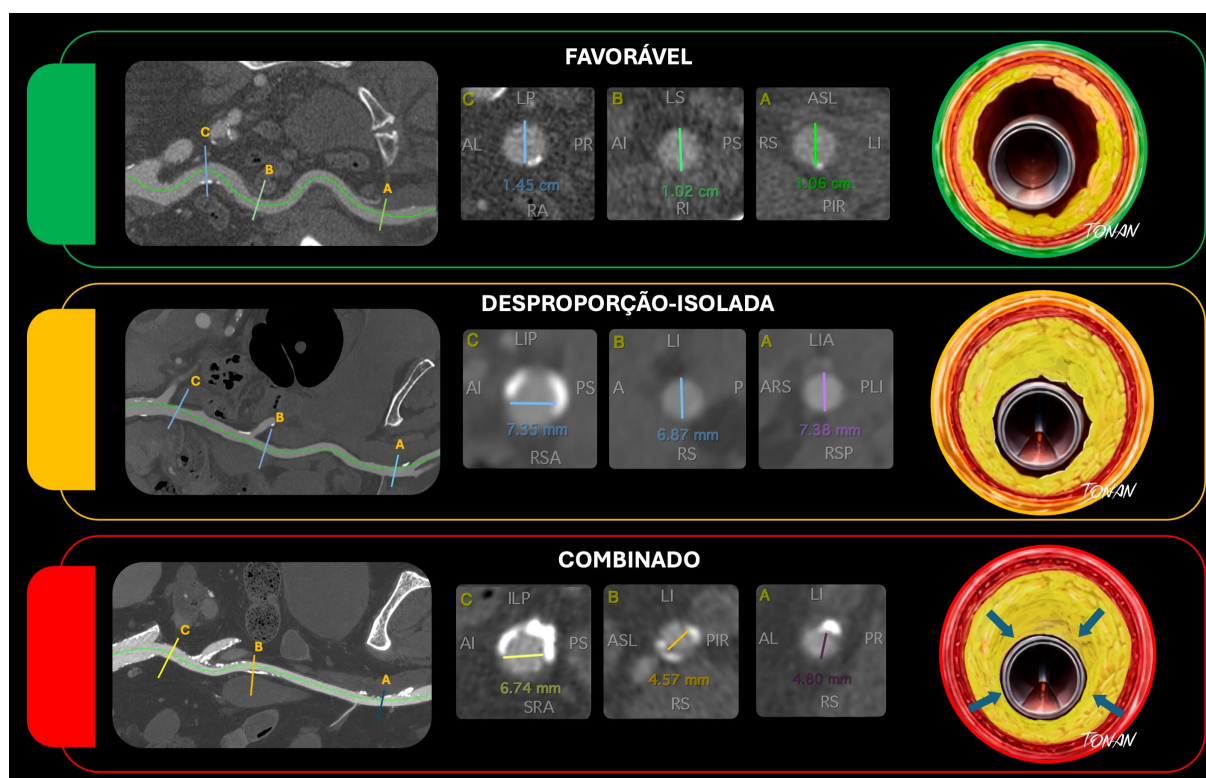
Ambos os pontos de corte foram definidos *a priori* com base em evidências previamente publicadas^{30,48}, evitando a seleção de limiares orientada pelos dados da presente coorte.

A combinação desses componentes originou três fenótipos anatômicos mutuamente exclusivos (Figura 8):

- **Fenótipo favorável**: ausência de discrepância introdutor-artéria e MLD ≥ 5 mm;
- **Fenótipo desproporção-isolada**: presença de discrepância introdutor-artéria (SFAR ou SIAR $\geq 1,05$) e MLD ≥ 5 mm;
- **Fenótipo combinado**: presença de desproporção introdutor-artéria (SFAR ou SIAR $\geq 1,05$) associada a MLD < 5 mm.

Nenhum paciente da população estudada apresentou MLD < 5 mm na ausência de desproporção introdutor-artéria, razão pela qual o fenótipo teórico correspondente não foi representado nas análises subsequentes.

Figura 8 - Representação esquemática dos fenótipos de interação vascular (VIP) derivados da tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD) para predição de complicações vasculares após TAVI-TF



Exemplos ilustrativos dos fenótipos favorável, desproporção-isolada e combinado, definidos a partir da interação entre a carga relativa do sistema de entrega e a reserva luminal arterial do EIF. Para fins de padronização dos exemplos, foi utilizado como referência um sistema de entrega com diâmetro externo expandido de 7,7 mm (e-Sheath da prótese Sapien 3 de 26 mm). Fenótipos: favorável – SFAR e SIAR < 1,05 e MLD ≥ 5 mm; desproporção-isolada: SFAR e SIAR ≥ 1,05 e MLD ≥ 5 mm e combinado – SFAR e SIAR < 1,05 e MLD < 5 mm. As medidas apresentadas possuem caráter exclusivamente didático e destinam-se à exemplificação conceitual dos fenótipos estudados. MLD = diâmetro luminal mínimo (*minimum luminal diameter*) do EIF; SFAR = relação introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio*); SIAR = relação introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio*).

Fonte: elaborado pelo autor e ilustrador médico Rodrigo Tonan (2026).

A hipótese principal do estudo foi avaliada por meio de um contraste pré-especificado entre os fenótipos desproporção-isolada e combinado. Essa comparação foi definida *a priori* por representar a avaliação mais direta da hipótese fisiopatológica central do estudo: a de que a redução da reserva luminal arterial modifica o risco associado à desproporção entre o sistema de entrega e o eixo vascular.

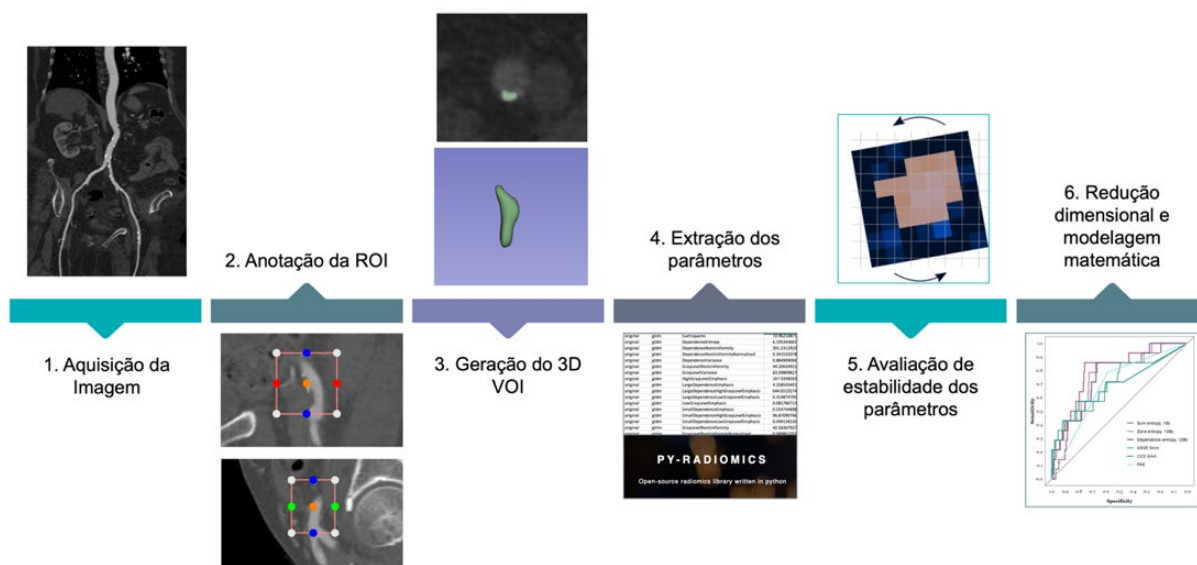
3.10 RADIÔMICA

3.10.1 Fluxo geral da análise de radiômica

O fluxo de análise radiômica englobou as seis etapas sequenciais descritas na Figura 9:

- 1) aquisição das imagens;
- 2) segmentação da região de interesse (ROI);
- 3) geração do volume de interesse (VOI) tridimensional;
- 4) extração de parâmetros radiômicos;
- 5) avaliação de estabilidade dos parâmetros extraídos;
- 6) redução dimensional com seleção dos atributos mais relevantes para a construção de modelos preditivos.

Figura 9 - Fluxo metodológico da análise radiômica das placas ateroscleróticas calcificadas do EIF



Representação esquemática das etapas envolvidas na análise radiômica, desde a aquisição das imagens tomográficas até a construção dos modelos preditivos, incluindo segmentação, geração do VOI tridimensional, extração de atributos, avaliação de estabilidade e redução dimensional. ROI, região de interesse; VOI: volume de interesse.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

As análises radiômicas foram realizadas nas placas ateroscleróticas calcificadas do EIF utilizado para o acesso TF.

3.10.2 Segmentação

A segmentação das placas ateroscleróticas calcificadas foi realizada em imagens contrastadas utilizando abordagem semiautomática baseada em limiares de atenuação adaptativos, associada a refinamento manual. Essa estratégia operacionaliza metodologia previamente descrita para extração de componentes calcificados em imagens vasculares, baseada na diferenciação entre tecidos a partir de características de atenuação, porém incorporando ajuste individualizado conforme a intensidade luminal de cada exame. Essa adaptação teve como objetivo minimizar o impacto da variabilidade relacionada ao contraste intravascular, diferentes plataformas tomográficas e heterogeneidade de aquisição entre centros.

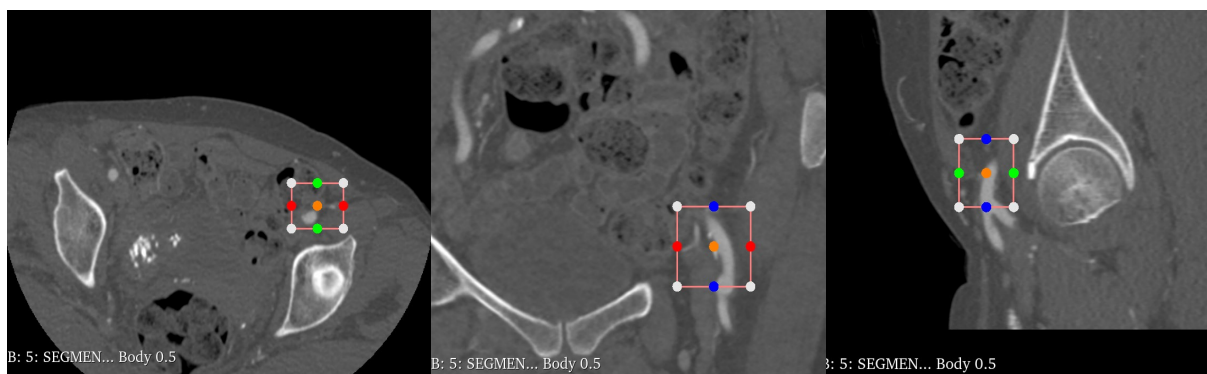
Foram avaliados separadamente os territórios femoral e ilíaco do lado utilizado para introdução do sistema de entrega da prótese. Essa estratégia permitiu caracterizar possíveis diferenças regionais do componente calcificado das placas ateroscleróticas ao longo do trajeto do acesso, considerando a potencial interação mecânica entre introdutor, calcificação e reserva luminal que pode variar entre segmentos proximais e distais no EIF.

As etapas de segmentação da ROI e criação do VOI (etapas 2 e 3) foram realizadas por médico especialista em imagem cardiovascular (TCM) utilizando o software *3D Slicer* versão 5.8.0 (<https://slicer.org/>).

O processo incluiu as seguintes etapas:

- 1) **Crop Volume:** delimitação da região da artéria femoral comum, nos seus limites superior e inferior, segundo as referências anatômicas: origem da artéria epigástrica inferior e bifurcação da artéria femoral comum em superficial e profunda, respectivamente; Adicionalmente, foi delimitada uma segunda ROI do território ilíaco, incluindo as artérias ilíaca comum e ilíaca externa, delimitadas desde a bifurcação da aorta abdominal até a origem da epigástrica inferior, por meio da criação de uma segunda ROI/VOI específica para esse segmento arterial (Figura 10);

Figura 10 - Slicer 3D: Módulo Crop Volume

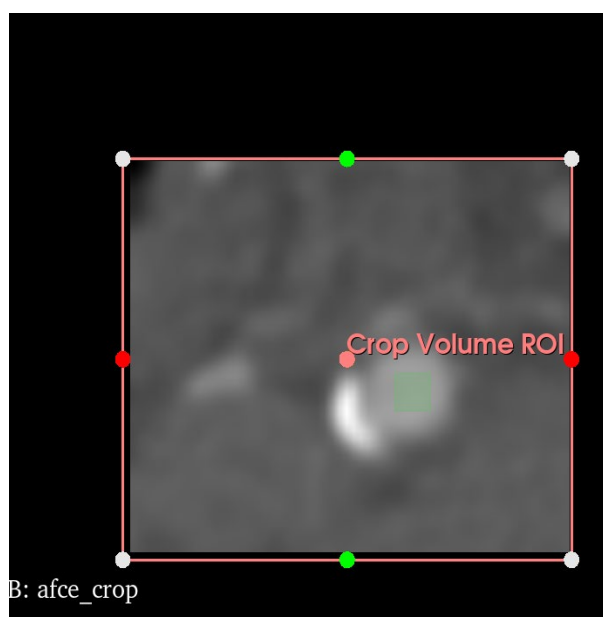


Recorte da ROI correspondente ao segmento do eixo femoral analisado, abrangendo a artéria femoral comum desde a origem da artéria epigástrica inferior até sua bifurcação nas artérias femoral superficial e femoral profunda. ROI, região de interesse.

Fonte: elaborado pelo autor a partir do software *Slicer 3D* (2026).

- 2) **Segment Editor:** uso da ferramenta *Paint* para criação de uma ROI de calibração cuidadosamente posicionada no interior do lúmen da artéria analisada, evitando áreas de calcificação (Figura 11);

Figura 11 - Slicer 3D: Módulo Segment Editor para criação da ROI de calibração luminal

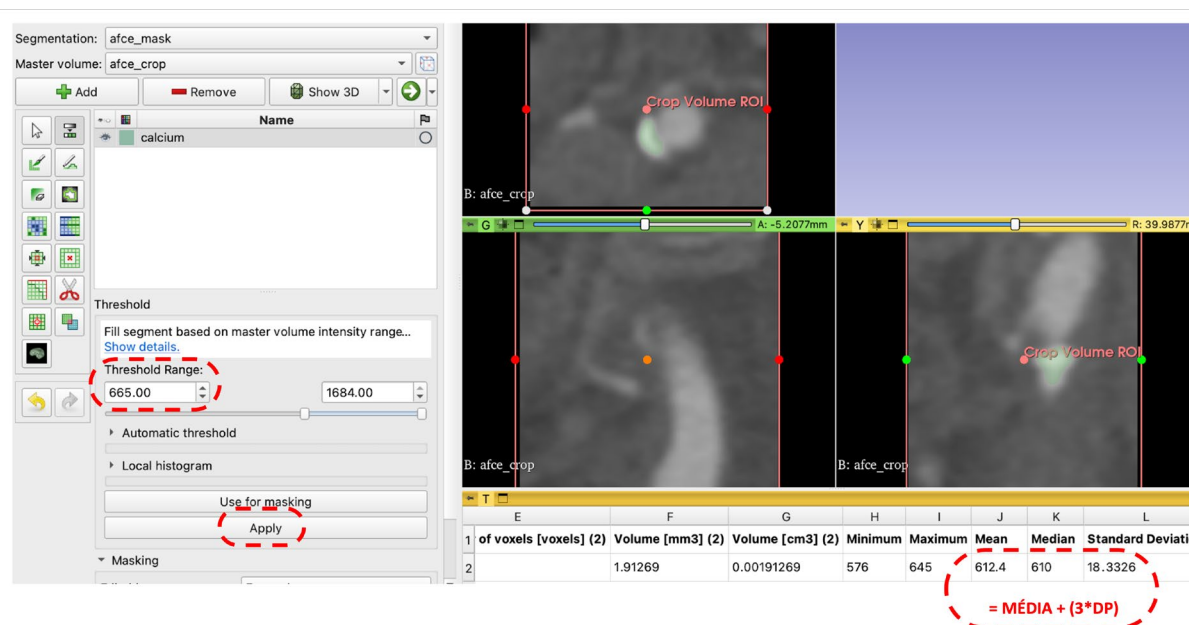


Posicionamento manual da ROI de calibração no interior do lúmen arterial contrastado utilizando a ferramenta *Paint* do módulo *Segment Editor*. A ROI foi cuidadosamente posicionada de forma central, evitando a inclusão de calcificações, parede vascular e artefatos de imagem, permitindo a determinação da atenuação luminal individual utilizada posteriormente para definição do threshold adaptativo de segmentação. ROI, região de interesse.

Fonte: elaborado pelo autor a partir do software *Slicer 3D* (2026).

- 3) **Segment Statistics:** cálculo das atenuações mínima, média, máxima e desvio-padrão das unidades Hounsfield (HU) no interior da ROI de calibração. A partir da atenuação luminal média foi calculado um limiar inferior individualizado para detecção do cálcio, como a atenuação média + 3 x desvio-padrão, conforme metodologia previamente validada em estudos radiômicos vasculares¹⁰⁰. Essa estratégia busca compensar diferenças interindividuais de opacificação, intensidade do contraste e variabilidade entre scanners, minimizando erros de segmentação fixa (Figura 12).

Figura 12 - Slicer 3D: Módulo Segment Statistics para determinação do limiar individualizado de detecção de cálcio



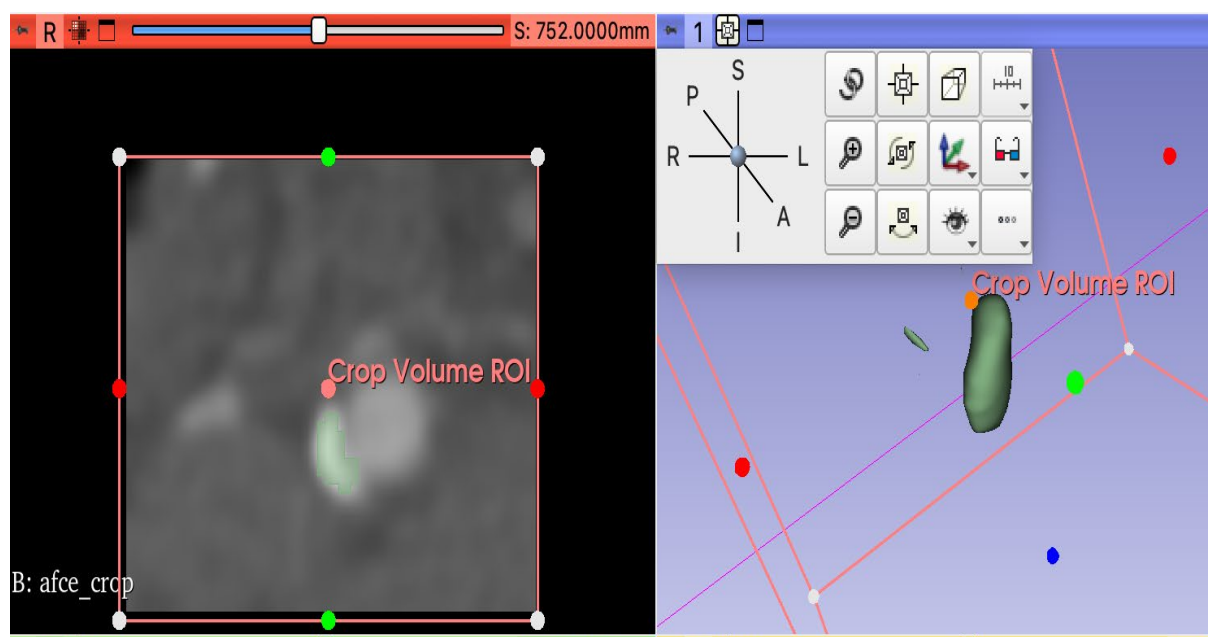
Cálculo das estatísticas de intensidade da ROI de calibração posicionada no interior do lúmen arterial contrastado. Foram obtidos os valores mínimo, máximo, média e desvio-padrão das unidades Hounsfield (HU). O limiar inferior para detecção do cálcio foi definido individualmente utilizando a fórmula: média + (3 × desvio-padrão), permitindo ajuste adaptativo às características de contraste de cada exame. HU, unidades Hounsfield; ROI, região de interesse.

Fonte: elaborado pelo autor a partir do software Slicer 3D (2026).

- 4) **Segment Editor:** aplicação do limiar inferior individualizado, previamente calculado no campo *minimum threshold range*, mantendo-se o maior valor possível no campo *maximum threshold range*, para a segmentação dos componentes calcificados das placas ateroscleróticas nas imagens contrastadas. Essa estratégia buscou evitar a exclusão inadvertida de voxels com elevada atenuação compatíveis com calcificações densas;

- 5) **Show 3D:** utilização da função *Show 3D* para visualização tridimensional da segmentação, permitindo inspeção visual e refinamentos adicionais por meio de correções manuais da máscara, quando necessários (Figura 13).

Figura 13 - Slicer 3D: Módulo *Segment Editor* para obtenção do VOI final das placas calcificadas do EIF



Segmentação semiautomática das placas calcificadas utilizando a ferramenta *Threshold*, aplicando-se o limiar inferior individualizado previamente calculado e mantendo-se o maior valor possível no limite superior de intensidade. A ferramenta *Show 3D* foi utilizada para reconstrução tridimensional da segmentação, permitindo inspeção visual e refinamento manual da máscara por meio da remoção de agrupamentos residuais indevidamente incluídos, até obtenção de um VOI final representando exclusivamente as placas calcificadas do EIF. O VOI resultante foi exportado no formato *Nearly Raw Raster Data* (NRRD) para posterior extração dos atributos radiômicos. NRRD, *Nearly Raw Raster Data*; VOI, volume de interesse.

Fonte: elaborado pelo autor a partir do software *Slicer 3D* (2026).

O VOI final foi exportado no formato *Nearly Raw Raster Data* (NRRD) para a posterior extração radiômica.

3.10.3 Extração de parâmetros radiômicos

A extração dos atributos radiômicos (etapa 4), a partir das máscaras binárias tridimensionais correspondentes aos volumes de interesse (VOIs), foi realizada utilizando a linguagem de programação Python (versão 3.9), por meio da biblioteca PyRadiomics versão 3.1.0. O PyRadiomics é uma plataforma amplamente validada e utilizada em estudos clínicos de imagem médica, desenvolvida com base nos padrões internacionais da *Image Biomarker Standardization Initiative* (IBSI), garantindo padronização e reprodutibilidade na extração de biomarcadores quantitativos derivados de imagens^{101–103}. Adicionalmente, a metodologia empregada seguiu as recomendações do *Checklist for Evaluation of Radiomics Research* (CLEAR), visando assegurar rigor metodológico, transparência e reprodutibilidade da análise⁽¹⁰⁴⁾.

Os atributos foram extraídos tanto a partir das imagens originais quanto de imagens previamente filtradas, incluindo diferentes famílias radiômicas capazes de caracterizar propriedades estatísticas, espaciais e estruturais das placas ateroscleróticas. Foram obtidos parâmetros de primeira ordem, atributos de forma (*shape*) e parâmetros texturais derivados das principais matrizes radiômicas, incluindo matriz de co-ocorrência de níveis de cinza (*Gray Level Co-occurrence Matrix* – GLCM), matriz de comprimento de corrida (*Gray Level Run Length Matrix* – GLRLM), matriz de dependência de níveis de cinza (*Gray Level Dependence Matrix* – GLDM), matriz de zona de tamanho (*Gray Level Size Zone Matrix* – GLSZM), matriz de diferença de tons de cinza na vizinhança (*Neighborhood Gray Tone Difference Matrix* – NGTDM), além de outras famílias derivadas.

Os atributos foram calculados separadamente para os territórios ilíaco (segmento proximal) e femoral (segmento distal) do trajeto utilizado para introdução do sistema de entrega da prótese. Posteriormente, cada atributo foi decomposto em duas métricas derivadas: (1) média territorial, correspondente à média dos valores obtidos nos territórios ilíaco e femoral; e (2) diferença territorial, correspondente à diferença entre os valores dos dois segmentos. Essa estratégia foi adotada com o objetivo de capturar não apenas a carga global da placa aterosclerótica ao longo do trajeto vascular, mas também possíveis padrões de heterogeneidade regional, considerando que a interação mecânica entre introdutor, calcificação e reserva luminal pode variar ao longo do EIF.

