

Comentário a Artigo Científico

Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic valves.

Autores: Sabine Bleiziffer, Matheus Simonato, John G. Webb, et al

European Heart Journal (2020) **41**, 2731-2742

doi:10.1093/eurheartj/ehaa544

Por Cláudio Espada Guerreiro – Cardiologista do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

1. Racional e objetivo do estudo

Tem existido uma utilização crescente das próteses biológicas cirúrgicas nas últimas décadas (1), nomeadamente pela vantagem relacionada com a ausência de necessidade de hipocoagulação, sendo, no entanto, a sua durabilidade limitada (2). A reintervenção valvular numa prótese biológica disfuncionante (*valve-in-valve*, ViV) constitui uma terapêutica eficaz e segura neste contexto (3). Dados do registo *Valve-in-Valve International Data Registry* (VIVID) 1, mostram uma mortalidade global aos 30 dias de 4.6%, 2.1% no registo STS/ACC TVT Registry e 0.7% no Partner 2 ViV Registry, não existindo, no entanto, dados de seguimento de longo prazo (4-5). Não existem, também, ensaios aleatorizados controlados que comparem uma abordagem de *redo* de substituição valvular aórtica com TAVI ViV. Estudos com coortes *propensity score-matched* mostram resultados clínicos semelhantes, nomeadamente em termos de mortalidade aos 30 dias e 1 ano.

Os objetivos dos autores deste estudo foram: avaliar os *outcomes* de longo prazo relativos a sobrevivência e a necessidade de reintervenção nos doentes submetidos a TAVI ViV, assim como identificar preditores independentes destes resultados.

2. Metodologia

Análise retrospectiva de um registo internacional multicêntrico, VIVID Registry, incluindo mais de 180 centros americanos, europeus, asiáticos, africanos e da Oceânia, de doentes submetidos a TAVI ViV entre abril de 2007 e dezembro de 2014.

Próteses utilizadas: expansíveis por balão da Edwards (EBEV; n=435; Cribier-Edwards, SAPIEN, SAPIEN XT e SAPIEN 3), auto-expansíveis da Medtronic (MSEV; n=523; CoreValve e Evolut), e outras nomeadamente, Portico (n=19), Engager (n=10), Symetis Acurate (n=9), JenaValve (n=7), Melody (n=2) e Lotus (n=1).

Endpoint primário:

- sobrevivência a longo prazo

Endpoint secundário principal:

- reintervenção por qualquer causa, definida como a necessidade de repetir procedimento de TAVI ou cirurgia de substituição valvular aórtica durante o *follow up*.

Análise estatística: Análise de sobrevivência realizada com base em curvas *time-to-event* utilizando o método de Kaplan-Meier; resultados comparados com *log-rank statistics*. A análise de regressão de COX foi utilizada para estabelecer os fatores que se correlacionavam independentemente com a sobrevivência a longo prazo. Foi utilizado um modelo de Fine and Gray de subdistribuição de *hazards* (SHR) para análise do *endpoint* reintervenção.

3. Resultados Principais

Foram incluídos um total de 1006 casos submetidos a TAVI ViV entre abril de 2007 e dezembro de 2014, com idade média 77.7 ± 9.7 anos, 58.8% homens, 90.1% em classe III ou IV de NYHA, STS *score* mediano de 7.3% (IQR 4.2-12.0), 54.5% com doença renal crónica, 27.3% diabéticos e 22.3% com doença arterial periférica.

A maioria das próteses colocadas na cirurgia *index* foram biológicas com *stent* (81.3%) e o mecanismo mais frequente de disfunção posterior foi misto com estenose e regurgitação (44.7%). 50% apresentavam regurgitação aórtica pelo menos moderada e o gradiente médio era 35.5 ± 17.5 mmHg.

