

ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS QUE MUDARAM A PRÁTICA CLÍNICA RECENTE: DOENÇA VALVAR

CRITICAL ANALYSIS OF STUDIES THAT HAVE CHANGED RECENT CLINICAL PRACTICE: VALVULAR HEART DISEASE

Matheus Simonato¹
Alexandre A. C. Abizaid¹

1. Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, São Paulo, Brasil.

Correspondência:
Alexandre A. C. Abizaid
Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia. Av. Dante Pazzanese,
500. São Paulo, SP, Brasil.
CEP 04014-002 aabizaid@uol.com.br

Recebido em 10/07/2019,
Aceito em 22/07/2019

RESUMO

Nesta breve análise crítica, discutiremos três estudos com potencial de alterar a prática clínica e as principais diretrizes internacionais no que tange à doença valvar. O estudo PARTNER III foi um estudo que randomizou 1000 pacientes de baixo risco cirúrgico entre troca valvar transcaterter e cirurgia convencional, com superioridade da técnica transcaterter em um desfecho primário combinado de mortalidade de todas as causas, acidente vascular cerebral (AVC) e re-hospitalização em doze meses de seguimento (8,5% vs. 15,1%, $p = 0,001$). Já o estudo *Evolut Low Risk* randomizou 1468 pacientes entre as duas técnicas, com um desfecho primário de mortalidade ou AVC incapacitante ao final de dois anos de seguimento que atingiu não-inferioridade na comparação Bayesiana (5,3% transcaterter vs. 6,7% cirurgia). Finalmente, discutimos também o estudo COAPT, no qual 614 pacientes foram randomizados entre o dispositivo *edge-to-edge* MitraClip e o tratamento clínico da insuficiência mitral secundária. Nesses pacientes selecionados, a taxa anualizada de hospitalizações por insuficiência cardíaca foi de 35,8% por paciente-ano no grupo MitraClip, comparado com 67,9% no grupo controle (HR 0,53, IC 95% 0,4-0,7). Nas novas diretrizes, pode-se razoavelmente esperar uma indicação I para a troca valvar transcaterter em pacientes de baixo risco e uma indicação IIa para a técnica *edge-to-edge* em pacientes com características semelhantes aos do COAPT. Esses procedimentos devem ser considerados no contexto do *Heart Team* para que sejam atingidos os melhores resultados.

Descritores: Estenose Aórtica; Insuficiência da Valva Mitral; Risco.

ABSTRACT

In this short critical review, we will discuss three trials with the potential to alter clinical practice and the main international guidelines regarding valvular heart disease. The PARTNER III trial was a study of 1000 low surgical risk patients randomized between transcatheter aortic valve replacement (TAVR) and conventional surgery, showing the superiority of the transcatheter technique with a combined primary endpoint of all-cause mortality, stroke and rehospitalization over twelve months of follow-up (8.5% vs. 15.1%, $p = 0.001$). The Evolut Low Risk trial randomized 1468 patients between the two techniques with a primary endpoint of death or incapacitating stroke at the end of two years of follow-up, achieving non-inferiority in a Bayesian comparison (5.3% TAVR vs. 6.7% surgery). Finally, we also will discuss the COAPT study, in which 614 patients were randomized between the edge-to-edge MitraClip device and clinical treatment for secondary mitral regurgitation. Among these selected patients, the annual rate of hospitalizations for heart failure was 35.8% per patient-year in the MitraClip group, compared with 67.9% in the control group (HR 0.53, 95% CI 0.4-0.7). Under the new guidelines, we may reasonably expect a class I indication for transcatheter valvular replacement in low-risk patients and a class IIa indication for the edge-to-edge technique in patients with characteristics similar to those of the COAPT study. These procedures should be considered within the context of the Heart Team so that the best results are achieved.

Keywords: Aortic Valve Stenosis; Mitral Valve Insufficiency; Risk.

INTRODUÇÃO

O manejo da doença valvar sofreu grandes avanços nos últimos quinze anos pela introdução das novas terapias transcater. Nesta pequena exposição, nosso objetivo é realizar uma discussão sobre três trabalhos recentemente publicados que certamente mudarão as diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento de valvopatias.

