



# Boletim Científico 01/2021

Dr. Luciano Cabral Albuquerque  
Dr. Walter José Gomes  
Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto  
Dr. Orlando Petrucci Junior



**SOCIEDADE  
BRASILEIRA DE  
CIRURGIA  
CARDIOVASCULAR**

Abreviações	
AAA	= Aneurismas da aorta abdominal
ACC/AHA	= American College of Cardiology/American Heart Association
AVC	= Acidente vascular cerebral
BRE	= Bloqueio de ramo esquerdo
CDI	= Cardioversor desfibrilador implantável
CLEAN-TAVI	= Claret Embolic Protection and TAVI
CMH	= Cardiomiopatia hipertrófica
COR	= Classe de Recomendação
EA	= Estenose aórtica
EI	= Endocardite infecciosa
EPV	= Endocardite de prótese valvar
EUA	= Estados Unidos da América
EVAR	= Reparo endovascular de aneurisma abdominal
FDA	= Food and Drug Administration
HR	= Razão de risco
IC	= Intervalo de confiança
IMPP	= Implante de marca-passo pós-operatório
LACES	= Latin-American Association of Cardiac and Endovascular Surgery
NHS	= National Health Service
NICE	= National Institute for Health and Care Excellence
PARTNER	= Placement of Aortic Transcatheter Valves
RM	= Ressonância magnética
SOLVE-TAVI	= Second-generation Self-expandable Versus Balloon-expandable Valves and General Versus Local Anesthesia in TAVI
TA	= Transapical
TAVI	= Implante transcaterter da valva aórtica
TC	= Tomografia computadorizada
TF	= Transfemorais
TV	= Taquicardia ventricular
TVA	= Troca da valva aórtica
VE	= Ventriculo esquerdo
VSVE	= Via de saída do ventriculo esquerdo

## Diretrizes e Recomendações Reforçam a Superioridade do Tratamento Cirúrgico, mas Graves Distorções Persistem

As evidências disponíveis e atualizadas para o diagnóstico e tratamento de várias doenças cardiovasculares compiladas em recentes diretrizes reforçaram o tratamento cirúrgico como o procedimento mais apropriado em prover resultados superiores nos pacientes acometidos por doenças cardiovasculares. Mas outras recomendações trouxeram apreensão à comunidade cardiovascular, onde várias distorções podem comprometer a segurança e qualidade do tratamento dos pacientes.

## Diretriz do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 2020 para o Manejo de Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Sistematiza Opções Atuais de Tratamento

A diretriz de 2020 para o manejo de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) elaborada pelo ACC/AHA trouxe importantes modificações em relação às anteriores, como a recomendação de que a tomada de decisão seja compartilhada entre médicos, pacientes e familiares em todos os aspectos dos cuidados da CMH, incluindo testes genéticos, atividades, estilo de vida e opções de terapia. Nas situações em que decisões de casos complexos são consideradas, é recomendada o encaminhamento a um centro de excelência de CMH.

Nos pacientes com CMH e histórico de morte súbita revertida ou taquicardia ventricular (TV) sustentada, o implante de cardioversor desfibrilador (CDI) de câmara única transvenoso ou subcutâneo tem Classe de Recomendação (COR) I. Como COR IIa, é razoável indicar o CDI para pacientes com hipertrofia maciça de ventrículo esquerdo (VE) ( $\geq 30$  mm), história prévia de síncope cardíaca, aneurisma apical de VE, disfunção sistólica com fração de ejeção  $< 50\%$  ou história familiar de morte cardíaca súbita devido à CMH. Para pacientes sem esses fatores de risco, os CDIs não devem ser implantados, especialmente com o único propósito de participação em competições esportivas.

Para pacientes com CMH sintomáticos com obstrução da via de saída do VE (VSVE), betabloqueadores não vasodilatadores são recomendados, mas se forem ineficazes ou não tolerados, verapamil ou diltiazem são as opções recomendadas.

