

PRINCIPAIS ESTUDOS CLÍNICOS SOBRE IMPLANTE DE VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER

MAIN CLINICAL STUDIES ON TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION

RESUMO

Fernanda Marinho Mangione^{1,2}
Maria Fernanda Zulliani Mauro¹
Salvador André Bavaresco Cristóvão^{1,2}
Gustavo Alexandre Dutra^{1,2}
José Armando Mangione^{1,2}

1. Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Prof. Dr. José Armando Mangione
Rua Maestro Cardim 769, 2º subsolo,
sala 34, Bloco V, São Paulo, SP, Brasil.
CEP: 01323-900.
mangi@terra.com.br

A estenose aórtica (EA) é uma doença frequente na população idosa e, quando sintomática, tem prognóstico desfavorável, sendo recomendada nesta situação a substituição valvar cirúrgica. Embora o tratamento cirúrgico seja o padrão para a correção da EA muitos pacientes não são candidatos adequados, devido ao risco perioperatório muito elevado. O implante da valva aórtica transcaterter (TAVI) surgiu como interessante alternativa, principalmente nos casos de pacientes inoperáveis, demonstrando melhora significativa na sobrevida com relação ao tratamento clínico. Nos pacientes com risco cirúrgico elevado apresentou resultados equivalentes à troca valvar aórtica cirúrgica, com taxas de sobrevivência equivalentes ou até superiores. Os resultados clínicos encorajadores somados aos rápidos avanços da tecnologia geraram interesse no uso desses dispositivos em pacientes de risco intermediário. Atualmente já existem evidências demonstrando a não inferioridade da TAVI com relação à cirurgia para a correção da EA em pacientes de médio risco e esses dispositivos já estão aprovados nos Estados Unidos e Europa para o tratamento desse grupo de pacientes. No presente artigo são sumarizados os principais estudos que foram fundamentais para a implementação da TAVI na prática clínica atual e para aprovação pelos principais órgãos reguladores mundiais.

Descritores: Estenose aórtica; Substituição da valva aórtica transcaterter; Medicina baseada em evidências.

ABSTRACT

Aortic stenosis (AS) is a common disease in the elderly population; when symptomatic, it has an unfavorable prognosis and aortic valve replacement is recommended. Although surgical replacement is the standard treatment for AS, many patients are not suitable candidates because of high perioperative risk. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has emerged as an interesting alternative, especially in inoperable cases, showing significant improvements in survival over clinical treatment. In patients with high surgical risk TAVI has demonstrated results equivalent to surgical aortic valve replacement with similar or even higher survival rates. These encouraging clinical results coupled with advances in technology have generated interest in using TAVI in lower-risk populations. There is currently evidence showing that TAVI is not inferior to surgical treatment of AS in intermediate-risk patients, and these devices have already been approved in the United States and Europe for treating this group of patients. This article summarizes the main studies that were fundamental in implementing TAVI into current clinical practice and approval by the main global regulatory agencies.

Descriptors: Aortic valve stenosis; Transcatheter aortic valve implantation (TAVI); Evidence-based medicine.

INTRODUÇÃO

A estenose aórtica degenerativa calcificada acomete até 2% dos pacientes com mais de 65 anos¹ (p=0.90 e 5% da população com idade ≥ 75 anos² e há previsão de aumento nas próximas décadas devido ao envelhecimento populacional.