REVISÃO DAS DIRETRIZES

As três principais diretrizes no contexto nacional são a diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), a diretriz da *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) e finalmente a diretriz da *European Society of Cardiology* (ESC). A diretriz brasileira foi publicada em 2011,¹ com uma atualização em 2017.² A americana, por sua vez, foi originalmente publicada em 2014,³ com uma atualização focada em 2017.⁴ Finalmente, a nova versão da diretriz europeia foi publicada em 2017.⁵

As recomendações mais atualizadas das diretrizes e os graus de evidência variam entre essas diretrizes. A Tabela 1 inclui as recomendações principais de cada diretriz em relação à estenose aórtica grave sintomática e à insuficiência mitral secundária.

ESTENOSE AÓRTICA GRAVE SINTOMÁTICA EM PACIENTES DE BAIXO RISCO

Os estudos com a família de válvulas balão-expansíveis SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia, Estados Unidos) foram os pioneiros nos pacientes inoperáveis,⁶ de alto risco⁷ e de risco intermediário.⁸ Após longa espera, em 2019 foi publicado no *New England Journal of Medicine* o estudo PARTNER III.⁹ Neste ensaio foram incluídos pacientes com estenose aórtica grave sintomática considerados de baixo risco cirúrgico, definido como escore STS (*Society of Thoracic Surgeons*) abaixo de 4% (isto é, risco de morte

em 30 dias abaixo de 4%). Foram excluídos pacientes com válvulas bicúspides, fragilidade, insuficiência aórtica grave, entre outros critérios anatômicos e clínicos que impossibilitariam o procedimento.

Mil pacientes foram randomizados entre cirurgia convencional e o procedimento transcater com a SAPIEN 3. O desfecho clínico primário foi um composto de mortalidade de todas as causas, acidente vascular cerebral (AVC) e re-hospitalização em doze meses de seguimento. A idade média dos pacientes era de 73 anos, com um escore STS médio de 1,9%, confirmando o propósito de ser um estudo de baixo risco. Ressalta-se que, por baixo risco, não se entende necessariamente pacientes mais jovens, mas sim com uma menor prevalência de comorbidade. Em termos de resultados, o desfecho primário ocorreu em 8,5% dos pacientes do grupo transcater *versus* 15,1% nos pacientes cirúrgicos, atingindo assim superioridade ($p = 0,001$). (Figura 1) Além disso, o grupo transcater teve menor incidência de AVC (0,6% vs. 2,4%, $p = 0,02$) e de fibrilação atrial (5% vs. 39,5%, $p < 0,001$), além de hospitalização mais curta (3 dias vs. 7 dias, $p < 0,001$). Finalmente, a taxa de refluxo paravalvar de grau moderado ou importante entre os dois grupos foi semelhante em trinta dias (0,8% transcater vs. 0% cirurgia) e aos doze meses (0,6% transcater vs. 0,5% cirurgia).

Olhando para os componentes do desfecho primário, porém, não houve diferença significativa na mortalidade de um ano entre os grupos (1% transcater vs. 2,5% cirurgia, HR 0,41, IC 95% 0,14-1,17), AVC (1,2% transcater vs. 3,1% cirurgia, HR 0,38, IC 95% 0,15-1) e re-hospitalização (7,3% transcater vs. 11% cirurgia, HR 0,65, IC 95% 0,42-1). Isso demonstra a qualidade dos resultados obtidos nos pacientes cirúrgicos, ressaltando que a técnica tradicional ainda pode ser realizada com elevado grau de sucesso em centros experientes. Esta informação é importante para as equipes brasileiras, já que a disponibilidade da técnica transcater ainda é limitada no sistema público.

Tabela 1. Recomendações principais de cada diretriz em relação à estenose aórtica grave sintomática e à insuficiência mitral secundária.

