

ARTIGO ORIGINAL

Substituição de valva aórtica transcater em pacientes de baixo risco com estenose aórtica grave sintomática



Ron Waksman, MD,^a Toby Rogers, MD, PHD,^a Rebecca Torguson, MPH,^a Paul Gordon, MD,^b Afshin Ehsan, MD,^c Sean R. Wilson, MD,^d John Goncalves, MD,^e Robert Levitt, MD,^f Chiwon Hahn, MD,^g Puja Parikh, MD,^h Thomas Bilfinger, MD, SCD,ⁱ David Butzel, MD,^j Scott Buchanan, MD,^k Nicholas Hanna, MD,^k Robert Garrett, MD,^l Federico Asch, MD,^m Gaby Weissman, MD,ⁿ Itsik Ben-Dor, MD,^a Christian Shults, MD,^o Roshni Bastian, MPH, MBA,^a Paige E. Craig, MPH,^a Hector M. Garcia-Garcia, MD,^a Paul Kolm, PHD,^a Quan Zou, PHD,^a Lowell F. Satler, MD,^a Paul J. Corso, MD^p

RESUMO

CONTEXTO A substituição da valva aórtica transcater (TAVR) é agora o padrão de tratamento para pacientes com estenose aórtica grave sintomática que são de risco extremo, alto ou intermediário para a substituição cirúrgica da valva aórtica (SAVR).

OBJETIVOS Os autores buscaram avaliar a TAVR em um ensaio clínico prospectivo e multicêntrico com pacientes de baixo risco.

Métodos O ensaio clínico Low Risk TAVR (Viabilidade da substituição da valva aórtica transcater em pacientes de baixo risco com estenose aórtica grave e sintomática) foi o primeiro ensaio clínico de isenção de dispositivo de investigação aprovado pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) a se recrutar nos Estados Unidos. Este ensaio clínico conduzido por investigadores foi uma comparação prospectiva, multicêntrica e não cega a controles históricos do banco de dados da Society of Thoracic Surgeons (STS, Sociedade de Cirurgiões Torácicos). O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas em 30 dias.

RESULTADOS Os autores recrutaram 200 pacientes de baixo risco com estenose aórtica grave sintomática em 11 centros para realização da TAVR. Os autores compararam os desfechos com uma coorte de controle de probabilidade inversa ajustada por ponderação de 719 pacientes submetidos a SAVR nas mesmas instituições usando o banco de dados da STS. Aos 30 dias, houve zero mortalidade por todas as causas no grupo de TAVR em comparação a 1,7% de mortalidade no grupo de SAVR. Houve taxa zero de acidente vascular cerebral (AVC) no hospital no grupo de TAVR em comparação a 0,6% de AVC no grupo SAVR. As taxas de implante de marca-passo definitivos foram semelhantes entre TAVR e SAVR (5,0% x 4,5%). As taxas de fibrilação atrial de início recente (3,0%) e tempo de internação (2,0 ± 1,1 dias) foram baixas no grupo de TAVR. Um paciente (0,5%) no grupo de TAVR teve regurgitação paravalvar >leve aos 30 dias. Quatorze por cento dos pacientes com TAVR apresentaram evidência de trombose subclínica de folheto aos 30 dias.

CONCLUSÕES O TAVR é seguro em pacientes de baixo risco com estenose aórtica grave sintomática, com baixas taxas de complicações de procedimento, curta internação, zero mortalidade e AVC incapacitante zero aos 30 dias. Trombose subclínica de folheto foi observada em uma minoria de pacientes com TAVR aos 30 dias. (Viabilidade da substituição da valva aórtica transcater em pacientes de baixo risco com estenose aórtica sintomática e grave [Low Risk TAVR; NCT02628899])



Ouçã o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aSection of Interventional Cardiology, MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC, EUA; ^bDivision of Cardiology, The Miriam Hospital, Providence, Rhode Island, EUA; ^cDivision of Cardiothoracic Surgery, Lifespan Cardiovascular Institute, Providence, Rhode Island, EUA; ^dDepartment of Medicine, The Valley Hospital, Ridgewood, New Jersey, EUA; ^eCardiac Surgery Program, The Valley Hospital, Ridgewood, New Jersey, EUA; ^fDepartment of Cardiology, Henrico Doctors' Hospital, Richmond, Virginia, EUA; ^gDepartment of Cardiothoracic Surgery, Henrico Doctors' Hospital, Richmond, Virginia, EUA; ^hDepartment of Medicine, Stony Brook Hospital, Stony Brook, New York, EUA; ⁱDepartment of Surgery, Stony Brook Hospital, Stony Brook, New York, EUA; ^jCardiovascular Service Line, Maine Medical Center, Portland, Maine, EUA; ^kSt. John Heart Institute Cardiovascular Consultants, St. John Health System, Tulsa, Oklahoma, EUA; ^lSt. John Clinic Cardiovascular Surgery, St. John Heart Institute Cardiovascular Consultants, St. John Health System, Tulsa, Oklahoma, EUA; ^mMedStar Health Research Institute, MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC, EUA; ⁿDepartment of Cardiology, MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC, EUA; e ^oDepartment of Cardiac Surgery, MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC, EUA. O estudo Low Risk TAVR (TAVR de baixo risco, NCT02628899) é financiado pela MedStar Health Research Institute, Washington, DC, EUA. Dr. Waksman trabalhou nos conselhos da Abbott Vascular, Amgen, Boston Scientific, Medtronic, Philips Volcano, Pi-Cardia Ltd. e Cardioset; foi consultor na Abbott Vascular, Amgen, Biosensors, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, Philips Volcano, Pi-Cardia Ltd. e Cardioset; recebeu financiamento da Abbott Vascular, AstraZeneca, Biosensors, Biotronik, Boston Scientific e Chiesi; atuou como palestrante para AstraZeneca e Chiesi; e foi investidor na MedAlliance. Dr. Rogers foi consultor da Medtronic; e fiscal da Medtronic e Edwards Lifesciences. Dr. Goncalves foi fiscal da Medtronic. Dr. Hanna foi palestrante da Edwards Lifesciences. Dr. Asch foi diretor de um laboratório acadêmico de imagem cardiovascular com contratos institucionais com a Edwards Lifesciences, Medtronic, Boston Scientific, Biotronik e Abbott. Dr. Weissman foi diretor de um laboratório acadêmico de imagem cardiovascular com contratos institucionais com a Boston Scientific, Ancora Heart, LivaNova e HDL Therapeutics. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****CRME** = cirurgia de revascularização miocárdica com enxerto**EHF** = espessamento hipotenuado do folheto**ETE** = ecocardiografia transesofágica**MD** = marca-passo definitivo**NYHA** = New York Heart Association**PPI** = ponderação de probabilidade inversa**RMF** = redução no movimento dos folhetos**SAVR** = substituição cirúrgica da valva aórtica (*surgical aortic valve replacement*)**STS-PROM** = risco previsto de mortalidade pela Sociedade de Cirurgiões Torácicos (*Society of Thoracic Surgeons–Predicted Risk of Mortality*)**TAVR** = substituição da valva aórtica transcater (*transcatheter aortic valve replacement*)**TC** = tomografia computadorizada