Trata-se de uma doença insidiosa que habitualmente apresenta um longo período de latência, entretanto o início dos sintomas representados pela tríade: angina de peito,

síncope ou dispneia marcam uma rápida deterioração do quadro clínico. A sobrevida com o tratamento clínico após o início da sintomatologia é de aproximadamente 50% em dois anos e de 20% após cinco anos, por esta razão recomenda-se nesta situação a cirurgia de substituição valvar aórtica.³

Embora a substituição cirúrgica seja o tratamento padrão para correção da EA, muitos pacientes não são candidatos

adequados devido a um risco perioperatório muito elevado e cerca de 1/3 desta população não apresenta condições clínicas para o ato cirúrgico.⁴

O implante transcater de prótese valvar aórtica (TAVI) surgiu como uma alternativa atrativa para o tratamento de pacientes portadores de estenose aórtica calcificada com risco cirúrgico aumentado, devido a sua menor invasibilidade. Desde sua introdução em 2002 por Alan Cribier,⁵ ocorreram avanços tecnológicos expressivos no sistema de entrega e na estrutura valvar, permitindo a obtenção de resultados favoráveis e expansão das indicações deste procedimento.

Os estudos sumarizados a seguir mostram os principais resultados publicados e foram essenciais para implantação da TAVI na prática clínica atual e para sua aprovação pelos principais órgãos reguladores mundiais (Tabela 1).

PACIENTES COM RISCO CIRÚRGICO EXTREMO/INOPERÁVEIS

PARTNER coorte B⁶

O estudo PARTNER 1B incluiu uma coorte de pacientes não candidatos à cirurgia de troca valvar, definido por uma probabilidade estimada de morte ou morbidade irreversível grave após troca valvar aórtica cirúrgica de mais de 50% em 30 dias. Foram incluídos 358 pacientes com idade média de 83 anos, randomizados (1:1) para o tratamento clínico padrão ou para TAVI em 21 centros. A média do escore STS foi de 11,6%, no entanto, também foram incluídos pacientes com escores mais baixos que apresentavam contraindicações para a cirurgia tais como aorta extensamente calcificada (porcelana), deformidades torácicas, dependência de terapia com oxigênio e fragilidade extrema.

A prótese utilizada foi a Edwards Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, California), expansível por balão, com estrutura metálica constituída de aço inoxidável e folhetos de pericárdio bovino. Os resultados em um ano demonstraram uma redução significativa da mortalidade por todas as

causas no grupo TAVI (30,7% vs. 50,7% HR=0,55; p<0,001) e da mortalidade cardiovascular (20,5% vs. 44,6%; HR = 0,39; p<0,001) quando comparada ao tratamento clínico padrão. Vale ressaltar, que dos 179 pacientes designados para o tratamento clínico, 150(83,8%) foram submetidos à valvuloplastia aórtica por balão, 17(9,5%) à troca valvar cirúrgica e 4(2,2%) receberam TAVI em outros centros. Ocorreu uma taxa mais elevada de eventos neurológicos, complicações vasculares e sangramento maior no grupo TAVI.

Após cinco anos de seguimento⁷ observou-se manutenção dos resultados, sendo a mortalidade por todas as causas no grupo TAVI de 71,8% versus 93,6% com o tratamento padrão (HR 0,50; p<0,0001). Apenas seis pacientes no grupo de terapia medicamentosa estavam vivos após este período, cinco dos quais haviam sido submetidos a substituição cirúrgica ou percutânea da valva aórtica. O número necessário para tratar (NNT) foi de cinco doentes em comparação com o tratamento clínico, refletindo a eficácia do procedimento transcater. A avaliação ecocardiográfica demonstrou manutenção dos resultados obtidos com relação a área e gradiente valvar sem evidências de deterioração estrutural da prótese.

CoreValve Extreme Risk Pivotal Trial⁸

Este foi um estudo prospectivo realizado em 41 centros dos Estados Unidos que incluiu 506 pacientes para o tratamento da estenose aórtica grave sintomática utilizando a prótese autoexpansível Corevalve (Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota) com estrutura metálica de nitinol e folhetos de pericárdio porcino.

O critério de inclusão foi o mesmo utilizado no estudo PARTNER 1B. Os pacientes tinham idade média de 83 anos, e escore STS médio de 10,3%. O desfecho primário composto de mortalidade por todas as causas e acidente vascular cerebral (AVC) maior aos 12 meses foi de 26%, demonstrando uma redução significativa em comparação ao valor de referência de 43% que foi estimado com base

Tabela 1. Principais estudos em TAVI.