Estenose aórtica sintomática grave			
	Diretriz SBC	Diretriz AHA/ACC	Diretriz ESC
Inoperável	TAVI I A	TAVI I A	TAVI I B
Risco alto	TAVI I A	Cirurgia I A TAVI I A	Cirurgia I B TAVI I B
Risco intermediário	Cirurgia I A TAVI IIa A	Cirurgia I B-NR TAVI IIa B-R	Cirurgia I B TAVI I B
Risco baixo	Cirurgia I A	Cirurgia I B-NR	Cirurgia I B
Insuficiência mitral secundária grave			
	Diretriz SBC	Diretriz AHA/ACC	Diretriz ESC
Revascularização miocárdica	Cirurgia IIa B	Cirurgia IIa C	(FE > 30%) Cirurgia I C
Sintomáticos	Cirurgia IIb B	Cirurgia IIb B	(FE < 30%) Cirurgia IIa C (FE > 30% baixo risco) Cirurgia IIb C
Sintomáticos de alto risco cirúrgico	Isquêmica: Percutâneo IIb B	-	(FE > 30%) Percutâneo IIb C
	Dilatada: Percutâneo Ib B		

R: Randomizado; NR: Não randomizado; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; ESC: European Society of Cardiology; TAVI: Troca transcater de valva aórtica; FE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