3.10.4 Harmonização técnica e estabilidade dos atributos

Devido à natureza retrospectiva e multicêntrica do estudo, os exames tomográficos foram obtidos em diferentes plataformas, fabricantes, protocolos de aquisição e parâmetros de reconstrução. Essa heterogeneidade técnica pode influenciar significativamente os atributos radiômicos extraídos, introduzindo variabilidade não biológica relacionada ao processo de aquisição das imagens. Dessa forma, estratégias específicas de harmonização foram empregadas para minimizar potenciais efeitos de centro e aumentar a robustez dos atributos utilizados nas análises subsequentes.

Inicialmente, a estabilidade dos atributos foi avaliada frente a diferentes configurações de discretização (*bin widths*), considerando-se a possibilidade de variabilidade induzida pelo pré-processamento radiômico. Foram avaliadas múltiplas estratégias de discretização, sendo mantidos apenas atributos com comportamento consistente entre diferentes configurações.

Posteriormente, os atributos estáveis foram harmonizados entre as diferentes plataformas tomográficas utilizando o método ComBat, baseado em ajuste Bayesiano empírico. Essa abordagem tem sido amplamente empregada em estudos radiômicos multicêntricos para reduzir variabilidade relacionada a diferenças técnicas entre scanners, protocolos de aquisição e parâmetros de reconstrução, preservando simultaneamente a variabilidade biológica relevante.

O modelo de harmonização preservou variáveis demográficas consideradas potencialmente relacionadas ao sinal biológico, incluindo idade e sexo. O desfecho clínico foi deliberadamente excluído da matriz de ajuste para evitar incorporação inadvertida de informações relacionadas ao evento (*target leakage*), preservando a independência entre as etapas de processamento e avaliação preditiva.

3.10.5 Seleção de atributos

As associações univariadas entre os atributos radiômicos e o desfecho primário foram inicialmente avaliadas exclusivamente na coorte de desenvolvimento. Considerando a elevada dimensionalidade inerente aos dados radiômicos e a limitada razão entre o número de eventos e o de variáveis, foi adotada uma estratégia sequencial de seleção de atributos com o objetivo de reduzir redundância, minimizar colinearidade e diminuir o risco de sobreajuste.

Inicialmente, realizou-se redução de redundância entre atributos altamente correlacionados, removendo-se variáveis com elevada correlação pareada ($|r| > 0,95$). Nos pares de atributos redundantes, manteve-se a variável com maior associação univariada ao desfecho clínico.

Após essa etapa, os atributos remanescentes foram ranqueados de acordo com sua associação univariada com o desfecho primário, utilizando o teste não paramétrico de Wilcoxon. Os atributos radiômicos com melhor desempenho na coorte de desenvolvimento foram selecionados para a composição do modelo exploratório radiômico.

A limitação do número de atributos a serem incorporados ao modelo foi adotada com o objetivo de preservar a adequada razão entre o número de eventos e o de variáveis, reduzindo o risco de sobreajuste decorrente da alta dimensionalidade dos dados radiômicos.

Os atributos selecionados foram posteriormente padronizados exclusivamente com os parâmetros derivados da coorte de desenvolvimento e aplicados, sem qualquer reajuste, à coorte de validação externa.

Essa estratégia foi adotada para preservar a independência da validação externa e reduzir a possibilidade de incorporação inadvertida de informações provenientes da coorte de validação nas etapas de desenvolvimento do modelo.

3.11 REPRODUTIBILIDADE DAS MEDIDAS TOMOGRÁFICAS

A reprodutibilidade das medidas tomográficas tradicionais foi avaliada por meio de análises intraobservador e interobservador realizadas em amostra aleatória de pacientes. O grau de concordância foi estimado por meio do coeficiente de correlação intraclass (ICC), adotando-se valores $\geq 0,75$ como indicativos de boa concordância e $\geq 0,90$ como indicativos de excelente concordância.

Para a análise radiômica, a reprodutibilidade foi avaliada previamente às etapas de harmonização e seleção de atributos. Apenas características radiômicas com excelente estabilidade [ICC (3,1) $\geq 0,90$] foram consideradas elegíveis para as análises subsequentes. Essa estratégia teve como objetivo minimizar o impacto da variabilidade associada ao processo de segmentação e ao pós-processamento das imagens, garantindo que apenas atributos altamente reprodutíveis fossem incluídos na construção dos modelos radiômicos.

3.12 MODELOS PREDITIVOS

Considerando o número limitado de eventos observados na coorte de desenvolvimento, os preditores dos modelos multivariáveis foram definidos *a priori* com base na plausibilidade biológica e em evidências previamente publicadas, evitando procedimentos automatizados de seleção de variáveis e reduzindo o risco de sobreajuste.

Para atender ao objetivo primário do estudo, foi pré-especificada a comparação entre um modelo de referência e um modelo expandido que incorpora o VIP. O modelo de referência foi composto por sexo feminino e ASC, variáveis consistentemente associadas à ocorrência de CV em ensaios clínicos e grandes registros de TAVI, incluindo o programa PARTNER, estudos pioneiros de avaliação do SFAR e análises contemporâneas do registro STS/ACC TVT, além de refletirem diferenças biológicas relacionadas ao calibre vascular^{30,35,105}. O modelo expandido incluiu essas mesmas variáveis, acrescidas do VIP, permitindo avaliar o valor prognóstico incremental do fenótipo anatômico na predição de CV após TF-TAVI.

Além da comparação entre o modelo de referência e o modelo expandido, o desempenho do VIP foi avaliado em relação ao critério anatômico convencional de discrepância introdutor-artéria, definido pela presença de SFAR ou SIAR $\geq 1,05$, atualmente utilizado na prática clínica para estratificação do risco vascular em TAVI. Essa comparação teve como objetivo determinar se a incorporação da reserva luminal arterial fornece informação prognóstica adicional àquela obtida pelo uso isolado dos limiares de desproporção introdutor-artéria.

O modelo multivariável principal foi composto por:

- Fenótipo de Interação Vascular (VIP), categorizado como fenótipo combinado *versus* demais fenótipos;
- sexo feminino;
- área de superfície corporal.

A composição do modelo principal foi definida de forma a preservar a relação adequada entre o número de eventos e o número de parâmetros estimados (*events-per-variable* – EPV), reduzindo o risco de sobreajuste e favorecendo maior estabilidade das estimativas.

Todos os modelos foram ajustados por regressão logística penalizada de Firth, visando a reduzir o viés associado a amostras pequenas, estabilizar as estimativas dos coeficientes e minimizar problemas de separação dos dados.

Foram realizadas análises de sensibilidade pré-especificadas envolvendo diferentes representações do VIP e modelos anatômicos alternativos, incluindo:

- modelo utilizando o VIP em três categorias;
- modelos baseados em limiares anatômicos convencionais;
- modelos utilizando SFAR, SIAR e MLD como variáveis contínuas;
- modelos incorporando o índice de IFT;
- modelos incorporando calcificação circunferencial.

Como análise exploratória secundária, as características radiômicas da placa aterosclerótica iliofemoral foram inicialmente avaliadas individualmente e, posteriormente, incorporadas a modelos multivariáveis, com o objetivo de investigar eventual valor prognóstico incremental, além das variáveis anatômicas convencionais e do VIP.

3.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e percentuais, enquanto as variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (percentis 25–75). Comparações entre grupos foram realizadas pelo teste exato de Fisher para variáveis categóricas e pelo teste de Wilcoxon para variáveis contínuas independentes.

As taxas de CV foram calculadas para cada fenótipo do VIP com respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados pelo método de Wilson. A comparação primária pré-especificada avaliou pacientes classificados como fenótipo combinado em relação aos classificados como fenótipo desproporção-isolada. Essa comparação foi definida para testar a hipótese de que, entre pacientes com discrepância introdutor-artéria, a presença de reserva luminal reduzida identifica um subgrupo de maior risco de CV. As comparações entre fenótipos foram realizadas separadamente em cada coorte por meio do teste exato de Fisher. A estimativa combinada entre as coortes foi obtida pelo método de Mantel-Haenszel, e a heterogeneidade foi avaliada pelas estatísticas Q de Cochran e I^2 .

As associações univariadas e multivariadas com o desfecho primário foram avaliadas por regressão logística penalizada de Firth. Os resultados foram apresentados como odds ratios (OR) e respectivos intervalos de confiança de 95%. A capacidade discriminativa dos modelos foi avaliada pela área sob a curva ROC (AUC), com intervalos de confiança de 95% obtidos por *bootstrap* com 1.000 reamostragens. As diferenças entre as AUCs foram comparadas pelo teste de DeLong. Na coorte de desenvolvimento, foi estimado o desempenho corrigido para otimismo por meio do método *bootstrap* 0,632+, o que permitiu quantificar o potencial de sobreajuste dos modelos desenvolvidos. A calibração foi avaliada pelo intercepto e pela inclinação de calibração, pelo teste de Hosmer-Lemeshow, pelo score de Brier e pela inspeção visual das curvas de calibração.

A melhora incremental dos modelos foi avaliada por meio da melhoria integrada da discriminação (*Integrated Discrimination Improvement* - IDI) e do índice de reclassificação líquida contínuo (*Continuous Net Reclassification Improvement* - NRI), com intervalos de confiança obtidos por *bootstrap*.

A utilidade clínica dos modelos foi avaliada por meio de análise de curva de decisão (*Decision Curve Analysis* - DCA), considerando limiares clinicamente relevantes de probabilidade de risco e comparando o benefício líquido dos modelos às estratégias de considerar todos ou nenhum paciente como de alto risco.

Para a análise radiômica, as associações univariadas entre cada característica e o desfecho primário foram avaliadas pelo teste de Wilcoxon. O controle para múltiplas comparações foi realizado pelo procedimento de Benjamini-Hochberg, com o cálculo dos respectivos valores ajustados de falso descobrimento (q-valores). Apenas as características que permaneceram elegíveis após as etapas de reprodutibilidade, harmonização e redução de redundância foram submetidas às análises inferenciais.

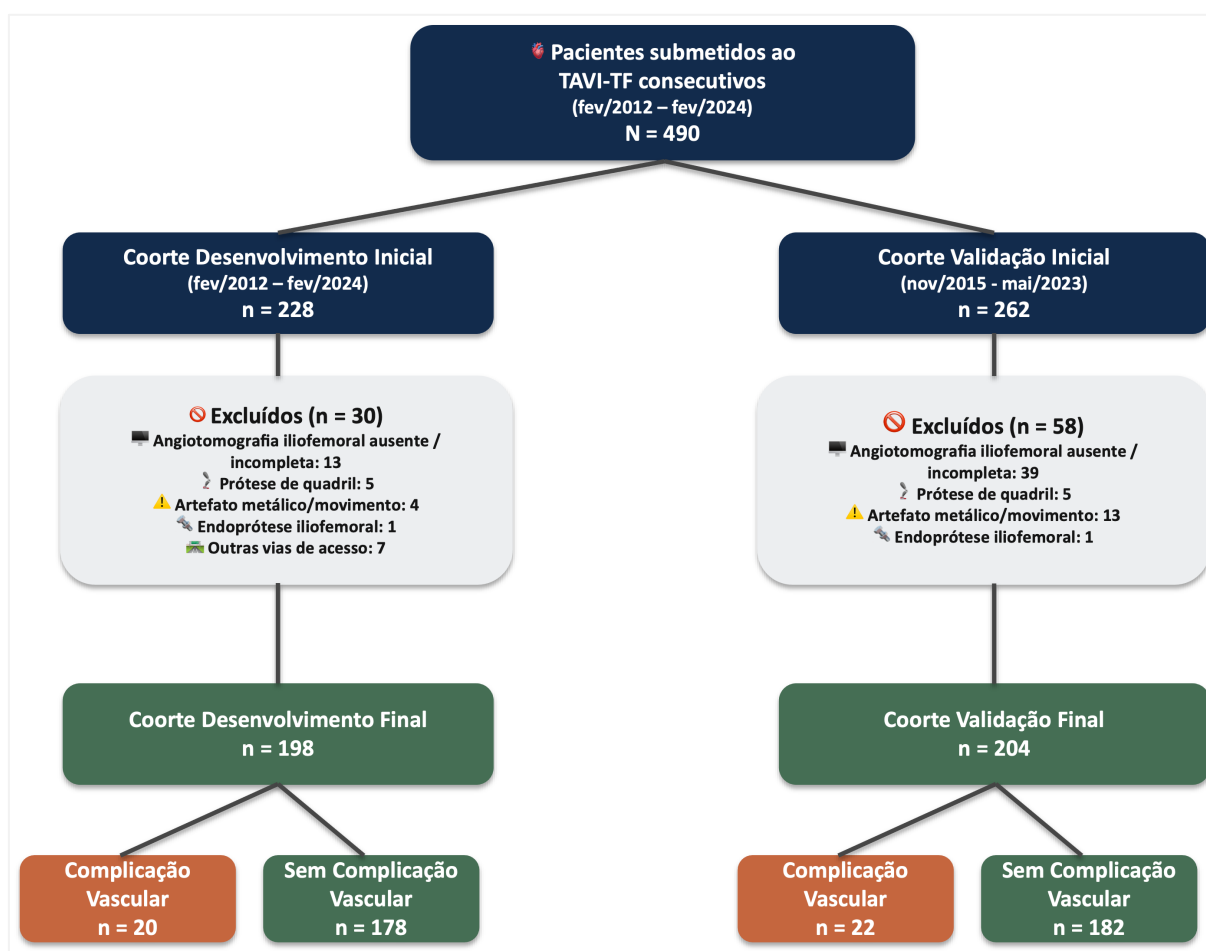
As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R 4.4 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria), com os pacotes `logistf`, `pROC` e `rms`. Todos os testes foram bicaudais e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Inicialmente, 490 pacientes consecutivos submetidos ao TAVI-TF entre fevereiro de 2012 e fevereiro de 2024 foram avaliados para elegibilidade. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão pré-especificados, 402 pacientes foram incluídos na análise final, sendo 198 alocados na coorte de desenvolvimento e 204 na coorte de validação externa. As etapas de inclusão, exclusão e composição final da população do estudo encontram-se apresentadas na Figura 14.

Figura 14 - Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos nas coortes de desenvolvimento e validação



Entre 490 pacientes consecutivos submetidos ao TAVI-TF durante o período do estudo, 402 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise final. A coorte de desenvolvimento foi composta por 198 pacientes e a coorte de validação externa por 204 pacientes. Os principais motivos de exclusão incluíram ausência ou qualidade inadequada da tomografia computadorizada de múltiplos detectores iliofemoral, presença de artefatos metálicos ou de movimento, endoprótese iliofemoral prévia e utilização de vias de acesso alternativas ao acesso transfemoral.

TAVI-TF: implante transcater de válvula aórtica por acesso transfemoral.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

No total, 88 pacientes (18,0%) foram excluídos por indisponibilidade das imagens tomográficas, ausência de avaliação completa do EIF, presença de prótese de quadril ou endoprótese iliofemoral, limitações técnicas das imagens e realização do procedimento por via distinta da TF. A taxa de exclusão foi de 13,2% (30 pacientes) na coorte de desenvolvimento e 22,1% (58 pacientes) na coorte de validação externa.

Exames considerados não diagnósticos totalizaram 29 pacientes (5,9% da amostra global), correspondendo a 10 pacientes (4,4%) na coorte de desenvolvimento e 19 pacientes (7,3%) na coorte de validação externa.

Complicações vasculares segundo critérios VARC-3 ocorreram em 42 pacientes (10,4%). As taxas observadas nas coortes de desenvolvimento e validação externa foram de 10,1% e 10,8%, respectivamente ($p = 0,80$).

4.2 CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO

A mediana de idade da população foi de 82 anos (77–86 anos), com predominância equilibrada entre os sexos, sendo 49,3% do sexo feminino. O EuroSCORE II mediano foi de 3,7% e o STS *Score* de 3,8%, caracterizando uma população predominantemente de risco cirúrgico intermediário.

As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (78,1%), insuficiência renal (76,1%), insuficiência cardíaca prévia (59,7%), dislipidemia (58,7%) e doença arterial coronária prévia (44,8%).

Ao ecocardiograma basal, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi preservada, com mediana de 60% (53%–65%). A área valvar aórtica mediana foi de 0,7 cm², compatível com EAo importante.

4.3 REPRODUTIBILIDADE DA AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA TRADICIONAL

A análise de reprodutibilidade demonstrou excelente concordância intraobservador e boa concordância interobservador para as variáveis tomográficas avaliadas. A mediana do coeficiente de correlação intraclassa (ICC) intraobservador foi de 0,9415 (p25: 0,8815; p75: 0,9688), enquanto a mediana do ICC interobservador foi de 0,822 (p25: 0,6483; p75: 0,9203), indicando elevada robustez das mensurações obtidas a partir do pós-processamento tomográfico.

4.4 COMPARAÇÃO ENTRE AS COORTES DE DESENVOLVIMENTO E DE VALIDAÇÃO

As coortes apresentaram perfil globalmente semelhante, reforçando a comparabilidade entre as coortes de desenvolvimento e de validação externa. As características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas estão apresentadas na Tabela 1. Não houve diferenças significativas quanto à idade, sexo, hipertensão, diabetes, FEVE ou anatomia valvar global.

Entretanto, a coorte de desenvolvimento apresentou maior prevalência de doença vascular periférica (15,2% *versus* 6,9%; $p = 0,008$), maior EuroSCORE II (4,1% *versus* 3,5%; $p = 0,040$) e maior prevalência de insuficiência renal (83,8% *versus* 68,6%; $p < 0,001$).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas basais da população e comparação entre coortes

	Todos (n = 402)	Desenvolvimento (n = 198)	Validação (n = 204)	p-valor
Demográficas / Clínicas				
Idade, anos*	82,0 (77,0–86,1)	82,0 (78,0–86,0)	82,0 (76,8–86,8)	0,900
Sexo feminino, n (%)	198 (49,3%)	192 (51,5%)	96 (47,1%)	0,400
ASC, m ² *	1,8 (1,6–1,9)	1,8 (1,6–1,9)	1,8 (1,6–2,0)	0,007
IMC, Kg/ m ² *	26,3 (23,5–29,7)	26,1 (23,7–29,3)	26,5 (23,5–29,8)	0,500
Hipertensão, n (%)	314 (78,1%)	159 (80,3%)	155 (76,0%)	0,300
Tabagismo, n (%)	26 (6,5%)	15 (7,6%)	11 (5,4%)	0,100
Diabetes, n (%)	145 (36,1%)	64 (32,3%)	81 (39,7%)	0,150
Dislipidemia, n (%)	236 (58,7%)	110 (55,6%)	126 (61,8%)	0,200
DPOC, n (%)	46 (11,4%)	29 (14,6%)	17 (8,3%)	0,059
DRC, n (%)	306 (76,1%)	166 (83,8%)	140 (68,6%)	<0,001
AVC prévio, n (%)	20 (5,0%)	12 (6,1%)	8 (3,9%)	0,500
IAM prévio, n (%)	50 (12,4%)	29 (14,6%)	21 (10,3%)	0,200
DAP prévia, n (%)	50 (12,4%)	29 (14,6%)	21 (10,3%)	0,200
DAC prévia, n (%)	180 (44,8%)	89 (44,9%)	91 (44,6%)	0,999
ATC prévia, n (%)	101 (25,1%)	46 (23,2%)	55 (27,0%)	0,400
CRM prévia, n (%)	61 (15,2%)	35 (17,7%)	26 (12,7%)	0,200
Internação por IC, n (%)	240 (59,7%)	126 (63,6%)	114 (55,9%)	0,130
FA paroxística ou crônica, n (%)	81 (20,1%)	33 (16,7%)	48 (23,5%)	0,110
MPD, n (%)	25 (6,2%)	11 (5,6%)	14 (6,9%)	0,700
STS <i>Score</i> *	3,8 (2,5–6,3)	4,1 (2,9–6,7)	3,4 (2,2–5,8)	0,002
EuroSCORE II*	3,7 (2,3–6,8)	4,1 (2,3–7,5)	3,5 (2,3–6,2)	0,040
Laboratório				
Clearance Creatinina, mg/dL*	46,0 (34,9–58,7)	41,8 (33,3–53,5)	49,7 (37,1–65,5)	<0,001
Hemoglobina, g/dL	12,5 (11,3–13,7)	12,4 (11,2–13,5)	12,7 (11,3–13,9)	0,200
Ecocardiográficas				
FEVE, %*	60,0 (53,0–65,0)	60,0 (49,0–65,0)	62,0 (56,0–65,0)	0,065
Área VAo*, cm ²	0,7 (0,6–0,9)	0,7 (0,6–0,9)	0,7 (0,6–0,9)	0,200
Grad máx, mmHg*	72,0 (60,0–88,0)	72,5 (62,0–88,5)	71,0 (59,0–88,0)	0,700
Grad méd, mmHg*	44,0 (37,0–56,0)	44,0 (38,0–55,0)	45,0 (34,0–56,0)	0,700

*Valores descritos em mediana (e intervalos interquartis). Demais variáveis contínuas em média $\pm$ desvio-padrão, e variáveis categóricas em número absoluto e percentual (%).

ASC, área de superfície corporal; ATC, angioplastia transluminal coronariana; AVC: acidente vascular cerebral; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; DAC, doença arterial coronária; DAP, doença arterial periférica; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC, doença renal crônica; FA, fibrilação atrial; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM, infarto agudo do miocárdio; IC, insuficiência cardíaca; IMC, índice de massa corporal; IRC, insuficiência renal crônica; MPD, marcapasso definitivo; STS, *Society of Thoracic Surgeons*; VAo, valva aórtica.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

As características tomográficas da anatomia valvar aórtica e do EIF são apresentadas na Tabela 2. De modo geral, as coortes de desenvolvimento e de validação externa apresentaram anatomia valvar semelhante, sem diferenças significativas nas dimensões do anel aórtico ou na prevalência de valva bicúspide. Da mesma forma, os principais parâmetros anatômicos do EIF, incluindo MLD, área luminal mínima, índices de tortuosidade, grau de calcificação e relações introdutor-artéria (SFAR e SIAR), apresentaram distribuição semelhante entre as coortes. A frequência dos fenótipos anatômicos derivados do VIP também foi semelhante entre as populações, reforçando a homogeneidade anatômica global das coortes e a adequação da validação externa para avaliação da reprodutibilidade dos achados

Tabela 2 - Características tomográficas da anatomia valvar e do EIF da população e comparação entre coortes

	Todos (n = 402)	Desenvolvimento (n = 198)	Validação (n = 204)	p-valor
Anatomia anel valvar				
Área, mm ² *	411,0 (360,0-475,0)	406,0 (360,0-475,0)	420,0 (358,0-472,5)	0,700
Perímetro, mm*	73,6 (68,6-78,9)	72,6 (68,4-78,7)	74,6 (69,5-79,1)	0,400
Diâmetro máx., mm*	26,1 (24,3-27,9)	25,9 (24,2-27,8)	26,4 (24,5-28,0)	0,130
Diâmetro mín., mm*	20,4 (18,8-21,9)	20,5 (18,8-22,0)	20,3 (18,9-21,8)	0,600
Valva bicúspide, n (%)	18 (4,8%)	12 (6,2%)	6 (3,3%)	0,600
Eixo iliofemoral				
Diâmetro luminal mínimo, mm*	5,9 (5,1-6,7)	5,9 (5,0-6,7)	5,9 (5,1-6,8)	0,900
Diâmetro luminal mínimo AFC < 5 mm, n (%)	95 (23,6%)	48 (24,2%)	47 (23,0%)	0,800
Área luminal mínima, mm ² *	34,2 (26,4-43,0)	34,8 (26,0-42,0)	33,4 (26,9-43,4)	0,700
Índice de IFT*	21,0 (12,0-32,0)	21,0 (12,0-33,0)	21,0 (12,0-29,5)	0,600
Calcificação circunferencial, n (%)	126 (31,3%)	54 (27,3%)	72 (35,3%)	0,083
Calcificação presente AFC, n (%)	294 (73,1%)	138 (69,7%)	156 (76,5%)	0,130
SFAR*	1,2 (1,0-1,4)	1,1 (1,0-1,4)	1,2 (1,0-1,4)	0,500
SFAR ≥1,05, n (%)	268 (66,7%)	123 (62,1%)	145 (71,1%)	0,057
SIAR*	1,2 (1,0-1,4)	1,2 (1,0-1,4)	1,2 (1,0-1,4)	0,700
SIAR ≥1,05, n (%)	281 (69,9%)	143 (72,2%)	138 (67,6%)	0,300
SFAR ou SIAR ≥1,05, n (%)	316 (78,6%)	152 (76,8%)	164 (80,4%)	0,400
Fenótipos VIP				0,520
Favorável, n (%)	86 (21,4%)	46 (23,2%)	40 (19,6%)	
Desproporção-isolada, n (%)	221 (55,0%)	104 (52,6%)	117 (57,4%)	
Combinada, n (%)	95 (22,6%)	48 (24,2%)	47 (23,0%)	

* Valores descritos em mediana (e intervalos interquartis). Variáveis categóricas em número absoluto e percentual (%).