Risco para Cirurgia	Estudo	Número de pacientes	Prótese	Grupo de comparação	STS escore	Mortalidade geral em 1 ano
Extremo	PARTNER 1B	358	Edwards Sapien	Tratamento clínico	11,2% TAVI vs. 12,1% tratamento clínico	30,7% TAVI vs. 50,7% tratamento clínico (p<0,001)
Extremo	CoreValve Extreme Risk Study	506	CoreValve	Nenhum	10,3% TAVI	24,3% TAVI
Alto	PARTNER 1A	699	Edwards Sapien	Cirurgia	11,8% TAVI vs. 11,7% cirurgia	24,2% TAVI vs. 26,8% cirurgia (p=0,44)
Alto	CoreValve High Risk Study	795	CoreValve	Cirurgia	7,3% TAVI vs. 7,5% cirurgia	13,9% TAVI vs. 18,7% cirurgia (p=0,04)
Intermediário	PARTNER 2A	2032	Sapien XT	Cirurgia	5,8% TAVI vs. 5,8% cirurgia	12,3% TAVI vs. 12,9% cirurgia, (p=0,69)
Intermediário	SAPIEN 3 observational study	1077	Sapien 3	Cirurgia (Escore de propensão)	5,2% TAVI vs. 5,8% cirurgia	7,4% TAVI vs. 12,9% cirurgia (p=0,0003)
Baixo Risco	NOTION trial	280	CoreValve	Cirurgia	2,9% TAVI vs. 3,1% cirurgia	4,9% TAVI vs. 7,5% cirurgia (p=0,38)

TAVI= Implante transcater valvar aórtico

nos resultados obtidos em estudos com a valvoplastia por cateter balão e com o tratamento clínico padrão do grupo controle no estudo PARTNER 1B ($p < 0,0001$). A taxa de mortalidade por todas as causas foi de 8,4% aos 30 dias e 24,3% aos 12 meses e de AVC maior de 2,3% em 30 dias e de 4,3% em 12 meses. O implante de marca-passo definitivo foi necessário em 26,2% dos pacientes em um ano. A incidência de regurgitação paravalvar moderada ou importante foi de 9,7% na alta e de 4,4% após um ano e esta redução, em parte, pode ser explicada pelas propriedades do nitinol que sofre expansão em contato com a temperatura corporal proporcionando melhor acomodação ao anel valvar.

Ao final de dois anos houve manutenção dos resultados favoráveis com a TAVI em relação ao desfecho primário quando comparado ao tratamento clínico (38% vs. 57,9%)⁹

PACIENTE DE ALTO RISCO CIRÚRGICO

PARTNER coorte A¹⁰

Este estudo incluiu 699 pacientes com estenose aórtica grave e sintomática que possuíam risco cirúrgico elevado. Estes foram randomizados (1:1) para implante da prótese Edwards Sapien ou para substituição cirúrgica da valva aórtica em 25 centros nos Estados Unidos, Canadá e Alemanha. Os pacientes foram avaliados por cirurgias cardíacas e deveriam possuir um risco de mortalidade operatória $\geq 10\%$ de acordo com o escore STS¹¹. Dos 348 pacientes submetidos à TAVI, 244 (70%) realizaram o procedimento via transfemoral e os demais utilizaram a via transapical devido ao avançado grau de doença vascular periférica.

A mortalidade total no grupo TAVI foi de 3,4% versus 6,5% no grupo cirúrgico aos 30 dias ($p = 0,07$) e de 24,2% versus 26,8% ao final de um ano ($p = 0,44$). Não houve diferença na taxa de eventos neurológicos maiores neste período, porém observou-se uma maior incidência de eventos neurológicos totais no grupo TAVI (8,3% vs. 4,3%, $p = 0,04$). Os pacientes submetidos ao implante transcatereter apresentaram maior incidência de complicações vasculares (11,0% vs. 3,2%, $p < 0,001$), porém, menores taxas de sangramento maior (9,3% vs. 19,5%, $p < 0,001$) e de surgimento de nova fibrilação atrial (8,6% vs. 16%, $p = 0,006$) em comparação ao grupo cirúrgico. Na análise de subgrupos observou-se um maior benefício da TAVI em mulheres e em pacientes sem antecedente de cirurgia de revascularização miocárdica.