Nos pacientes com sintomas refratários aos medicamentos, o procedimento de redução septal em um centro com experiência deve ser considerado. A miectomia septal transaórtica estendida tem COR I como o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes nesta situação, já que as técnicas de miectomia têm evoluído, os resultados são consistentes e permitem a redução do gradiente com qualquer nível de obstrução dentro do ventrículo, com demonstrada mortalidade  $< 1\%$  e sucesso clínico  $> 90\%$  a 95%. A miectomia bem-sucedida elimina ou reduz a insuficiência mitral induzida pelo movimento sistólico anterior mitral e leva a uma redução do tamanho do átrio esquerdo, além de remodelação reversa do VE. A sobrevida em longo prazo após a miectomia cirúrgica é semelhante à da população geral de mesma idade, e a recorrência da obstrução da VSVE é rara. As diretrizes ressaltam que a miectomia septal é especialmente vantajosa em pacientes que têm doenças cardíacas associadas que requerem correção cirúrgica e em pacientes com anormalidades dos músculos papilares que contribuem para a obstrução da via de saída.

As técnicas de ablação septal com álcool têm indicação mais restrita, já que requerem anatomia coronária apropriada e o procedimento envolve a indução de um infarto do miocárdio na região septal, onde a formação de fibrose miocárdica

com a consequente redução da fração de ejeção do VE contribuem para a queda do gradiente na VSVE. As diretrizes observam que este procedimento pode ser menos eficaz em pacientes com gradientes de repouso elevados (> 100 mmHg) e espessura septal extrema (> 30 mm). A ablação septal com álcool é associada com maior risco de bloqueio de condução requerendo marca-passo permanente em comparação com miectomia cirúrgica e maior necessidade de repetição da intervenção devido à obstrução residual; ablação septal repetida com álcool ou miectomia é reportada em 7% a 20% dos pacientes após ablação septal com álcool. Entretanto, pode ser opção em pacientes cuja fragilidade ou comorbidades aumentem o risco da miectomia cirúrgica.

Nos pacientes com TV ou choques recorrentes de CDI, refratários aos antiarrítmicos, a avaliação para indicação do transplante cardíaco deve ser considerada.

Deve ser ressaltada que nenhuma das recomendações contidas nesta diretriz tem nível de evidência baseado em estudos randomizados, devido à inexistência de estudos adequadas.

### **Diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) mudam a Conduta no Tratamento dos Aneurismas da Aorta Abdominal (AAA)**

O NICE do Reino Unido publicou a diretriz atualizada sobre o diagnóstico e tratamento dos AAA, fazendo uma série de alterações nas quais a principal mudança foi a recomendação de que o procedimento endovascular (reparo endovascular de aneurisma [EVAR]) não deve mais ser usado no reparo de AAA eletivos não rotos. A diretriz agora recomenda que os pacientes com AAA sejam submetidos à cirurgia convencional, e quando esta técnica for contraindicada, o EVAR possa ser considerado, sendo que em alguns casos o tratamento conservador pode ser considerado.

Analisando os mais recentes estudos randomizados controlados e os dados econômicos, o NICE ponderou que, embora os pacientes submetidos ao EVAR tenham um tempo de internação mais curto e menor mortalidade perioperatória em comparação com a cirurgia aberta, essa vantagem se perde com o passar do tempo e as taxas de reintervenção do EVAR são cerca de duas vezes maiores que aquelas da cirurgia convencional.

O benefício da sobrevida perioperatória do EVAR sobre a cirurgia aberta é progressivamente perdido; em quatro anos de seguimento, a sobrevida é similar e além de oito anos, a sobrevida é diminuída com EVAR. Intervenções repetidas com EVAR são necessárias em quase um quarto dos pacientes. O NICE considerou que o EVAR não apresenta um bom custo-benefício (em comparação com a cirurgia convencional) e que, na maioria das vezes, o custo de realizar o EVAR está bem acima dos limites convencionais de “disposição a pagar” do National Health Service (NHS) do Reino Unido, causando danos ao desviar os recursos do NHS de onde poderiam ser gastos com mais eficácia.

O documento do NICE considera a escolha do EVAR para pacientes com AAA não rotos em algumas situações, como comorbidades abdominais (por exemplo, abdome hostil, rim em ferradura ou estoma) ou outras considerações específicas (riscos anestésicos e/ou comorbidades médicas que contraindicariam

o reparo cirúrgico aberto), e quando essas forem discutidas com o paciente, o que pode tornar o EVAR a opção preferencial.

Em relação aos aneurismas rotos, a orientação sugere a consideração de EVAR ou reparo aberto, mas enfatiza que o EVAR oferece mais benefícios para a maioria das pessoas, embora o reparo aberto possa ser mais benéfico em homens com menos de 70 anos de idade.