AFC: artéria femoral comum; IFT: tortuosidade iliofemoral; máx.: máximo; mín.: mínimo; MLA: área luminal mínima (*minimum luminal area*) do EIF; MLD: diâmetro luminal mínimo (*minimum luminal diameter*) do EIF; SFAR: relação diâmetro introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio*); SIAR: relação diâmetro introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio*); VAo: valva aórtica.

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

4.4 PROCEDIMENTO E DESFECHOS

As características relativas ao procedimento e aos desfechos clínicos intra-hospitalares são apresentadas na Tabela 3. Embora tenham sido observadas diferenças significativas entre as coortes quanto à estratégia do procedimento, incluindo maior utilização de anestesia geral, menor frequência de pré-dilatação e maior necessidade de suporte hemodinâmico na coorte de desenvolvimento, os principais parâmetros relacionados ao implante valvar permaneceram globalmente comparáveis. Houve ainda diferenças na distribuição dos tamanhos das próteses utilizadas e no tempo de internação hospitalar. Apesar dessas variações, a incidência de CV foi semelhante entre as coortes de desenvolvimento e validação externa (10,1% *versus* 10,8%; $p = 0,800$), assim como as taxas de sucesso técnico e dos demais desfechos clínicos maiores. Esses achados sugerem que os modelos foram avaliados em populações submetidas a diferentes estratégias procedimentais e períodos tecnológicos, mantendo, contudo, uma frequência semelhante do desfecho primário.

Tabela 3 - Características do procedimento e desfechos na população e comparação entre coortes

	Todos (n = 402)	Desenvolvimento (n = 198)	Validação (n = 204)	p-valor
Procedimento TAVI-TF				
Valve-in-valve, n (%)	16 (4,0%)	6 (3,0%)	10 (4,9%)	0,400
Anestesia geral, n (%)	216 (53,7%)	170 (85,9%)	46 (22,5%)	<0,001
Lado do acesso transfemoral principal				0,200
Direito	353 (87,8%)	169 (85,4%)	184 (90,2%)	
Esquerdo	49 (12,2%)	29 (14,6%)	20 (9,8%)	
Diâmetro expandido máximo do introdutor, mm*	7,7 (6,7-7,7)	7,3 (6,7-7,7)	7,7 (6,3-7,7)	0,100
Tipos de biopróteses				<0,001
PBE, n (%)	201 (50,0%)	74 (37,4%)	127 (62,3%)	
PAE, n (%)	181 (45,0%)	106 (53,5%)	75 (36,8%)	
PEM, n (%)	20 (5,0%)	18 (9,1%)	2 (1,0%)	
Biopróteses de nova geração, n (%)	298 (74,1%)	121 (61,1%)	177 (86,8%)	<0,001
Tamanho da prótese, mm*	26,0 (23,0-29,0)	26,0 (23,0-29,0)	26,0 (23,0-26,5)	0,025
Pré-dilatação, n (%)	240 (59,7%)	105 (53,0%)	135 (66,2%)	0,006
Pós-dilatação n (%)	159 (39,8%)	79 (40,5%)	80 (39,2%)	0,800
Desfechos intraprocedimento				
Suporte hemodinâmico, n (%)	28 (7,0%)	21 (10,6%)	7 (3,4%)	0,006
Embolização de bioprótese, n (%)	7 (1,7%)	6 (3,0%)	1 (0,5%)	0,064
Necessidade de segunda bioprótese, n (%)	4 (1,0%)	3 (1,5%)	1 (0,5%)	0,400
Rotura de anel, n (%)	2 (0,5%)	2 (1,0%)	0 (0,0%)	0,200
Tamponamento cardíaco, n (%)	12 (3,0%)	7 (3,5%)	5 (2,5%)	0,600
Conversão para cirurgia aberta, n (%)	7 (1,7%)	4 (2,0%)	3 (1,5%)	0,700
Sucesso técnico, n (%)	378 (94,0%)	186 (93,9%)	192 (94,1%)	0,999
Morte, n (%)	3 (0,7%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)	0,600
Desfechos intra-hospitalares (VARC-3)				
Complicação vascular, n (%)	42 (10,4)	20 (10,1%)	22 (10,8%)	0,800
Hemodiálise, n (%)	5 (1,2%)	3 (1,5%)	2 (1,0%)	0,700
Marcapasso definitivo, n (%)	57 (14,2%)	23 (11,6%)	34 (16,7%)	0,200
IAM, n (%)	6 (1,5%)	6 (3,0%)	0 (0,0%)	0,014
Mortalidade, n (%)	15 (3,7%)	11 (5,6%)	4 (2,0%)	0,068
Dias de internação*	5,0 (3,0-8,0)	6,0 (3,0-9,0)	4,0 (3,0-7,0)	0,003

*Valores descritos em mediana (e intervalos interquartis). Demais variáveis contínuas em média $\pm$ desvio-padrão, e variáveis categóricas em número absoluto e percentual (%).

IAM, infarto agudo do miocárdio; MPD, marcapasso definitivo; PAE, prótese autoexpansível; PBE, prótese balão-expansível; PEM, prótese por expansão mecânica; TAVI-TF, implante transcater de válvula aórtica por acesso transfemoral.

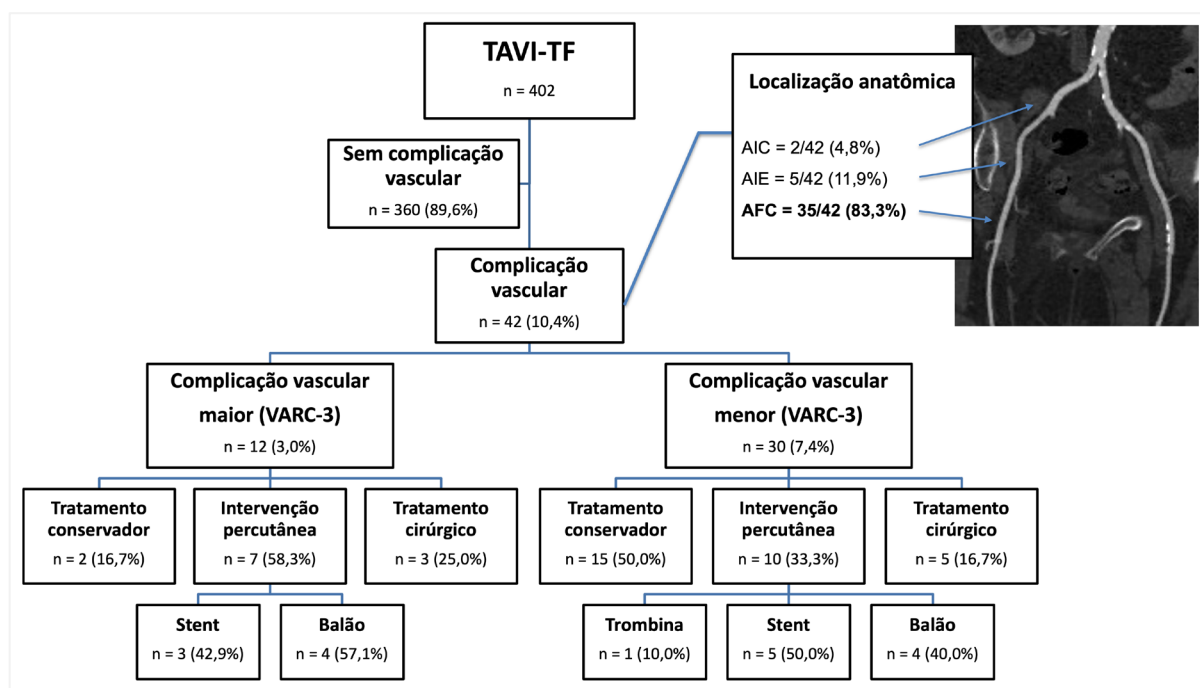
Fonte: elaborado pelo autor (2026).

A estabilidade da incidência de CV entre as coortes, apesar das diferenças observadas nas características procedimentais e na adoção de tecnologias mais recentes, fornece um cenário adequado para a avaliação da transportabilidade dos marcadores anatômicos estudados.

4.5 COMPLICAÇÕES VASCULARES

A incidência global de CV relacionadas ao acesso TF foi de 10,4% (42/402 pacientes). Destas, 12 (3,0%) foram classificadas como CV maiores e 30 (7,4%) como CV menores (Figura 15).

Figura 15 - Distribuição, localização anatômica, classificação e tratamento das complicações vasculares após TAVI-TF



Percentuais calculados em relação ao total do respectivo nível hierárquico da figura.

AIC: artéria ilíaca comum; AIE: artéria ilíaca externa; AFC: artéria femoral comum; TAVI-TF: implante transcater de válvula aórtica por acesso transfemoral; VARC-3: *Valve Academic Research Consortium-3*.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

A maioria dos eventos ocorreu na AFC, responsável por 83,3% (35/42) das complicações, seguida pela AIE, com 11,9% (5/42), e pela AIC, com 4,8% (2/42). Esses achados reforçam o papel do sítio de punção e do segmento femoral como os principais locais de ocorrência de complicações relacionadas ao acesso vascular após TAVI TF.

Entre os pacientes com CV maiores, o tratamento mais frequentemente empregado foi a intervenção percutânea, realizada em 58,3% dos casos (7/12), seguida de correção cirúrgica em 25,0% (3/12) e de tratamento conservador em 16,7% (2/12). Dentre as intervenções percutâneas, o implante de *stent* foi utilizado em 42,9% (3/7) dos casos, enquanto a angioplastia com balão foi empregada em 57,1% (4/7).

Nas CV menores, metade dos pacientes foi manejada de forma conservadora (15/30; 50,0%), enquanto 33,3% (10/30) necessitaram de intervenção percutânea e 16,7% (5/30) foram submetidos à correção cirúrgica. Entre as intervenções percutâneas realizadas nesse grupo, o implante de *stent* correspondeu a 50,0% dos procedimentos (5/10), seguido de angioplastia com balão em 40,0% (4/10) e injeção de trombina em 10,0% (1/10).

Após a caracterização da incidência, da distribuição anatômica e das estratégias terapêuticas empregadas, foram comparadas as características clínicas, anatômicas e do procedimento dos pacientes com e sem CV, com o objetivo de identificar potenciais fatores associados à ocorrência do desfecho primário (Tabela 4).

Tabela 4 Comparação entre pacientes com e sem complicação vascular (amostra agrupada)

	Todos (n = 402)	Sem CV (n = 360)	Com CV (n = 42)	p-valor
Demográficas / Clínicas				
Idade, anos*	82,0 (77,0-86,1)	82,0 (76,8-86,0)	84,0 (81,0-87,0)	0,016
Sexo feminino, n (%)	198 (49,3%)	176 (48,9%)	25 (59,5%)	0,200
ASC, m ² *	1,8 (1,6-1,9)	1,8 (1,6-1,9)	1,7 (1,6-1,8)	0,008
IMC, Kg/ m ² *	26,3 (23,5-29,7)	26,6 (23,6-29,7)	24,9 (22,7-29,3)	0,400
Hipertensão, n (%)	314 (78,1%)	281 (78,1%)	33 (78,6%)	0,999
Diabetes, n (%)	145 (36,1%)	134 (37,2%)	11 (26,2%)	0,200
DRC, n (%)	306 (76,1%)	270 (75,0%)	36 (85,7%)	0,200
DAP prévia, n (%)	44 (10,9%)	34 (9,4%)	10 (23,8%)	0,015
DAC prévia, n (%)	180 (44,8%)	158 (43,9%)	22 (52,4%)	0,300
STS <i>Score</i> *	3,8 (2,5-6,3)	3,7 (2,4-6,2)	5,4 (3,7-8,6)	<0,001
EuroSCORE II*	3,7 (2,3-6,8)	3,6 (2,3-6,4)	4,9 (2,7-8,3)	0,038
Tipos de biopróteses				0,200
PBE, n (%)	201 (50,0%)	182 (50,6%)	19 (45,2%)	
PAE, n (%)	181 (45,0%)	158 (43,9%)	23 (54,8%)	
PEM, n (%)	20 (5,0%)	20 (5,6%)	0 (0,0%)	
Biopróteses de nova geração, n (%)	298 (74,1%)	272 (75,6%)	26 (61,9%)	0,064
Diâmetro expandido máximo do introdutor, mm*	7,7 (6,7-7,7)	7,7 (6,7-7,7)	7,3 (6,0-7,7)	0,300
Diâmetro luminal mínimo, mm*	5,9 (5,1-6,7)	5,9 (5,1-6,8)	5,3 (4,5-6,4)	0,007
Diâmetro luminal mínimo < 5 mm, n (%)	95 (23,6%)	77 (21,4%)	18 (42,9%)	0,004
Área luminal mínima, mm ² *	34,2 (26,4-43,0)	34,8 (27,2-43,4)	28,2 (20,2-37,6)	0,002
SFAR*	1,2 (1,0-1,4)	1,1 (1,0-1,4)	1,3 (1,1-1,7)	0,007
SFAR ≥1,05, n (%)	268 (66,7%)	236 (65,6%)	32 (76,2%)	0,200
SIAR*	1,2 (1,0-1,4)	1,1 (1,0-1,4)	1,3 (1,1-1,6)	0,015
SIAR ≥1,05, n (%)	281 (69,9%)	248 (68,9%)	33 (78,6%)	0,200
SFAR ou SIAR ≥1,05, n (%)	316 (78,6%)	281 (78,1%)	35 (83,3%)	0,600
Índice de IFT*	21,0 (12,0-32,0)	21,0 (12,0-32,0)	15,0 (8,0-28,0)	0,078
Calcificação circunferencial, n (%)	126 (31,3%)	113 (31,4%)	13 (31,0%)	0,999
Calcificação presente AFC, n (%)	294 (73,1%)	266 (73,9%)	28 (66,7%)	0,400
Fenótipos				0,013
Favorável, n (%)	86 (21,4%)	79 (21,9%)	7 (16,7%)	
Desproporção-isolada, n (%)	221 (55,0%)	204 (56,7%)	17 (40,5%)	
Combinado, n (%)	95 (23,6%)	77 (21,4%)	18 (42,9%)	

Valores expressos como mediana (intervalo interquartil) ou frequência absoluta (percentual). Os valores de p foram obtidos pelo teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e pelo teste exato de Fisher ou qui-quadrado para variáveis categóricas, conforme apropriado.

ASC: área de superfície corporal; AFC: artéria femoral comum; CV: complicação vascular; DAC: doença arterial coronária; DAP: doença arterial periférica; DRC: doença renal crônica; IFT: tortuosidade iliofemoral (*iliofemoral tortuosity*); IMC: índice de massa corporal; MLA: área luminal mínima (*minimum luminal area*) do EIF; MLD: diâmetro luminal mínimo (*minimum luminal diameter*) do EIF; PAE: prótese autoexpansível; PBE: prótese balão-expansível; PEM: prótese mecanicamente expansível; SFAR: relação introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio*); SIAR: relação introdutor- artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio*); STS: *Society of Thoracic Surgeons*.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

Do ponto de vista clínico, pacientes com CV apresentaram idade mais avançada (84 *versus* 82 anos; $p = 0,016$), menor superfície corporal (1,7 *versus* 1,8 m²; $p = 0,008$), maior prevalência de doença arterial periférica (23,8% *versus* 9,4%; $p = 0,015$) e maiores riscos cirúrgicos estimados pelos escores STS (5,4% *versus* 3,7%; $p < 0,001$) e EuroSCORE II (4,9% *versus* 3,6%; $p = 0,038$).

Em relação às características anatômicas avaliadas pela TCMD, observou-se associação significativa entre CV e parâmetros relacionados à redução da reserva luminal e ao aumento da discrepância introdutor-artéria. Pacientes com eventos apresentaram menor MLD (5,3 mm *versus* 5,9 mm; $p = 0,007$), maior frequência de MLD < 5 mm (42,9% *versus* 21,4%; $p = 0,004$) e menor área luminal mínima (MLA: 28,2 mm² *versus* 34,8 mm²; $p = 0,002$).

Além disso, observou-se maior correlação entre o diâmetro expandido máximo do introdutor e os menores diâmetros arteriais ao longo do trajeto vascular nos pacientes com CV. Os valores medianos de SFAR foram de 1,3 *versus* 1,1 ($p = 0,007$), enquanto os de SIAR foram de 1,3 *versus* 1,1 ($p = 0,015$) nos grupos com e sem CV, respectivamente.

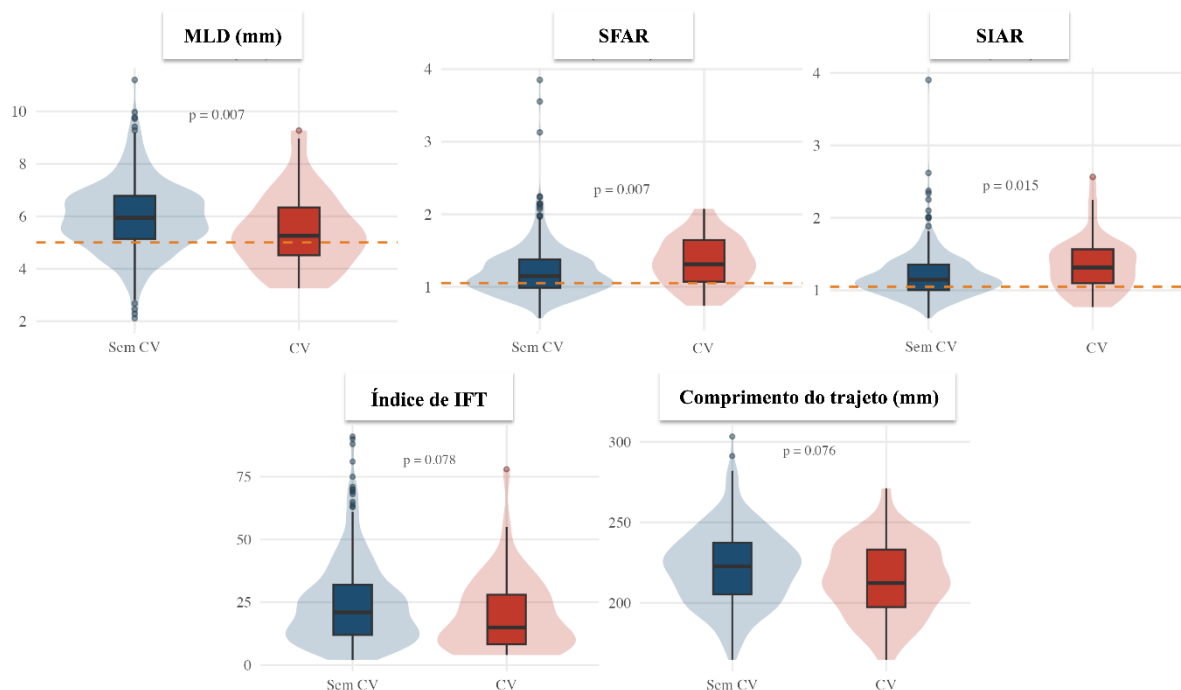
Por outro lado, a proporção de pacientes classificados segundo os limiares binários tradicionalmente utilizados para definir *mismatch* introdutor-artéria não diferiu significativamente entre os grupos. A frequência de SFAR $\geq 1,05$ foi de 76,2% no grupo com CV e de 65,6% no grupo sem eventos ($p = 0,200$), enquanto a de SIAR $\geq 1,05$ foi de 78,6% e 68,9%, respectivamente ($p = 0,200$). De forma semelhante, a presença de SFAR ou SIAR $\geq 1,05$ foi observada em 83,3% dos pacientes com CV e em 78,1% dos sem CV ($p = 0,600$).

Conforme ilustrado no Gráfico 1, observou-se ampla sobreposição entre as distribuições de SFAR e SIAR entre os grupos, particularmente em torno do limiar clínico de 1,05. Em contraste, a distribuição do MLD demonstrou maior concentração de pacientes com CV abaixo do ponto de corte de 5 mm, sugerindo a potencial relevância da reserva luminal para a discriminação do risco vascular.

Gráfico 1 - Distribuição dos principais parâmetros anatômicos do EIF segundo a ocorrência de complicações vasculares VARC-3

Anatomia do Eixo Iliofemoral por Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores

Linha tracejada = limiar clínico (SFAR/SIAR = 1,05 / MLD = 5 mm)



Gráficos de violino e *boxplot* comparando os principais parâmetros anatômicos do EIF entre pacientes sem complicações vasculares (Sem CV) e com complicações vasculares (CV). As linhas tracejadas representam os limiares clínicos pré-especificados utilizados na análise: MLD = 5 mm e SFAR/SIAR = 1,05. Os *boxplots* representam a mediana e o intervalo interquartil; os violinos representam a distribuição dos dados. Os valores de p foram calculados pelo teste de Mann-Whitney.

MLD: diâmetro luminal mínimo (*minimum luminal diameter*) do EIF; IFT: tortuosidade iliofemoral (*iliofemoral tortuosity*); SFAR: relação introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio*); SIAR: relação introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio*).

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

Não foram observadas diferenças significativas em relação à calcificação circunferencial, à presença de calcificação na artéria femoral comum ou ao índice de IFT, embora este último tenha apresentado tendência à associação com CV (15 *versus* 21; $p = 0,078$). Da mesma forma, o comprimento do trajeto vascular apresentou apenas tendência à diferença entre os grupos ($p = 0,076$).

Ao analisar a distribuição dos fenótipos anatômicos, observou-se associação significativa com a ocorrência de CV ($p = 0,013$). O fenótipo combinado foi identificado em 42,9% dos pacientes com CV, em comparação com 21,4% dos pacientes sem CV. Em contraste, o fenótipo desproporção-isolada foi mais frequente entre os pacientes sem complicações (56,7% *versus* 40,5%), enquanto o fenótipo favorável apresentou distribuição semelhante entre os grupos.

4.6 AVALIAÇÃO DO FENÓTIPO DE INTERAÇÃO VASCULAR E TAXA DE COMPLICAÇÕES VASCULARES

O VIP foi aplicado a todos os 402 pacientes incluídos no estudo. Na população global, foram classificados como fenótipo: favorável em 86 pacientes (21,4%); desproporção-isolada em 221 (55,0%); e como combinado em 95 (23,6%). Não foram identificados pacientes com MLD inferior a 5 mm na ausência de discrepância introdutor-artéria (SFAR ou SIAR $< 1,05$), motivo pelo qual o fenótipo teórico correspondente não foi representado na amostra.

A distribuição dos fenótipos foi semelhante entre as coortes de desenvolvimento e validação externa. Na coorte de desenvolvimento, 23,2% dos pacientes foram classificados como fenótipo favorável, 52,5% como desproporção-isolada e 24,2% como combinado. Na coorte de validação externa, as proporções correspondentes foram de 19,6%, 57,4% e 23,0%, respectivamente ($p = 0,520$), demonstrando a reprodutibilidade adequada da classificação anatômica entre populações independentes.

A associação entre os fenótipos anatômicos e a ocorrência de CV foi avaliada inicialmente na coorte de desenvolvimento, na qual o VIP foi testado. Nessa população, observou-se aumento progressivo das taxas de CV entre os diferentes fenótipos, variando de 8,7% no favorável para 5,8% no desproporção-isolada e 20,8% no combinado (p global = 0,015) (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição dos fenótipos de interação vascular e taxas de complicações vasculares VARC-3 na coorte de desenvolvimento.