A regurgitação aórtica paravalvar moderada ou grave foi observada em 14% do grupo transcatereter e em 1% do grupo cirúrgico aos 30 dias e correlacionou-se a um aumento de mortalidade quando comparados ao grupo com regurgitação discreta ou ausente após cinco anos (72,4% vs. 56,6%; $p = 0,003$). É importante salientar que neste estudo foi utilizada a primeira geração da válvula Edwards Sapien que apresenta maiores taxas de regurgitação paravalvar em comparação a mais recente geração (Sapien 3).

Um importante dado do seguimento clínico¹² foi a demonstração da durabilidade da válvula transcatereter, com manutenção do baixo gradiente médio e área valvar obtidos imediatamente após o procedimento e ao final de cinco anos (10 mmHg vs. 10,6 mmHg e 1,6 cm² vs. 1,6 cm², respectivamente), resultados estes comparáveis ao tratamento cirúrgico. Não se observou diferença na taxa de mortalidade geral entre os grupos (TAVI

67,8% vs. 62,4% cirurgia; $p = 0,76$) e não houve novos achados em relação aos dados de um ano de seguimento.

Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis¹³

Este foi um estudo que randomizou 795 pacientes portadores de EA sintomática em 45 centros dos Estados Unidos para o tratamento percutâneo com a CoreValve ou para o tratamento cirúrgico convencional. Foram incluídos apenas pacientes que possuíssem alto risco cirúrgico determinado por risco de morte $\geq 15\%$ aos 30 dias, porém que não fossem enquadrados em risco extremo. A idade média foi de 83 anos e o risco médio de mortalidade calculado pelo escore STS foi de 7,4%.

O desfecho primário de mortalidade por todas as causas em um ano foi de 14,2% no grupo TAVI e de 19,1% no grupo cirúrgico ($p = 0,04$ para superioridade). A taxa de eventos cardíacos adversos maiores e de eventos cerebrovasculares em um ano foi significativamente menor no grupo TAVI (20,4% vs. 27,3%, $p = 0,03$). Não houve diferença na taxa de AVC entre os dois grupos. A incidência de complicações vasculares maiores e de implante de marca-passo definitivo foi mais elevada com o procedimento transcatereter, enquanto novo sangramento, insuficiência renal aguda e fibrilação atrial ocorreram com maior frequência na cirurgia.

PACIENTES DE RISCO CIRÚRGICO INTERMEDIÁRIO

PARTNER 2A¹⁴

Este estudo incluiu 2.032 pacientes com estenose aórtica grave e risco cirúrgico intermediário em 57 centros nos Estados Unidos e Canadá que foram randomizados (1:1) para tratamento cirúrgico ou para TAVI utilizando o dispositivo balão expansível Sapien XT (Edwards Lifesciences- Figura 1B) que possui uma estrutura metálica de cromo e cobalto. Os pacientes tinham idade média de 82 anos e escore STS de 5,8%. No grupo transcatereter, 77% dos pacientes utilizaram a via de acesso transfemoral, 17% transapical e 6% a via transaórtica.

No seguimento de dois anos, não houve diferença no desfecho primário composto por morte total ou AVC incapacitante (19,3% no grupo TAVI vs. 21,1% no grupo cirurgia. HR 0,89, $p = 0,25$). Porém, quando avaliados apenas os pacientes que utilizaram a via transfemoral, a TAVI proporcionou uma maior redução na incidência do desfecho primário comparada à cirurgia (HR 0,78; $p = 0,04$). Na análise dos componentes individuais do desfecho primário, tais como morte total e AVC incapacitante, não se observou diferença significativa entre os dois grupos (16,7% vs. 18% e 6,2% vs. 6,4% para TAVI e cirurgia, respectivamente).