Quanto ao procedimento ViV, o acesso mais frequentemente utilizado foi o transfemoral (69.5%), não se recorrendo à técnica de fratura do anel da prótese biológica nesta coorte. Doentes com válvulas cirúrgicas pequenas (verdadeiro diâmetro interno ≤ 20 mm) submetidos

a TAVI ViV com prótese MSEV apresentavam maior prevalência de *mismatch* prótese-doente grave pré-TAVI (14.1% vs 6.8% EBEV, $p=0.022$), maior utilização de acesso transfemoral (91.7% vs 45.9% EBEV, $p<0.001$). Após procedimento, doentes com próteses cirúrgicas pequenas submetidas a MSEV, apresentaram maior área efetiva de orifício (1.51 ± 0.49 vs 1.18 ± 0.39 cm² EBEV, $p<0.001$) e gradientes transvalvulares médios inferiores (16.5 ± 8.7 vs 21.1 ± 10.4 mmHg EBEV, $p<0.001$)

Resultados intra-procedimento

Verificaram-se 10 óbitos intra-procedimento (1.0%), sem diferenças significativas entre os tipos de prótese transcáteter utilizada. Não se verificaram diferenças quanto à complicação obstrução coronária entre MSEV e EBEV ou outro dispositivo (2.3% vs 2.1% vs 4.4%, respetivamente, $p=0.61$).

Follow-up de longo prazo - endpoint primário

O *follow-up* mediano foi de 3.9 anos (IQR 1.5-5.4 anos; máximo 11.7 anos). A sobrevivência estimada aos 8 anos foi de 38.0% (32.9-43.1%, IC 95%), com uma sobrevivência mediana de 6.2 anos (5.7-6.7 anos, IC 95%) (**Figura 1**).

Na análise logística multivariável, os preditores independentes de menor sobrevivência a longo prazo foram: próteses cirúrgicas mais pequenas (HR 1.07 por 1mm de diminuição do verdadeiro DI, IC 95% 1.02-1.13); idade (HR 1.21 por cada 10 anos de aumento da idade, IC 95% 1.01-1.45); menor FEVE (HR 1.25, IC 95% 1.14-1.36, por cada 10% de diminuição da FEVE); doença renal crónica (HR 1.36, IC 95% 1.06-1.74); acesso não transfemoral (HR 1.43, IC 95% 1.11-1.84); diabetes *mellitus* (HR 1.57, IC 95% 1.22-2.03) (**Figura 2A**).

Follow-up de longo prazo - endpoints secundários

A reintervenção foi necessária em 40 doentes durante o *follow-up* e o principal motivo foi estenose grave de prótese (60.0%). A sobrevivência livre de reintervenção aos 8 anos foi de 93.2% (IC 95% 90.5-95.9%); dos que necessitaram de reintervenção, 16 (40.0%) foram submetidos a *redo* TAVI e 23 (57.5%) a *redo* SVAO. Não houve diferenças na mortalidade aos 30 dias após reintervenção entre TAVI ou SVAO (9.1% vs 4.8% SVAO, $p=0.63$). 1 doente foi submetido a valvuloplastia aórtica com balão.

Os fatores que se correlacionaram de forma independente com a reintervenção por qualquer causa foram: *mismatch* doente-prótese grave prévia (SHR 4.34, IC 95% 1.31-14.39), má aposição (SHR 3.75, IC 95% 1.36-10.35), EBEV (SHR 3.34, IC 95% 1.26-8.85) e a idade (SHR 0.59 por cada 10 anos de aumento da idade, IC 95% 0.44-0.78) (Figura 2B e 3).