A substituição da valva aórtica transcater (TAVR) é uma terapia estabelecida para pacientes com estenose aórtica grave sintomática que são de (1, 2) alto risco (3, 4) ou risco intermediário (5, 6) extremos para cirurgia. Recentemente, há uma tendência mundial em oferecer TAVR a pacientes operáveis que, de outra forma, seriam submetidos a cirurgia (7-10). A experiência do operador, as melhorias técnicas e os aprimoramentos no design de dispositivos de TAVR facilitam o desejo de expansão da TAVR em pacientes com baixo risco de mortalidade cirúrgica. O estudo NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention, intervenção nórdica na valva aórtica) foi o único ensaio clínico randomizado que comparou TAVR e substituição cirúrgica da valva aórtica (SAVR) em pacientes com baixo risco, 82% dos quais tinham risco previsto de mortalidade pela Sociedade de Cirurgiões Torácicos (STS-PROM) <4% (8). O TAVR comparou favoravelmente à SAVR com mortalidade em 30 dias de 2,1% em comparação a 3,7% com TAVR e a SAVR, respectivamente, embora houvesse taxas significativamente mais altas de marca-passo

definitivo (MD) e regurgitação aórtica paravalvar com TAVR usando um dispositivo autoexpansível de primeira geração para TAVR. Além disso, preocupações recentes com trombose de folheto de dispositivo para TAVR e movimento restrito de folheto (11) não foram avaliadas em um ensaio clínico prospectivo em pacientes de baixo risco. Relatamos os resultados do ensaio clínico TAVR de baixo risco (LRT, Low Risk TARV em inglês), o primeiro ensaio clínico de isenção de dispositivo de investigação (IDI) nos Estados Unidos aprovado pela agência norte-americana Food and Drug Administration nos Estados Unidos a recrutar pacientes com estenose aórtica grave sintomática e baixo risco cirúrgico.

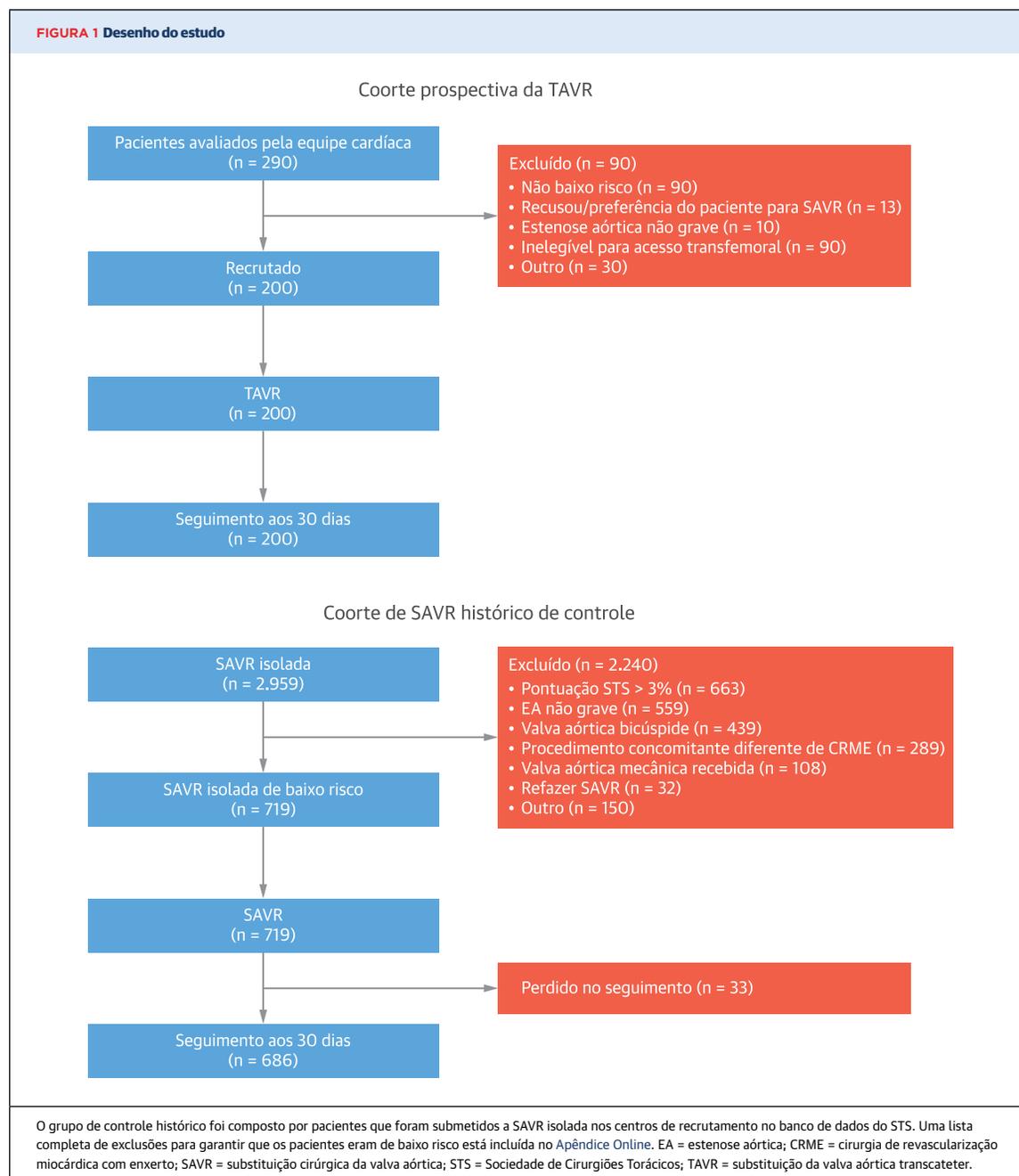
MÉTODOS

SUPERVISÃO DO ENSAIO CLÍNICO. O ensaio clínico LRT (NCT02628899) foi um estudo de viabilidade multicêntrico e prospectivo para testar a segurança da TAVR transfemoral em pacientes de baixo risco com estenose aórtica grave sintomática (12). O ensaio clínico foi um estudo iniciado por investigadores e foi totalmente financiado e gerido pelo patrocinador (MedStar Health Research Institute, Washington, DC, EUA) (Tabela Online 1). Os centros de recrutamento assumiram o custo de todas as atividades de pesquisa locais, bem como os testes orientados pela pesquisa. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelos comitês de revisão institucionais relevantes. Todos os pacientes deram consentimento

informado por escrito e foram avaliados antes do recrutamento por um comitê de revisão clínica independente, composto por 1 cardiologista intervencionista e 1 cirurgião cardiotorácico, para assegurar status de baixo risco, bem como a elegibilidade clínica e anatômica para TAVR transfemoral. Todos os estudos de imagem ecocardiográfica e de tomografia computadorizada (TC) foram analisados por um laboratório nuclear independente. O desfecho primário do estudo foi a mortalidade por todas as causas em 30 dias. Um desfecho secundário composto de mortalidade por todas as causas, AVC e regurgitação aórtica paravalvar >leve foi avaliado após o ajuste. Os desfechos secundários também incluíram componentes individuais desse complemento e outras complicações relevantes do procedimento (12). Todos os desfechos clínicos foram adjudicados por um comitê independente de julgamento de eventos clínicos, composto por um cardiologista intervencionista, um cirurgião cardiotorácico e um neurologista usando as definições do Valve Academic Research Consortium (VARC 2) e STS (13). Os dados foram monitorados de forma completa e independente.