Complicações vasculares maiores foram mais frequentes no grupo transcatereter (7,9% vs. 5,0%, $p = 0,008$), enquanto outras complicações tais como sangramento com risco de vida (10,4% vs. 43,4%, $p < 0,001$), insuficiência renal aguda (13% vs. 3,1%, $p = 0,006$), e surgimento de nova fibrilação atrial (9,1% vs. 26,4%, $p < 0,001$) foram mais comuns no grupo cirúrgico. A necessidade de implante de marca-passo definitivo foi similar entre os dois grupos (8,5% TAVI vs. 6,9% cirurgia; $p = 0,17$).

Os pacientes submetidos à TAVI apresentaram uma incidência de regurgitação paravalvar moderada ou grave de 3,7% que foi significativamente maior que no grupo cirúrgico e estes pacientes tiveram uma maior mortalidade em dois anos comparados aos que não apresentavam regurgitação. O tempo de internação em unidade de terapia intensiva assim como o tempo de internação total foi menor no grupo transcaterter (média 2 vs. 4 dias; $p < 0,001$ e média 6 vs. 9 dias; $p < 0,001$, respectivamente).

*SAPIEN 3 Observational Study*¹⁵

Este foi um estudo observacional que incluiu 1.077 pacientes de risco intermediário em 51 centros dos EUA e Canadá. Foi utilizado o dispositivo de última geração SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences) que apresenta um menor perfil proporcionando diminuição das complicações vasculares, além de expansão da indicação do acesso femoral para uma gama maior de pacientes. Possui também um revestimento na base da válvula objetivando otimizar a vedação circunferencial e minimizar a ocorrência de regurgitação paravalvar.

A via transfemoral foi utilizada em 952 pacientes (88%). A mortalidade por todas as causas foi de 7,4% e a incidência de AVC de 5% em um ano, sendo que aproximadamente metade correspondeu a AVC incapacitante. A necessidade de implante de marca-passo neste período foi de 12%. Houve uma diminuição expressiva da regurgitação paravalvar aórtica moderada ou grave (1,5%) quando comparada às gerações anteriores desta prótese (3,7% a 14%), porém ainda significativamente mais frequente que no grupo cirúrgico. Novamente a presença de regurgitação moderada ou grave correlacionou-se com um aumento de mortalidade em um ano.

Através de uma análise estatística utilizando o escore de propensão os resultados foram comparados retrospectivamente aos obtidos no grupo cirúrgico do estudo PARTNER 2A e observou-se uma redução significativa na mortalidade (7,4% vs. 13%; $p = 0,0003$) e na incidência de AVC (4,6% vs. 8,2%; $p = 0,0038$) no grupo TAVI.

Os desfechos clínicos reportados neste estudo são superiores aos de estudos prévios com a utilização de dispositivos de gerações anteriores. Particularmente, com relação as baixas taxas de AVC, regurgitação paravalvar e mortalidade verificadas em um ano, demonstrando uma boa eficácia e segurança desta prótese, possibilitando assim a indicação deste procedimento para pacientes de menor risco.

SURTAVI

O estudo "*Safety and Efficacy Study of the Medtronic CoreValve® System in the Treatment of Severe, Symptomatic Aortic Stenosis in Intermediate Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement (SURTAVI)*" (NCT01586910) está em andamento e irá comparar a TAVI utilizando o dispositivo CoreValve™ ao tratamento cirúrgico em pacientes com estenose aórtica severa e sintomática com risco cirúrgico intermediário.

GARY Registry

O GARY registry é um registro nacional alemão que coleta dados de pacientes submetidos à intervenção cirúrgica ou percutânea da válvula aórtica. No último congresso da *American Heart Association (AHA)* em novembro de 2016,¹⁶ foram apresentados os resultados comparativos entre a TAVI

e a cirurgia para correção da estenose aórtica nos pacientes de risco intermediário (EURO escore entre 10 e 20).