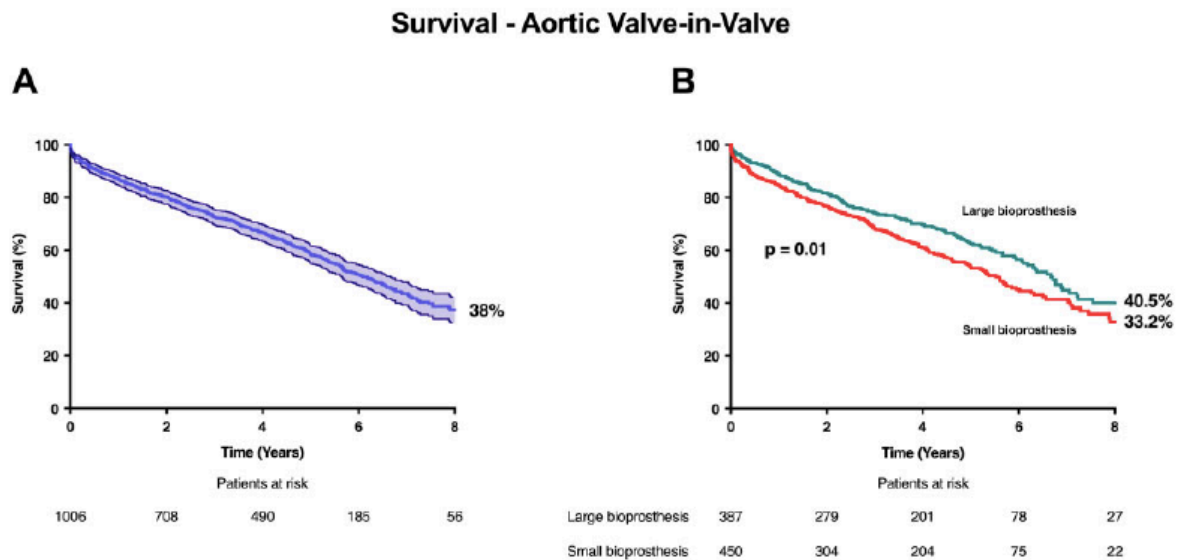


Figura 1. Modelo de sobrevivência de Kaplan-Meier após TAVI ViV. A) Inclusão de todos os doentes na análise. B) Análise diferencial pela dimensão da prótese cirúrgica inicial, mostrando pior sobrevivência das próteses cirúrgicas pequenas (verdadeiro diâmetro interno $\leq 20\text{mm}$) aos 8 anos de seguimento.

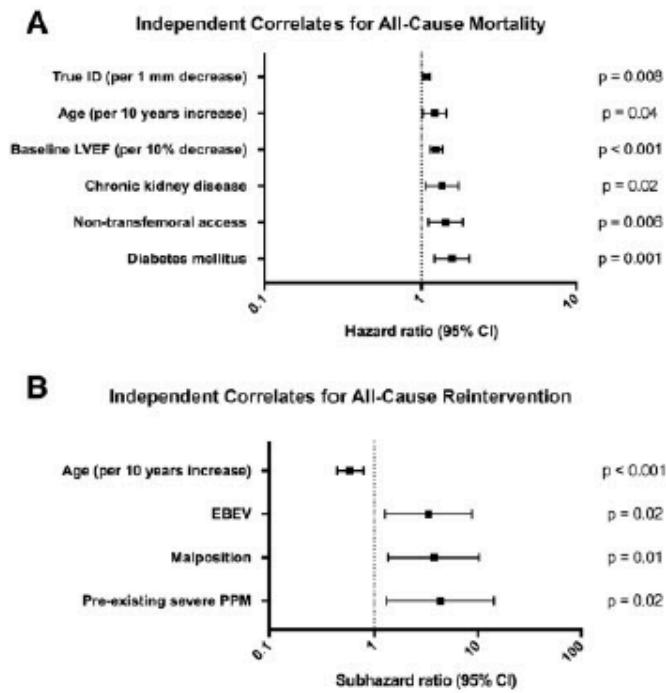


Figura 2. Fatores de correlação independente com A) mortalidade global e B) reintervenção por qualquer causa em doentes submetidos a TAVI ViV.