O NICE é uma organização independente e responsável por fornecer orientação e recomendações baseadas em evidências ao NHS do Reino Unido e, em alguns cenários clínicos, produz recomendações em desacordo com as das sociedades profissionais internacionais. O comitê do NICE é composto por indivíduos sem conexão com a indústria e muitas novas tecnologias (principalmente de medicamentos) têm sido rejeitadas com base na relação custo-benefício.

### **Diretriz do ACC/AHA 2020 para o Manejo de Pacientes com Doença Valvar - Distorções e Controvérsias Comprometem a Autoridade do Documento**

A publicação das diretrizes do ACC/AHA 2020 para o manejo de pacientes com doença valvar cardíaca, enquanto atualiza várias etapas da condução clínica, apresenta questões metodológicas e recomendações a partir de evidências com distorções e vieses, o que é agravado pelo conflito de interesse dos autores e revisores incluídos na redação final do documento [1]. Conforme abertamente mencionado no documento, o foco principal é a prática médica nos Estados Unidos, mas é também dirigido a pacientes de todo o mundo e pode ser usado para informar as decisões regulatórias ou influenciar o sistema pagador. É um documento que reflete a realidade de um sistema de saúde com características peculiares, influenciado por evidências em que propósitos financeiros estão se sobrepondo aos desígnios da boa prática médica e segurança dos pacientes. Isso inclui uma extensa parte dos estudos randomizados controlados com financiamento direcionado a favorecer procedimentos onerosos e muitas vezes desnecessários e mesmo deletérios, com conclusões prematuras e distorcidas e resultados em longo prazo ainda pendentes.

Portanto, o documento do ACC/AHA está desvinculado da realidade médica e assistencial da maioria dos países, principalmente dos emergentes e subdesenvolvidos, conflitando até mesmo com a realidade do sistema de saúde dos Estados Unidos da América.

Embora os Estados Unidos sejam líderes em pesquisas médicas e desenvolvam avanços tecnológicos importantes, de acordo com o relatório do The Commonwealth Fund, os Estados Unidos gastam mais em saúde do que qualquer outro país desenvolvido. Em 2018, as despesas com saúde totalizaram 17,7% de seu Produto Interno Bruto - colossais 3,6 trilhões de dólares - e entre 11 países da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) analisados e comparados, os EUA ficaram em último lugar em resultados de saúde, equidade e qualidade, apesar de ter os maiores gastos per capita em saúde. O sistema americano de saúde deixa 10,9% da sua população desprovida de acesso a cuidados de saúde (mais de 30 milhões de pessoas em 2019) e mais 31 milhões têm seguro incompleto, juntos mente 40% dos adultos com menos de 65 anos [2,3].

Enquanto isso, um relatório do Banco Mundial e da Organização Mundial da Saúde revela que metade da população mundial (mais de 3 bilhões de pessoas) não tem acesso a serviços essenciais de saúde, e 100 milhões ainda são empurrados para a pobreza extrema por causa dos gastos com saúde, forçando-os a sobreviver com apenas \$ 1,90 ou menos por dia, tornando necessária uma mudança fundamental na forma como os recursos são mobilizados para a saúde e o capital humano [4]. E a pandemia de COVID-19 pode ter tornado esses números ainda piores.

Aproximadamente 50% dos autores e revisores da diretriz ACC/AHA 2020 e/ou suas instituições têm conflito de interesse e, apesar de ter sido evitado o voto dos autores com conflito de interesse nas matérias relacionadas, a influência na decisão permanece. As evidências principais utilizadas para recomendações (estudos randomizados controlados) apresentam financiamento e ingerência da indústria em todas as fases, várias dessas evidências que embasam as recomendações têm flagrantes vieses de análise e conclusões.

O documento do ACC/AHA falha em analisar evidências e fazer recomendações em consonância com os objetivos do tratamento da doença valvar cardíaca. Assim, o tratamento da estenose aórtica (EA) deve ser realizado visando restaurar a qualidade de vida e melhorar a sobrevida em longo prazo, evitando eventos adversos que revertam o sucesso do procedimento. Enquanto as terapias via transcater e cirurgia aberta são propostas como opções, por ora somente a troca valvar aórtica (TVA) cirúrgica tem demonstrado restaurar o prognóstico dos pacientes com idade superior a 50 anos, com a sobrevida pós-operatória tornando-se comparável com a da população geral pareada por idade e gênero sem EA em longo prazo [5-8].