Foram incluídos 5997 pacientes submetidos a TAVI (n= 4101) ou cirurgia (n= 1896). A comparação direta destas duas coortes revelou que os pacientes mais idosos, com maiores escores de risco, maior fragilidade e maior carga de comorbidades, mais frequentemente foram submetidos a TAVI. Para minimizar as diferenças entre as duas coortes, foi realizada uma análise de propensão e observou-se uma taxa de mortalidade geral em um ano significativamente maior no grupo TAVI comparada ao grupo cirúrgico (15,52% vs. 10,89%, IC 1,75 - 7,52). Entretanto estes dados devem ser interpretados com muita cautela pois a análise de propensão não consegue contabilizar todos os fatores de confusão que podem interferir neste resultado e o critério de fragilidade não foi registrado no grupo cirúrgico. Embora os registros forneçam informações importantes sobre a experiência do mundo real, análises de registro retrospectivas não devem ser comparadas com dados de ensaios clínicos randomizados. Consequentemente, é improvável que os dados do estudo GARY mudem a prática clínica, porém alerta quanto à importância de uma avaliação criteriosa para indicação da TAVI nos pacientes de risco cirúrgico intermediário.

Registros de Mundo Real

Os Registros de Mundo Real são estudos que possibilitam obter informações importantes, pois incluem pacientes tratados habitualmente na prática clínica, não havendo a restrição de seleção que ocorre nos estudos randomizados.

*TVT registry*¹⁷

O TVT (*transcatheter Valve Therapy*) é um registro que coleta dados sobre os procedimentos de TAVI realizados em 418 centros americanos e os resultados são reportados anualmente.

Ao final de 2015, tinham sido incluídos 54.782 pacientes com idade média de 83 anos. O escore STS até 2014 foi em média de 7% e em 2015 reduziu para 6% ($p < 0,0001$). Houve também uma diminuição na taxa de pacientes que receberam anestesia geral (97,6% em 2012 para 82,6% em 2015), aumentado assim a taxa de procedimentos feitos sob sedação moderada.

Foi maior também o uso do acesso femoral (75,9% em 2012 para 86,6% em 2015), provavelmente devido ao menor perfil das próteses utilizadas e à seleção de pacientes menor gravidade.

A taxa de morte hospitalar diminuiu significativamente passando de 5,7% em 2012 para 2,9% em 2015 ($p < 0,001$), assim como a mortalidade em um ano que passou de 25,8% em 2012 para 21,6% em 2014 ($p < 0,001$). Notou-se também redução na taxa de AVC em 30 dias, que passou de 2,3% até 2014 para 1,9% em 2015 ($p = 0,03$).

Outro fator relevante foi a redução na incidência de regurgitação aórtica moderada ou severa (10,8% em 2012 para 6,2% em 2015), provavelmente devido ao uso mais frequente das próteses de última geração.

Estes resultados refletem uma maior experiência dos operadores associada a um avanço tecnológico dos dispositivos utilizados, assim como da expansão da indicação do tratamento para pacientes de menor risco cirúrgico.

FRANCE-2 Registry¹⁸

Este registro incluiu todos os procedimentos de TAVI realizados na França para tratamento de pacientes com estenose aórtica grave com risco cirúrgico elevado ou proibitivo. Foram reportados os desfechos de 4.201 pacientes incluídos entre 2010 e 2012 em 34 centros. As próteses utilizadas foram as de primeira geração da Edwards Sapien (66%) e da CoreValve (33,7%).

A via de acesso preferencial foi a transfemoral (73%) seguida pela transapical (17%). O seguimento clínico médio foi de 3,8 anos e o sucesso do procedimento ocorreu em 97% dos casos. A taxa de mortalidade total foi de 23%, 33% e 42% e de mortalidade cardiovascular foi de 12%, 15% e 17%, em 1, 2 e 3 anos respectivamente.