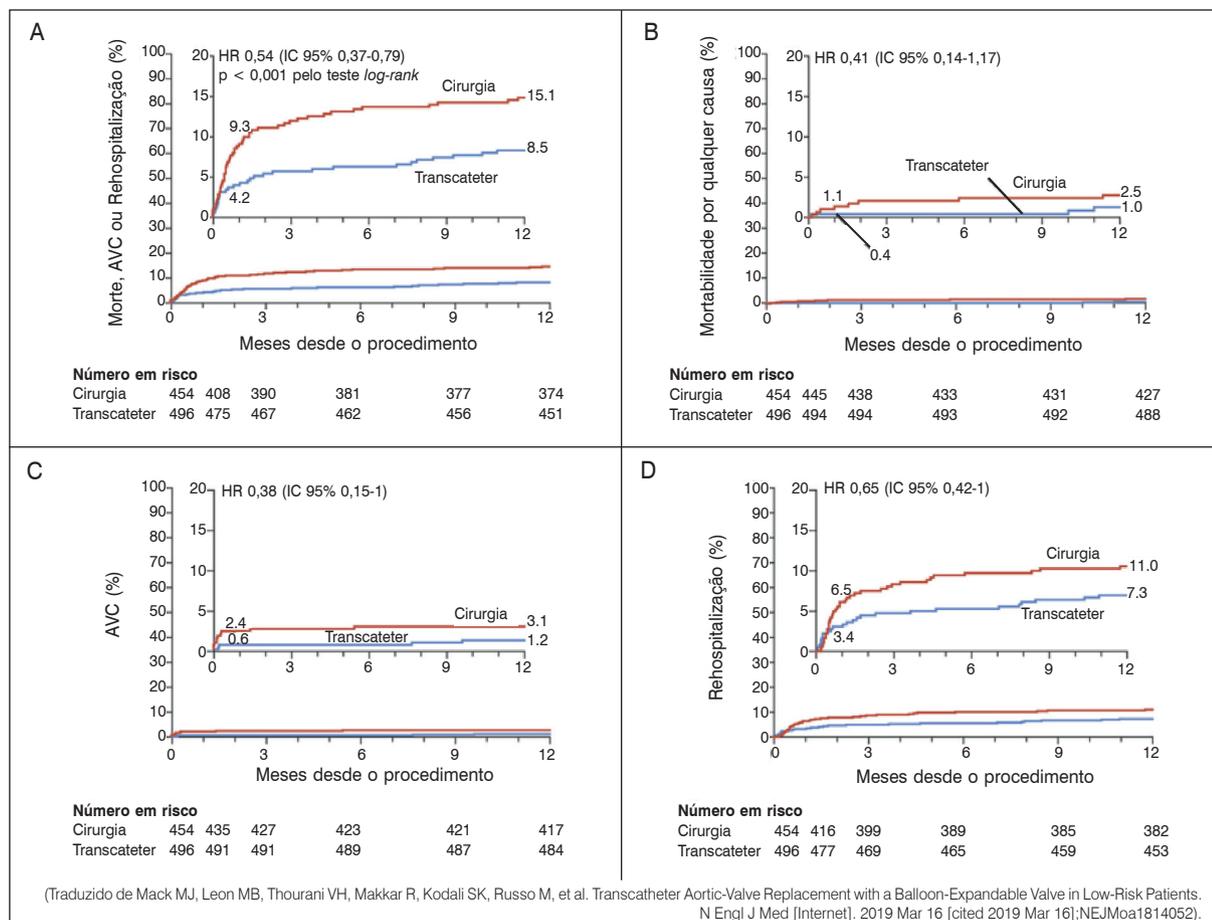


Figura 1. Modelos Kaplan-Meier demonstrando o desempenho superior no desfecho primário do estudo PARTNER III.

O outro ensaio importante publicado em 2019 foi o *Evolut Low Risk Trial*, utilizando a válvula concorrente auto-expansível *Evolut* (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos). Neste estudo, 1468 pacientes foram randomizados entre a técnica transcatheter e cirurgia convencional. O desfecho primário escolhido foi um composto de mortalidade ou AVC incapacitante em dois anos de seguimento. Entre os desfechos secundários testados hierarquicamente, incluíram-se gradientes, área aórtica, sintomas e qualidade de vida, além de um composto de mortalidade, AVC incapacitante, sangramento, complicação vascular e lesão renal aguda em 30 dias.

A população deste estudo foi semelhante à do PARTNER III: os pacientes tinham idade média de 74 anos com um STS de 1,9%. Nos resultados, o desfecho primário foi de 5,3% nos pacientes transcatheter contra 6,7% no grupo cirúrgico, atingindo não-inferioridade. (Figura 2) Não houve superioridade, porém, na comparação. A mortalidade estimada de dois anos foi de 4,5% nos dois grupos. Ao final de trinta dias, as taxas de AVC (0,5% transcatheter vs. 1,7% cirurgia), fibrilação atrial (7,7% transcatheter vs. 35,4% cirurgia), lesão renal aguda (0,9% transcatheter vs. 2,8% cirurgia) e sangramento (2,4% transcatheter vs. 7,5% cirurgia) favoreceram os pacientes transcatheter. No entanto, a taxa de marca-passo foi pior nestes em comparação com os cirúrgicos (17,4% vs. 6,1%, respectivamente).

Em relação aos desfechos hemodinâmicos, os pacientes transcatheter atingiram não-inferioridade e superioridade em

relação aos gradientes e área valvar ao final de 12 meses. A taxa de refluxo paravalvar moderado ou grave em 30 dias foi de 3,5% no grupo TAVI e 0,5% no grupo cirúrgico. Além disso, houve uma menor incidência de hospitalização por insuficiência cardíaca no grupo transcatheter (3,2% vs. 6,5% cirurgia). Finalmente, houve não-inferioridade entre os grupos em relação a sintomas e qualidade de vida ao final de um ano. Porém, a recuperação nos pacientes transcatheter foi mais rápida, com superioridade em qualidade de vida ao final de 30 dias.

Uma crítica a este estudo está na escolha metodológica. Apesar do estudo ter um desfecho primário de dois anos de seguimento, a análise foi realizada quando 850 pacientes atingiram 12 meses de seguimento através de métodos Bayesianos. Apenas 137 pacientes (9,3% do total) tinham dois anos de seguimento no momento da análise pré-especificada. No entanto, metodologia semelhante foi utilizada no estudo SURTAVI¹⁰ e os resultados foram confirmados ao final dos dois anos de seguimento. Outra crítica, que se aplica na realidade tanto ao PARTNER III quanto ao *Evolut Low Risk*, é a falta de cegamento na adjudicação de desfechos. Além disso, nenhum dos dois estudos oferece informações sobre o desempenho de longo prazo da técnica transcatheter. Para remediar esta questão, o FDA americano determinou seguimento de 10 anos para todos os pacientes participantes dos dois ensaios.

