

# COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



abril 2023

## Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation



### Autor do Comentário ao Artigo Científico:

João Silva Marques

Cardiologista de Intervenção na Unidade de Cardiologia de Intervenção Dr. Joaquim Oliveira do CHULN, EPE – Hospital de Santa Maria

### Autores do Artigo Original:

Paul Sorajja, Brian Whisenant, Nadira Hamid, Hursh Naik, Raj Makkar, Peter Tadros, Matthew J. Price, Gagan Singh, Neil Fam, Saibal Kar, Jonathan G. Schwartz, Shamir Mehta, Richard Bae, Nishant Sekaran, Travis Warner, Moody Makar, George Zorn, Erin M. Spinner, Phillip M. Trusty, Raymond Benza, Ulrich Jorde, Patrick McCarthy, Vinod Thourani, Gilbert H.L. Tang, Rebecca T. Hahn and David H. Adams for the TRILUMINATE Pivotal Investigators

**Localização do artigo (DOI):** 10.1056/NEJMoa2300525

### Objetivo dos investigadores:

Avaliar a segurança e eficácia do tratamento percutâneo *edge-to-edge* em doentes com insuficiência tricúspide grave sintomática.

### Mensagem-chave:

O tratamento percutâneo *edge-to-edge* da insuficiência tricúspide grave sintomática mostrou ser seguro, eficaz na redução da gravidade da insuficiência tricúspide e associar-se a uma melhoria da qualidade de vida dos doentes intervencionados.



## Background e relevância do tema:

A insuficiência tricúspide grave não tratada está associada a elevada morbidade, deterioração da qualidade de vida e é um preditor independente de prognóstico. Assim, há necessidade de abordagens terapêuticas, que incluem o tratamento médico, cirurgia cardíaca e terapêuticas percutâneas.

A terapêutica médica da insuficiência tricúspide é limitada à utilização de fármacos diuréticos, que podem melhorar os sintomas congestivos. No entanto, muitos doentes apresentam progressão clínica com necessidade de hospitalização ou visitas clínicas frequentes.

O tratamento cirúrgico da insuficiência tricúspide isolada é limitado por coexistirem frequentemente comorbilidades que aumentam o risco cirúrgico. Estas incluem a hipertensão pulmonar, disfunção ventricular direita e insuficiências hepática e renal. Assim, a sua utilização está predominantemente recomendada em doentes que apresentam insuficiência tricúspide e outra indicação para cirurgia cardíaca ou doentes com insuficiência tricúspide primária sem disfunção ventricular significativa. Vários registos apontam para uma mortalidade operatória considerável (8-10%) na cirurgia isolada da válvula tricúspide, embora alguns centros especializados apresentem melhores resultados.

Assim, há necessidade de se encontrarem terapêuticas alternativas para os doentes com insuficiência tricúspide grave. A terapêutica percutânea *edge-to-edge* tem emergido como uma terapêutica potencialmente segura e eficaz. Trata-se de uma adaptação à válvula tricúspide de um procedimento reconhecidamente eficaz no tratamento da insuficiência mitral. Este procedimento é realizado por via transvenosa e leva à aproximação os folhetos da válvula tricúspide através da implantação de um clipe. Alguns estudos preliminares mostraram uma redução na gravidade da insuficiência tricúspide e melhora dos sintomas, embora o benefício clínico permaneça, em grande parte, desconhecido.

## Desenho do estudo:

O estudo Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes in Patients Treated with the Tricuspid Valve Repair System Pivotal (TRILUMINATE Pivotal) é um ensaio clínico controlado e aleatorizado internacional de terapêutica *edge-to-edge* com o sistema TriClip (Abbott Structural Heart) ou terapêutica médica otimizada em doentes com insuficiência tricúspide grave sintomática.



## Critérios de Inclusão e Exclusão:

Principais critérios de inclusão	Principais critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"><li>• Insuficiência tricúspide grave confirmada por <i>Core Lab</i> independente</li><li>• Insuficiência cardíaca em classes II, III ou IV em ambulatório da NYHA</li><li>• Sob terapêutica médica otimizada e estabilizada há &gt; 30 dias</li><li>• Ausência de patologia cardiovascular não corrigida</li><li>• Risco cirúrgico pelo menos intermédio avaliado pela <i>Heart Team</i> local</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• PSAP &gt; 70mmHg ou hipertensão pulmonar pré-capilar fixa em avaliação por cateterismo direito</li><li>• Hipertensão arterial sistémica não controlada (&gt;180/110mmHg)</li><li>• Indicação para intervenção esquerda ou pulmonar nos 60 dias anteriores</li><li>• FEj VE &lt; 20%</li><li>• Estenose tricúspide ou intervenção prévia valvular que impedisse a utilização de <i>Triclip</i></li><li>• Impossibilidade de avaliação por ETT e ETE</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Critérios anatómicos:<ul style="list-style-type: none"><li>a. Calcificação dos folhetos</li><li>b. Defeito de coaptação &gt;2cm</li></ul></li></ul>