Nos pacientes que utilizaram a via transfemoral as taxas de mortalidade total e cardiovascular foram menores aos 3 anos (39,6% e 15,9% respectivamente). Foram preditores independentes de mortalidade o sexo masculino, baixo índice de massa corpórea, fibrilação atrial, pacientes em diálise, classe funcional III ou IV pela NYHA, EuroScore logístico elevado, via de acesso transapical ou subclávia, necessidade de implante de marca-passo definitivo e regurgitação aórtica moderada ou grave. A durabilidade destas próteses foi demonstrada pela manutenção de baixo gradiente transvalvar ao longo de 3 anos.

Registro Brasileiro (RIBAC)¹⁹

O Registro Brasileiro (RIBAC) coleta os dados de todos os procedimentos de TAVI realizados nos centros participantes que tenham experiência de três ou mais casos. Foram avaliados 405 pacientes com estenose aórtica grave, inoperáveis ou com alto risco cirúrgico, que foram submetidos à TAVI de janeiro de 2008 a janeiro de 2013. A idade média foi de 82 anos e o escore STS médio de 10,8%. A prótese mais utilizada foi a CoreValve (86,1%) e no restante dos casos a de Edwards Sapien XT. O acesso femoral foi a via de escolha em 96,2% dos casos e a anestesia geral foi realizada em 84% dos procedimentos.

Observou-se uma taxa de mortalidade por todas as causas de 9,1% em 30 dias e de 21,5% em um ano. No primeiro ano as causas cardiovasculares corresponderam a 72,5% de todas as mortes, porém esta porcentagem foi reduzida para 31,8% nos anos seguintes. A incidência de eventos cérebro vasculares foi de 3,5% em 30 dias e 6,9% e em um ano, sendo que 2,2% e 3,8%, respectivamente, corresponderam a AVC incapacitante. Complicações vasculares incidiram em 13,8% dos procedimentos e o implante de marca-passo definitivo foi necessário em 24,4% dos pacientes em um ano sendo mais comum com a prótese CoreValve (30,3% vs. 14,0% p=0,014). A incidência de regurgitação aórtica moderada ou grave foi de 9,2% e a mediana de tempo de internação hospitalar de 7 dias.

Foram preditores de mortalidade a doença pulmonar obstrutiva crônica, AVC, insuficiência renal e presença de regurgitação aórtica moderada ou grave. O volume de casos de cada centro foi associado com a taxa de mortalidade, sendo nos centros com baixo volume (≤ 5 casos) de 36% e nos de maior volume (≥ 20 casos) de 24,7% (HR 2,15; p= 0,03).

Apesar dos dados publicados corresponderem à experiência inicial brasileira, as taxas de mortalidade geral e demais complicações são comparáveis aos registros publicados de outros países.

PERSPECTIVAS FUTURAS: PACIENTES DE BAIXO RISCO CIRÚRGICO

NOTION trial^{20,21}

Foi o primeiro estudo a randomizar pacientes de baixo e médio risco cirúrgico para TAVI, utilizando a prótese autoexpansível CoreValve, ou para o tratamento cirúrgico convencional. Foram incluídos 280 pacientes que deveriam ter idade superior a 70 anos. Em 81,8% dos casos foram classificados como baixo risco e o escore STS médio foi de 2,9% no grupo TAVI e 3,1% no grupo cirúrgico. O desfecho primário combinado de mortalidade por todas as causas, AVC e infarto do miocárdio em um ano foi semelhante entre os grupos (13,1% TAVI vs. 16,3% cirurgia, p= 0,43). Não houve diferença entre os grupos nos componentes individuais dos desfecho primário incluindo mortalidade total em um ano (4,9% TAVI vs. 7,5% cirurgia, p=0,38) e AVC (2,9% TAVI vs. 4,6% cirurgia, p=0,44). Quando os pacientes foram categorizados em baixo ou médio risco, também não houve diferença no desfecho primário entre o tratamento transcaterter e o cirúrgico (baixo risco 14,7% vs. 16,8% cirurgia, p=0,58 e médio risco 21,1% vs. 27,1%; p=0,59, respectivamente). A incidência de sangramento maior ou potencialmente fatal, choque cardiogênico, fibrilação atrial e insuficiência renal aguda foi significativamente menor nos pacientes submetidos a TAVI, enquanto a necessidade de marca-passo permanente, regurgitação paravalvar moderada ou importante e complicações vasculares maiores foi menos frequente no grupo cirúrgico.