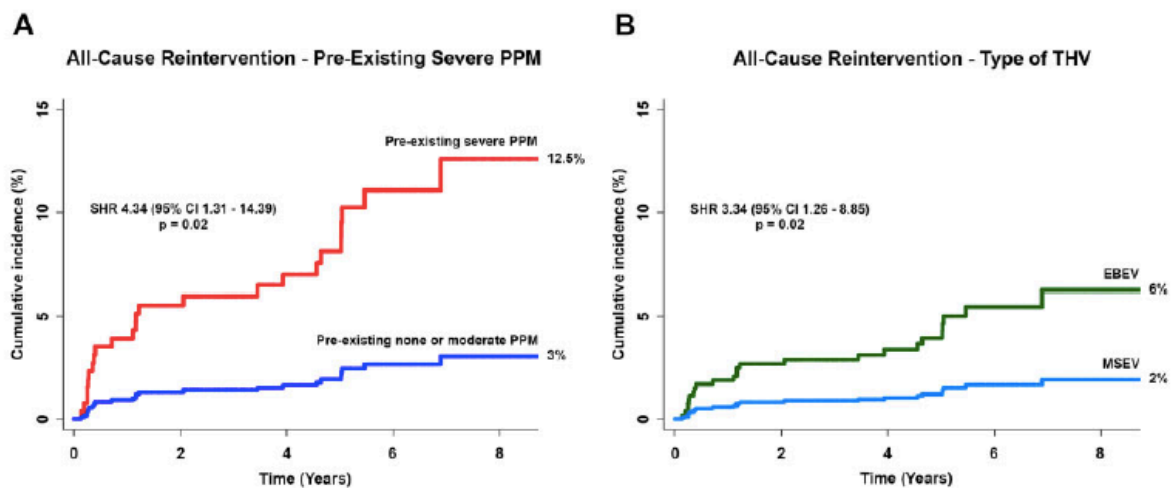


Figura 3. Curvas de incidência cumulativa que mostram o *subhazard* ajustado de reintervenção por qualquer causa, estratificado pela existência de *mismatch* prótese-doente grave prévia (A) e pelo tipo de prótese transcáteter utilizada, expansível por balão da Edwards (EBEV) e auto-expansível da Medtronic (MSEV) (B).

4. Discussão e Comentários aos Principais Resultados

Este artigo, incluindo um grupo amplo de doentes (n=1006), analisa os resultados mais longos publicados relativamente à utilização de TAVI ViV, mostrando que o tamanho da prótese cirúrgica inicial disfuncionante pode influenciar a mortalidade a longo prazo, e que o tipo de válvula transcáteter para ViV aórtica pode condicionar a necessidade posterior de reintervenção. Estes resultados poderão ter implicações práticas, por um lado na escolha da prótese cirúrgica inicial e, por outro, na seleção da prótese para realização do procedimento ViV por disfunção da prévia.

Dados dos ensaios PARTNER High-Risk e do estudo CoreValve US Expanded Use Study reportaram uma sobrevivência estimada aos 3 anos de 67.3% (6) e 72.3% (7), respetivamente, sendo muito semelhantes às do presente registo VIVID (73.0%). Os dados desde último são relevantes porque analisam um maior número de doentes com um perfil de alto risco (n=1006) e com um *follow-up* mais longo, até 8 anos, em que a sobrevivência se reduz significativamente para os 38.0% após o procedimento de ViV. Este valor pode ser justificado por se tratar de uma população de estudo de elevado risco, com uma idade média avançada (77 anos), prevalência elevada de comorbilidades que condicionam o prognóstico a longo prazo, nomeadamente doença renal crónica, doença arterial periférica, e que se encontram refletidos em *scores* de risco com valores elevados (EuroSCORE II mediano 12.7%, STS score mediano 7.3%). Também uma percentagem significativa de doentes (cerca de 30%) na *coorte* global, foram ainda submetidos a uma abordagem não transfemoral, o que se associa a piores resultados clínicos. De notar que os doentes analisados neste estudo são referentes a um período até 2014, existindo desde então avanços tecnológicos, desde o planeamento pré-procedimento, até novas iterações de próteses e sistemas de entrega, que têm permitido, mesmo nos procedimentos de ViV, a utilização mais sistemática do acesso transfemoral. Ainda, nesta análise, 71% dos doentes foram submetidos a um procedimento sob anestesia geral, o que, de acordo com dados recentes de estudos observacionais, embora não pareça ter impacto na mortalidade, poder-se-á traduzir em internamentos mais prolongados, nomeadamente em ambiente de cuidados intensivos.