Fenótipo	n	Complicação Vascular (VARC-3)	IC 95%
Favorável	46	4 (8,7%)	3,4–20,3%
Desproporção-isolada	104	6 (5,8%)	2,7–12,0%
Combinado	48	10 (20,8%)	11,7–34,3%

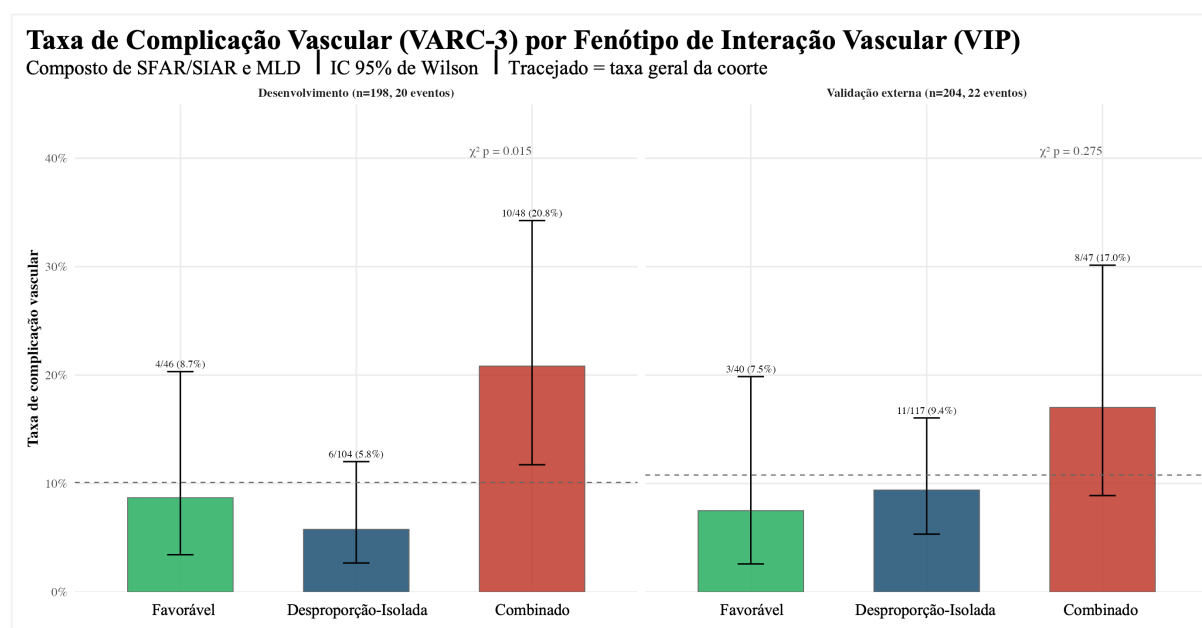
Coorte de desenvolvimento; n = 198 pacientes; 20 complicações vasculares VARC-3. As taxas de eventos são apresentadas como frequências absolutas e percentuais, com respectivos intervalos de confiança de 95% calculados pelo método de Wilson. A associação global entre os fenótipos e a ocorrência de complicações vasculares foi avaliada pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,015$). Os fenótipos foram definidos pela combinação entre discrepância introdutor-artéria (SFAR ou SIAR $\geq 1,05$) e diâmetro luminal mínimo (MLD) no EIF < 5 mm: Fenótipo favorável (ausência de discrepância introdutor-artéria e MLD ≥ 5 mm), fenótipo desproporção-isolada (SFAR ou SIAR $\geq 1,05$ e MLD ≥ 5 mm) e fenótipo combinado (SFAR ou SIAR $\geq 1,05$ e MLD < 5 mm).

IC95%: intervalo de confiança de 95%; MLD: diâmetro luminal mínimo (*minimum luminal diameter*) no EIF; SFAR: relação introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio*); SIAR: relação introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio*); VARC-3: *Valve Academic Research Consortium-3*.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

Na coorte de validação externa, observou-se padrão semelhante, com taxas de CV de 7,5%, 9,4% e 17,0% para os fenótipos favorável, desproporção-isolada e combinado, respectivamente (p global = 0,275) (Gráfico 2). Embora a menor frequência de eventos tenha resultado em intervalos de confiança mais amplos, a hierarquia de risco entre os fenótipos permaneceu preservada, corroborando a consistência externa do modelo anatômico proposto.

Gráfico 2 - Taxas de complicações vasculares VARC-3 segundo os fenótipos do Fenótipo de Interação Vascular (VIP) nas coortes de desenvolvimento e validação externa



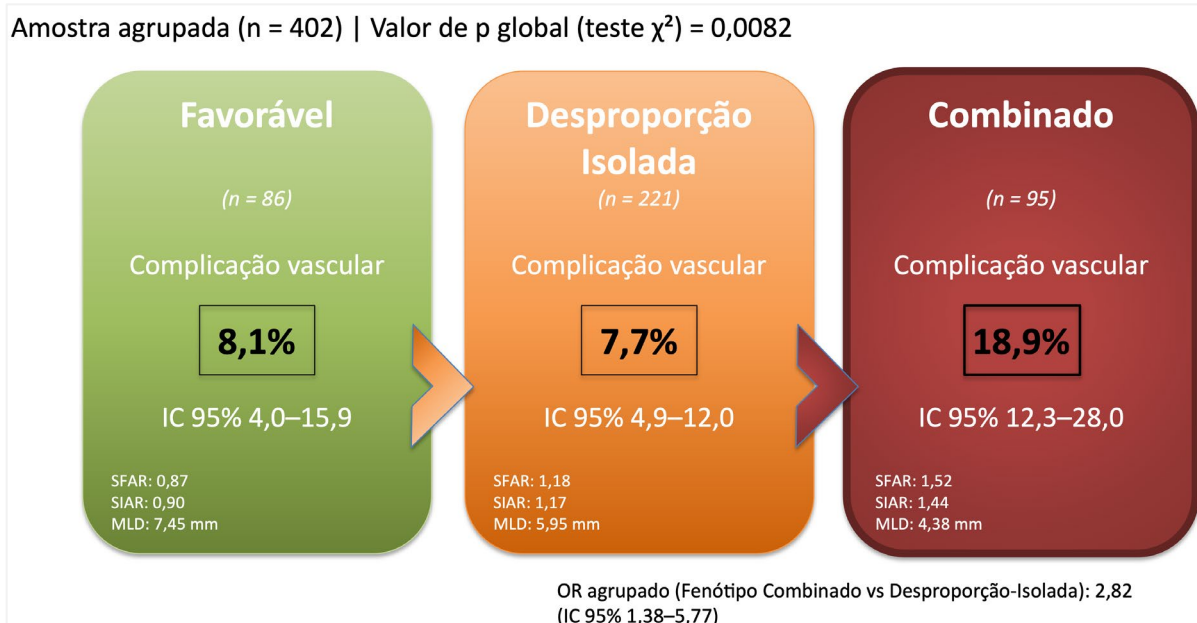
As barras representam as taxas observadas de complicações vasculares VARC-3 em cada categoria do Fenótipo de Interação Vascular (VIP). As barras de erro correspondem aos intervalos de confiança de 95% calculados pelo método de Wilson. A linha horizontal tracejada representa a taxa global de complicações vasculares em cada coorte. Os fenótipos foram definidos pela combinação entre discrepância introdutor-artéria (SFAR ou SIAR $\geq 1,05$) e reserva luminal reduzida (MLD < 5 mm): fenótipo favorável (ausência de discrepância introdutor-artéria e MLD ≥ 5 mm), fenótipo desproporção-isolada (SFAR ou SIAR $\geq 1,05$ e MLD ≥ 5 mm) e fenótipo combinado (SFAR ou SIAR $\geq 1,05$ e MLD < 5 mm).

MLD: diâmetro luminal mínimo (*minimum luminal diameter*) no EIF; SFAR: relação introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio*); SIAR: relação introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio*); VARC-3: *Valve Academic Research Consortium-3*; VIP = *Vascular Interaction Phenotype*.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

Quando ambas as coortes foram analisadas em conjunto, observou-se um gradiente progressivo de risco vascular entre os fenótipos do VIP (Figura 16). As CV ocorreram em 8,1% dos pacientes classificados como fenótipo favorável, em 7,7% daqueles classificados como fenótipo desproporção-isolada e em 18,9% dos pacientes classificados como combinado (p global = 0,0082).

Figura 16 - Distribuição das complicações vasculares VARC-3 e características anatômicas dos fenótipos do Fenótipo de Interação Vascular (VIP) na população agrupada



A figura apresenta as taxas observadas de complicações vasculares VARC-3 nos diferentes fenótipos do Fenótipo de Interação Vascular (VIP), expressas em porcentagens com respectivos intervalos de confiança de 95%. O odds ratio agrupado para a comparação pré-especificada entre o fenótipo combinado e o fenótipo desproporção-isolada foi estimado pelo método de Mantel-Haenszel. A heterogeneidade entre as coortes de desenvolvimento e validação externa foi baixa (Q de Cochran $p = 0,301$; $I^2 = 7\%$). Observou-se aumento progressivo das relações introdutor-artéria (SFAR e SIAR) e redução progressiva do diâmetro luminal mínimo (MLD) ao longo das categorias fenotípicas, acompanhados por aumento gradual das taxas de complicações vasculares, sustentando a coerência anatômica e biológica do modelo proposto.

IC95%: intervalo de confiança de 95%; MLD: diâmetro luminal mínimo (*minimum luminal diameter*) no EIF; OR: odds ratio; SFAR: relação introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio*); SIAR: relação introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio*); VARC-3: *Valve Academic Research Consortium-3*; VIP: *Vascular Interaction Phenotype*.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

4.7 COMPARAÇÃO PRIMÁRIA PRÉ-ESPECIFICADA: FENÓTIPO COMBINADO *VERSUS* FENÓTIPO DESPROPORÇÃO-ISOLADA

A hipótese principal do estudo foi avaliada por meio de uma comparação pré-especificada entre os dois fenótipos caracterizados pela presença de discrepância introdutor-artéria (SFAR ou SIAR $\geq 1,05$): o fenótipo desproporção-isolada, definido pela presença de discrepância introdutor-artéria associada a reserva luminal preservada (MLD ≥ 5 mm), e o fenótipo combinado, definido pela coexistência de discrepância introdutor-artéria e reserva luminal reduzida (MLD < 5 mm).

Na coorte de desenvolvimento, a incidência de CV VARC-3 foi significativamente maior no fenótipo combinado em comparação ao fenótipo desproporção-isolada (20,8% *versus* 5,8%), correspondendo a uma razão de chances (OR) de 4,25 (IC95%: 1,30–15,29; $p = 0,009$).

Na coorte de validação externa, observou-se um padrão semelhante, com taxas de CV de 17,0% no fenótipo combinado e de 9,4% no fenótipo desproporção-isolada. Embora a diferença não tenha atingido significância estatística nessa coorte isoladamente, a magnitude e a direção do efeito permaneceram consistentes com as observadas na coorte de desenvolvimento (OR = 1,97; IC95%: 0,64–5,84; $p = 0,184$).

A análise combinada das duas coortes pelo método de Mantel-Haenszel demonstrou que pacientes classificados como fenótipo combinado apresentaram aproximadamente três vezes maior chance de desenvolver CV em comparação aos pacientes classificados como fenótipo desproporção-isolada (OR agrupado = 2,82; IC95%: 1,38–5,77; $p = 0,006$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação primária pré-especificada entre os fenótipos desproporção-isolada e combinado

Coorte	Desproporção-isolada	Combinado	OR (IC 95%)	p-valor
Desenvolvimento	6/104 (5,8%)	10/48 (20,8%)	4,25 (1,30–15,29)	0,009
Validação externa	11/117 (9,4%)	8/47 (17,0%)	1,97 (0,64–5,84)	0,184
Mantel-Haenszel agrupado	17/221 (7,7%)	18/95 (18,9%)	2,82 (1,38–5,77)	0,006

Comparação primária pré-especificada entre pacientes com discrepância introdutor-artéria e reserva luminal preservada (fenótipo desproporção-isolada) *versus* pacientes com discrepância introdutor-artéria associada a reserva luminal reduzida (fenótipo combinado). Estimativa agrupada obtida pelo método de Mantel-Haenszel. Heterogeneidade entre coortes avaliada pelas estatísticas Q de Cochran e I^2 . IC95%: intervalo de confiança de 95%; MLD: diâmetro luminal mínimo (*minimum luminal diameter*) no EIF; OR: odds ratio; SFAR: relação introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio*); SIAR: relação introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio*).

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

Não foi observada heterogeneidade significativa entre as coortes (Q de Cochran = 1,07; $p = 0,301$; $I^2 = 7\%$), indicando consistência da associação entre o fenótipo combinado e o aumento do risco vascular em populações independentes.

4.8 MODELO MULTIVARIÁVEL E DESEMPENHO PREDITIVO DO FENÓTIPO DE INTERAÇÃO VASCULAR

A análise univariada, por regressão logística penalizada de Firth, dos preditores anatômicos, clínicos e procedimentais pré-especificados é apresentada na Tabela 7. Entre as variáveis anatômicas, os preditores mais fortemente associados à ocorrência de CV VARC-3 foram o MLD inferior a 5 mm (OR = 3,65; IC95%: 1,43–9,33; $p = 0,007$) e o MLD analisado como variável contínua (OR = 0,66 por mm; IC95%: 0,45–0,93; $p = 0,018$). As relações introdutor-artéria contínuas também apresentaram associação limítrofe com o desfecho, tanto para o SIAR (OR = 2,51; IC95%: 1,00–6,43; $p = 0,050$) quanto para o SFAR (OR = 2,52; IC95%: 0,97–6,93; $p = 0,058$).

Por outro lado, a utilização isolada do limiar binário de discrepância introdutor-artéria (SFAR ou SIAR $\geq 1,05$) não apresentou associação significativa com CV (OR = 1,14; IC95%: 0,41–3,86; $p = 0,811$), refletindo a elevada prevalência desse critério na população submetida a TAVI-TF (78,6%) e sua limitada capacidade discriminativa quando utilizado isoladamente.

Tabela 7 - Regressão logística penalizada de Firth univariada para predição de complicações vasculares VARC-3 na coorte de desenvolvimento

Preditor	OR (IC 95%)	p-valor	N eventos
Variáveis anatômicas			
MLD < 5 mm	3,65 (1,43–9,33)	0,007	20
MLD, mm (contínua)	0,66 (0,45–0,93)	0,018	20
SIAR (contínua)	2,51 (1,00–6,43)	0,050	20
SFAR (contínua)	2,52 (0,97–6,93)	0,058	20
SFAR ou SIAR $\geq 1,05$	1,14 (0,41–3,86)	0,811	20
Calcificação circunferencial (arco de cálcio $\geq 180^\circ$)	1,21 (0,42–3,12)	0,711	20
Índice de IFT	0,99 (0,96–1,02)	0,540	20
Variáveis relacionadas ao paciente			
Doença arterial periférica	2,83 (0,96–7,62)	0,058	20
Área de superfície corporal, m ²	0,10 (0,01–1,05)	0,055	20
Sexo feminino	1,44 (0,58–3,73)	0,435	20
DAC prévia	1,25 (0,50–3,13)	0,627	20
Variáveis do procedimento			
Diâmetro externo máximo do introdutor, mm	0,94 (0,56–1,56)	0,807	20
Bioprótese de nova geração	0,75 (0,30–1,91)	0,538	20

Coorte de desenvolvimento (n = 198); 20 complicações vasculares VARC-3. Regressão logística penalizada de Firth. Valores em negrito indicam significância estatística ($p < 0,05$). Todos os preditores foram pré-especificados com base em evidências previamente publicadas.

ASC: área de superfície corporal; DAC: doença arterial coronariana; IC95%: intervalo de confiança de 95%; IFT: tortuosidade iliofemoral (iliofemoral tortuosity); MLD: diâmetro luminal mínimo (*minimum luminal diameter*) do EIF; OR: odds ratio; SFAR: relação introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio*); SIAR: relação introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio*); VARC-3: *Valve Academic Research Consortium-3*.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

Considerando o número limitado de eventos observados, o modelo multivariável principal foi previamente especificado para incluir o fenótipo combinado do VIP, o sexo feminino e a ASC. Após ajuste multivariável, o fenótipo combinado permaneceu associado de forma independente à ocorrência de CV, apresentando OR ajustada de 3,14 (IC95%: 1,21–8,16; $p = 0,019$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Modelo multivariável final para predição de complicações vasculares VARC-3 após TAVI-TF na coorte de desenvolvimento

Preditor	OR ajustado (IC 95%)	p-valor
Fenótipo combinado (vs favorável + desproporção-isolada)	3,14 (1,21–8,16)	0,019
Sexo feminino	0,69 (0,21–2,30)	0,541
Área de superfície corporal, m ²	0,10 (0,00–2,06)	0,136

Coorte de desenvolvimento (n = 198), com 20 complicações vasculares VARC-3. Modelo estimado por regressão logística penalizada de Firth, composto pelo fenótipo combinado do VIP, sexo feminino e área de superfície corporal (ASC). Odds ratios (OR) ajustados apresentadas com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Desempenho discriminatório: AUC-ROC de 0,735 (IC95% bootstrap: 0,609–0,844) na coorte de desenvolvimento e 0,662 (IC95% bootstrap: 0,548–0,773) na coorte de validação externa, sem reestimação dos coeficientes. Calibração: teste de Hosmer-Lemeshow $p = 0,403$ na coorte de desenvolvimento e $p = 0,101$ na coorte de validação externa. IC95%: intervalo de confiança de 95%; OR: odds ratio.

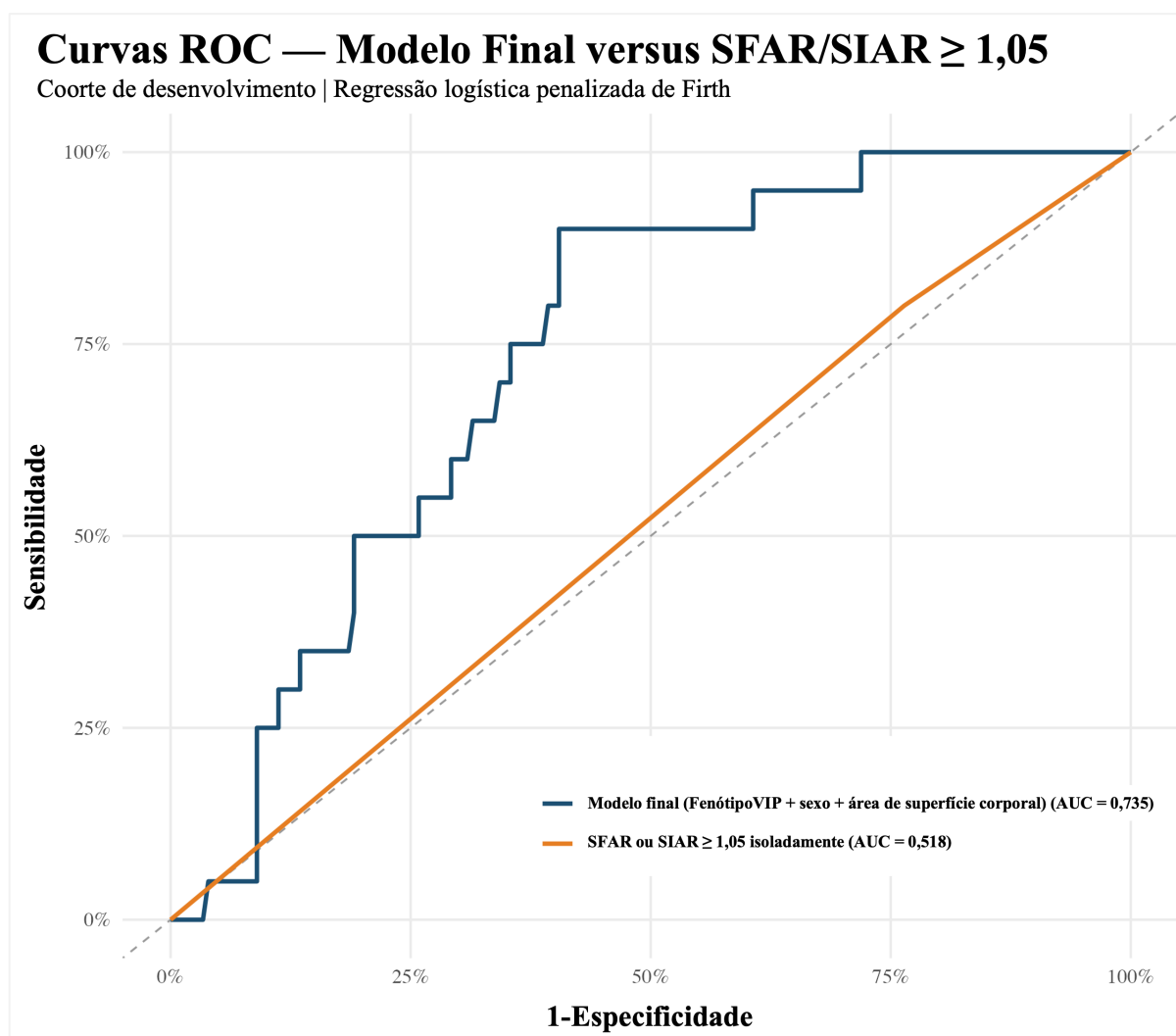
Fonte: elaborado pelo autor (2026).

Nem sexo feminino (OR ajustada = 0,69; IC95%: 0,21–2,30; $p = 0,541$) nem ASC (OR ajustada = 0,10; IC95%: 0,00–2,06; $p = 0,136$) permaneceram significativamente associados ao desfecho após ajuste.

O modelo pré-especificado apresentou capacidade discriminativa moderada na coorte de desenvolvimento, com área sob a curva ROC (AUC) de 0,735 (IC95%: 0,609–0,844). Após a correção para otimismo pelo método bootstrap (0,632+), a AUC corrigida foi de 0,678, o que corresponde a um otimismo estimado de 0,058. Quando aplicado sem reestimação dos coeficientes à coorte de validação externa, o modelo apresentou AUC de 0,662 (IC95%: 0,548–0,773), o que representa uma redução absoluta de 0,073 ponto em relação à coorte de desenvolvimento.

Em comparação com a utilização isolada do critério binário de discrepância introdutor-arteria (SFAR ou SIAR $\geq 1,05$), o modelo baseado no VIP apresentou desempenho discriminativo superior, com AUC de 0,735 *versus* 0,518, respectivamente ($p < 0,001$ pelo teste de DeLong) (Gráfico 3). Quando comparado ao SFAR analisado como variável contínua, o modelo VIP também apresentou AUC numericamente superior (0,735 *versus* 0,649), embora sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,12$ pelo teste de DeLong).

Gráfico 3 - Desempenho discriminativo do modelo baseado no Fenótipo de Interação Vascular em comparação com o critério isolado de discrepância introdutor-artéria para predição de complicações vasculares após TAVI-TF



Curvas ROC (*receiver operating characteristic*) obtidas na coorte de desenvolvimento ($n = 198$; 20 complicações vasculares VARC-3). O modelo multivariável pré-especificado foi composto pelo fenótipo combinado do VIP, sexo feminino e área de superfície corporal (ASC). O modelo baseado no VIP apresentou capacidade discriminativa significativamente superior à utilização isolada do critério de discrepância introdutor-artéria (SFAR ou SIAR $\geq 1,05$), com AUC de 0,735 *versus* 0,518, respectivamente ($p < 0,001$ pelo teste de DeLong). Esses resultados demonstram que a incorporação da reserva luminal ao conceito de carga relativa do introdutor melhora substancialmente a estratificação de risco vascular em comparação com a avaliação isolada da relação introdutor-artéria.