ESTUDOS EM ANDAMENTO

O "Food and Drug Administration" (FDA) aprovou dois estudos randomizados que já estão em andamento e com o objetivo de comparar a TAVI versus o tratamento cirúrgico em pacientes com estenose aórtica grave com baixo risco.

No estudo PARTNER 3 ("The Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis") (NCT02675114), serão randomizados 1.300 pacientes idosos (idade >65 anos) com escore STS <4% e será utilizada a prótese Sapien 3. O desfecho primário composto incluirá mortalidade total, AVC e necessidade de nova hospitalização.

O estudo ("Medtronic Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low Risk Patients") (NCT02701283) incluirá 1.200 pacientes com mortalidade operatória <3% e utilizará a prótese auto expansível e reposicionável CoreValve Evolut R, que também tem extensão do seu revestimento até a base com o objetivo de reduzir regurgitação paravalvar. Terá como desfecho primário a incidência de mortalidade geral ou AVC incapacitante.

CONCLUSÃO

Os estudos realizados demonstram que o implante transcaterter valvar aórtico é um procedimento seguro e eficaz para o tratamento da estenose aórtica calcificada grave.

A TAVI tornou-se o tratamento de escolha para pacientes portadores de estenose aórtica grave e risco cirúrgico

extremo, proporcionando maior da sobrevida e melhora da classe funcional comparado ao tratamento clínico.

Entre os pacientes de risco cirúrgico elevado ou intermediário, demonstra resultados comparáveis ao procedimento cirúrgico com taxas de sobrevivência equivalentes ou superiores.

Desenvolvimentos tecnológicos futuros seguramente irão proporcionar resultados ainda mais favoráveis. Entretanto, devemos aguardar o seguimento a longo prazo

(>cinco anos) para avaliar a durabilidade das próteses utilizadas e indicar criteriosamente a TAVI em pacientes mais jovens.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. FMM e JAM foram os principais contribuintes na redação do manuscrito. FMM, MFZM realizaram a pesquisa bibliográfica. SABC e GAD a revisão do manuscrito e contribuíram com o conceito intelectual do estudo.

REFERÊNCIAS

- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
- Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316-26.
- Ross J Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61-7.
- Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714-20.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607.
- Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2485-91.
- Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, 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*. 2014;63(19):1972-81.
- Yakubov SJ, Adams DH, Watson DR, Reardon MJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. 2-Year Outcomes After Iliofemoral Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis Deemed Extreme Risk for Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1327-34.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
- Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(6):1856-64.
- Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477-84.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-8.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
- Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387(10034):2218-25.
- Werner N. Patients at intermediate surgical risk undergoing isolated interventional or surgical aortic valve replacement for severe symptomatic aortic valve stenosis. One year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). Presented at: American Heart Association Scientific Sessions 2016; New Orleans, LA. November 13, 2016.
- Grover FL, Vemulapalli S, Carroll JD, Edwards FH, Mack MJ, Thourani VH, et al. STS/ACC TVT Registry. 2016 Annual Report of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016; S0735-1097(16)37175-3.
- Gilard M, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, Chevrel K, Fajadet J, Leprince P, et al. Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(15):1637-47.
- de Brito FS Jr., Carvalho LA, Sarmento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, et al. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(5):E153-62.
- Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, 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*. 2015;65(20):2184-94.
- Søndergaard L, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement. The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(6):e003665.