Estes dois estudos devem alterar a indicação de intervenção nos pacientes de baixo risco cirúrgico na próxima

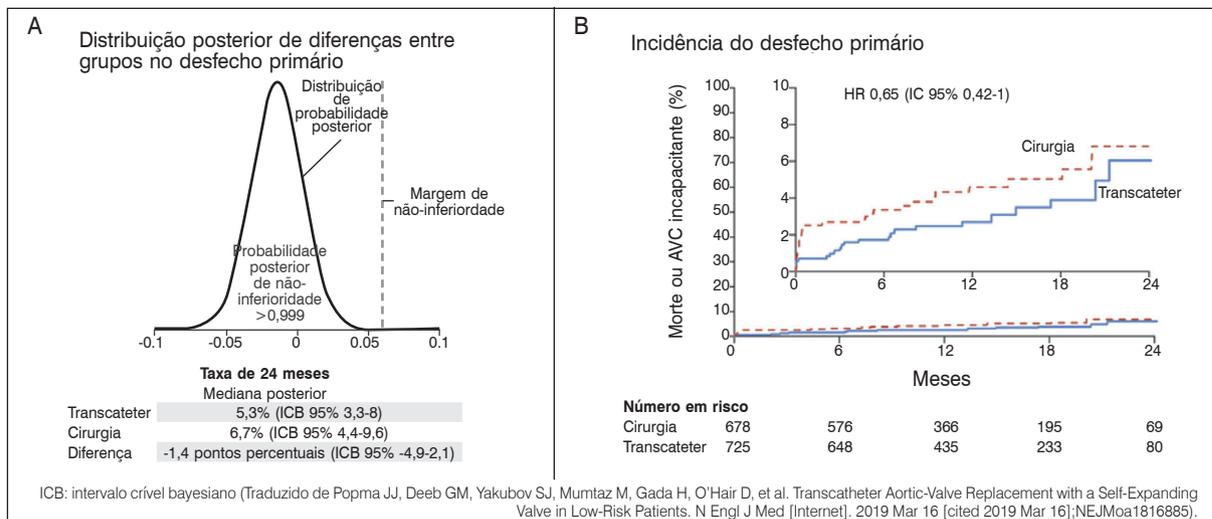


Figura 2. O painel A mostra a distribuição posterior de probabilidade para o desfecho primário no estudo Evolut Low Risk, confirmando o critério de não-inferioridade atingido.

atualização de diretrizes. Espera-se uma indicação de classe I com nível de evidência A (devido à publicação dos dois ensaios randomizados de alta qualidade) para a técnica transcaterter nos pacientes de baixo risco cirúrgico.

INSUFICIÊNCIA MITRAL SECUNDÁRIA

No final de 2018, o estudo COAPT foi publicado na *New England Journal of Medicine*.¹¹ Este ensaio utilizou o dispositivo MitraClip (Abbott Laboratories, Lake Bluff, Illinois, Estados Unidos), utilizado para unir as cúspides da válvula mitral (reparo ponta-a-ponta, ou *edge-to-edge*, semelhante à sutura de Alfieri) gerando uma redução no refluxo. O dispositivo poderia ser utilizado tanto para o reparo de insuficiência mitral primária quanto secundária, mas não havia evidências suportando seu uso neste segundo grupo.

No COAPT, 614 pacientes com insuficiência mitral secundária foram randomizados 1:1 entre o MitraClip (associado a terapia medicamentosa otimizada) e o manejo medicamentoso simples (controle). Como critério de inclusão, os pacientes teriam que manter-se sintomáticos (NYHA II, III ou IV capaz de deambular) apesar do uso de doses máximas de terapia medicamentosa. Além disso, o grau de refluxo deveria ser moderadamente grave ou grave após avaliação *core-lab*. Finalmente, o *Heart Team* da instituição deveria decidir que o paciente era anatomicamente apto para receber um MitraClip, ao mesmo tempo que a cirurgia valvar mitral era inadequada.

Dois desfechos primários foram incluídos no estudo: o desfecho primário de efetividade, taxa de hospitalizações por insuficiência cardíaca ao final de 24 meses (incluindo eventos recorrentes no mesmo paciente), e o desfecho primário de segurança, ausência de complicações relacionadas ao dispositivo ao final de 12 meses. Já que o grupo controle não receberia o dispositivo, foi utilizada uma taxa pré-estabelecida de 88% para o desfecho primário de segurança, sendo que os pacientes deveriam ter desempenho superior a esta para o desfecho ser atingido. Os desfechos secundários seriam testados de maneira hierárquica apenas se os desfechos primários fossem concretizados.