## Follow-up:

Seguimento clínico aos 1, 6 e 12 meses. Nas visitas de seguimento foram avaliados sintomas, efetuado teste de 6 minutos da marcha e feita avaliação da qualidade de vida pelo questionário Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

## Endpoints:

O **endpoint primário** foi um *endpoint* composto hierárquico que incluiu:

- 1) morte de qualquer causa ou cirurgia valvular tricúspide;
- 2) internamento por insuficiência cardíaca;
- 3) melhoria na qualidade de vida medida pelo questionário KCCQ (pelo menos melhoria de 15 pontos na avaliação a 12 meses).



Os **endpoints secundários** na avaliação a 12 meses foram:

- 1) ausência de eventos cardiovasculares major (morte cardiovascular, insuficiência renal de novo, endocardite com necessidade de cirurgia cardíaca, cirurgia cardíaca não programada para tratamento de complicação associada ao dispositivo *Triclip*);
- 2) alteração da qualidade de vida no **score** do questionário KCCQ entre a avaliação basal e os 12 meses de seguimento;
- 3) redução da gravidade da insuficiência tricúspide para pelo menos moderada aos 30 dias;
- 4) alteração na distância percorrida no teste de 6 minutos da marcha entre a avaliação basal e o seguimento a 12 meses.

## Principais Resultados:

Foram incluídos 350 doentes em 65 Centros nos Estados Unidos da América, Europa e Canadá. 175 doentes foram aleatorizados para a terapêutica *edge-to-edge* com sistema *Triclip* e 175 doentes foram aleatorizados para o grupo controlo (terapêutica médica). As características clínicas na avaliação basal dos doentes incluídos em cada grupo encontram-se detalhadas no quadro seguinte:

Characteristic	TEER Group (N=175)	Control Group (N=175)
Age — yr	78.0±7.4	77.8±7.2
Female sex — no. (%)	98 (56.0)	94 (53.7)
New York Heart Association class III or IV — no. (%)	104 (59.4)	97 (55.4)
Atrial fibrillation — no. (%)	153 (87.4)	162 (92.6)
Atrial flutter — no./total no. (%)	20/174 (11.4)	22/174 (12.6)
Dyslipidemia — no. (%)	117 (66.9)	92 (52.6)
Hypertension — no. (%)	142 (81.1)	141 (80.6)
Stroke — no. (%)	11 (6.3)	19 (10.9)
Transient ischemic attack — no. (%)	13 (7.4)	17 (9.7)
Diabetes mellitus — no. (%)	28 (16.0)	27 (15.4)
Peripheral vascular disease — no. (%)	16 (9.1)	18 (10.3)
Coronary-artery bypass grafting — no. (%)	31 (17.7)	36 (20.6)
Percutaneous coronary intervention — no. (%)	26 (14.9)	23 (13.1)
Kidney disease — no. (%)	62 (35.4)	62 (35.4)
Liver disease — no. (%)	11 (6.3)	16 (9.1)
Chronic obstructive pulmonary disease — no. (%)	19 (10.9)	24 (13.7)
CRT, CRT-D, ICD, or permanent pacemaker — no. (%)	28 (16.0)	24 (13.7)
Previous cardiac or transcatheter therapy — no. (%)†		
Aortic-valve intervention	27 (15.4)	27 (15.4)
Surgical mitral-valve repair	14 (8.0)	9 (5.1)
Percutaneous mitral-valve repair	18 (10.3)	22 (12.6)
Mitral-valve replacement	10 (5.7)	9 (5.1)
Tricuspid-valve repair	1 (0.6)	0
Hospitalization for heart failure within 1 yr before enrollment — no. (%)	44 (25.1)	44 (25.1)
KCCQ score‡	56.0±23.4	54.1±24.2
B-type natriuretic peptide level — pg/ml§	382.0±347.5	355.4±283.4
Body-mass index¶	27.0±5.8	26.9±5.2
6-min walk distance — m	240.5±117.1	253.6±129.1
Glomerular filtration rate — ml/min/1.73 m <sup>2</sup> **	54.1±20.4	56.9±20.0
Medications — no. (%)		
β-receptor antagonist	114 (65.1)	115 (65.7)
ACE-I, ARB, or ARNI	68 (38.9)	66 (37.7)
Vasodilator	14 (8.0)	17 (9.7)
Diuretic	152 (86.9)	161 (92.0)