Na análise de sobrevivência a 1 ano e num seguimento mais prolongado, ressalta-se o achado de que o tamanho da prótese biológica cirúrgica inicial representa um importante fator de

risco de mortalidade após procedimento ViV, aumentando este *outcome* quando de dimensão pequena (verdadeiro diâmetro interno ≤ 20 mm; 41% vs 33%). Este é um achado novo desta análise, relacionando-se com a ocorrência de *mismatch* prótese-doente grave e necessidade de reintervenção mesmo após ViV, ao longo do *follow-up*. Importa referir que a técnica de fratura do anel da prótese biológica não foi utilizada nesta coorte, podendo ser uma abordagem promissora para ultrapassar esta limitação associada à escolha de uma prótese cirúrgica pequena inicialmente. Porém, de forma ainda mais relevante, esta informação poderá ter utilidade para evitar a ocorrência desta complicação, alertando para a provável necessidade de se escolherem próteses maiores *ab initio* no momento da cirurgia, sempre que possível (isto é, de dimensões >23 mm), ou quando seja previsível a possível ocorrência de *mismatch* prótese-doente grave. Por outro lado, neste contexto de disfunção de uma prótese cirúrgica pequena, deverá ser adequadamente ponderado o risco de um *redo* cirúrgico, face às limitações de um procedimento ViV no que concerne ao desenvolvimento de estenose residual, que poderá ser significativa e condicionar necessidade de reintervenção. A melhor abordagem em caso de contra-indicação cirúrgica envolve a seleção da prótese mais adequada neste contexto, adequado posicionamento e técnicas modernas como a promissora fratura do anel da prótese valvular cirúrgica.

Relativamente à reintervenção, no presente estudo, a taxa após 8 anos de um procedimento ViV foi de 6.8%, principalmente por estenose valvular. Este valor é ligeiramente superior aos reportados aos 3 anos no CoreValve US Expanded Use Study (4.4%) (7) e no PARTNER ViV trial (1.9%) (6), embora os autores do presente estudo se refiram a um *follow-up* mais prolongado. De forma consistente com o que já constava na literatura, os autores reportam um aumento significativo do risco de reintervenção em doentes com *mismatch* prótese-doente grave prévia, o que se poderá dever à consequente subexpansão da prótese transcáteter no momento do procedimento ViV com implante numa prótese biológica cirúrgica pequena, e influenciado adicionalmente pela profundidade de implantação. Outro motivo associado a deterioração funcional com aumento dos gradientes de prótese, relaciona-se com a trombose valvular e que deve ser considerada. A maioria destes casos é resolvida pela hipocoagulação eficaz. Com base nos dados do registo VIVID, foi identificada trombose de prótese transcáteter após ViV com necessidade de reintervenção em apenas 2 doentes. Não existem

protocolos específicos para terapêutica anti-trombótica em doentes submetidos a procedimentos ViV, sendo, portanto, uma área de estudo necessária.

O tipo de prótese utilizada no momento da TAVI ViV também se associou a maior risco de reintervenção, particularmente com a utilização de próteses transcáteter intra-anulares, que tendem a desenvolver gradientes transvalvulares mais elevados após ViV. Esta localização associa-se ainda a maior stress mecânico e fluxo turbulento, aumentando o risco de trombose valvular e deterioração estrutural da válvula. Assim, próteses supra-anulares no momento do procedimento ViV, ao permitirem uma área efetiva de orifício maior, poderão reduzir o risco de reintervenção.