SELEÇÃO DE PACIENTES PARA TAVR. Entre 16 de fevereiro de 2016 e 8 de fevereiro de 2018, 290 pacientes com estenose aórtica grave sintomática foram selecionados pelas equipes cardíacas multidisciplinares dos centros de recrutamento, e um total de 200 pacientes (Tabela 2 Online) foi confirmado como de baixo risco com base em um escore $\leq 3\%$ do STS-PROM e na ausência de comorbidade que aumentaria o risco cirúrgico, incluindo, mas não limitado a, fragilidade, aorta de porcelana, hipertensão pulmonar grave e doença hepática avançada. Estenose aórtica grave foi definida como um gradiente médio da valva aórtica ≥ 40 mmHg ou $V_{\max} \geq 4$ m/s e área da valva aórtica calculada de $\leq 1,0$ cm² ou índice de área de valva aórtica de $\leq 0,6$ cm²/m². Apenas os pacientes que eram sintomáticos com dispnéia (classe funcional II ou superior da New York Heart Association [NYHA]), angina pectoris ou síncope cardíaca foram incluídos. Pacientes com doença arterial coronariana não revascularizada ou que necessitavam de intervenção para outra valva cardíaca foram excluídos. Pacientes com estenose aórtica bicúspide foram excluídos e recrutados em um braço de registro separado do estudo que não faz parte desta análise. A elegibilidade para o acesso transfemoral e o dimensionamento da valva para TAVR foram determinados por TC com contraste antes do procedimento, de acordo com as instruções de uso dos fabricantes de dispositivos para TAVR. Uma lista completa dos critérios de inclusão e exclusão do ensaio clínico está incluída na Tabela Online 3.

PROCEDIMENTOS TAVR. Os pacientes foram submetidos a TAVR via acesso transfemoral, utilizando um



dispositivo em balão expansível comercialmente disponível (Sapien 3, Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia, EUA) ou TAVR autoexpansível (CoreValve, Evolut R ou Evolut PRO, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA). A escolha do dispositivo TAVR e o uso de anestesia geral ou sedação moderada ficou a critério dos médicos implantadores. Acesso alternativo não foi permitido. Todos os pacientes para TAVR foram submetidos a imagens de seguimento para avaliar a trombose de folheto com TC cardíaca com aumento de contraste de 4 dimensões aos 30 dias. Pacientes com disfunção renal que impediam a

administração de contraste foram submetidos a ecocardiografia transesofágica (ETE).

COORTE HISTÓRICA PARA SAVR DA STS. Todos os pacientes submetidos a SAVR isolada (como definido pela STS) em centros de recrutamento entre 1º de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2017, e cujos dados foram registrados no banco de dados da STS Adult Cardiac Surgery, foram incluídos de forma desidentificada. Os pacientes foram posteriormente excluídos da análise se não apresentassem baixo risco de acordo com o escore

TABELA 1 Características basais						
	Observado			PPI Ajustado		
	TAVR	SAVR	Valor de p	TAVR	SAVR	Valor de p
Idade, anos	73,6 ± 6,1	70,0 ± 8,3	<0,001	71,7 ± 14,9	70,9 ± 9,2	0,17
Masculino	123/200 (61,5)	438/719 (60,9)	0,88	119/200 (59,4)	439/719 (61,0)	0,69
Índice de massa corporal, kg/m ²	31,1 ± 6,6	30,9 ± 12,9	0,73	32,6 ± 14,7	30,7 ± 13,3	0,002
Classe funcional III ou IV da NYHA	35/200 (17,5)	145/714 (20,3)	0,38	53/200 (26,0)	148/714 (20,6)	0,12
Escore STS-PROM, %*	1,8 ± 0,5	1,6 ± 0,6	<0,001	1,7 ± 1,0	1,7 ± 0,7	0,37
Diabetes melito	61/200 (30,5)	186/719 (25,9)	0,19	49/200 (24,0)	188/719 (26,1)	0,55
Insuficiência renal†	12/200 (6,0)	52/717 (7,3)	0,54	9/200 (4,3)	56/717 (7,7)	0,06
Hipertensão	171/200 (85,5)	574/719 (79,8)	0,07	174/200 (86,8)	585/719 (81,3)	0,05
Doença vascular periférica	4/200 (2,0)	46/719 (6,4)	0,02	34/200 (16,6)	40/719 (5,5)	<0,001
Doença cerebrovascular	16/200 (8,0)	61/719 (8,5)	0,83	13/200 (6,2)	66/719 (9,1)	0,14
AVC/AIT prévio	19/200 (9,5)	51/719 (7,1)	0,26	11/200 (5,0)	57/719 (7,9)	0,12
Doença pulmonar crônica	16/200 (8,0)	125/719 (17,4)	0,001	25/200 (12,4)	111/719 (15,4)	0,26
FEVE	63,5 ± 7,5	58,7 ± 8,7	<0,001	63,2 ± 15,5	58,7 ± 10,1	<0,001
ICP prévio	42/200 (21,0)	67/719 (9,3)	<0,001	21/200 (10,2)	91/719 (12,6)	0,33
CRME prévio	2/200 (1,0)	22/719 (3,1)	0,11	6/200 (3,0)	19/719 (2,6)	0,78
MD preexistente	7/200 (3,5)	30/713 (4,2)	0,65	5/200 (2,0)	38/713 (5,2)	0,01
Infarto do miocárdio prévio	12/200 (6,0)	51/717 (7,1)	0,58	7/200 (3,3)	56/718 (7,7)	0,006
Arritmia	34/200 (17,0)	83/719 (11,5)	0,04	26/200 (12,6)	101/719 (14,0)	0,59

Os valores são média ± DP ou n/N (%). As contagens de pacientes ajustadas, SAVR e TAVR são arredondadas. *O escore STS-PROM estima a taxa de morte aos 30 dias entre os pacientes submetidos a SAVR com base em um número predefinido de características clínicas e demográficas iniciais, além de variáveis do procedimento. † Insuficiência renal definida como TFG <60 mL/min/1,73 m² ou dependente de diálise.

ATI = ataque isquêmico transitório; AVC = acidente vascular cerebral; CRME = cirurgia de revascularização miocárdica com enxerto; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DVP = doença vascular periférica; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICP = intervenção coronária percutânea; MD = marca-passo definitivo; NYHA = New York Heart Association; PPI = ponderação de probabilidade inversa; SAVR = substituição cirúrgica da valva aórtica; TAVR = substituição da valva aórtica transcaterter.

STS-PROM ou devido a comorbidades significativas. Os motivos mais comuns para excluir os pacientes com SAVR foram escore STS >3%, estenose aórtica não grave, valva aórtica bicúspide, procedimento concomitante diferente da cirurgia de revascularização miocárdica com enxerto (CRME) e que receberam prótese mecânica (Figura 1). Uma lista completa dos critérios de exclusão está incluída na Tabela Online 4.

ANÁLISE DE TC CARDÍACA PARA TROMBOSE DE FOLHETO.