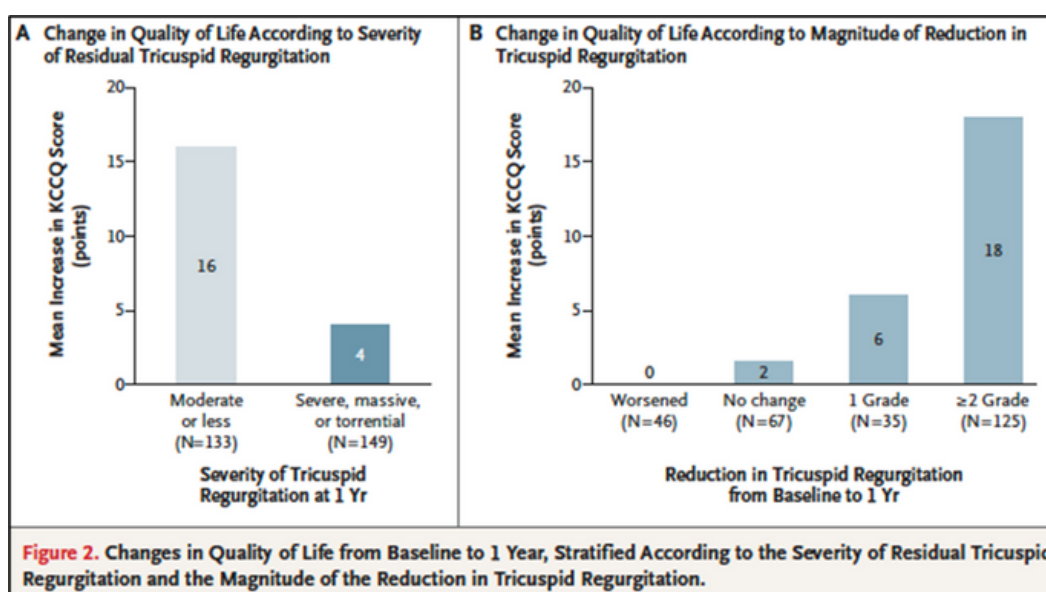
No grupo de intervenção houve sucesso técnico na implantação de *Triclip* em 98,8% com a implantação de uma média de  $2.2 \pm 0.7$  cliques por doente.

O *endpoint* primário composto hierárquico foi significativamente melhor no grupo de intervenção com *Triclip* com base em 11.348 vitórias para o grupo de *Triclip*, 7.643 vitórias no grupo controlo e 11.634 empates entre os grupos com um *win ratio* de 1.48 (intervalo de confiança 95%, 1.06 to 2.13;  $P = 0.02$ ). A morte ou cirurgia ocorreu em 16 doentes no grupo de *Triclip* e 18 doentes no grupo controlo. A taxa de hospitalização anual por insuficiência cardíaca foi 0,21 eventos por ano-doente no grupo *Triclip* e 0,17 no grupo controlo. No grupo de *Triclip* 49,7% dos doentes tiveram melhoria de pelo menos 15 pontos no *score* do questionário KCCQ contra 26,% no grupo controlo. A melhoria na qualidade de vida em favor do grupo de intervenção manteve-se na análise por subgrupos.

A maioria dos doentes no grupo de intervenção manteve-se livre de eventos cardiovasculares major a 30 dias (98,3%).