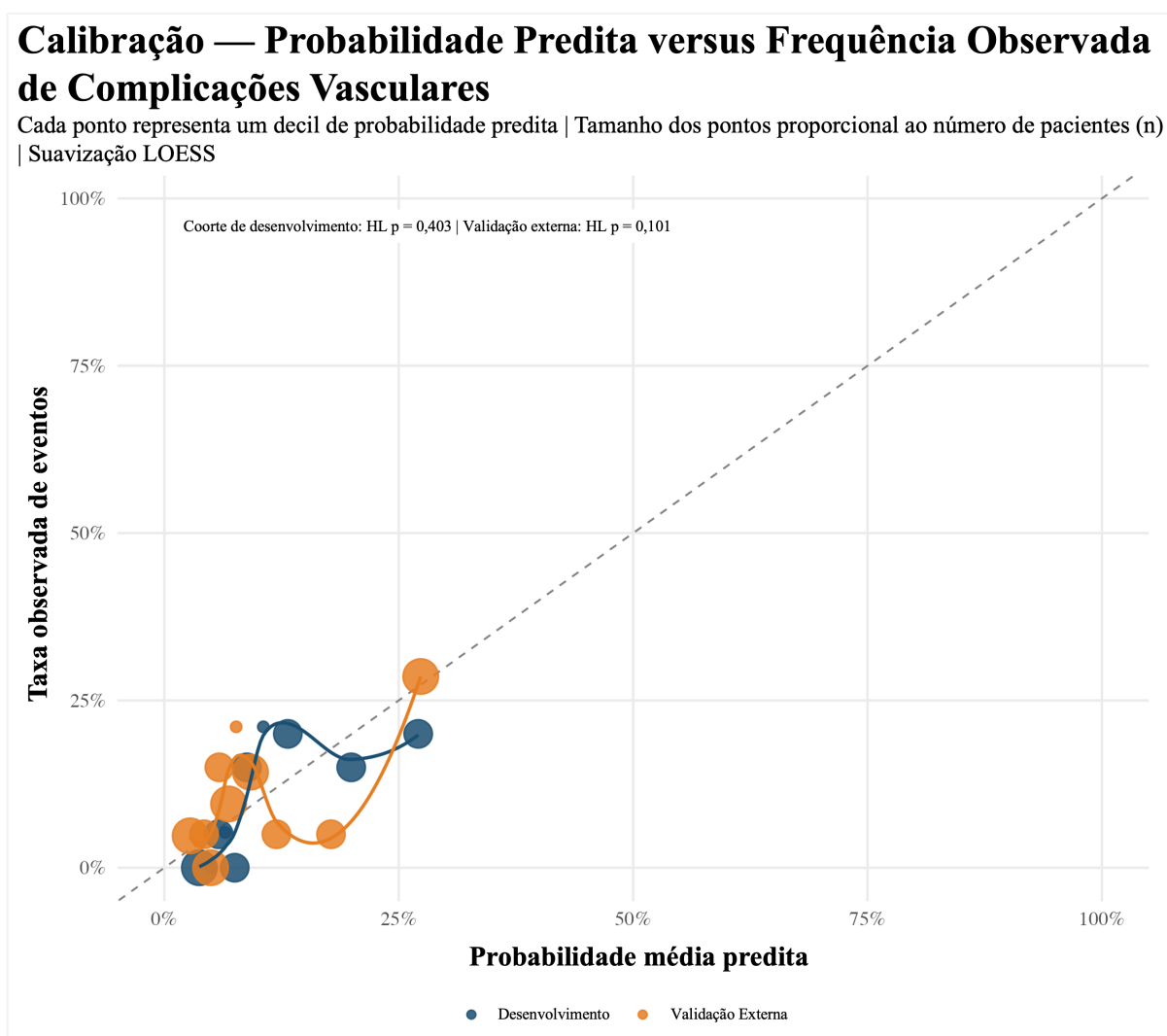
AUC: área sob a curva; ROC: *receiver operating characteristic*; SFAR: relação introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio*); SIAR: relação introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio*); TAVI-TF: implante transcater de válvula aórtica por acesso transfemoral; VIP: Vascular Interaction Phenotype.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

A avaliação da calibração demonstrou concordância adequada entre os riscos observados e os preditos na coorte de desenvolvimento, com *slope* de calibração de 1,04, intercepto de $-0,08$ e escore de Brier de 0,088. Na coorte de validação externa, observou-se redução da calibração, com *slope* de 0,57 (IC95%: 0,001–1,15), intercepto de 0,11 e escore de Brier de 0,095, indicando menor concordância entre probabilidades previstas e observadas.

quando o modelo foi aplicado a uma população independente. Os testes de Hosmer-Lemeshow permaneceram não significativos em ambas as coortes ($p = 0,403$ e $p = 0,101$, respectivamente) (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Calibração do modelo pré-especificado, baseado no fenótipo de interação vascular, nas coortes de desenvolvimento e de validação externa



Gráficos de calibração comparando as probabilidades observadas e previstas de complicações vasculares VARC-3 em decis de risco previstos pelo modelo pré-especificado baseado no Fenótipo de Interação Vascular (VIP). O tamanho dos marcadores é proporcional ao número de pacientes em cada decil de risco. As linhas contínuas representam curvas de suavização LOESS (*locally estimated scatterplot smoothing*) e a linha tracejada diagonal representa calibração perfeita. Observou-se adequada concordância entre os riscos previstos e observados tanto na coorte de desenvolvimento quanto na coorte de validação externa. Os testes de Hosmer-Lemeshow foram não significativos em ambas as populações (coorte de desenvolvimento: $p = 0,403$; coorte de validação externa: $p = 0,101$), indicando preservação da calibração após aplicação do modelo em uma população independente.

LOESS: *locally estimated scatterplot smoothing*; VARC-3: *Valve Academic Research Consortium-3*; VIP: *Vascular Interaction Phenotype*.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

As taxas observadas de CV permaneceram consistentes entre as coortes de desenvolvimento e validação para os diferentes fenótipos anatômicos, particularmente para o fenótipo combinado, que apresentou incidência de eventos de 20,8% e 17,0%, respectivamente.

Na análise da curva de decisão realizada na coorte de validação externa, o modelo baseado no VIP apresentou benefício líquido positivo, superior às estratégias de tratar todos ou tratar nenhum, para limiares intermediários de decisão clínica, entre 12% e 28% de risco previsto. A incorporação do fenótipo combinado ao modelo clínico composto por sexo feminino e ASC resultou em melhora discreta da discriminação integrada, com IDI de 0,029 (IC95%: 0,0002–0,120) na coorte de desenvolvimento e de 0,012 (IC95%: 0,0001–0,068) na coorte de validação externa.

As análises de sensibilidade utilizando diferentes especificações anatômicas demonstraram resultados consistentes. Embora alguns modelos alternativos tenham apresentado valores ligeiramente menores de Critério de Informação de Akaike (*Akaike Information Criterion* - *AIC*), o modelo pré-especificado baseado no VIP apresentou a maior capacidade discriminativa (AUC=0,735), mantendo-se como a abordagem mais parcimoniosa entre as estratégias avaliadas (Tabela 9).

Tabela 9 - Análises de sensibilidade: especificações alternativas dos modelos multivariáveis para predição de complicações vasculares VARC-3 na coorte de desenvolvimento

Especificação do Modelo	gl	Eventos (DES)	AIC	AUC (DES)	Δ AUC vs modelo principal
Principal: VIP Combinado vs Outros VIP + sexo + ASC	3	20	132,7	0,735	Referência
3 categorias VIP + sexo + ASC	4	20	133,6	0,726	-0,009
Anatomia com ponto de corte (MLD < 5mm + SFAR/SIAR $\geq$ 1.05) + sex	3	20	130,9	0,668	-0,067
Anatomia contínua (SFAR + MLD) + sex	3	20	129,4	0,655	-0,080
VIP Combinado vs Outros VIP + sexo + ASC + tortuosidade	4	20	126,1	0,733	-0,002
VIP Combinado vs Outros VIP + sexo + calcificação circunferencial	3	20	130,7	0,656	-0,079

Coorte de desenvolvimento (n = 198), com 20 complicações vasculares definidas pelos critérios VARC-3. Todos os modelos foram estimados por regressão logística penalizada de Firth. O modelo principal foi pré-especificado e composto pelo fenótipo combinado do VIP (comparado aos demais fenótipos), sexo e área de superfície corporal (ASC).

AIC: critério de informação de Akaike (valores menores indicam melhor equilíbrio entre ajuste e complexidade do modelo). AUC: área sob a curva ROC na coorte de desenvolvimento. Δ AUC: diferença da AUC em relação ao modelo principal. gl: graus de liberdade; MLD: diâmetro luminal mínimo (*minimum luminal diameter*) no EIF; SFAR: relação introdutor-artéria femoral (*sheath-to-femoral artery ratio*); SIAR: relação introdutor-artéria ilíaca (*sheath-to-iliac artery ratio*); ASC: área de superfície corporal; VIP: *Vascular Interaction Phenotype*.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

4.9 ANÁLISE RADIÔMICA DAS PLACAS CALCIFICADAS ILIOFEMORAIS

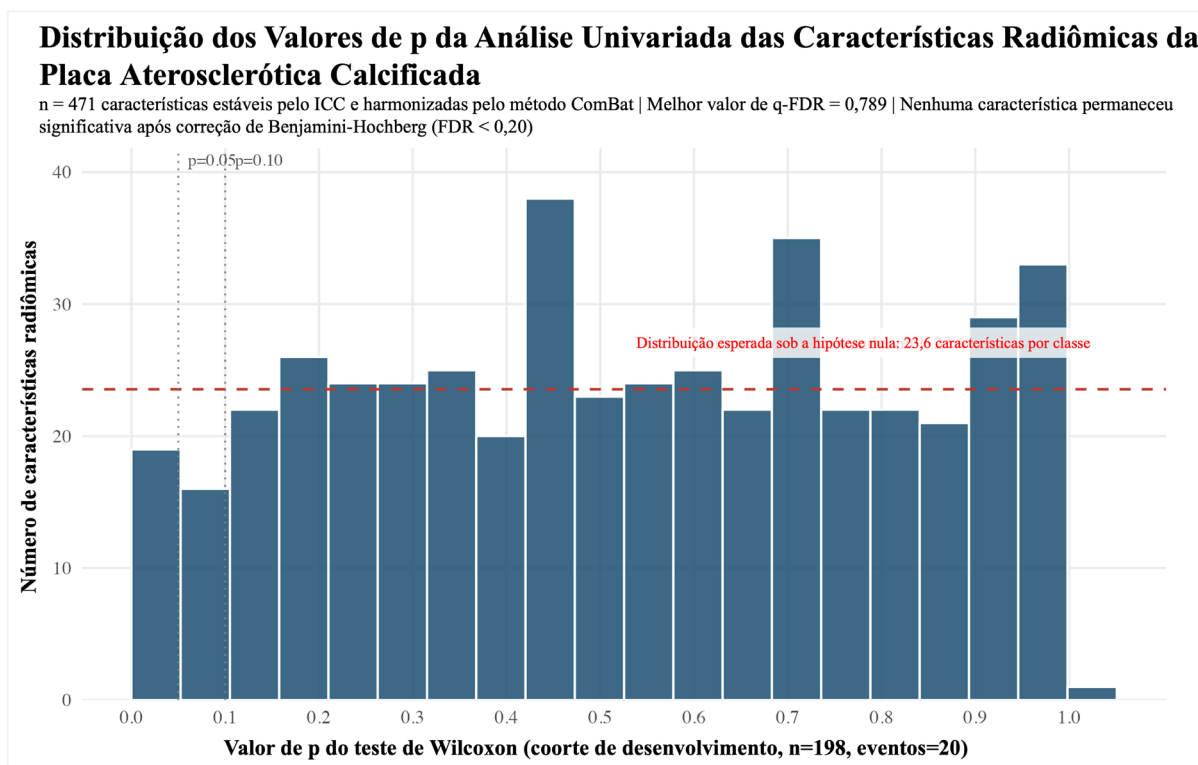
A análise radiômica foi iniciada com a extração de 1.311 características quantitativas derivadas das placas ateroscleróticas calcificadas identificadas ao longo do EIF. Após avaliação da reprodutibilidade intra- e interobservador, foram selecionadas para análise subsequente apenas as características que apresentaram excelente estabilidade ($ICC \geq 0,90$).

Após a aplicação dos critérios de estabilidade, a harmonização entre diferentes plataformas tomográficas pelo método ComBat e a redução de redundância entre variáveis altamente correlacionadas, o conjunto final de análise foi composto por 471 características radiômicas estáveis e harmonizadas, consideradas elegíveis para investigação prognóstica.

A associação entre as características radiômicas e o desfecho primário foi inicialmente avaliada na coorte de desenvolvimento por meio de análises univariadas, com o teste de Wilcoxon. Embora algumas características tenham apresentado associações nominais com a ocorrência de CV, nenhuma permaneceu estatisticamente significativa após correção para múltiplas comparações pelo método de Benjamini-Hochberg.

A distribuição dos valores de p observados é apresentada no Gráfico 5. O padrão observado foi compatível com uma distribuição uniforme, sem excesso de valores de p baixos além do esperado ao acaso. O menor valor ajustado para a taxa de falsa descoberta (q-valor) foi de 0,789, não sendo identificada qualquer característica radiômica que atendesse aos critérios pré-especificados de significância estatística.

Gráfico 5 - Distribuição das associações univariadas entre características radiômicas e complicações vasculares VARC-3 na coorte de desenvolvimento



Histograma da distribuição dos valores de p obtidos pelos testes de Wilcoxon para 471 características radiômicas estáveis ($\text{ICC} \geq 0,90$) e harmonizadas pelo método ComBat, extraídas das placas calcificadas iliofemorais na coorte de desenvolvimento ($n = 198$; 20 complicações vasculares VARC-3). A linha tracejada vermelha representa a frequência esperada sob a hipótese nula de distribuição uniforme. As linhas verticais indicam os limiares nominais de significância estatística ($p = 0,05$ e $p = 0,10$). Embora algumas características tenham apresentado associações nominais, nenhuma permaneceu significativa após correção para múltiplas comparações pelo método de Benjamini-Hochberg (menor q-valor = 0,789).

ICC: coeficiente de correlação intraclass; VARC-3: *Valve Academic Research Consortium-3*.

Fonte: Elaborado pelo autor (2026)

Esses resultados indicam ausência de sinal radiômico reprodutível associado à ocorrência de CV após TAVI-TF. Apesar do uso de estratégias metodológicas destinadas a maximizar a robustez dos achados, incluindo seleção baseada na reprodutibilidade, harmonização entre scanners e controle rigoroso em múltiplas comparações, nenhuma característica radiômica demonstrou associação estatisticamente significativa após correção para múltiplos testes.

Os resultados detalhados das análises radiômicas encontram-se apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - Resumo da análise de correção para múltiplas comparações das características radiômicas da placa aterosclerótica calcificada na coorte de desenvolvimento

Limiar de significância	Características observadas	Esperado sob a hipótese nula	Melhor q-valor (BH-FDR)
p < 0,001	0	0,5	—
p < 0,010	2	4,7	—
p < 0,050	20	23,6	—
p < 0,100	46	47,1	—
FDR-q < 0,05	0	—	0,789
FDR-q < 0,10	0	—	0,789
FDR-q < 0,20	0	—	0,789
FDR-q < 0,25	0	—	0,789

Foram avaliadas 471 características radiômicas estáveis ($ICC(3,1) \geq 0,90$) após harmonização pelo método ComBat. As associações entre as características radiômicas e a ocorrência de complicações vasculares VARC-3 foram avaliadas por meio do teste de Wilcoxon na coorte de desenvolvimento ($n = 198$; 20 eventos). A coluna “Esperado sob a hipótese nula” representa o número de resultados significativos esperados apenas pelo acaso para cada limiar de significância. Nenhuma característica permaneceu significativa após correção para múltiplas comparações pelo método de Benjamini-Hochberg (BH-FDR), sendo o menor valor de q observado igual a 0,789.

ICC: coeficiente de correlação intraclasse; ComBat: método de harmonização interscanner; BH-FDR: taxa de falsas descobertas de Benjamini-Hochberg; q-valor: valor de p ajustado para múltiplas comparações; VARC-3: *Valve Academic Research Consortium-3*.

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

5 DISCUSSÃO

5.1 PRINCIPAIS ACHADOS

Neste estudo multicêntrico com validação externa independente, o risco de complicações vasculares após TAVI-TF pareceu ser determinado não apenas pela presença de desproporção entre o sistema de entrega e a artéria de acesso, mas pela interação entre essa desproporção e a reserva luminal arterial disponível. Três principais achados emergiram desta investigação.

Primeiro, o VIP proposto foi capaz de estratificar os pacientes em categorias de risco clinicamente distintas de forma consistente nas coortes de desenvolvimento e validação externa. Pacientes que apresentavam simultaneamente desproporção introdutor-artéria e redução da reserva luminal arterial (fenótipo combinado) apresentaram incidência substancialmente maior de complicações vasculares definidas pelos critérios VARC-3 quando comparados àqueles com desproporção introdutor-artéria isolada (fenótipo desproporção-isolada), apesar de compartilharem o mesmo limiar anatômico de *mismatch*.

Segundo, o valor prognóstico do VIP permaneceu independente após ajuste para sexo e área de superfície corporal, demonstrando reprodutibilidade em diferentes centros, populações e plataformas de tomografia computadorizada. Além disso, o VIP apresentou melhor desempenho preditivo do que métricas anatômicas convencionais avaliadas isoladamente, proporcionando melhora na discriminação, calibração e utilidade clínica dos modelos de risco para complicações vasculares após TAVI-TF.

Terceiro, apesar da utilização de um rigoroso pipeline de radiômica, incluindo avaliação de estabilidade, harmonização multicêntrica dos dados e validação externa independente, as características radiômicas das placas ateroscleróticas calcificadas iliofemorais não forneceram valor prognóstico incremental reproduzível além da avaliação anatômica convencional através de TCMD.

Em conjunto, esses resultados sugerem que a ocorrência de CV após TAVI-TF é predominantemente determinada pela interação entre características anatômicas macroscópicas do acesso vascular e do sistema de entrega, enquanto características de textura e heterogeneidade das placas ateroscleróticas parecem exercer influência limitada sobre esse desfecho.

5.2 EVOLUÇÃO CONCEITUAL DA AVALIAÇÃO DO ACESSO VASCULAR EM TAVI

A avaliação pré-procedimento do acesso transfemoral evoluiu substancialmente desde os primeiros implantes transcater de válvula aórtica. Nas fases iniciais da técnica, quando os sistemas de entrega apresentavam perfis elevados e as complicações vasculares eram frequentes, a seleção do acesso baseava-se predominantemente em medidas anatômicas simples, especialmente no MLD do EIF^{106,107}. Nessa época, o principal objetivo era determinar se o vaso possuía calibre suficiente para acomodar dispositivos frequentemente superiores a 22–24 Fr.

Com a incorporação rotineira da TCMD ao planejamento do procedimento, ocorreu uma importante mudança conceitual. O risco vascular passou a ser interpretado não apenas como uma propriedade do vaso, mas como resultado da relação entre a anatomia arterial e o sistema de entrega utilizado. Nesse contexto, Hayashida et al.³⁰ introduziram o conceito de *sheath-to-femoral artery ratio*, demonstrando associação independente entre *mismatch* introdutor-artéria e complicações vasculares maiores. Estudos subsequentes confirmaram a relevância clínica desse conceito e expandiram sua aplicação para outros segmentos do EIF^{29,35,53,63,72}.

Posteriormente, tornou-se evidente que o calibre arterial e os índices de *mismatch* representavam apenas parte da complexidade anatômica envolvida nas complicações relacionadas ao acesso. Diversos estudos demonstraram que características como calcificação vascular extensa, tortuosidade acentuada e doença aterosclerótica difusa também influenciam significativamente o risco vascular^{31,66,74,76–78}. Essas observações levaram ao desenvolvimento de conceitos como anatomia iliofemoral hostil e de escores compostos destinados a integrar múltiplos componentes anatômicos em uma única ferramenta de estratificação de risco⁴⁸.

Entretanto, apesar dos avanços obtidos, a evolução tecnológica dos dispositivos promoveu uma redução progressiva dos perfis dos sistemas de entrega e uma expressiva diminuição das taxas de complicações vasculares ao longo da última década^{7,108}. Como consequência, observou-se uma redução da capacidade discriminatória de alguns limiares anatômicos historicamente utilizados. Em populações contemporâneas, a simples presença de *mismatch* introdutor-artéria tornou-se frequente, enquanto muitos pacientes classificados como de alto risco segundo critérios tradicionais passaram a apresentar evolução clínica favorável.

Nesse cenário, os resultados do presente estudo sugerem uma nova interpretação da vulnerabilidade vascular após TAVI-TF. Em vez de considerar o *mismatch* introdutor-artéria como um determinante isolado de risco, os achados indicam que seu significado clínico depende da interação com a reserva luminal arterial disponível. Sob essa perspectiva, o VIP não

representa apenas uma nova ferramenta de estratificação, mas uma evolução conceitual dos modelos anatômicos previamente propostos, ao integrar simultaneamente a carga mecânica imposta pelo sistema de entrega e a capacidade anatômica do vaso para acomodá-la.

5.3 ALÉM DA DESPROPORÇÃO INTRODUTOR-ARTÉRIA: PAPEL DA RESERVA LUMINAL

O principal achado mecanístico desta investigação foi a demonstração de que a presença de desproporção introdutor-artéria, isoladamente, não foi suficiente para identificar os pacientes de maior risco de complicação vascular. Embora os fenótipos desproporção-isolada e combinado compartilhassem o mesmo critério anatômico de *mismatch*, apenas os pacientes com redução concomitante da reserva luminal apresentaram aumento substancial da incidência de complicações vasculares. Esses resultados sugerem que o impacto clínico da desproporção introdutor-artéria depende criticamente do contexto anatômico em que ela ocorre.

Sob essa perspectiva, o MLD do EIF deixa de representar apenas uma medida geométrica estática e passa a funcionar como um marcador indireto da reserva biomecânica vascular. Em outras palavras, o MLD pode refletir não apenas o espaço disponível para a passagem do sistema de entrega, mas também a capacidade do vaso de acomodar deformações transitórias induzidas pelo procedimento sem desenvolvimento de lesão estrutural clinicamente relevante. Essa interpretação é consistente com observações prévias de que reduções do calibre arterial estão associadas ao aumento do risco de complicações vasculares após TAVI-TF^{51-53,66}.

Do ponto de vista biomecânico, a progressão de sistemas de entrega de grande calibre pelo EIF promove deformação transitória da parede arterial, redistribuição de tensões circunferenciais e alterações locais da geometria vascular. A resposta a essas forças depende de múltiplos fatores anatômicos e estruturais, incluindo calibre arterial, extensão e distribuição da calcificação, tortuosidade vascular, excentricidade luminal e complacência da parede arterial^{31,54,97,109,110}. Consequentemente, vasos com dimensões lumbais semelhantes podem apresentar comportamentos mecânicos substancialmente distintos quando submetidos ao mesmo grau de estresse procedimental.

Nesse contexto, vasos com reserva luminal preservada provavelmente apresentam maior capacidade de acomodar deformações transitórias sem ocorrência de dano vascular clinicamente significativo. Em contraste, quando essa reserva se encontra reduzida, pequenas diferenças entre o perfil do sistema de entrega e o diâmetro arterial disponível podem resultar em concentrações locais de tensão suficientes para desencadear dissecções, perfurações,

rupturas ou oclusões arteriais. Essa interpretação ajuda a compreender por que pacientes com níveis semelhantes de *mismatch* podem apresentar riscos vasculares substancialmente diferentes.

Os presentes resultados sugerem, portanto, que a reserva luminal atua como um modificador do efeito da desproporção introdutor-artéria. Em vez de representar um marcador independente e absoluto de risco, o *mismatch* parece adquirir significado clínico principalmente quando ocorre em um contexto anatômico de reduzida capacidade de acomodação vascular. Essa hipótese fornece uma possível explicação fisiopatológica para a heterogeneidade observada no desempenho dos índices tradicionais de desproporção introdutor-artéria ao longo da literatura, particularmente na era contemporânea dos dispositivos de baixo perfil, na qual muitos pacientes classificados como portadores de *mismatch* evoluem sem complicações vasculares clinicamente relevantes^{54,55,109,110}.