As imagens de TC foram realizadas com TC multicamadas de 64 cortes ou mais e aquisições eletrocardiográficas retrospectivas com contraste otimizado sem modulação de dose. O potencial do tubo foi estabelecido em 120 kV. Imagens foram reconstruídas em intervalos de 10%. As imagens foram reconstruídas com <1,0 mm de espessura de corte e 50% de sobreposição de corte. O software dedicado de análise tridimensional (Synapse 3D, Fujifilm Medical Systems, Stamford, Connecticut, EUA) foi usado para criar reconstruções axiais e multiplanares bidimensionais em planos específicos de valvas. As imagens foram avaliadas em sístole e diástole para anormalidades estruturais e movimento de folheto. Anormalidades foram definidas usando critérios previamente descritos (14). O espessamento hipoatenuado do folheto (EHF) foi definido como uma área de hipoatenuação da TC, iniciando na inserção do folheto no quadro da valva. A redução no movimento do folheto (RMF) foi definida como leve (<50% de redução na excursão do folheto), moderada (50% a 70% na ex-

curso do folheto), grave (redução de 70% na excursão do folheto) ou imóvel (sem movimento do folheto). O movimento hipoatenuado acometido foi definido como EHF em combinação com RMF pelo menos moderado. Todos os achados de EHF e RMF foram confirmados por consenso de 2 leitores independentes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios-padrão, variáveis categóricas como porcentagens. As comparações entre pacientes com TAVR e SAVR foram feitas com testes t de Student não pareados para variáveis contínuas e qui-quadrado de tabela de contingência para variáveis categóricas para os dados basais observados. Escores de propensão foram calculados por regressão logística de TAVR em comparação a SAVR, usando as seguintes variáveis: idade, sexo masculino, raça, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, AVC prévio ou AIT, doença pulmonar crônica, arritmia (qualquer), doença cerebrovascular, doença vascular periférica, CRME prévia, intervenção coronária percutânea prévia, câncer e escore STS-PROM. A ponderação de probabilidade inversa (PPI) foi usada para balancear pacientes com TAVR e SAVR com relação a variáveis potencialmente confusas. A regressão logística, ajustada por PPI, foi usada para comparar TAVR e SAVR com relação ao desfecho composto de mortalidade por todas as causas, AVC e regurgitação aórtica paravalvar >leve. Todas as análises foram conduzidas com o programa SAS, versão 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA).

TABELA 2 Características do procedimento

TAVR	
Duração total do procedimento, min	88,2 ± 40,4
Anestesia geral	49/200 (24,5)
Acesso transfemoral	200/200 (100,0)
Implantação de >1 valva	4/200 (2,0)
Conversão para cirurgia	1/200 (0,5)
Valva expansível por balão	180/204 (88,2)
Valva autoexpansível	24/204 (11,8)
Tamanho da valva implantada	
20 mm	10/204 (4,9)
23 mm	46/204 (22,5)
26 mm	100/204 (49,0)
29 mm	42/204 (20,6)
31/34 mm	6/204 (2,9)
SAVR	
Tamanho da valva implantada	
≤19 mm	76/719 (10,6)
21 mm	216/719 (30,0)
23 mm	261/719 (36,3)
25 mm	123/719 (17,1)
27 mm	37/719 (5,1)
29 mm	6/719 (0,8)

Os valores são média ± DP ou n/N (%). O denominador para o tipo e tamanho da valva TAVR é de 204, pois 4 pacientes necessitaram de implante de 2 valvas durante o procedimento de índice.
Abreviaturas como na Tabela 1.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASAIS. Um total de 290 pacientes foi selecionado pelas equipes cardíacas locais e, finalmente, 200 pacientes foram submetidos a TAVR em 11 centros nos Estados Unidos. Os motivos mais comuns de exclusão foram: o paciente não apresentava baixo risco, recusou-se a participar de pesquisas ou preferia realizar SAVR, não preenchia critérios ecocardiográficos para estenose aórtica grave e não se qualificava para acesso transfemoral (Figura 1). Um total de 2.959 pacientes submetidos a SAVR isolada nos centros de recrutamento foram avaliados para a coorte de controle histórico.

Após exclusões, um total de 719 pacientes SAVR foi incluído na coorte de controle histórico para a análise final (Figura 1). Características demográficas e clínicas iniciais não ajustadas e ajustadas são fornecidas na Tabela 1. Antes do ajuste, os pacientes SAVR eram mais jovens com menor média de STS-PROM, menor média de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, maior prevalência de doença vascular periférica e doença pulmonar obstrutiva crônica e menores taxas de intervenção coronariana percutânea prévia ou arritmia. Após o ajuste do PPI, não houve mais diferença entre os dois grupos em relação à idade e ao escore STS-PROM. Uma diferença na média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo permaneceu, mas ambos estavam dentro dos limites normais.

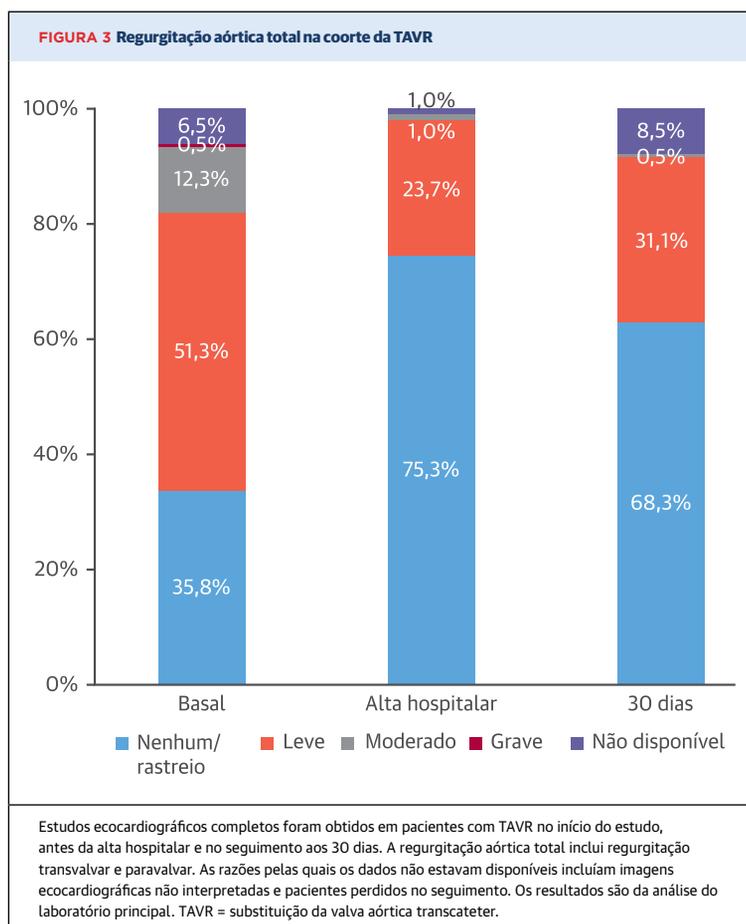
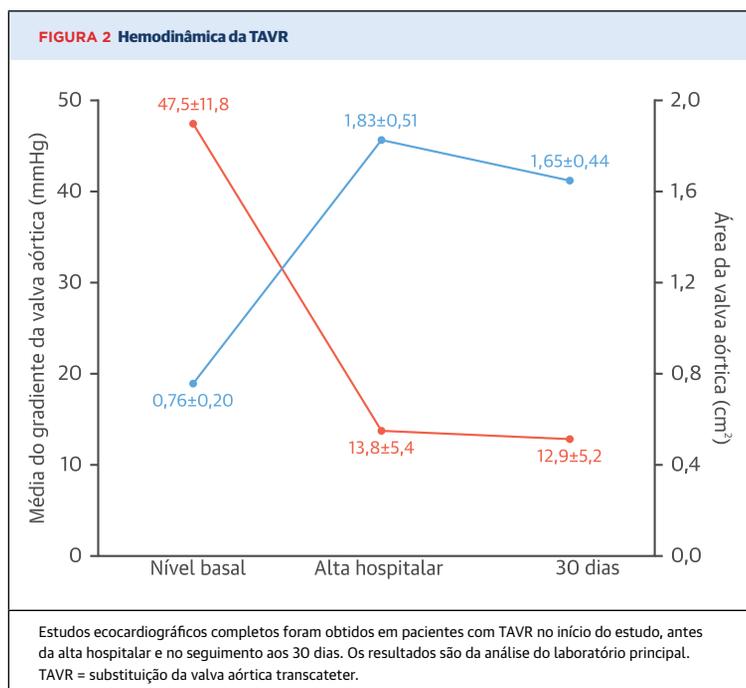
RESULTADOS DO PROCEDIMENTO E AOS 30 DIAS.