Apesar de a cirurgia aberta ter sido o padrão de tratamento de EA grave por décadas, a introdução do implante transcater da valva aórtica (TAVI) se tornou uma opção, colocando-se como terapia menos invasiva e com alta hospitalar precoce ao invés da necessidade de esternotomia e maior permanência hospitalar do tratamento cirúrgico.

Enquanto o documento revela que o objetivo da intervenção valvar é melhorar os sintomas, prolongar a sobrevivência e minimizar o risco de complicações relacionadas, ele omite as evidências já disponíveis e publicadas quando analisa o impacto das diferentes terapias na sobrevida em longo prazo, emitindo recomendações pretensamente antecipando resultados similares neste desfecho, quando as evidências atuais não suportam tais conjecturas. Essas questões tornam-se críticas no momento em que a TAVI é oferecida a grupos de pacientes mais jovens, de riscos mais baixos e com expectativa de vida mais longa. E o que é mais inquietante, a possibilidade de estender e expandir o mercado com intervenção precoce para tratamento de pacientes assintomáticos com doença valvar aórtica [9,10].

Em pacientes com risco cirúrgico de baixo a intermediário, a TAVI tem efeito clínico e sobrevida equivalentes aos da substituição cirúrgica da valva aórtica no seguimento de dois anos após o procedimento, com incidências semelhantes em desfechos como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC). No entanto, a TAVI está associada a uma maior incidência de reintervenção, vazamento paravalvar, novos bloqueios atrioventriculares completos e implante de marca-passo.

No seguimento em mais longo prazo, as evidências continuamente surgindo mostram aumento da mortalidade com TAVI comparada ao tratamento cirúrgico [11,12]. Assim, a metanálise de Barili et al. com dados de pacientes estimados por Kaplan-Meier avaliando os efeitos da TAVI e da TVA na taxa de mortalidade por todas as causas em longo prazo revela que as taxas de mortalidade são afetadas pelo tipo de tratamento com efeito variável no tempo. Foram elegíveis seis estudos que incluíram 6.367 participantes, alocados aleatoriamente para se submeter à TAVI (3.252 pacientes) ou à TVA cirúrgica (3.115 pacientes), e o resultado mostrou que a TAVI está relacionada à melhor sobrevida nos primeiros meses após o implante, enquanto após 40 meses, este é um fator de risco para mortalidade por todas as causas [13]. A metanálise de Takagi et al. avaliando a mortalidade com  $\geq 5$  anos de acompanhamento em ensaios clínicos randomizados e estudos de escores de propensão combinada (*propensity-score matched studies*) de TAVI versus TVA cirúrgica incluiu três ensaios clínicos randomizados e sete estudos de escores de propensão envolvendo 5.498 pacientes. A análise combinada de todos os 10 estudos demonstrou um aumento estatisticamente significativo de 38% na mortalidade por todas as causas com TAVI em relação à TVA cirúrgica com  $\geq 5$  anos de acompanhamento. A metanálise de subgrupo não mostrou diferença estatisticamente significativa entre TAVI e TVA cirúrgica em estudos randomizados controlados, mas um aumento estatisticamente significativo de 68% com TAVI em relação à TVA cirúrgica em estudos de escores de propensão [14]. Wang et al., usando dados de estudos de mundo real com mais de dois anos de acompanhamento (33 estudos, com 20.839 participantes; TAVI: 6.585, TVA cirúrgica: 14.254), mostraram que TAVI foi associado a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas [15].

O estudo Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) 2 coorte A avaliou a eficácia da TAVI em termos de morte por qualquer causa ou AVC incapacitante em cinco anos. A análise de eventos que ocorreram entre dois e cinco anos após o procedimento mostra que TAVI foi associado a um maior risco de morte ou AVC incapacitante após dois anos comparado com TVA cirúrgica, com risco 27% maior [12].

No registro prospectivo Karlsruhe, a análise pareada de escore de propensão de pacientes submetidos a TAVI ( $n = 216$ ) e TVA cirúrgica ( $n = 216$ ) entre 2008 e 2012 mostrou que os pacientes com TAVI tiveram taxas de sobrevida mais baixas em seis anos do que os pacientes com TVA cirúrgica (40,7% vs. 59,6%, respectivamente;  $P < 0,001$ ; razão de risco [HR] 2,15; intervalo de confiança [IC] de 95% 1,45 a 3,20) [16].