A plausibilidade biológica dessa interpretação é reforçada pela consistência dos achados observados nas coortes de desenvolvimento e validação externa. Apesar das diferenças inerentes entre centros, populações, protocolos de aquisição de imagem, plataformas tomográficas e gerações de dispositivos, a direção e a magnitude da associação permaneceram estáveis. Adicionalmente, os resultados foram observados ao longo de um período que abrangeu mais de uma década de evolução tecnológica da TAVI, desde sistemas de entrega de primeira geração até plataformas contemporâneas de baixo perfil. Em conjunto, essas observações sugerem que o sinal prognóstico capturado pelo VIP reflete um mecanismo fisiopatológico fundamental da interação entre o sistema de entrega e a anatomia vascular, e não uma característica específica de determinada plataforma tecnológica.

Dessa forma, a principal contribuição fisiopatológica do presente estudo não foi demonstrar que a desproporção introdutor-artéria está associada ao risco vascular — observação estabelecida desde os trabalhos pioneiros de Hayashida et al.³⁰ e posteriormente confirmada por diversos autores^{50,55,64,65,69,75} —, mas evidenciar que o significado clínico dessa desproporção depende criticamente da reserva luminal disponível. A integração entre carga mecânica imposta pelo sistema de entrega e reserva luminal arterial parece representar uma abordagem fisiopatologicamente mais coerente para estratificação de risco vascular após TAVI-TF do que a utilização isolada dos limiares anatômicos tradicionalmente empregados.

5.4 VALIDAÇÃO EXTERNA, CALIBRAÇÃO E UTILIDADE CLÍNICA

Nas últimas décadas, observou-se uma expansão exponencial do número de modelos prognósticos desenvolvidos para diferentes áreas da medicina cardiovascular. Entretanto, diversos autores têm destacado que a maioria desses modelos permanece limitada à população utilizada para sua derivação, apresentando perda substancial de desempenho quando aplicada em cenários clínicos independentes^{111–113}. Como consequência, a validação externa passou a ser considerada um dos componentes fundamentais para avaliação da robustez, transportabilidade e aplicabilidade clínica de novos modelos preditivos.

No contexto do TAVI, estudos relacionados à estratificação de risco de CV concentraram-se predominantemente na identificação de associações anatômicas ou procedimentais dentro de coortes únicas. Embora essas investigações tenham contribuído significativamente para o entendimento dos fatores associados às CV, poucos modelos foram submetidos a validação externa formal em populações independentes^{29,30,50}. Essa limitação é particularmente relevante porque diferenças relacionadas à seleção dos pacientes, perfil clínico das populações, protocolos de imagem, experiência dos operadores e tecnologias empregadas podem influenciar substancialmente o desempenho dos modelos quando transportados para outros cenários clínicos^{111,112}.

Nesse contexto, um dos principais diferenciais metodológicos da presente investigação foi a utilização de uma estratégia formal de desenvolvimento e validação externa. O VIP foi inicialmente derivado em uma coorte independente e posteriormente testado em uma população geográfica e temporalmente distinta, sem reestimativa dos coeficientes ou recalibração do modelo. Diferentemente da maioria dos modelos previamente propostos para predição de CV após TAVI, que permanecem restritos à população de derivação, o VIP foi submetido a uma avaliação formal de transportabilidade em condições próximas às encontradas na prática clínica real.

Os resultados demonstraram preservação da associação entre o fenótipo combinado e a ocorrência de CV na coorte de validação externa. Embora algum grau de atenuação seja esperado durante o processo de validação, a direção e a magnitude do efeito permaneceram consistentes, com baixa heterogeneidade entre as coortes. A redução absoluta da AUC foi de apenas 0,073 unidades (0,735 para 0,662), magnitude compatível com o esperado em processos formais de validação externa e sugestiva de limitada perda de desempenho durante a transportabilidade do modelo. Adicionalmente, as taxas observadas de CV permaneceram notavelmente consistentes entre as coortes para os diferentes fenótipos anatômicos,

particularmente para o fenótipo combinado (20,8% na coorte de desenvolvimento *versus* 17,0% na validação externa). Em conjunto, esses achados sugerem que o VIP captura um sinal prognóstico relativamente estável, reduzindo a probabilidade de que os resultados observados sejam consequência de sobreajuste (*overfitting*) ou de características específicas da população utilizada para derivação.

Outro aspecto relevante refere-se à interpretação das métricas de desempenho utilizadas para avaliar modelos prognósticos. Tradicionalmente, a área sob a curva ROC (AUC) tem sido utilizada como principal medida de desempenho. Entretanto, diversos autores demonstraram que a discriminação, isoladamente, fornece apenas uma visão parcial da qualidade de um modelo prognóstico^{111,113}. Em desfechos relativamente infrequentes, como as CV observadas após TAVI-TF, pequenas melhorias na discriminação podem ser difíceis de detectar estatisticamente, mesmo quando o modelo produz ganhos clinicamente relevantes. Além disso, modelos com valores semelhantes de AUC podem apresentar comportamentos bastante distintos quando utilizados para estimar risco individual. Por esse motivo, recomenda-se que a discriminação seja interpretada em conjunto com métricas de calibração, reclassificação e utilidade clínica^{112,113}.

Sob essa perspectiva, um dos achados metodológicos mais relevantes do presente estudo foi o desempenho do VIP quando comparado ao critério binário tradicional de discrepância introdutor-artéria. Enquanto o modelo baseado no VIP apresentou AUC de 0,735, a utilização isolada do limiar SFAR ou SIAR $\geq 1,05$ resultou em AUC de apenas 0,518, valor próximo ao esperado pelo acaso. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$ pelo teste de DeLong) e sugere que a principal contribuição do VIP não decorre da simples utilização de um novo ponto de corte anatômico, mas da capacidade de reclassificar pacientes inicialmente considerados de risco semelhante segundo os critérios tradicionais, utilizando a reserva luminal como elemento modificador do risco. Esse resultado é particularmente relevante diante da elevada prevalência do critério SFAR ou SIAR $\geq 1,05$ na população submetida ao TAVI TF, observada em aproximadamente 80% dos pacientes do estudo.

A calibração descreve o grau de concordância entre os riscos previstos pelo modelo e os riscos efetivamente observados na população¹¹¹. Em termos clínicos, um modelo bem calibrado é capaz de fornecer estimativas individuais de risco mais confiáveis, característica particularmente relevante quando decisões terapêuticas ou estratégias de planejamento procedimental dependem da probabilidade prevista de ocorrência de eventos adversos.

No presente estudo, observou-se adequada calibração na coorte de desenvolvimento, com *slope* de 1,04, intercepto de -0,08 e escore de Brier de 0,088. Durante a validação externa

houve atenuação parcial da calibração, evidenciada pela redução do *slope* para 0,57, enquanto o intercepto permaneceu próximo de zero (0,11). Os testes de Hosmer-Lemeshow permaneceram não significativos em ambas as coortes. Em conjunto, esses resultados sugerem manutenção de adequada concordância global entre riscos previstos e observados, embora as probabilidades extremas tenham sido parcialmente superestimadas na população de validação. Sob uma perspectiva prática, esses achados indicam que eventual recalibração local poderia otimizar o desempenho quantitativo do modelo sem comprometer sua estrutura prognóstica fundamental. Além disso, a manutenção de calibração satisfatória após validação independente constitui um resultado particularmente importante, uma vez que a deterioração da calibração representa uma das manifestações mais frequentes de perda de desempenho durante a validação externa de modelos prognósticos¹¹³.

Embora os ganhos observados em discriminação tenham sido relativamente modestos, esse comportamento não deve ser interpretado como ausência de valor incremental do modelo. Em desfechos de baixa frequência, como as CV pós-TAVI, é comum que melhorias clinicamente relevantes sejam pouco refletidas por mudanças expressivas na AUC^{111,113}. De forma consistente, observou-se melhora discreta, porém consistente, na IDI, tanto na coorte de desenvolvimento quanto na validação externa. Esses resultados sugerem que o principal valor incremental do VIP se manifesta por meio da reclassificação mais adequada dos pacientes e da geração de estimativas de risco mais próximas da frequência real dos eventos observados.

Além da discriminação e da calibração, avaliou-se também a utilidade clínica do modelo por meio da DCA, metodologia proposta por Vickers e Elkin¹¹⁴ para determinar se a utilização de um modelo prognóstico produz benefício clínico líquido superior às estratégias extremas de considerar todos os pacientes como de alto risco ou nenhum paciente como de alto risco. A análise demonstrou que a incorporação do VIP produziu benefício líquido superior em faixas de probabilidade clinicamente relevantes para o planejamento do acesso TF, particularmente entre aproximadamente 12% e 28% de risco previsto. Esse resultado sugere que o modelo não apenas melhora métricas estatísticas de desempenho, mas possui potencial para influenciar decisões clínicas reais relacionadas ao procedimento.

Sob a perspectiva prática, a identificação pré-procedimento de pacientes pertencentes ao fenótipo combinado pode auxiliar na seleção de estratégias preventivas individualizadas. Em pacientes classificados como de maior risco vascular, a informação fornecida pelo VIP pode influenciar desde a escolha do sistema de entrega até decisões relacionadas ao preparo vascular, ao método de fechamento percutâneo, à necessidade de suporte cirúrgico vascular e à consideração de acessos alternativos em situações selecionadas.

Outro aspecto que merece destaque é a simplicidade operacional do modelo proposto. Diferentemente de muitos modelos contemporâneos baseados em múltiplas variáveis clínicas, escores complexos ou algoritmos de difícil aplicação, o VIP utiliza apenas parâmetros anatômicos rotineiramente obtidos durante a avaliação tomográfica pré-TAVI. Essa característica favorece sua potencial incorporação à prática clínica sem aumento significativo da complexidade do fluxo assistencial.

Em conjunto, esses resultados sugerem que a principal contribuição do VIP não reside apenas em sua associação estatística com CV, mas em sua capacidade de fornecer estimativas de risco mais transportáveis, mais bem calibradas e potencialmente mais úteis para a tomada de decisão clínica do que abordagens baseadas exclusivamente em fatores clínicos ou parâmetros anatômicos isolados. A preservação da associação durante a validação externa, a estabilidade das taxas de eventos entre as coortes, a manutenção de calibração adequada e o benefício clínico demonstrado pela análise de curva de decisão reforçam o potencial do VIP como ferramenta para estratificação individualizada do risco vascular em pacientes submetidos ao TAVI-TF.

5.5 RADIÔMICA E DESAFIOS DE REPRODUTIBILIDADE

Um dos achados mais inesperados desta investigação foi a ausência de valor prognóstico incremental reproduzível das características radiômicas derivadas das placas ateroscleróticas calcificadas do EIF. Apesar da utilização de um pipeline metodológico rigoroso, incluindo avaliação formal de reprodutibilidade, harmonização multicêntrica por ComBat, redução de redundância, correção para múltiplas comparações e validação externa independente, nenhuma característica radiômica permaneceu significativamente associada às CV após os procedimentos de controle estatístico. Esses resultados contrastam com o crescente entusiasmo relacionado ao uso da radiômica em imagem cardiovascular, mas fornecem informações relevantes sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às CV relacionadas ao TAVI^{80,85,115,116}.

Nos últimos anos, a radiômica passou a ocupar posição de destaque em diversas áreas da medicina sob a premissa de que características quantitativas derivadas das imagens poderiam capturar informações biológicas não acessíveis à avaliação visual convencional. Em cardiologia, aplicações radiômicas têm sido investigadas para caracterização de placas ateroscleróticas coronarianas, avaliação de inflamação vascular, remodelamento arterial e predição de eventos cardiovasculares adversos, frequentemente com resultados promissores em análises retrospectivas e estudos de prova de conceito^{86,117-119}. No contexto do TAVI, estudos

recentes sugeriram potencial utilidade da radiômica e do aprendizado de máquina para predição de bloqueio atrioventricular avançado, necessidade de implante de marca-passo definitivo e caracterização da calcificação valvar^{120,121}.

Entretanto, os resultados observados nesta investigação sugerem que nem todos os desfechos cardiovasculares apresentam o mesmo potencial para exploração radiômica. A hipótese secundária inicial do presente estudo era que características texturais complexas da placa aterosclerótica poderiam refletir aspectos relacionados à heterogeneidade estrutural, composição tecidual ou organização espacial do cálcio capazes de influenciar a vulnerabilidade do vaso à lesão durante a passagem dos sistemas de entrega. Contudo, nenhuma evidência consistente foi identificada para sustentar essa hipótese.

Essa observação é biologicamente plausível. Diferentemente de desfechos como ruptura de placa, síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral ou progressão da aterosclerose, as CV relacionadas ao TAVI representam predominantemente um fenômeno mecânico macroscópico. A ocorrência de dissecções, rupturas, perfurações ou lesões associadas ao acesso vascular parece depender principalmente da interação entre o sistema de entrega e a anatomia arterial subjacente, incluindo dimensões lúmenais, distribuição do cálcio, tortuosidade vascular e capacidade de acomodação mecânica do vaso^{30,35,48,50,53,54,77}.

Sob essa perspectiva, a ausência de sinal radiômico reprodutível sugere que a heterogeneidade espacial da placa aterosclerótica exerce influência substancialmente menor sobre o risco vascular do que características anatômicas macroscópicas diretamente relacionadas à interação entre o dispositivo e o vaso. Em outras palavras, para que ocorra uma complicação vascular clinicamente relevante, parece ser mais importante o espaço disponível para acomodação do sistema de entrega e a capacidade do vaso de tolerar a deformação induzida pelo procedimento do que a textura interna ou a heterogeneidade espacial da placa aterosclerótica. Essa interpretação é coerente com os resultados observados ao longo desta tese, nos quais variáveis anatômicas simples, particularmente o MLD e o fenótipo de interação vascular, demonstraram desempenho prognóstico substancialmente superior ao obtido por biomarcadores radiômicos de alta dimensionalidade.

Outro aspecto relevante refere-se ao desafio da dimensionalidade. Estudos radiômicos frequentemente envolvem a análise simultânea de centenas ou milhares de variáveis derivadas de imagem em populações relativamente pequenas. Esse cenário favorece a identificação de associações espúrias, aumenta o risco de sobreajuste e reduz a probabilidade de reprodução dos resultados em populações independentes^{112,122}. No presente estudo, foram inicialmente extraídas 1.311 características radiômicas. Após avaliação de estabilidade por coeficientes de

correlação intraclasse, harmonização multicêntrica por ComBat, redução de redundância e correção para múltiplas comparações, nenhuma característica demonstrou associação robusta com o desfecho. A distribuição global dos valores de *p* apresentou comportamento compatível com a hipótese nula, sem evidência de enriquecimento de associações além do esperado ao acaso. Esses resultados sugerem que o problema observado não foi simplesmente perda de poder estatístico decorrente das etapas de filtragem, mas sim ausência de um sinal radiômico reprodutível suficientemente forte para sustentar utilidade prognóstica clínica.

Nesse contexto, um dos achados mais importantes desta investigação talvez não seja a ausência de associação radiômica em si, mas a demonstração prática da importância do rigor metodológico na pesquisa de biomarcadores derivados de imagem. Diferenças relacionadas à segmentação, protocolos de aquisição, reconstrução de imagens, variabilidade entre scanners e estratégias de análise estatística constituem importantes fontes de viés em estudos radiômicos multicêntricos^{102,123–125}. Para minimizar essas limitações, foram incorporadas estratégias atualmente consideradas fundamentais, incluindo padronização segundo as recomendações da IBSI, avaliação formal de reprodutibilidade, harmonização por ComBat e validação externa independente.

Sob essa perspectiva, os resultados obtidos devem ser interpretados menos como um “estudo negativo de radiômica” e mais como uma demonstração da necessidade de validação rigorosa antes da incorporação clínica de biomarcadores quantitativos derivados de imagem. Diversas publicações radiômicas relatam desempenhos aparentemente elevados em análises internas que posteriormente não se reproduzem em populações independentes^{126–130}. Ao incorporar desde o início um desenho metodológico baseado em coortes independentes de desenvolvimento e validação, o presente estudo buscou reduzir esse risco e fornecer uma avaliação mais realista do potencial clínico dessas ferramentas.

Em conjunto, os achados desta tese sugerem que, para a predição de CV após TAVI-TF, a informação prognóstica mais relevante permanece relacionada às características anatômicas e biomecânicas macroscópicas do EIF. Embora a radiômica continue representando uma área promissora de investigação cardiovascular, os resultados observados reforçam que biomarcadores complexos devem demonstrar valor incremental consistente, reprodutível e clinicamente relevante antes de sua incorporação à prática clínica. De forma particularmente interessante, os achados desta investigação demonstram que um fenótipo de interação vascular simples, baseado em parâmetros rotineiramente disponíveis na tomografia pré-procedimento, foi capaz de superar uma estratégia radiômica de alta dimensionalidade para predição de CV, reforçando a importância de alinhar a complexidade do biomarcador ao mecanismo fisiopatológico do desfecho que se pretende prever.

5.6 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A expansão progressiva do TAVI para pacientes mais jovens e de menor risco cirúrgico transformou profundamente as expectativas relacionadas à segurança do procedimento. Enquanto as primeiras experiências concentravam-se em indivíduos inoperáveis ou de risco cirúrgico proibitivo, as evidências provenientes dos estudos PARTNER 3⁷ e *Evolut Low Risk*⁸ consolidaram o procedimento como alternativa terapêutica válida em populações de menor risco, ampliando significativamente o número de pacientes elegíveis para tratamento percutâneo.

Nesse novo cenário, a ocorrência de CV assume relevância ainda maior. Embora a incidência desses eventos tenha diminuído substancialmente ao longo da última década em decorrência da evolução tecnológica dos dispositivos e da maior experiência dos operadores, complicações relacionadas ao acesso continuam associadas a sangramento, necessidade de transfusão, prolongamento da internação hospitalar e aumento da mortalidade^{58,63,67,74}. Consequentemente, a identificação pré-procedimento de pacientes com maior vulnerabilidade vascular permanece um objetivo clínico relevante.

Os resultados do presente estudo sugerem que a avaliação do acesso TF pode se beneficiar de uma abordagem baseada na interação entre características anatômicas complementares, em vez da análise isolada de limiares geométricos tradicionais. Nesse contexto, o VIP oferece uma estrutura conceitual simples para integrar duas dimensões fundamentais da anatomia vascular: a carga mecânica imposta pelo sistema de entrega e a reserva luminal disponível para acomodá-la.

Uma das principais vantagens do VIP reside em sua simplicidade operacional. Diferentemente de modelos complexos baseados em múltiplas variáveis ou algoritmos de difícil implementação, o fenótipo proposto utiliza exclusivamente medidas obtidas rotineiramente durante a avaliação tomográfica pré-TAVI. Essa característica favorece sua potencial incorporação ao fluxo assistencial sem aumento significativo da complexidade do planejamento pré-procedimento.

Do ponto de vista prático, a identificação de pacientes classificados no fenótipo combinado pode auxiliar na tomada de decisões relacionadas à estratégia de acesso. Embora o presente trabalho não tenha sido desenhado para avaliar intervenções específicas, é plausível supor que pacientes com anatomia de maior risco possam se beneficiar de planejamento mais cuidadoso, incluindo seleção criteriosa do sistema de entrega, preferência por dispositivos de menor perfil quando disponíveis, utilização de técnicas adicionais de preparo ou proteção vascular ou, em situações selecionadas, consideração de vias alternativas de acesso.

Outro aspecto relevante refere-se ao potencial papel do VIP como ferramenta de comunicação de risco. A crescente adoção de modelos de decisão compartilhada em cardiologia estrutural exige instrumentos capazes de traduzir informações anatômicas complexas em estimativas de risco clinicamente compreensíveis. Nesse sentido, a classificação fenotípica proposta apresenta a vantagem de ser intuitiva, facilmente interpretável e diretamente relacionada ao mecanismo fisiopatológico subjacente à ocorrência das CV.

Os resultados também possuem implicações importantes para o desenvolvimento futuro de modelos prognósticos em TAVI. Tradicionalmente, a evolução dos sistemas de estratificação de risco tem seguido uma trajetória caracterizada pela incorporação progressiva de maior complexidade analítica, frequentemente envolvendo dezenas de variáveis. Entretanto, os achados desta investigação sugerem que modelos fundamentados em hipóteses fisiopatológicas plausíveis e construídos a partir de variáveis simples podem apresentar desempenho clínico comparável ou superior ao de abordagens mais sofisticadas.

Essa observação torna-se particularmente relevante diante dos resultados obtidos na análise radiômica. Apesar da utilização de centenas de características quantitativas derivadas da tomografia computadorizada e da aplicação de técnicas avançadas de harmonização e validação, não foi identificado sinal prognóstico reprodutível capaz de superar o desempenho de combinação de variáveis anatômicas convencionais. Esses achados reforçam o conceito de que complexidade analítica não necessariamente se traduz em utilidade clínica, especialmente quando os mecanismos biológicos subjacentes ao desfecho estudado são predominantemente macroscópicos e biomecânicos.

Do ponto de vista científico, os resultados obtidos também sugerem que a interação entre *sheath burden* e reserva luminal pode representar um princípio fisiopatológico relativamente estável da avaliação do acesso vascular. Um aspecto particularmente interessante é o fato de que esse sinal permaneceu identificável em uma população que abrangeu mais de uma década de evolução tecnológica dos dispositivos utilizados para TAVI, incluindo tanto sistemas de primeira geração quanto plataformas contemporâneas de baixo perfil. Esse comportamento sugere que o VIP não representa apenas uma característica específica de determinada geração tecnológica, mas possivelmente um mecanismo mais fundamental relacionado à interação entre dispositivo e anatomia vascular.

Diversas oportunidades de investigação futura emergem a partir desses resultados. Primeiramente, a validação prospectiva do VIP em populações independentes constitui passo importante para confirmação de sua aplicabilidade clínica. Embora o presente estudo tenha incorporado validação externa formal, estudos prospectivos poderão avaliar seu desempenho

em contextos assistenciais distintos e em populações contemporâneas tratadas exclusivamente com dispositivos de última geração.

Outra possibilidade consiste na exploração de abordagens contínuas para quantificação da interação entre carga do introdutor e reserva luminal. O modelo atualmente proposto foi deliberadamente simplificado para favorecer sua aplicabilidade clínica. Entretanto, futuras investigações poderão explorar representações contínuas dessa interação, potencialmente ampliando a precisão da estratificação de risco.

Adicionalmente, a integração entre modelos anatômicos e ferramentas de inteligência artificial representa uma área promissora de desenvolvimento. Algoritmos de segmentação automatizada e análise avançada de imagens poderão permitir identificação automática dos componentes do VIP diretamente a partir dos exames de tomografia, reduzindo a dependência de pós-processamento manual e facilitando sua incorporação à prática clínica em larga escala.

Por fim, o conceito de interação entre carga mecânica e reserva anatômica poderá ter aplicabilidade além do contexto do TAVI. Procedimentos que dependem de acesso arterial de grande calibre, como suporte circulatório mecânico percutâneo, implante de dispositivos estruturais complexos e intervenções endovasculares, compartilham mecanismos biomecânicos semelhantes. Dessa forma, os princípios identificados nesta investigação podem servir como base para futuras pesquisas em diferentes áreas da cardiologia intervencionista e da terapêutica endovascular.

Em conjunto, os resultados desta tese sugerem que a avaliação contemporânea do acesso TF deve transcender a análise isolada de parâmetros anatômicos tradicionais. A integração entre carga do introdutor e reserva luminal permitiu identificar um fenótipo simples, biologicamente plausível e externamente validado, com potencial para contribuir para uma estratificação de risco mais individualizada e alinhada aos princípios da medicina cardiovascular de precisão.

5.7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados desta investigação.

Primeiramente, trata-se de um estudo retrospectivo multicêntrico, estando sujeito às limitações inerentes a esse desenho metodológico, incluindo potencial viés de seleção, heterogeneidade na coleta dos dados e possibilidade de fatores de confusão residuais não mensurados. Entretanto, todos os centros participantes possuíam protocolos estruturados de avaliação pré-procedimento, e a adjudicação dos desfechos foi realizada de acordo com definições padronizadas do VARC-3, buscando minimizar essas limitações⁴⁶.