A maioria dos procedimentos de TAVR foi realizada sob sedação moderada com uma valva TAVR expansível por balão, e todos foram realizados por acesso transfemoral (Tabela 2). A taxa de complicações vasculares e hemorrágicas foi baixa (Tabela 3). Nenhum paciente de TAVR cruzou para SAVR, mas 1 paciente de TAVR requereu uma CRME de emergência para obstrução da artéria coronária e teve uma recuperação completa. Um total de 4 pacientes com TAVR necessitaram de implante de uma segunda valva durante o procedimento de índice (1 recebeu 2 valvas autoexpansíveis, e 3 receberam 2 valvas expansíveis por balão). Um total de 40,6% dos pacientes SAVR recebeu uma bioprótese de 21 mm ou menor, e apenas 4,3% dos pacientes foram submetidos a um aumento do anel aórtico antes da SAVR. Em comparação, apenas 4,9% dos pacientes com TAVR receberam uma valva de 20 mm. Os gradientes médios da valva aórtica diminuíram significativamente, e a área valvar aórtica aumentou significativamente após a TAVR (Figura 2). Dois pacientes com TAVR (1,0%) apresentaram regurgitação paravalvar moderada ou grave

TABELA 3 Complicações relacionadas ao procedimento hospitalar

	TAVR	SAVR	Valor de p	Diferença (IC 95%)
Tempo de internação após o procedimento, dias	2,0 ± 1,1	6,4 ± 3,9	<0,001	-3,6 (-4,95 a -3,85)
Sangramento grande ou com risco de vida do VARC 2*	5/200 (2,5)	74/719 (10,3)	<0,001	-7,8 (-0,13 a 0,02)
Principais complicações vasculares VARC 2	5/200 (2,5)	—	—	—
Lesão renal aguda†	0/200 (0,0)	—	—	—
Morte por todas as causas	0/200 (0,0)	5/719 (0,7)	0,591	-0,7 (-0,02 a 0,01)
AVC	0/200 (0,0)	4/719 (0,6)	0,582	-0,6 (-0,02 a 0,01)
IM	0/200 (0,0)	—	—	—
Endocardite	0/200 (0,0)	—	—	—
Fibrilação atrial de início recente	6/200 (3,0)	293/719 (40,8)	<0,001	-37,8 (-0,46 a -0,30)
Nova implantação de MD	10/200 (5,0)	32/719 (4,5)	0,742	0,5 (-0,04 a 0,05)
Obstrução arterial coronária	1/200 (0,5)	—	—	—

Os valores são média ± DP ou n/N (%), exceto quando indicado de outra forma. *Hemorragia grande para SAVR do VARC 2 assumida se ≥3 unidades de transfusão de glóbulos vermelhos administrada durante o procedimento. † Lesão renal aguda grau 3 definida como aumento da creatinina sérica para ≥300% (aumento >3x comparado com o valor basal) ou creatinina sérica ≥4,0 mg/dL com aumento agudo ≥0,5 mg/dL ou novo requerimento para diálise.
IC = intervalo de confiança; MI = infarto do miocárdio; todas as outras abreviaturas como na Tabela 1.



na alta hospitalar (Figura 3). Noventa e nove por cento dos pacientes encontravam-se em classe funcional II ou maior da NYHA antes da TAVR, e 98,5% encontravam-se em classe funcional I ou II da NYHA no seguimento aos 30 dias (Figura 4).

O tempo de internação hospitalar foi significativamente menor após a TAVR. A taxa de implantação de MD foi baixa em ambas as coortes. A taxa de fibrilação atrial pós-operatória foi maior após a SAVR. Para o desfecho composto de mortalidade por todas as causas, AVC incapacitante e regurgitação aórtica >leve na alta hospitalar, após o ajuste, não houve diferença entre TAVR e SAVR (razão de chances: 0,49 [intervalo de confiança de 95%: 0,19 a 1,2]; p = 0,127).

A mortalidade por todas as causas aos 30 dias não ajustada foi de 0,0% em comparação a 1,7%; p = 0,079 (intervalo de confiança de 95%: -0,038 a 0,003), para TAVR em comparação a SAVR, respectivamente. Todos os 200 pacientes com TAVR foram liberados vivos dentro de 30 dias do procedimento TAVR, e houve zero mortalidade e zero AVC incapacitante aos 30 dias. Dos 719 pacientes de SAVR, 686 (95,4%) tiveram seguimento aos 30 dias, dos quais 12 (1,7%) haviam morrido. Seis pacientes de SAVR ainda estavam no hospital aos 30 dias, e destes, 1 morreu no dia pós-operatório 51, e os restantes 5 foram finalmente liberados vivos. Aos 30 dias, 1 paciente com TAVR sofreu um AVC não incapacitante; a taxa de complicações vasculares maiores e sangramento maior ou com risco de vida com TAVR foi de 3,0%; a taxa de implantação de MD foi de 6,5%, e a taxa de fibrilação atrial de início recente foi de 4,5%. Nenhum paciente com TAVR desenvolveu lesão renal aguda no estágio 3 ou necessitou de terapia de substituição renal. A hemodinâmica permaneceu excelente aos 30 dias, e apenas 1 paciente com TAVR apresentou regurgitação aórtica residual paravalvar \geq leve (Figuras 2 e 3).

IMAGEM DE SEGUIMENTO AOS 30 DIAS. Aos 30 dias, foi realizada TC cardíaca com contraste de 4 dimensões em 192 pacientes e ETE em 2 pacientes. Seis pacientes recusaram ou foram incapazes de se submeter a exames de TC ou ETE. As imagens de TC foram parcial ou totalmente não interpretáveis em 6 pacientes, mais comumente devido a artefatos de movimento. A Figura 5 estratifica os achados de acordo com as evidências de EHF, RMF e hipoatenuação que afetam o movimento. Nenhuma trombose de folheto foi observada com um dispositivo autoexpansível para TAVR. Não houve associação com eventos cerebrovasculares. Apenas 1 paciente no ensaio clínico LRT teve um AVC não incapacitante aos 30 dias, mas este paciente não apresentou trombose de folheto. Aos 30 dias, entre os pacientes com TC ou ETE interpretável, 152 de 193 (78,8%) pacientes estavam em uso de terapia antiplaquetária apenas (as-

pirina, tienopiridina ou terapia antiplaquetária dupla), e 39 de 193 (20,2%) pacientes estavam em uso oral de anticoagulante (varfarina ou anticoagulante oral direto). A incidência de EHF foi de 24 de 152 (15,8%) em comparação a 3 de 39 (7,7%) ($p = 0,302$) em pacientes em uso de terapia antiplaquetária apenas em comparação a anticoagulante, respectivamente.