A idade média dos pacientes foi de 72 anos. 36,5% já haviam recebido terapia de ressincronização cardíaca. A fração de ejeção média era de 31,3%. O refluxo era moderadamente grave em 52,2% dos pacientes, com 47,8% com refluxo grave. Houve sucesso na implantação do dispositivo em 97% dos pacientes. Após o uso do dispositivo, 95% dos pacientes passaram a ter refluxo leve ou moderado. Ao final do período do estudo, o seguimento mediano foi de 22,7 meses no grupo MitraClip contra 16,5 meses no grupo controle.

Em relação ao desfecho primário de efetividade, a taxa anualizada de hospitalizações por insuficiência cardíaca foi de 35,8% por paciente-ano no grupo MitraClip, comparado com 67,9% no grupo controle (HR 0,53, IC 95% 0,4-0,7). (Figura 3) O número necessário para tratar (NNT) para evitar uma hospitalização em dois anos foi 3,1. Já olhando para o desfecho de segurança, a taxa de ausência de complicações do dispositivo em doze meses foi de 96,6%, superando com folga o valor pré-estabelecido de 88% ($p < 0,001$). A mortalidade de dois anos favoreceu também o grupo MitraClip (29,1% vs. 46,1% controle, HR 0,62, IC 95% 0,46-0,82), com um NNT de 5,9 para evitar uma morte. Outros achados envolveram superioridade na qualidade de vida e classe funcional dos pacientes MitraClip, além de melhor preservação do ventrículo esquerdo neste grupo.

Os resultados do estudo COAPT foram recebidos com grande euforia pela comunidade. No entanto, estes foram opostos aos resultados obtidos no estudo MITRA-FR,¹² que foi negativo para diferenças na mortalidade e hospitalização entre o grupo com dispositivo e o grupo controle. Existem algumas explicações para os diferentes achados entre o COAPT e o MITRA-FR.¹³ Uma diferença importante está nas distintas gravidades de doença ventricular esquerda e grau de insuficiência mitral entre as populações estudadas. Os pacientes do MITRA-FR tinham ventrículos mais dilatados e incluíam pacientes com menores fração de ejeção do que os do COAPT. Além disso, devido a diferentes critérios de avaliação de insuficiência mitral, os pacientes do COAPT tinham refluxos mais importantes do que os encontrados no MITRA-FR.¹³ Entende-se então