Em segundo lugar, embora a amostra total tenha incluído 402 pacientes provenientes de três centros terciários independentes, o número absoluto de CV ($n = 42$) permaneceu relativamente baixo, refletindo a própria incidência contemporânea desse desfecho. Consequentemente, algumas estimativas apresentaram intervalos de confiança amplos e determinadas análises exploratórias podem ter sido limitadas por poder estatístico reduzido. Para minimizar o risco de sobreajuste, os modelos multivariáveis foram deliberadamente simplificados, utilizaram variáveis pré-especificadas e foram ajustados por regressão logística penalizada de Firth, abordagem recomendada para situações com baixo número de eventos por variável^{131,132}.

Outra limitação relevante refere-se à evolução tecnológica dos dispositivos utilizados ao longo do período estudado. Os pacientes incluídos foram submetidos ao procedimento entre 2012 e 2024, abrangendo diferentes gerações de próteses e sistemas de entrega. Embora essa heterogeneidade possa introduzir variabilidade relacionada ao perfil dos dispositivos, ela também constitui uma das principais forças do estudo, pois permite avaliar o desempenho do VIP ao longo de mais de uma década de evolução tecnológica do TAVI. Ainda assim, não se pode excluir que a magnitude das associações observadas seja parcialmente influenciada por diferenças entre gerações específicas de dispositivos.

Além disso, a avaliação anatômica do EIF foi realizada por meio de segmentação semiautomática com refinamento manual, processo que depende da experiência do observador. Apesar disso, a análise de reprodutibilidade demonstrou excelente concordância intraobservador e boa concordância interobservador, sustentando a robustez das medidas utilizadas no estudo.

Embora tenha sido realizada validação externa formal, todos os centros participantes eram hospitais terciários de alto volume e com ampla experiência em TAVI. Dessa forma, a

generalização dos resultados para centros com menor volume de procedimentos ou diferentes características assistenciais deve ser realizada com cautela. Estudos prospectivos adicionais serão importantes para confirmar a aplicabilidade do modelo em outros contextos clínicos.

No que se refere à análise radiômica, apesar da utilização de metodologias contemporâneas de padronização, harmonização multicêntrica e validação externa, não é possível excluir completamente a influência de fatores relacionados aos protocolos de aquisição e reconstrução das imagens. Adicionalmente, a ausência de sinal radiômico reprodutível deve ser interpretada à luz do número relativamente limitado de eventos observados, não podendo ser considerada evidência definitiva da inexistência de associação entre características radiômicas da placa aterosclerótica calcificada e CV em outras populações ou cenários clínicos.

Por fim, os resultados apresentados devem ser interpretados como geradores de hipótese para futuras investigações prospectivas. Embora o VIP tenha demonstrado associação consistente com CV e desempenho reprodutível em validação externa, seu impacto sobre decisões clínicas específicas e sobre desfechos relacionados ao planejamento do acesso vascular ainda necessita ser confirmado em estudos prospectivos dedicados.

Em conjunto, apesar dessas limitações, a combinação de coortes independentes de desenvolvimento e validação externa, a utilização de definições contemporâneas de desfecho, a avaliação sistemática da calibração e utilidade clínica dos modelos e a aplicação de metodologias robustas para análise radiômica fortalecem a validade dos achados e sustentam a relevância clínica das conclusões desta investigação.

6 CONCLUSÕES

A ocorrência de complicações vasculares após o implante transcater da válvula aórtica por acesso transfemoral parece ser determinada não apenas pela desproporção entre o sistema de entrega e o vaso de acesso, mas também pela interação entre a carga mecânica imposta pelo introdutor e a reserva luminal disponível ao longo do eixo iliofemoral. Neste estudo multicêntrico, com coortes independentes de desenvolvimento e validação externa, fenótipos específicos derivados da tomografia computadorizada de múltiplos detectores foram determinados, integrando relação diâmetro introdutor-artéria femoral/ relação diâmetro introdutor-artéria ilíaca e o diâmetro luminal mínimo, e identificaram-se, de forma consistente, pacientes com maior risco de complicações vasculares. Tais fenótipos, demonstraram não somente associação independente as complicações vasculares, mas também a preservação da calibração e potencial utilidade clínica para a estratificação individualizada do risco vascular.

Por outro lado, características radiômicas da placa aterosclerótica iliofemoral não forneceram informação prognóstica incremental reproduzível além da avaliação anatômica convencional. Em conjunto, os resultados desta tese sustentam uma mudança conceitual, da utilização isolada de limiares anatômicos para uma abordagem baseada em fenótipos anatômicos de interação, potencialmente mais alinhada aos mecanismos biomecânicos envolvidos na ocorrência de complicações vasculares após o implante transcater da válvula aórtica por acesso transfemoral.

REFERÊNCIAS*

* De acordo com Estilo Vancouver.

1. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1395-8.
2. 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 Jul 15;341(3):142-7.
3. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Mar;8(3):162-72.
4. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1790-8.
5. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607.
6. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609-20.
7. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1695-705.
8. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL 3rd, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ; Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1706-15.

9. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP; SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1321-31.
10. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, Thibault B, Rivard L, Gula L, Leong-Sit P, Essebag V, Nery PB, Tung SK, Raymond JM, Sterns LD, Veenhuyzen GD, Healey JS, Redfearn D, Roux JF, Tang AS. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med*. 2016 Jul 14;375(2):111-21.
11. Buono A, Zito A, Kim WK, Fabris T, De Biase C, Bellamoli M, Montarello N, Costa G, Alfarhel M, Koren O, Fezzi S, Bellini B, Massussi M, Scotti A, Bai L, Costa G, Mazzapicchi A, Giacomini E, Gorla R, Hug K, Briguori C, Bettari L, Messina A, Boiago M, Villa E, Renker M, Garcia Gomez M, Fraccaro C, De Rosa ML, Patel V, Trani C, De Carlo M, Laterra G, Latini A, Pellegrini D, Ielasi A, Orbach A, Landes U, Rheude T, Testa L, Amat Santos I, Mangieri A, Saia F, Favero L, Chen M, Adamo M, Latib A, Sonia Petronio A, Montorfano M, Makkar RR, Mylotte D, Blackman DJ, Burzotta F, Barbanti M, De Backer O, Tchétché D, Maffeo D, Tarantini G. Balloon-Expandable vs Self-Expanding Valves for Transcatheter Treatment of Sievers Type 1 Bicuspid Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024 Sep 3;S1936-8798(24)01028-8.
12. Sá MPBO, Van den Eynde J, Simonato M, Cavalcanti LRP, Doulamis IP, Weixler V, Kampaktsis PN, Gallo M, Laforgia PL, Zhigalov K, Ruhparwar A, Weymann A, Pibarot P, Clavel MA. Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Redo Surgical Aortic Valve Replacement: An Updated Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Jan 25;14(2):211-20.
13. Giordana F, Bruno F, Conrotto F, Saglietto A, D'Ascenzo F, Grosso Marra W, Dvir D, Webb J, D'Onofrio A, Camboni D, Grubitzsch H, Duncan A, Kaneko T, Toggweiler S, Latib A, Nerla R, Salizzoni S, La Torre M, Trompeo A, D'Amico M, Rinaldi M, De Ferrari G. Incidence, predictors and outcomes of valve-in-valve TAVI: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2020 Oct 1;316:64-9.
14. Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J. Balloon-expandable prostheses for transcatheter aortic valve replacement. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 May-Jun;56(6):583-95.
15. Rodés-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Nov 15;9(1):15-29.
16. Pan W, Chen S, Li W, Liu X, Chen Y, Luo J, Guo X, Yuan Y, Tao L, Wu Y, Li Y, Zhang Z, Zhou S, Guo Z, Jiang X, Li M, Chen S, Wang J, Zhou D, Ge J. Early Results of Multicenter Trial of a Novel Balloon-Expandable Valve With Anchor for Aortic Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2025 Mar 24;18(6):752-64.

17. Makkar RR, Thourani VH, Vahl TP, Yadav PK, McCabe JM, George I, Satler L, Chetcuti S, Daniels DV, Waggoner T, Whisenant B, Russo M, Summers M, Garcia S, Frisoli T, Ramana RK, Stinis C, Golwala H, Zahr F, Greenbaum A, Rovin J, Sanchez C, Szerlip M, Deeb GM, Amoroso N, Patel D, Fahy M, Ranard LS, Gupta A, Chakravarty T, Skaf S, Chuang M, Kodali SK, Figulla HR, Treede H, Baldus S, Pinto DS, Leon MB; ALIGN-AR Investigators. Transcatheter aortic valve implantation with the Trilogy valve for symptomatic native aortic regurgitation (ALIGN-AR): a pivotal, multicentre, single-arm, investigational device exemption study. *Lancet*. 2025 Dec 13;406(10521):2757-71.
18. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB Jr, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016 May 28;387(10034):2218-25.
19. Praz F, Borger MA, Lanz J, Marin-Cuartas M, Abreu A, Adamo M, Ajmone Marsan N, Barili F, Bonaros N, Cosyns B, De Paulis R, Gamra H, Jahangiri M, Jeppsson A, Klautz RJM, Mores B, Pérez-David E, Pöss J, Prendergast BD, Rocca B, Rossello X, Suzuki M, Thiele H, Tribouilloy CM, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2025 Nov 21;46(44):4635-6.
20. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, Santis A, Fernandes JRC, Pires LJT, Spina GS, Vieira MLC, Lavitola PL, Ávila WS, Paixão MR, Bignoto T, Togna DJD, Mesquita ET, Esteves WAM, Atik F, Colafranceschi AS, Moises VA, Kiyose AT, Pomerantzeff PMA, Lemos PA, Brito Junior FS, Weksler C, Brandão CMA, Poffo R, Simões R, Rassi S, Leães PE, Mourilhe-Rocha R, Pena JLB, Jatene FB, Barbosa MM, Abizaid A, Ribeiro HB, Bacal F, Rochitte CE, Fonseca JHAPD, Ghorayeb SKN, Lopes MACQ, Spina SV, Pignatelli RH, Saraiva JFK. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Oct;115(4):720-75.
21. Ribeiro HB, Rodés-Cabau J, Blanke P, Leipsic J, Kwan Park J, Bapat V, Makkar R, Simonato M, Barbanti M, Schofer J, Bleiziffer S, Latib A, Hildick-Smith D, Presbitero P, Windecker S, Napodano M, Cerillo AG, Abdel-Wahab M, Tchetché D, Fiorina C, Sinning JM, Cohen MG, Guerrero ME, Whisenant B, Nietlispach F, Palma JH, Nombela-Franco L, de Weger A, Kass M, Sandoli de Brito F Jr, Lemos PA, Kornowski R, Webb J, Dvir D. Incidence, predictors, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: insights from the VIVID registry. *Eur Heart J*. 2018 Feb 21;39(8):687-95.

22. Binder RK, Webb JG, Willson AB, Urena M, Hansson NC, Norgaard BL, Pibarot P, Barbanti M, Larose E, Freeman M, Dumont E, Thompson C, Wheeler M, Moss RR, Yang TH, Pasian S, Hague CJ, Nguyen G, Raju R, Toggweiler S, Min JK, Wood DA, Rodés-Cabau J, Leipsic J. The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: a prospective, multicenter, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 30;62(5):431-8.
23. Willson AB, Webb JG, Labounty TM, Achenbach S, Moss R, Wheeler M, Thompson C, Min JK, Gurvitch R, Norgaard BL, Hague CJ, Toggweiler S, Binder R, Freeman M, Poulter R, Poulsen S, Wood DA, Leipsic J. 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: A multicenter retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(14):1287-94.
24. Kundi H, Strom JB, Valsdottir LR, Elmariah S, Popma JJ, Shen C, Yeh RW. Trends in Isolated Surgical Aortic Valve Replacement According to Hospital-Based Transcatheter Aortic Valve Replacement Volumes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(21):2148-56.
25. Banks A, Gaca J, Kiefer T. Review of alternative access in transcatheter aortic valve replacement. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(1):72-82.
26. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012 Nov-Dec;6(6):366-80.
27. Willson AB, Webb JG, Freeman M, Wood DA, Gurvitch R, Thompson CR, Moss RR, Toggweiler S, Binder RK, Munt B, Cheung A, Hague C, Ye J, Leipsic JA. Computed tomography-based sizing recommendations for transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable valves: Comparison with transesophageal echocardiography and rationale for implementation in a prospective trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012 Nov-Dec;6(6):406-14.
28. Coughlan JJ, Kiernan TJ, Arnous S. Alternative Access for Transcatheter Aortic Valve Implantation: Current Evidence and Future Directions. *Vasc Endovasc Rev*. 2019 Apr 1;2(1):23-7.
29. Généreux P, Webb JG, Svensson LG, Kodali SK, Satler LF, Fearon WF, Davidson CJ, Eisenhauer AC, Makkar RR, Bergman GW, Babaliaros V, Bavaria JE, Velazquez OC, Williams MR, Hueter I, Xu K, Leon MB; PARTNER Trial Investigators. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 18;60(12):1043-52.
30. Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, Mylotte D, Uribe J, Farge A, Donzeau-Gouge P, Bouvier E, Cormier B, Morice MC. Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Aug;4(8):851-8.

31. Van Mieghem NM, Tchetché D, Chieffo A, Dumonteil N, Messika-Zeitoun D, van der Boon RM, Vahdat O, Buchanan GL, Marcheix B, Himbert D, Serruys PW, Fajadet J, Colombo A, Carrié D, Vahanian A, de Jaegere PP. Incidence, predictors, and implications of access site complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2012 Nov 1;110(9):1361-7.
32. Seiffert M, Schnabel R, Conradi L, Diemert P, Schirmer J, Koschyk D, Linder M, Kersten JF, Grosser A, Wilde S, Blankenberg S, Reichenspurner H, Baldus S, Treede H. Predictors and outcomes after transcatheter aortic valve implantation using different approaches according to the valve academic research consortium definitions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 Oct 1;82(4):640-52.
33. Toggweiler S, Leipsic J, Binder RK, Freeman M, Barbanti M, Heijmen RH, Wood DA, Webb JG. Management of vascular access in transcatheter aortic valve replacement: part 2: Vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Aug;6(8):767-76.
34. Sardar MR, Goldsweig AM, Abbott JD, Sharaf BL, Gordon PC, Ehsan A, Aronow HD. Vascular complications associated with transcatheter aortic valve replacement. *Vasc Med*. 2017 Jun;22(3):234-44.
35. Gênéreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, Smith C, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jun 19;59(25):2317-26.
36. Binder RK, Barbanti M, Ye J, Toggweiler S, Tan J, Freeman M, Cheung A, Wood DA, Webb JG. Blood loss and transfusion rates associated with transcatheter aortic valve replacement: recommendations for patients who refuse blood transfusion. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014 May 1;83(6):E221-6.
37. Toggweiler S, Gurvitch R, Leipsic J, Wood DA, Willson AB, Binder RK, Cheung A, Ye J, Webb JG. Percutaneous aortic valve replacement: vascular outcomes with a fully percutaneous procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 10;59(2):113-8.
38. Holmes DR Jr, Nishimura RA, Grover FL, Brindis RG, Carroll JD, Edwards FH, Peterson ED, Rumsfeld JS, Shahian DM, Thourani VH, Tuzcu EM, Vemulapalli S, Hewitt K, Michaels J, Fitzgerald S, Mack MJ; STS/ACC TVT Registry. Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 29;66(25):2813-23.
39. Reidy C, Sophocles A, Ramakrishna H, Ghadimi K, Patel PA, Augoustides JG. Challenges after the first decade of transcatheter aortic valve replacement: focus on vascular complications, stroke, and paravalvular leak. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013 Feb;27(1):184-9.
40. Moretti C, D'Amico M, D'Ascenzo F, Colaci C, Salizzoni S, Tamburino C, Presbitero P, Marra S, Sheiban I, Gaita F. Impact on prognosis of periprocedural bleeding after TAVI: mid-term follow-up of a multicenter prospective study. *J Interv Cardiol*. 2014 Jun;27(3):293-9.

41. Steinvil A, Leshem-Rubinow E, Halkin A, Abramowitz Y, Ben-Assa E, Shacham Y, Bar-Dayana A, Keren G, Banai S, Finkelstein A. Vascular complications after transcatheter aortic valve implantation and their association with mortality reevaluated by the valve academic research consortium definitions. *Am J Cardiol.* 2015 Jan 1;115(1):100-6.
42. Stortecky S, Stefanini GG, Pilgrim T, Heg D, Praz F, Luterbacher F, Piccolo R, Khattab AA, Räber L, Langhammer B, Huber C, Meier B, Jüni P, Wenaweser P, Windecker S. Validation of the Valve Academic Research Consortium Bleeding Definition in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc.* 2015 Sep 25;4(10):e002135.
43. Okuyama K, Jilaihawi H, Abramowitz Y, Kashif M, Patel J, Pokhrel H, Chakravarty T, Nakamura M, Cheng W, Makkar R. The clinical impact of vascular complications as defined by VARC-1 vs. VARC-2 in patients following transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2016 Aug 5;12(5):e636-42.
44. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel MA, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJ, Vahanian A, van Es GA, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J.* 2011 Jan;32(2):205-17.
45. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB; Valve Academic Research Consortium (VARC)-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Nov;42(5):S45-60.
46. VARC-3 WRITING COMMITTEE; Généreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, Bax JJ, Leipsic JA, Blanke P, Blackstone EH, Finn MT, Kapadia S, Linke A, Mack MJ, Makkar R, Mehran R, Popma JJ, Reardon M, Rodés-Cabau J, Van Mieghem NM, Webb JG, Cohen DJ, Leon MB. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1825-57.
47. Androschuk V, Chehab O, Prendergast B, Rajani R, Patterson T, Redwood S. Computed tomography derived anatomical predictors of vascular access complications following transfemoral transcatheter aortic valve implantation: A systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2024 Jan;103(1):169-85.
48. Nakase M, Tomii D, Samim D, Gräni C, Praz F, Lanz J, Stortecky S, Reineke D, Windecker S, Pilgrim T. Impact of Severity and Extent of Iliofemoral Atherosclerosis on Clinical Outcomes in Patients Undergoing TAVR. *JACC Cardiovasc Interv.* 2024 Oct 28;17(20):2353-63.
49. Foley TR, Stinis CT. Imaging Evaluation and Interpretation for Vascular Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Interv Cardiol Clin.* 2018 Jul;7(3):285-91.

50. Barbanti M, Binder RK, Freeman M, Wood DA, Leipsic J, Cheung A, Ye J, Tan J, Toggweiler S, Yang TH, Dvir D, Maryniak K, Lauck S, Webb JG. Impact of low-profile sheaths on vascular complications during transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention*. 2013 Dec;9(8):929-35.
51. Krishnaswamy A, Parashar A, Agarwal S, Modi DK, Poddar KL, Svensson LG, Roselli EE, Schoenhagen P, Tuzcu EM, Kapadia SR. Predicting vascular complications during transfemoral transcatheter aortic valve replacement using computed tomography: a novel area-based index. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014 Nov 1;84(5):844-51.
52. Dencker D, Taudorf M, Luk NH, Nielsen MB, Kofoed KF, Schroeder TV, Søndergaard L, Lönn L, De Backer O. Frequency and Effect of Access-Related Vascular Injury and Subsequent Vascular Intervention After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2016 Oct 15;118(8):1244-50.
53. Blakeslee-Carter J, Dexter D, Mahoney P, Ahanchi S, Steerman S, Larion S, Cain B, Panneton JM. A Novel Iliac Morphology Score Predicts Procedural Mortality and Major Vascular Complications in Transfemoral Aortic Valve Replacement. *Ann Vasc Surg*. 2018 Jan;46:208-17.
54. Urbach J, Hou CR, Lesser JR, Stanberry LI, Garberich RF, Caye D, Sorajja P, Gössl M. Computed Tomographic Angiography-Derived Risk Factors for Vascular Complications in Percutaneous Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2019 Jul 1;124(1):98-104.
55. Çakal S, Çakal B, Karaca O, Güler Y, Özcan ÖÜ, Güneş HM, Kızılırmak Yılmaz F, Yıldırım A, Boztosun B. Vascular complications after transcatheter transfemoral aortic valve implantation: Modified sheath-to-femoral artery ratio as a new predictor. *Anatol J Cardiol*. 2022 Jan;26(1):49-56.
56. Gonska B, Reuter C, Mörike J, Rottbauer W, Buckert D. Vascular Access Site Complications Do Not Correlate With Large Sheath Diameter in TAVI Procedures With New Generation Devices. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Dec 8;8:738854.
57. Arnold SV, Manandhar P, Vemulapalli S, Kosinski AS, Batchelor WB, Thourani VH, Mack MJ, Cohen DJ. Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: Insights From the STS/ACC TVT Registry. *JAMA Cardiol*. 2024 Dec 1;9(12):1115-1123.
58. Sherwood MW, Xiang K, Matsouaka R, Li Z, Vemulapalli S, Vora AN, Fanaroff A, Harrison JK, Thourani VH, Holmes D, Kirtane A, Pineda AM, Peterson ED, Rao SV. Incidence, Temporal Trends, and Associated Outcomes of Vascular and Bleeding Complications in Patients Undergoing Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapies Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020 Jan;13(1):e008227.
59. de Brito FS Jr, Carvalho LA, Sarmiento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, Caramori P, São Thiago L, Grube E, Abizaid A; Brazilian TAVI Registry investigators. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 Apr;85(5):E153-62.

-
60. Azevedo FS, Correa MG, Paula DHG, Felix ADS, Belém LHJ, Mendes APC, Silva VG, Marques BM, Monteiro AJO, Weksler C, Colafranceschi AS, Kasal DAB. Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Experience of One Brazilian Health Care Center. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018 Jan-Feb;33(1):1-7.
 61. Cartaxo Queiroga M, Mitsunori Nishikawa A, Paladini LM, Lemos Neto PA, Brito Junior FS, Sarmento-Leite R, Bueno C, Clark OAC, Marin-Neto JÁ, Sousa JE. Transcatheter Aortic Valve Implantation for the Treatment of Severe Aortic Valve Stenosis in Inoperable Patients under the Perspective of the Brazilian Private Healthcare System-Cost-Effectiveness Analysis. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2013;21(3):212-20.
 62. Perry TE, George SA, Lee B, Wahr J, Randle D, Sigurðsson G. A guide for pre-procedural imaging for transcatheter aortic valve replacement patients. *Perioper Med (Lond).* 2020 Nov 26;9(1):36.
 63. Batchelor W, Patel K, Hurt J, Totten J, Burroughs P, Smith G, Cuervo M, Davis L, Damluji AA, Epps K, Sherwood M, Barnett S, Geloo N, Yazdani S, Sarin E, Ryan L, Noel T. Incidence, Prognosis and Predictors of Major Vascular Complications and Percutaneous Closure Device Failure Following Contemporary Percutaneous Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020 Sep;21(9):1065-73.
 64. Honda Y, Yamawaki M, Nakano T, Makino K, Ito Y, Yashima F, Tada N, Naganuma T, Yamanaka F, Mizutani K, Tabata M, Ueno H, Takagi K, Watanabe Y, Yamamoto M, Shirai S, Hayashida K; OCEAN-TAVI Investigators. Successfully Managed Access-Site Complication Was Not Associated With Worse Outcome After Percutaneous Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation: Up-to-Date Insights From the OCEAN-TAVI Registry. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022 May;38:11-18.
 65. Staudacher DL, Braxmeier K, Stachon P, Hilgendorf I, Schlett C, Zehender M, von Zur Mühlen C, Bode C, Heidt T. Ventral calcification in the common femoral artery: A risk factor for major transcatheter aortic valve intervention access site complications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021 Nov 15;98(6):E947-E953.
 66. Uguz E, Gokcimen M, Ali S, Alsancak Y, Bastug S, Ahmet Kasapkara H, Canyigit M, Hidiroglu M, Sener E. Predictability and Outcome of Vascular Complications after Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Heart Valve Dis.* 2016 Mar;25(2):173-81.
 67. Langouet Q, Martinez R, Saint-Etienne C, Behlaj Souлами R, Harmouche M, Aupart M, Le Breton H, Verhoye JP, Bourguignon T. Incidence, predictors, impact, and treatment of vascular complications after transcatheter aortic valve implantation in a modern prospective cohort under real conditions. *J Vasc Surg.* 2020 Dec;72(6):2120-2129.e2.