DISCUSSÃO

O ensaio clínico LRT é o primeiro estudo ensaio clínico de TAVR nos EUA em pacientes de baixo risco com estenose aórtica grave sintomática. As principais descobertas podem ser resumidas da seguinte forma: A TAVR em pacientes de baixo risco foi segura, com mortalidade zero e zero AVC incapacitante aos 30 dias (Ilustração Central). As taxas de complicações do procedimento, incluindo regurgitação paravalvar moderada e alta, MD, sangramento grande ou com risco de vida e complicações vasculares, foram muito baixas com TAVR e SAVR. As taxas de fibrilação atrial de início recente e tempo de internação foram significativamente menores com a TAVR em comparação com a SAVR. Finalmente, a trombose de folheto foi observada em uma minoria de pacientes com TAVR aos 30 dias, mas não houve associação com eventos cerebrovasculares.

O achado de mortalidade zero e zero AVC incapacitante aos 30 dias demonstra excelente segurança da TAVR em pacientes de baixo risco. É importante ressaltar que, com exceção do patrocinador, os centros de recrutamento no ensaio clínico LRT não eram centros de alto volume ou centros experientes em ensaios clínicos. Como tal, estes resultados representam verdadeiramente a prática contemporânea de TAVR no mundo real nos Estados Unidos. A taxa de mortalidade esperada na coorte SAVR de acordo com o escore STS-PROM foi de 1,6%, e a mortalidade observada aos 30 dias foi de 1,7%. Assim, o STS-PROM parece ser um preditor preciso de mortalidade em pacientes de baixo risco submetidos a SAVR. Em contraste, a mortalidade esperada na coorte TAVR foi de 1,8%, e a taxa de mortalidade observada aos 30 dias foi de 0%. Assim, o STS-PROM pareceu superestimar a mortalidade em pacientes com TAVR, o que é consistente com observações prévias (15).

O maior benefício de mortalidade por TAVR em relação ao SAVR é em pacientes de alto risco (3, 4). Em pacientes de baixo risco, pode não haver um benefício significativo na mortalidade. Pelo contrário, o benefício pode estar em menor tempo de internação, recuperação mais rápida e hemodinâmica da prótese superior. No ensaio clínico LRT, o tempo de internação foi >4 dias mais longo com SAVR. Na coorte SAVR, 41% dos pacientes receberam uma bioprótese de 21 mm ou menor, e <5% dos pacientes foram submetidos à cirurgia de ampliação

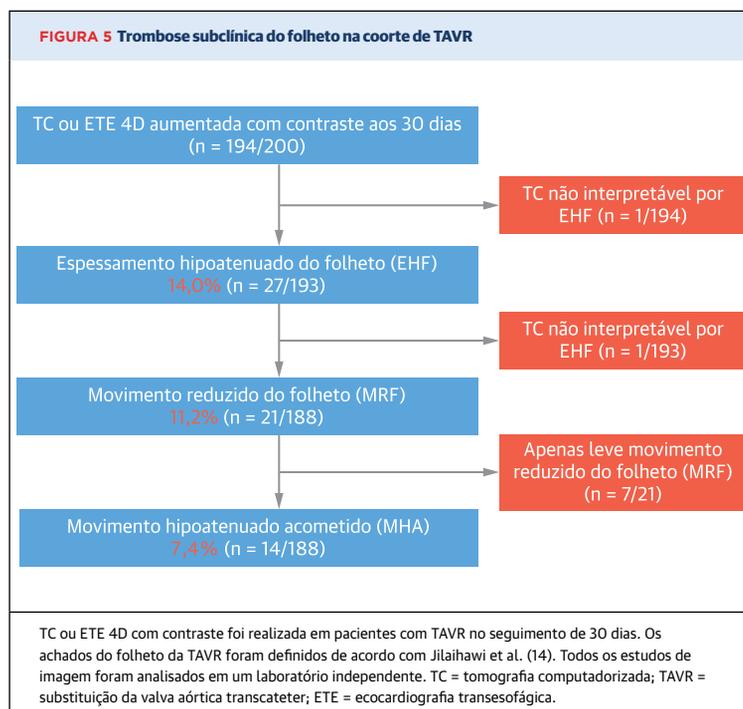
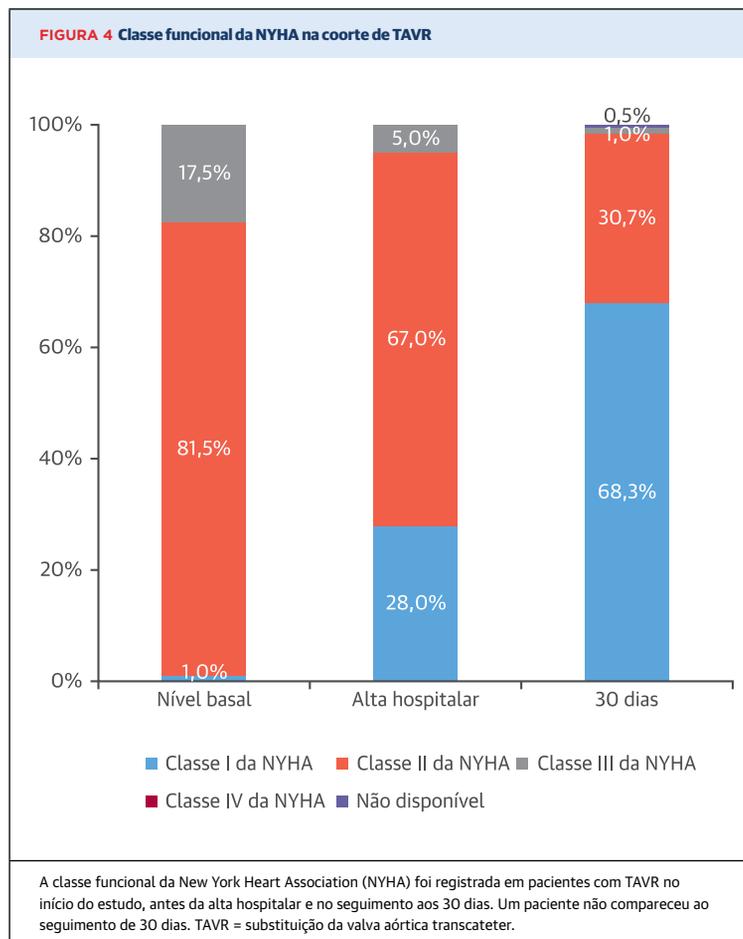
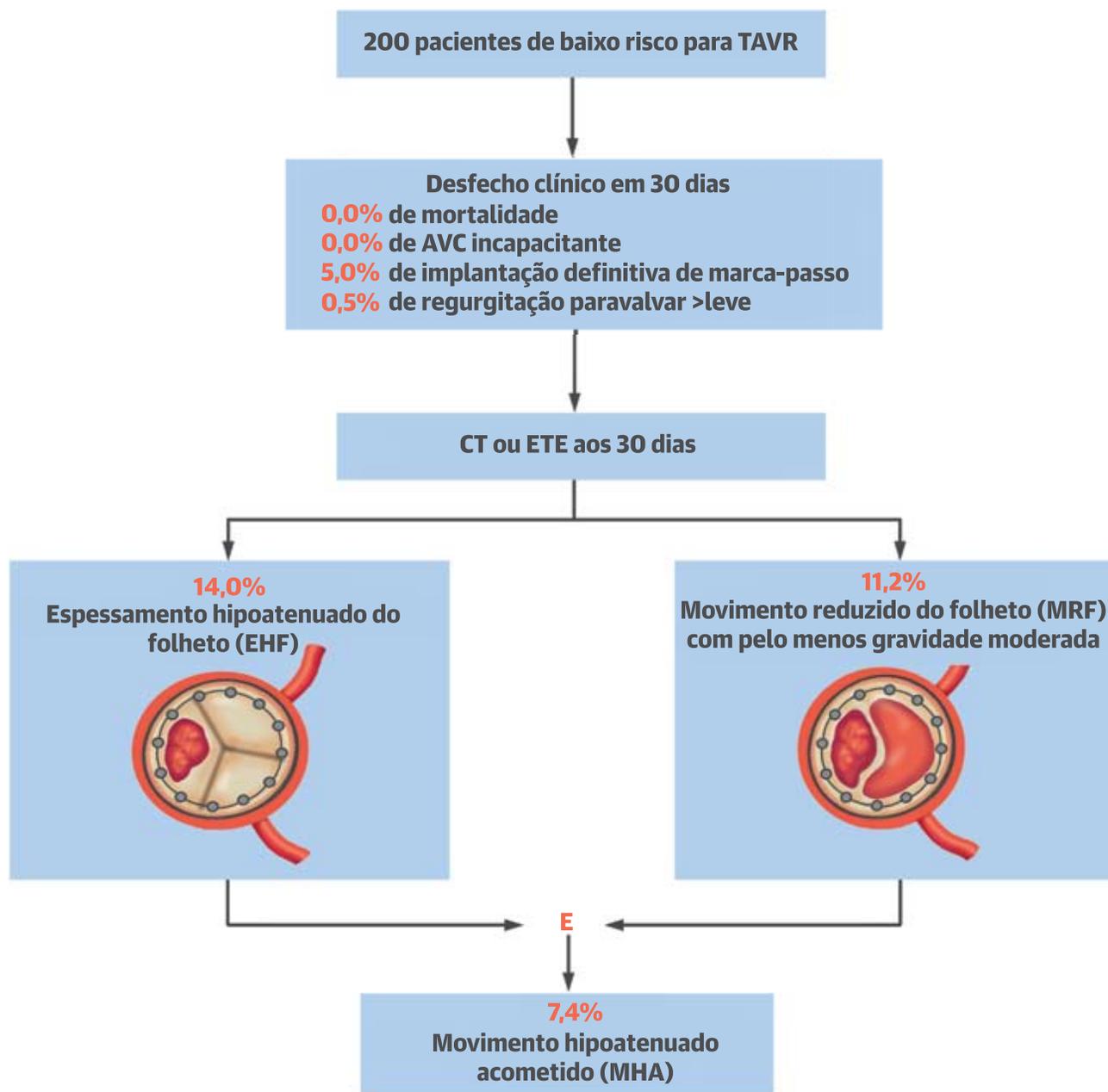