5. Limitações

Como limitações ao presente estudo, a destacar a sua natureza observacional, e, por inerência, não controlado para fatores de confundimento no modelo utilizado; ausência de grupo controlo de cirurgia convencional para comparação com uma estratégia de redo cirúrgico; ausência de um *core-lab* central de realização de ecocardiografia durante o *follow-up*; heterogeneidade da metodologia de *follow-up* entre os centros; utilização de próteses transcáteter predominantemente de primeira geração, com reduzida representatividade das válvulas atualmente utilizadas; existência de diferenças significativas entre os grupos submetidos ao implante de prótese EBEV e MSEV quanto ao acesso do utilizado; não utilização de técnica de fratura do anel da prótese valvular nesta coorte.

Pontos-Chave

- Nos procedimentos de TAVI ViV por disfunção de prótese biológica, o tamanho da prótese cirúrgica inicialmente selecionada influencia a mortalidade a longo prazo
- Será importante a escolha de próteses maiores *ab initio* no momento da cirurgia, sempre que possível (isto é, de dimensões >23 mm)
- Na disfunção de uma prótese cirúrgica pequena, deverá ser adequadamente ponderado o risco de um *redo* cirúrgico, pelo risco acrescido de estenose residual após ViV. A seleção do tipo de prótese mais adequada, optimização do posicionamento e técnicas como a fratura do anel da prótese valvular cirúrgica são estratégias a considerar neste contexto.
- O tipo de válvula transcáteter utilizada pode influenciar a necessidade de reintervenção a longo prazo após ViV em posição aórtica, com as próteses supra-anulares a assegurarem uma área efetiva de orifício valvular superior, podendo reduzir o risco de reintervenção

Referências Bibliográficas

- 1) Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:82–90
- 2) David TE, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, Cohen G. Late results of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:268–277.
- 3) Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, Barbanti M, Latib A, Schaefer U, Rode's-Cabau J, Treede H, Piazza N, Hildick-Smith D, Himbert D, Walther T, Hengstenberg C, Nissen H, Bekeredjian R, Presbitero P, Ferrari E, Segev A, de Weger A, Windecker S, Moat NE, Napodano M, Wilbring M, Cerillo AG, Brecker S, Tchetché D, Lefe`vre T, De Marco F, Fiorina C, Petronio AS, Teles RC, Testa L, Laborde J-C, Leon MB, Kornowski R. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA* 2014;312:162–170.
- 4) Webb JG, Mack MJ, White JM, Dvir D, Blanke P, Herrmann HC, Leipsic J, Kodali SK, Makkar R, Miller DC, Pibarot P, Pichard A, Satler LF, Svensson L, Alu MC, Suri RM, Leon MB. Transcatheter aortic valve implantation within degenerated aortic surgical bioprostheses: PARTNER 2 valve-in-valve registry. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2253–2262.
- 5) Deeb GM, Chetcuti SJ, Reardon MJ, Patel HJ, Grossman PM, Schreiber T, Forrest JK, Bajwa TK, O'Hair DP, Petrossian G, Robinson N, Katz S, Hartman A, Dauerman HL, Schmoker J, Khabbaz K, Watson DR, Yakubov SJ, Oh JK, Li S, Kleiman NS, Adams DH, Popma JJ. 1-Year results in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement with failed surgical bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1034–1044.
- 6) Webb JG, Murdoch DJ, Alu MC, Cheung A, Crowley A, Dvir D, Herrmann HC, Kodali SK, Leipsic J, Miller DC, Pibarot P, Suri RM, Wood D, Leon MB, Mack MJ. 3-Year outcomes after valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement for degenerated bioprostheses: the PARTNER 2 registry. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2647–2655.
- 7) Dauerman HL, Deeb GM, O'Hair DP, Waksman R, Yakubov SJ, Kleiman NS, Chetcuti SJ, Hermiller JB, Bajwa T, Khabbaz K, de Marchena E, Salerno T, Dries-Devlin JL, Li S, Popma JJ, Reardon MJ. Durability and clinical outcomes of transcatheter aortic valve replacement for failed surgical bioprostheses. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e008155.