68. Hammer Y, Landes U, Zusman O, Kornowski R, Witberg G, Orvin K, Levi A, Codner P, Vaknin-Assa H, Nassar M, Shafir G, Assali A, Hamdan A. Iliofemoral artery lumen volume assessment with three dimensional multi-detector computed tomography and vascular complication risk in transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019 Jan-Feb;13(1):68-74.
69. Durand E, Penso M, Hemery T, Levesque T, Moles G, Tron C, Bouhzam N, Bettinger N, Wong S, Dacher JN, Eltchaninoff H. Standardized Measurement of Femoral Artery Depth by Computed Tomography to Predict Vascular Complications After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2021 Apr 15;145:119-27.
70. Kadakia MB, Herrmann HC, Desai ND, Fox Z, Ogbara J, Anwaruddin S, Jagasia D, Bavaria JE, Szeto WY, Vallabhajosyula P, Li R, Menon R, Kobrin DM, Giri J. Factors associated with vascular complications in patients undergoing balloon-expandable transfemoral transcatheter aortic valve replacement via open versus percutaneous approaches. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Aug;7(4):570-6.
71. Fonseca P, Almeida J, Bettencourt N, Ferreira N, Carvalho M, Ferreira W, Caeiro D, Gonçalves H, Ribeiro J, Rodrigues A, Braga P, Gama V. Incidence and predictors of vascular access site complications following transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Rev Port Cardiol*. 2017 Oct;36(10):747-53.
72. Reinthaler M, Aggarwal SK, De Palma R, Landmesser U, Froehlich G, Yap J, Meier P, Mullen MJ. Predictors of clinical outcome in transfemoral TAVI: circumferential iliofemoral calcifications and manufacturer-derived recommendations. *Anatol J Cardiol*. 2015 Apr;15(4):297-305.
73. Okuyama K, Jilaihawi H, Kashif M, Takahashi N, Chakravarty T, Pokhrel H, Patel J, Forrester JS, Nakamura M, Cheng W, Makkar RR. Transfemoral access assessment for transcatheter aortic valve replacement: evidence-based application of computed tomography over invasive angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Dec 31;8(1):e001995.
74. van Kesteren F, van Mourik MS, Vendrik J, Wiegerinck EMA, Henriques JPS, Koch KT, Wykrzykowska JJ, de Winter RJ, Piek JJ, van Lienden KP, Reekers JA, Vis MM, Planken RN, Baan J Jr. Incidence, Predictors, and Impact of Vascular Complications After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation With the SAPIEN 3 Prosthesis. *Am J Cardiol*. 2018 May 15;121(10):1231-8.
75. Ruge H, Burri M, Erlebach M, Lange R. Access site related vascular complications with third generation transcatheter heart valve systems. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021 Feb 1;97(2):325-32.
76. Mach M, Poschner T, Hasan W, Szalkiewicz P, Andreas M, Winkler B, Geisler S, Geisler D, Rudziński PN, Watzal V, Strouhal A, Adlbrecht C, Delle-Karth G, Grabenwöger M. The Iliofemoral tortuosity score predicts access and bleeding complications during transfemoral transcatheter aortic valve replacement: Data from the Vienna Cardio Thoracic aOrtic valve registrY (VICTORY). *Eur J Clin Invest*. 2021 Jun;51(6):e13491.

-
77. Lux A, Müllenbergl L, Veenstra LF, Dohmen W, Kats S, Maesen B, Van't Hof AWJ. Iliofemoral Tortuosity Increases the Risk of Access-Site-Related Complications After Aortic Valve Implantation and Plug-Based Access-Site Closure. *CJC Open*. 2022 Mar 19;4(7):609-16.
 78. Miyashita H, Moriyama N, Laine M. Incidence and Predictors of Access Site Vascular Complications Following Ultrasound-Guided MANTA Closure Deployment. *J Endovasc Ther*. 2022 Aug;29(4):576-85.
 79. Chen M, Michel J, Stähli BE, Templin C, Jakob P, Gilhofer TS, Tanner FC, Kasel AM. A Novel Risk Score Facilitates Femoral Artery Access in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Passage-Puncture Score. *Struct Heart*. 2024 Jun 25;8(5):100331.
 80. Xu P, Xue Y, Schoepf UJ, Varga-Szemes A, Griffith J, Yacoub B, Zhou F, Zhou C, Yang Y, Xing W, Zhang L. Radiomics: The Next Frontier of Cardiac Computed Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021 Mar;14(3):e011747.
 81. Ahmed A, Gibbs P, Pickles M, Turnbull L. Texture analysis in assessment and prediction of chemotherapy response in breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Jul;38(1):89-101.
 82. Coroller TP, Agrawal V, Huynh E, Narayan V, Lee SW, Mak RH, Aerts HJWL. Radiomic-Based Pathological Response Prediction from Primary Tumors and Lymph Nodes in NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2017 Mar;12(3):467-76.
 83. Nomura CH, Assuncao-Jr AN, Guimarães PO, Liberato G, Morais TC, Fahel MG, Giorgi MCP, Meneghetti JC, Parga JR, Dantas-Jr RN, Cerri GG. Association between perivascular inflammation and downstream myocardial perfusion in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun 1;21(6):599-605.
 84. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, Matsumoto K, Veeraraghavan H, Fehr D, Zheng J, Goldman D, Moskowitz C, Fine SW, Reuter VE, Eastham J, Sala E, Vargas HA. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol*. 2015 Oct;25(10):2840-50.
 85. Eslami P, Parmar C, Foldyna B, Scholtz JE, Ivanov A, Zeleznik R, Lu MT, Ferencik M, Vasan RS, Baltrusaitis K, Massaro JM, D'Agostino RB, Mayrhofer T, O'Donnell CJ, Aerts HJWL, Hoffmann U. Radiomics of Coronary Artery Calcium in the Framingham Heart Study. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Feb 27;2(1):e190119.
 86. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, Desai MY, Marwan M, Antonopoulos AS, Thomas KE, Thomas S, Akoumianakis I, Fan LM, Kesavan S, Herdman L, Alashi A, Centeno EH, Lyasheva M, Griffin BP, Flamm SD, Shirodaria C, Sabharwal N, Kelion A, Dweck MR, Van Beek EJ, Deanfield J, Hopewell JC, Neubauer S, Channon KM, Achenbach S, Newby DE, Antoniadou C. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J*. 2019 Nov 14;40(43):3529-43.

87. de Santis A, Tarasoutchi F, Araujo Filho JAB, Vieira MC, Nomura CH, Katz M, Spina GS, Sampaio RO, Accorsi TAD, Rosa VEE, Fernandes JRC, Brown J, Edelman ER, Lemos PA. Topographic Pattern of Valve Calcification: A New Determinant of Disease Severity in Aortic Valve Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jul;11(7):1032-5.
88. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827-32.
89. Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Jilaihawi H, Marwan M, Norgaard BL, Piazza N, Schoenhagen P, Leipsic JA. Computed tomography imaging in the context of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) / transcatheter aortic valve replacement (TAVR): An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019 Jan-Feb;13(1):1-20.
90. Park HB, Lee BK, Shin S, Heo R, Arsanjani R, Kitslaar PH, Broersen A, Dijkstra J, Ahn SG, Min JK, Chang HJ, Hong MK, Jang Y, Chung N. Clinical Feasibility of 3D Automated Coronary Atherosclerotic Plaque Quantification Algorithm on Coronary Computed Tomography Angiography: Comparison with Intravascular Ultrasound. *Eur Radiol*. 2015 Oct;25(10):3073-83.
91. Brodoefel H, Reimann A, Heuschmid M, Tsiflikas I, Kopp AF, Schroeder S, Claussen CD, Clouse ME, Burgstahler C. Characterization of coronary atherosclerosis by dual-source computed tomography and HU-based color mapping: a pilot study. *Eur Radiol*. 2008 Nov;18(11):2466-74.
92. van Rosendaal AR, Narula J, Lin FY, van den Hoogen IJ, Gianni U, Al Hussein Alawamlh O, Dunham PC, Peña JM, Lee SE, Andreini D, Cademartiri F, Chinnaiyan K, Chow BJW, Conte E, Cury RC, Feuchtner G, Hadamitzky M, Kim YJ, Leipsic J, Maffei E, Marques H, de Araújo Gonçalves P, Plank F, Pontone G, Raff GL, Villines TC, Weirich HG, Al'Aref SJ, Baskaran L, Cho I, Danad I, Han D, Heo R, Lee JH, Rivzi A, Stuijzand WJ, Gransar H, Lu Y, Sung JM, Park HB, Samady H, Stone PH, Virmani R, Budoff MJ, Berman DS, Chang HJ, Bax JJ, Min JK, Shaw LJ. Association of High-Density Calcified 1K Plaque With Risk of Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 1;5(3):282-90.
93. Glaser N, O'Sullivan CJ, Saleh N, Verouhis D, Settergren M, Linder R, Rück A. Transcatheter aortic valve replacement using the i Sleeve expandable sheath in small femoral arteries. *Open Heart*. 2021 Oct;8(2):e001703.
94. Renker M, Kim WK. Choice of transcatheter heart valve: should we select the device according to each patient's characteristics or should it be "one valve fits all"? *Ann Transl Med*. 2020 Aug;8(15):961.
95. Kim WK, Hengstenberg C, Hilker M, Schäfer U, Rudolph TK, Toggweiler S, Rück A, Søndergaard L, Conradi L, Hamm C, Walther T, Möllmann H; Collaborators. Transcatheter aortic valve implantation with the ACURATE neo valve: indications, procedural aspects and clinical outcomes. *EuroIntervention*. 2020 Apr 3;15(18):e1571-e1579.

96. Piazza N, Lange R, Martucci G, Serruys PW. Patient selection for transcatheter aortic valve implantation: patient risk profile and anatomical selection criteria. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 Mar;105(3):165-73.
97. Toggweiler S, Leipsic J, Binder RK, Freeman M, Barbanti M, Heijmen RH, Wood DA, Webb JG. Management of vascular access in transcatheter aortic valve replacement: part 1: basic anatomy, imaging, sheaths, wires, and access routes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Jul;6(7):643-53.
98. Sedaghat A, von Dobbeler C, Sontag B, Sinning JM, Fimmers R, Mellert F, Schiller W, Welz A, Grube E, Nickenig G, Hauptmann KE, Werner N. Use of a balloon-expandable transfemoral sheath in a TAVI cohort with complex access site - a propensity score matched analysis. *EuroIntervention*. 2015 Oct;11(6):698-704.
99. Koehler T, Buege M, Schleiting H, Seyfarth M, Tiroch K, Vorpahl M. Changes of the eSheath Outer Dimensions Used for Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Biomed Res Int*. 2015;2015:572681.
100. Holcombe SA, Horbal SR, Ross BE, Brown E, Derstine BA, Wang SC. Variation in aorta attenuation in contrast-enhanced CT and its implications for calcification thresholds. *PLoS One*. 2022 Nov 10;17(11):e0277111.
101. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, Beets-Tan RGH, Fillion-Robin JC, Pieper S, Aerts HJWL. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res*. 2017 Nov 1;77(21):e104-e107.
102. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, Ashrafinia S, Bakas S, Beukinga RJ, Boellaard R, Bogowicz M, Boldrini L, Buvat I, Cook GJR, Davatzikos C, Depeursinge A, Desseroit MC, Dinapoli N, Dinh CV, Echegaray S, El Naqa I, Fedorov AY, Gatta R, Gillies RJ, Goh V, Götz M, Guckenberger M, Ha SM, Hatt M, Isensee F, Lambin P, Leger S, Leijenaar RTH, Lenkowicz J, Lippert F, Losnegård A, Maier-Hein KH, Morin O, Müller H, Napel S, Nioche C, Orlhac F, Pati S, Pfaehler EAG, Rahmim A, Rao AUK, Scherer J, Siddique MM, Sijtsma NM, Socarras Fernandez J, Spezi E, Steenbakkers RJHM, Tanadini-Lang S, Thorwarth D, Troost EGC, Upadhaya T, Valentini V, van Dijk LV, van Griethuysen J, van Velden FHP, Whybra P, Richter C, Löck S. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*. 2020 May;295(2):328-38.
103. Whybra P, Zwanenburg A, Andrearczyk V, Schaer R, Apte AP, Ayotte A, Baheti B, Bakas S, Bettinelli A, Boellaard R, Boldrini L, Buvat I, Cook GJR, Dietsche F, Dinapoli N, Gabrys HS, Goh V, Guckenberger M, Hatt M, Hosseinzadeh M, Iyer A, Lenkowicz J, Loutfi MAL, Löck S, Marturano F, Morin O, Nioche C, Orlhac F, Pati S, Rahmim A, Rezaei SM, Rookyard CG, Salmanpour MR, Schindele A, Shiri I, Spezi E, Tanadini-Lang S, Tixier F, Upadhaya T, Valentini V, van Griethuysen JJM, Yousefirizi F, Zaidi H, Müller H, Vallières M, Depeursinge A. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Convolutional Filters for Reproducible Radiomics and Enhanced Clinical Insights. *Radiology*. 2024 Feb;310(2):e231319.

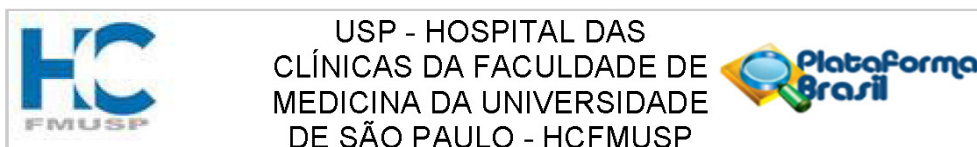
104. Kocak B, Baessler B, Bakas S, Cuocolo R, Fedorov A, Maier-Hein L, Mercaldo N, Müller H, Orlhac F, Pinto Dos Santos D, Stanzione A, Ugga L, Zwanenburg A. CheckList for EvaluAtion of Radiomics research (CLEAR): a step-by-step reporting guideline for authors and reviewers endorsed by ESR and EuSoMII. *Insights Imaging*. 2023 May 4;14(1):75.
105. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, Deeb GM, Thourani VH, Cohen DJ, Desai N, Kirtane AJ, Fitzgerald S, Michaels J, Krohn C, Masoudi FA, Brindis RG, Bavaria JE. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 24;76(21):2492-516.
106. Webb J, Cribier A. Percutaneous transarterial aortic valve implantation: what do we know? *Eur Heart J*. 2011 Jan;32(2):140-7.
107. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3006-8.
108. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632.
109. Koren O, Patel V, Tamir Y, Koseki K, Kaewkes D, Sanders T, Naami R, Naami E, Cheng DE, Natanzon SS, Shechter A, Gornbein J, Chakravarty T, Nakamura M, Cheng W, Jilaihawi H, Makkar RR. Predicting the risk of iliofemoral vascular complication in complex transfemoral-TAVR using new generation transcatheter devices. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jul 6;10:1167212.
110. Skolidis I, Sayah N, Untersee T, Hovasse T, Sanguineti F, Garot P, Lounes Y, Neylon A, Akodad M. Complex Transfemoral Access During Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Narrative Review of Management, Complexity Scores, and Alternative Access. *Life (Basel)*. 2025 May 19;15(5):810.
111. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, Pencina MJ, Kattan MW. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010 Jan;21(1):128-38.
112. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *J Clin Epidemiol*. 2015 Feb;68(2):134-43.
113. Van Calster B, McLernon DJ, van Smeden M, Wynants L, Steyerberg EW; Topic Group 'Evaluating diagnostic tests and prediction models' of the STRATOS initiative. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC Med*. 2019 Dec 16;17(1):230.
114. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making*. 2006 Nov-Dec;26(6):565-74.

115. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, Zegers CM, Gillies R, Boellard R, Dekker A, Aerts HJ. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(4):441-6.
116. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016 Feb;278(2):563-77.
117. Kolossváry M, Kellermayer M, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Cardiac Computed Tomography Radiomics: A Comprehensive Review on Radiomic Techniques. *J Thorac Imaging*. 2018 Jan;33(1):26-34.
118. Oikonomou EK, Siddique M, Antoniadou C. Artificial intelligence in medical imaging: A radiomic guide to precision phenotyping of cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2020 Nov 1;116(13):2040-54.
119. Muscogiuri G, Van Assen M, Tesche C, De Cecco CN, Chiesa M, Scafuri S, Guglielmo M, Baggiano A, Fusini L, Guaricci AI, Rabbat MG, Pontone G. Artificial Intelligence in Coronary Computed Tomography Angiography: From Anatomy to Prognosis. *Biomed Res Int*. 2020 Dec 16;2020:6649410.
120. Kang NG, Suh YJ, Han K, Kim YJ, Choi BW. Performance of Prediction Models for Diagnosing Severe Aortic Stenosis Based on Aortic Valve Calcium on Cardiac Computed Tomography: Incorporation of Radiomics and Machine Learning. *Korean J Radiol*. 2021 Mar;22(3):334-43.
121. El Ouahidi A, El Ouahidi Y, Nicol PP, Hannachi S, Benic C, Mansourati J, Padeloup B, Didier R. Machine learning for pacemaker implantation prediction after TAVI using multimodal imaging data. *Sci Rep*. 2024 Oct 23;14(1):25008.
122. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, Bonten MMJ, Dahly DL, Damen JAA, Debray TPA, de Jong VMT, De Vos M, Dhiman P, Haller MC, Harhay MO, Henckaerts L, Heus P, Kammer M, Kreuzberger N, Lohmann A, Luijken K, Ma J, Martin GP, McLernon DJ, Andaur Navarro CL, Reitsma JB, Sergeant JC, Shi C, Skoetz N, Smits LJM, Snell KIE, Sperrin M, Spijker R, Steyerberg EW, Takada T, Tzoulaki I, van Kuijk SMJ, van Bussel B, van der Horst ICC, van Royen FS, Verbakel JY, Wallisch C, Wilkinson J, Wolff R, Hooft L, Moons KGM, van Smeden M. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020 Apr 7;369:m1328.
123. Ibrahim A, Guha S, Lu L, Geng P, Wu Q, Chou Y, Yang H, Wang D, Schwartz LH, Xie CM, Zhao B. The reproducibility and predictivity of radiomic features extracted from dynamic contrast-enhanced computed tomography of hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2024 Sep 13;19(9):e0310486.
124. Zwanenburg A, Leger S, Agolli L, Pilz K, Troost EGC, Richter C, Lück S. Assessing robustness of radiomic features by image perturbation. *Sci Rep*. 2019 Jan 24;9(1):614.
125. Orlhac F, Frouin F, Nioche C, Ayache N, Buvat I. Validation of A Method to Compensate Multicenter Effects Affecting CT Radiomics. *Radiology*. 2019 Apr;291(1):53-9.

126. Rogers W, Thulasi Seetha S, Refaee TAG, Lieverse RIY, Granzier RWY, Ibrahim A, Keek SA, Sanduleanu S, Primakov SP, Beuque MPL, Marcus D, van der Wiel AMA, Zerka F, Oberije CJG, van Timmeren JE, Woodruff HC, Lambin P. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging. *Br J Radiol*. 2020 Apr;93(1108):20190948.
127. Park JE, Park SY, Kim HJ, Kim HS. Reproducibility and Generalizability in Radiomics Modeling: Possible Strategies in Radiologic and Statistical Perspectives. *Korean J Radiol*. 2019 Jul;20(7):1124-37.
128. Demircioğlu A. Reproducibility and interpretability in radiomics: a critical assessment. *Diagn Interv Radiol*. 2025 Jul 8;31(4):321-28.
129. Huang EP, O'Connor JPB, McShane LM, Giger ML, Lambin P, Kinahan PE, Siegel EL, Shankar LK. Criteria for the translation of radiomics into clinically useful tests. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Feb;20(2):69-82.
130. Namdar K, Wagner MW, Ertl-Wagner BB, Khalvati F. Open-radiomics: a collection of standardized datasets and a technical protocol for reproducible radiomics machine learning pipelines. *BMC Med Imaging*. 2025 Aug 4;25(1):312.
131. Firth D. Bias Reduction of Maximum Likelihood Estimates. *Biometrika*. 1993 Mar;80:1:27-38.
132. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med*. 2002 Aug 30;21(16):2409-19.

ANEXO

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação de Parâmetros na Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores (MDCT) para a Predição de Desfechos Clínicos Adversos em Pacientes com Estenose Aórtica Importante e Sintomáticos Submetidos ao Implante de Bioprótese Aórtica Transcateter (TAVI): Registro Multicêntrico

Pesquisador: Henrique Barbosa Ribeiro

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 32490220.0.1001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.195.030

Apresentação do Projeto:

Nova Emenda foi submetida

Objetivo da Pesquisa:

Inclui o Subprojeto Análises Quantitativas e Qualitativas de Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores (TCMD) na Predição de Complicações Vasculares Maiores e Menores em Pacientes com Estenose Aórtica Importante e Sintomáticos Submetidos ao Implante de Bioprótese Aórtica Transcateter (TAVI): Registro Multicêntrico", para execução da pesquisador Sérgio Figueiredo Câmara.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda para inclusão do subprojeto Análises Quantitativas e Qualitativas de Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores (TCMD) na Predição de Complicações Vasculares Maiores e Menores em Pacientes com Estenose Aórtica Importante e Sintomáticos Submetidos ao Implante de Bioprótese Aórtica Transcateter (TAVI): Registro Multicêntrico" e do aluno Sérgio Figueiredo Câmara, que utilizará este subprojeto para sua vinculação acadêmica ao

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

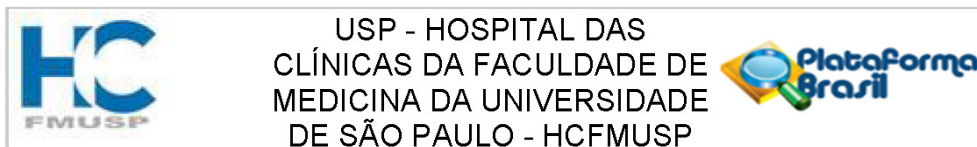
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.195.030

Programa de Pós-graduação em Cardiologia, sob a orientação de Dr. Henrique Barbosa Ribeiro.

A Emenda é regular e o projeto poderá contribuir para o avanço dos conhecimentos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não há necessidade de re consentimento

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1697434_E2.pdf	23/12/2021 06:30:24		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	VERSAO_CORRIGIDA_SUB_POS_SE RGIO_CAMARA.docx	23/12/2021 06:26:27	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_SUB_SERGIO_CAMARA_5063.pdf	23/12/2021 06:21:46	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_SUB_SERGIO_CAMARA_5063.docx	23/12/2021 06:21:03	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SUBPROJETO_THAMARA_POS_INRA D_19_11_2020.docx	19/11/2020 18:20:19	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CRONOGRAMAS.docx	19/11/2020 18:20:11	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_SUB_THAMARA_5063.pdf	19/11/2020 18:20:03	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_SUB_THAMARA_5063.docx	19/11/2020 18:19:54	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP120_Projeto_Tomo_TAVI_InCor_20_20_30_abril.docx	27/05/2020 11:20:15	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP_120_parecer_digitais1.pdf	27/05/2020 11:19:45	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP_120_MEMO_001_2020_Submissa o inicial.pdf	27/05/2020 11:19:30	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

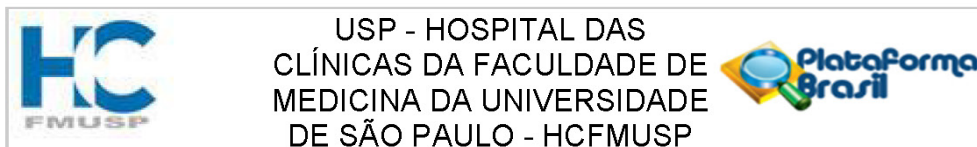
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.195.030

Outros	UAP_120_Lista_centros.pdf	27/05/2020 11:19:14	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP_120_dispendsa_TCLE.pdf	27/05/2020 11:19:01	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP_120_decl_orcamentaria.pdf	27/05/2020 11:18:49	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP_120_Ded_investigador.pdf	27/05/2020 11:18:36	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP_120_decl_infraestrutura.pdf	27/05/2020 11:18:22	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP_120_Cronograma.pdf	27/05/2020 11:18:11	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP_120_SGP_revisada.pdf	27/05/2020 11:17:58	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PBassinada.pdf	27/05/2020 11:17:40	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Janeiro de 2022

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br