ILUSTRAÇÃO CENTRAL Substituição da valva aórtica transcatereter (TAVR) em pacientes de baixo risco: Desfecho clínico

Waksman, R. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(18):2095-105.

ETE = ecocardiografia transesofágica; TC = tomografia computadorizada.

anular. Essa observação é consistente com os braços cirúrgicos dos estudos randomizados SURTAVI (implante cirúrgico e transcatereter) e PARTNER 2 (colocação de valvas aórticas transcatereteras 2) em pacientes de risco intermediário, 34% e 44% dos quais receberam uma bioprótese de 21 mm ou menos (5, 6). A hemodinâmica da valva pós-SAVR não é capturada no banco de dados

STS e, portanto, não pode ser comparada com a TAVR. No entanto, os gradientes médios e as áreas valvares no estudo LRT foram comparáveis com aqueles observados no braço TAVR do estudo PARTNER 2 S3IR (Sapien 3 Intermediate-Risk) (16), que é o melhor comparador disponível porque 88,2% dos pacientes no ensaio clínico LRT recebeu uma valva expansível por balão Sapien 3.

Aos 30 dias, a área média da valva aórtica era de $1,7 \pm 0,4 \text{ cm}^2$ em comparação a $1,7 \pm 0,4 \text{ cm}^2$ e o gradiente médio foi de $12,9 \pm 5,2 \text{ mmHg}$ em comparação a $11,4 \pm 5,0 \text{ mmHg}$ para o ensaio clínico LRT em comparação ao S3IR, respectivamente. A regurgitação aórtica paravalvar e a necessidade de implante de MD têm sido historicamente o calcanhar de Aquiles da TAVR em comparação com a SAVR. No braço da TAVR do ensaio clínico NOTION, estes foram de 15,3% e 34,1%, respectivamente, no seguimento inicial (8). No entanto, no ensaio clínico LRT, as taxas de regurgitação paravalvar moderada ou grave (0,5%) e o novo implante de MD (6,5%) aos 30 dias foram os mais baixos dos principais estudos de TAVR. Isso pode ser explicado pelo uso de dispositivos para TAVR expansíveis por balão predominantemente de geração mais recente em pacientes jovens com menos calcificação do anel aórtico e menos doença do sistema de condução preexistente e melhores técnicas de implante. A média de idade dos pacientes com TAVR no ensaio clínico LRT foi de 74 anos, que é aproximadamente 6 anos mais jovem que as populações de risco intermediário no PARTNER 2 e SURTAVI (5, 6).

A trombose de folheto afeta tanto as valvas transcatereteras quanto as biopróteses cirúrgicas. Como fenômeno principalmente subclínico, pode levar ao aumento dos gradientes transvalvares e pode estar associado a um risco aumentado de AVC e AIT. Os melhores dados disponíveis sobre esse fenômeno ainda pouco compreendido são provenientes dos registros observacionais SAVORY (trombose subclínica de bioprótese valvar aórtica avaliada por TC 4D) e RESOLVE (avaliação trombose de bioprótese valvar aórtica transcatereter e cirúrgica e seu tratamento com anticoagulante), em que as taxas de trombose do folheto de TAVR foram de 15% em pacientes em uso de antiagregantes plaquetários e 4% em pacientes em uso de anticoagulante oral (anticoagulante oral direto ou varfarina) (17). No entanto, o intervalo de tempo entre a TAVR e a imagem nesses registros variou amplamente (mediana de 58 dias, intervalo interquartil de 32 a 236 dias). Nossos dados demonstram que esse fenômeno afeta pacientes de baixo risco com prevalência comparável (Figura 5) e é detectável em até 30 dias após a TAVR. Semelhante aos 2 registros, a taxa foi menor em pacientes com anticoagulante oral. Trombose de folheto não foi observada com dispositivos autoexpansíveis para TAVR, embora apenas 11,8% dos pacientes deste estudo tenham recebido uma valva autoexpansível. São necessários estudos maiores para avaliar se esse fenômeno afeta dispositivos TAVR específicos mais do que outros. A taxa de AVC foi extremamente baixa na população da TAVR do LRT, por isso não é possível correlacionar com a trombose do folheto. O seguimento prolongado determinará se a trombose do folheto afeta a hemodinâmica e