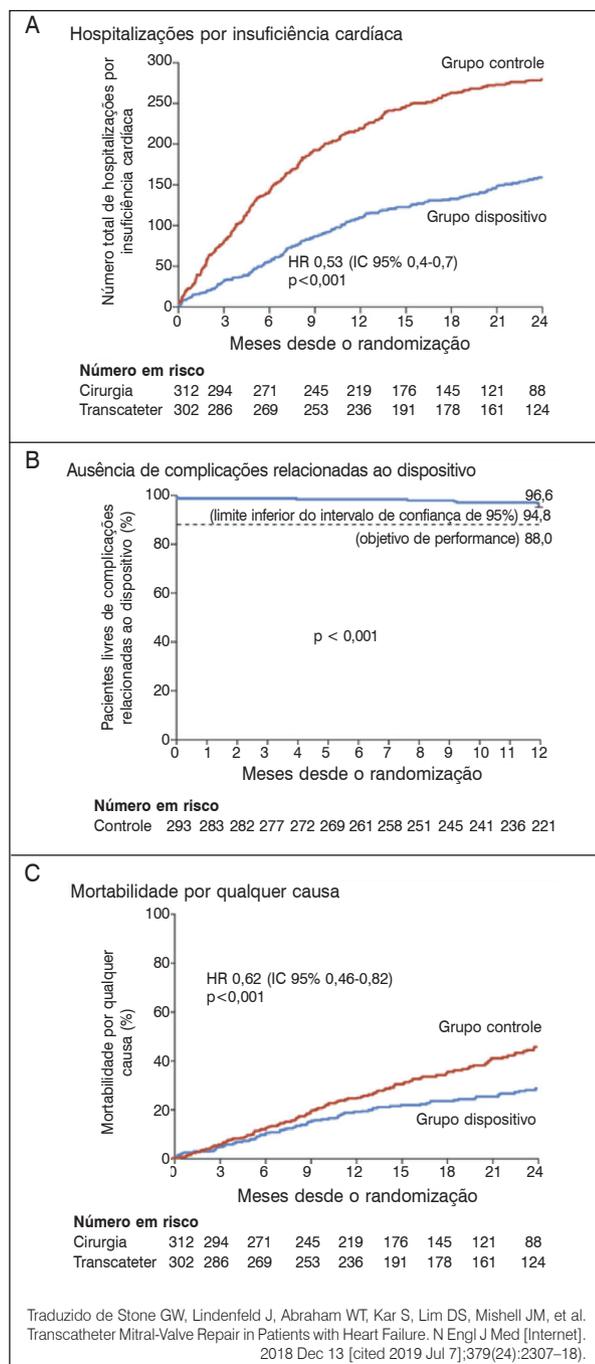


Figura 3. Desfechos primários do estudo COAPT nos painéis A e B. Curva Kaplan-Meier para mortalidade de dois anos no painel C.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: MS e AA redigiram o texto, prepararam figuras e tabelas e realizaram pesquisa bibliográfica em conjunto. Não há outros colaboradores neste texto.

que a insuficiência mitral era mais relevante no coorte do COAPT, e seus pacientes tinham uma maior reserva funcional, possibilitando melhor recuperação caso o *driver* da fisiopatologia, isto é, a doença valvar, fosse melhorado. Outra questão é que o COAPT exigia a otimização da terapia medicamentosa em doses maximamente toleradas antes da implantação do MitraClip, enquanto este não era o caso no MITRA-FR, que possibilitava alterações ao longo no seguimento.

Podemos trazer para a prática então que o maior benefício no uso do MitraClip está nos pacientes com função ventricular mais próxima à normal (isto é, mais cedo na história natural da doença) porém com refluxos mais graves. Acreditamos que as novas evidências podem fortalecer uma indicação ao menos IIa B-R para o uso da técnica na diretriz americana em pacientes bem selecionados.

FUTURO

Novos *trials* podem expandir ainda mais as indicações da troca valvar transcatereter e do procedimento *edge-to-edge* da válvula mitral. Para a troca valvar aórtica, o estudo EARLY-TAVR ajudará a desvendar a questão sobre a intervenção em pacientes com estenose aórtica grave ditos assintomáticos. Já o ensaio TAVR-UNLOAD estudará a indicação de intervenção transcatereter em pacientes com estenose aórtica moderada e disfunção ventricular esquerda. Além disso, os resultados de longo prazo do PARTNER III e do *Evolut Low Risk* darão informações sobre a durabilidade destes dispositivos. Para a técnica *edge-to-edge* na insuficiência mitral, o estudo Reshape-HF2 poderá confirmar ou colocar em dúvida os resultados do COAPT.

CONCLUSÃO

Uma série de novos estudos de alta qualidade consolidaram as evidências que balizam as indicações das técnicas percutâneas. Os operadores devem estar em constante atualização para que possam oferecer as intervenções mais corretas aos seus pacientes no contexto de discussão no *Heart Team*.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

- Tarasoutchi F, Montera M, Grinberg M, Barbosa M, Piñeiro D, Sánchez C, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. Arq Bras Cardiol. Arq Bras Cardiol. 2011;97(5 Suppl 1):1-67.
- Tarasoutchi F, Montera M, Ramos A, Sampaio R, Rosa V, Accorsi T, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. Arq Bras Cardiol. 2017;109(6 suppl 2):1-34.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American

-
- Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-185,
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017.
 5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
 6. 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.
 7. 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.
 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.
 9. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019; 380(18):1695-705.
 10. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31.
 11. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-18.
 12. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-306.
 13. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2019;20(6):620-4.