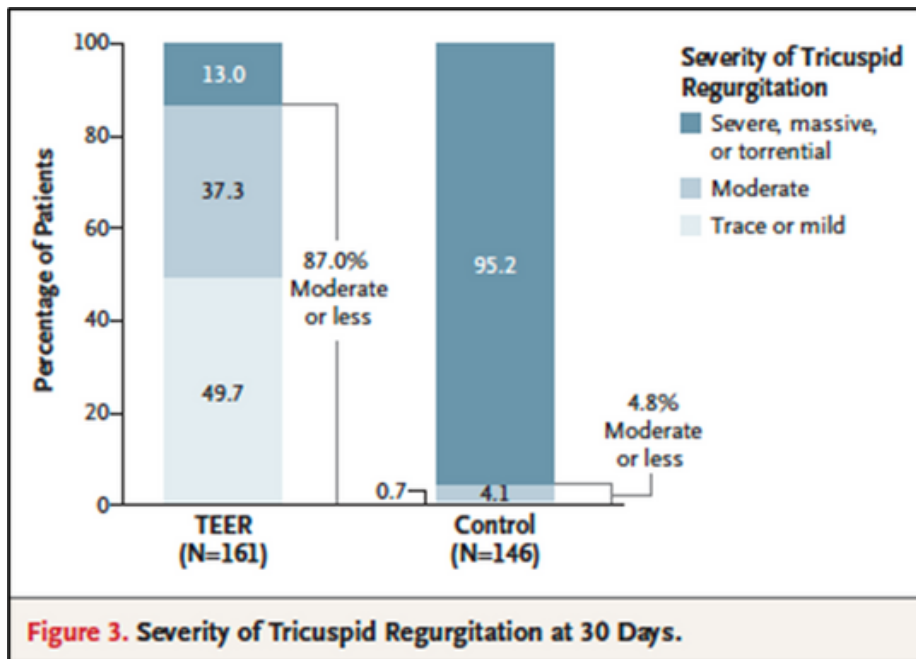
Aos 12 meses, o *score* KCCQ melhorou em media  $12.3 \pm 1.8$  pontos no grupo de *Triclip* e  $0.6 \pm 1.8$  pontos no grupo controlo ( $P < 0.001$ ).

A alteração no *score* KCCQ associou-se ao grau de insuficiência tricúspide residual e à magnitude da redução da gravidade da insuficiência tricúspide aos 12 meses de seguimento (Fig. 2).





Um total de 140 em 161 doentes (87.0%) no grupo *Triclip* e 7 em 146 doentes (4.8%) no grupo control tinha insuficiência tricúspide pelo menos moderada aos 30 dias ( $P < 0.001$ ) (Fig. 3).



## Comentário aos principais resultados:

Este foi o primeiro ensaio clínico aleatorizado a comparar a terapêutica percutânea *edge-to-edge* com sistema *Triclip* com a terapêutica médica. A terapêutica de intervenção foi superior à terapêutica médica no *endpoint* primário composto. No entanto, essa superioridade foi conseguida exclusivamente por uma melhoria na qualidade de vida, não tendo havido redução da mortalidade ou internamentos por insuficiência cardíaca nos 12 meses de seguimento.

A qualidade de vida é um parâmetro relevante em doentes com insuficiência cardíaca e a terapêutica de intervenção percutânea pode melhorá-la em doentes com insuficiência tricúspide grave com base nos resultados do estudo *Triluminate*.

De facto, a amplitude de melhoria no questionário KCCQ tem impacto relevante e tem magnitude semelhante à encontrada noutros estudos em doença valvular. Uma das críticas apontadas a estes resultados é que a melhoria na qualidade de vida deve ser avaliada contra procedimentos placebo e não terapêutica médica. No entanto, os resultados na melhoria na qualidade de vida estão associados à redução da gravidade da insuficiência tricúspide no seguimento e são proporcionais a essa redução.



É também de sublinhar que a terapêutica com sistema *Triclip* foi muito eficaz a reduzir a gravidade da insuficiência tricúspide e que a terapêutica médica, ao contrário do que se verifica na insuficiência mitral, não produz reduções significativas no seguimento.

Apesar da expectativa de se encontrarem resultados com impacto em *hard endpoints* houve algumas limitações neste estudo que podem ter contribuído para o facto de não terem sido detetados, sem que isso traduza uma real ausência de impacto. Um dos problemas foi a baixa taxa de eventos (morte e internamento) nos 12 meses de seguimento o que fez com que a dimensão da amostra incluída não tenha poder discriminatório de eventuais diferenças. Essa baixa taxa de eventos decorre de uma seleção de doentes que não incluiu os doentes de risco mais elevado como os que têm internamentos no ano anterior, péptidos natriuréticos mais elevados e função sistólica ventricular esquerda reduzida. Ainda assim, a extensão do seguimento pode vir a trazer novos dados sobre o impacto da terapêutica *edge-to-edge* no tratamento da insuficiência tricúspide.

De facto, estes resultados, por serem os primeiros, são encorajadores acerca do papel futuro do tratamento percutâneo na insuficiência tricúspide, mas faltam ainda esclarecer vários aspetos relacionados com uma significativa proporção de doentes em seguimento nas clínicas de doença valvular e que não preenchem critérios de inclusão neste ensaio.

Aguardamos que futuros estudos venham trazer maior conhecimento acerca dos melhores critérios clínicos e anatómicos dos doentes para tratamento percutâneo. No entanto, podemos oferecer desde já uma melhoria significativa na qualidade de vida a uma população de doentes que até aqui não dispunham de reais possibilidades terapêuticas.