a durabilidade da prótese em longo prazo. A menor taxa de espessamento do folheto em pacientes que estavam tomando inibidores de vitamina K é intrigante, mas merece um estudo dedicado, devido ao pequeno número de pacientes nesse esquema no grupo da TAVR.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Este estudo é o primeiro estudo prospectivo de TAVR em pacientes de baixo risco realizado nos Estados Unidos, utilizando uma coorte histórica de um grande banco de dados nacional como grupo controle. A utilização de um registro não adjudicado para o grupo de controle impõe certas limitações. Relevante para este ensaio clínico, os pacientes da SAVR não foram prospectivamente selecionados para garantir o status de baixo risco. Em vez disso, contamos com o escore STS-PROM e a ausência de comorbidades de alto risco para assumir um status de baixo risco. Características basais não tradicionais que afetam o risco cirúrgico, como a fragilidade, não são capturadas no banco de dados da STS. O viés de seleção não pode ser excluído apesar do ajuste de PPI. Desfechos específicos, como complicações vasculares e hemorragias graves ou potencialmente fatais, não são coletados na base de dados do STS e, portanto, não puderam ser comparados. Nós, portanto, usamos o número de transfusões de glóbulos vermelhos como um substituto para o sangramento. Finalmente, o banco de dados do STS não captura nenhum dado além de 30 dias. Estender a captura de dados de seguimento de rotina por pelo menos um ano e incluir dados da ecocardiografia permitiria que o banco de dados do STS servisse como um controle muito mais útil para estudos futuros. Há um precedente para o uso de controles históricos para avaliar um novo dispositivo TAVR para aprovação comercial. A valva cardíaca transcatereter Edwards Sapien 3 foi aprovada nos Estados Unidos com base nos resultados de uma análise de escore de propensão comparando desfechos clínicos em pacientes submetidos a TAVR em um registro prospectivo não randomizado com pacientes submetidos a SAVR no braço randomizado do estudo PARTNER 2A (16). Usando um conjunto de dados de um estudo controlado randomizado em vez de um registro como grupo de controle aumenta a confiabilidade dos dados de controle. Dois grandes ensaios clínicos randomizados de TAVR em pacientes de baixo risco completaram o recrutamento, mas ainda não relataram seus achados (18, 19). Se os resultados do ensaio clínico LRT coincidirem com os dos dois ensaios clínicos, isso dará mais sustentação a essa nova metodologia de estudo. Além disso, será cada vez mais difícil randomizar pacientes para cirurgia no futuro; portanto, é provável que essa metodologia se torne mais difundida para avaliar novos dispositivos de TAVR. Melhorar a qualidade da coleta de dados e adicionar resultados de 1 ano ao banco de dados

do STS é necessário para superar as limitações de usar essa metodologia para estudos futuros. Finalmente, o seguimento em longo prazo é necessário para avaliar a durabilidade dos dispositivos de TAVR.

CONCLUSÕES

A TAVR é segura em pacientes de baixo risco com estenose aórtica grave sintomática, com baixas taxas de complicações de procedimento, curta internação, zero mortalidade e AVC incapacitante zero aos 30 dias. Trombose subclínica do folheto foi observada em uma minoria de pacientes com TAVR aos 30 dias, mas não foi associada a eventos clínicos.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Ron Waksman, MedStar Washington Hospital Center, 110 Irving, Street NW, Suite 4B-1, Washington, DC, EUA 20010. E-mail: ron.waksman@medstar.net. Twitter: @ron_waksman, @MedstarHealth.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS. Pacientes com estenose aórtica grave e sintomática, com risco cirúrgico relativamente baixo e submetidos a TAVR, como estratégia alternativa, podem desenvolver trombose subclínica do folheto da prótese valvar até 30 dias após o implante. Esse fenômeno também pode ocorrer após a substituição cirúrgica da valva, mas os mecanismos responsáveis, os preditores e as implicações prognósticas não são bem compreendidos.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Estudos randomizados são necessários para comparar a durabilidade em longo prazo das valvas bioprotéticas implantadas por técnica transcatheter em comparação a técnicas cirúrgicas, para determinar o regime de medicação antitrombótica ideal para prevenir a trombose do folheto, e para avaliar o impacto da trombose do folheto na durabilidade da prótese.

REFERÊNCIAS

1. M.B. Leon, C.R. Smith, M. Mack, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363 (2010), pp. 1597-1607.
2. J.J. Popma, D.H. Adams, M.J. Reardon, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 1972-1981.
3. C.R. Smith, M.B. Leon, M.J. Mack, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 364 (2011), pp. 2187-2198.
4. D.H. Adams, J.J. Popma, M.J. Reardon, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 370 (2014), pp. 1790-1798.
5. M.B. Leon, C.R. Smith, M.J. Mack, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*, 374 (2016), pp. 1609-1620.
6. M.J. Reardon, N.M. Van Mieghem, J.J. Popma, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*, 376 (2017), pp. 1321-1331.
7. C.W. Hamm, H. Mollmann, D. Holzhey, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*, 35 (2014), pp. 1588-1598.
8. H.G. Thyregod, D.A. Steinbrüchel, N. Ihlemann, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 65 (2015), pp. 2184-2194.
9. C. Tamburino, M. Barbanti, P. D'Errigo, et al. 1-Year outcomes after transfemoral transcatheter or surgical aortic valve replacement: results from the Italian OBSERVANT study. *J Am Coll Cardiol*, 66 (2015), pp. 804-812.
10. T. Rogers, V.H. Hourani, R. Waksman. Transcatheter aortic valve replacement in intermediate- and low-risk patients. *J Am Heart Assoc*, 7 (2018), p. e007147.
11. R.R. Makkar, G. Fontana, H. Jilaihawi, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 2015-2024.
12. T. Rogers, R. Torguson, R. Bastian, P. Corso, R. Waksman. Feasibility of transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with symptomatic severe aortic stenosis: Rationale and design of the Low Risk TAVR (LRT) study. *Am Heart J*, 189 (2017), pp. 103-109.
13. A.P. Kappetein, S.J. Head, P. Genereux, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42 (2012), pp. S45-S60.
14. H. Jilaihawi, F.M. Asch, E. Manasse, et al. Systematic TC methodology for the evaluation of subclinical leaflet thrombosis. *J Am Coll Cardiol Img*, 10 (2017), pp. 461-470.
15. T.K.M. Wang, M.T.M. Wang, G.D. Gamble, M. Webster, P.N. Ruygrok. Performance of contemporary surgical risk scores for transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 236 (2017), pp. 350-355.
16. V.H. Hourani, S. Kodali, R.R. Makkar, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*, 387 (2016), pp. 2218-2225.
17. T. Chakravarty, L. Sondergaard, J. Friedman, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet*, 389 (2017), pp. 2383-2392.
18. The Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis (PARTNER 3). *ClinicalTrials.gov* website. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675114>. Acesso em 30 de junho de 2018.
19. Medtronic Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low Risk Patients. *ClinicalTrials.gov* website. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02701283>. Acesso em 30 de junho de 2018.

PALAVRAS-CHAVE estenose aórtica, baixo risco, substituição da valva aórtica transcatheter

APÊNDICE Para acesso a tabelas suplementares, consulte a versão on-line deste artigo.