Sayed et al. publicaram metanálise comparando os resultados de TAVI e TVA minimamente invasiva no tratamento da EA. Incluindo um total de 11 estudos de coorte, dos quais sete foram combinados/propensão combinada, a análise demonstrou maiores taxas de mortalidade em médio prazo ( $\geq 1$  ano) com TAVI (HR 1,93; IC de 95% 1,16 a 3,22), mas sem diferenças

significativas em relação à mortalidade de um mês (HR 1,00; IC de 95% 0,55-1,81) [17].

Essas evidências refletem dados emergentes revelando que o aumento da mortalidade em longo prazo decorre como consequência da somatória de complicações durante e após o procedimento via transcatereter.

### **Vazamento paravalvar aórtico**

O vazamento paravalvar aórtico, particularmente quando moderado ou grave, é reconhecido como uma complicação significativa que ocorre após TAVI com incidência variando de 3,5% a 12%, associada com aumento três vezes maior na mortalidade em 30 dias e de 2,3 vezes na mortalidade em um ano, além de um aumento de rehospitalizações por insuficiência cardíaca [12,16,19-20]. Entretanto, o prognóstico tardio do vazamento paravalvar aórtico leve era menos claro, já que a incidência é maior e pode variar de 20% a 40%, dependendo do tipo de prótese e das características da população de pacientes. Nos pacientes de risco intermediário do estudo PARTNER 2, a taxa de vazamento paravalvar aórtico leve em 30 dias foi de 22,5% após TAVI e 2,8% após TVA cirúrgica, enquanto a taxa de vazamento paravalvar aórtico moderada a grave foi de 3,7% após TAVI e 0,6% após TVA cirúrgica [21].

Refinamentos no desenho do dispositivo e de técnica diminuíram consideravelmente a incidência do vazamento paravalvar aórtico. No entanto, em 30 dias, ainda há uma taxa mais alta de vazamento paravalvar moderado e grave com TAVI em comparação com TVA cirúrgica (0,8% vs. 0,0% no PARTNER 3 e 3,5% vs. 0,5% no Evolut Low Risk) [18,22]. As modificações mais recentes de sistemas de TAVI destinados a minimizar vazamento paravalvar aórtico parecem resultar em maior trauma direto ao sistema de condução, resultando em maior incidência de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e na necessidade de colocação de marca-passo [18].

Resultados conflitantes sobre o impacto do vazamento paravalvar aórtico leve tinham sido reportados por estudos anteriores. No estudo PARTNER, a taxa de vazamento paravalvar aórtico leve foi de 38% e foi associada ao aumento da mortalidade em um ano quando comparada ao grupo sem ou trivial de vazamento [20].

A metanálise de Ando et al. demonstrou maior mortalidade por todas as causas em pacientes com vazamento paravalvar aórtico leve em comparação com o grupo sem ou trivial de vazamento paravalvar aórtico [23]. Esses achados foram reforçados por recente publicação de base de dados nacionais. O registro nacional finlandês FinnValve incluiu dados de 6.463 pacientes consecutivos que foram submetidos a TAVI (n = 2.130) ou TVA cirúrgica (n = 4.333) no período 2008–2017. A taxa de vazamento paravalvar aórtico leve foi de 21,7% após TAVI e 5,2% após TVA cirúrgica, a incidência de vazamento paravalvar aórtico moderada a grave foi 3,7% após TAVI e 0,7% após TVA cirúrgica. Após TAVI, a sobrevida de quatro anos foi de 69,0% em pacientes sem ou trivial de vazamento paravalvar aórtico, 54,2% naqueles com vazamento paravalvar aórtico leve (HR ajustada 1,64; IC de 95% 1,35-1,99) e 48,9% naqueles com vazamento paravalvar aórtico moderado/grave (HR ajustada 1,61; IC de 95% 1,10-2,35). Após TVA cirúrgica, com vazamento paravalvar aórtico leve, a sobrevida em quatro anos foi de 78,9% (HR ajustada 1,29; IC de 95%

0,93-1,78) e com vazamento paravalvar aórtico moderado a grave, a sobrevida em quatro anos foi de 67,8% (HR ajustada 1,36; IC de 95% 0,72-2,58); essas taxas de sobrevida em quatro anos foram piores em comparação com sem/trivial de vazamento paravalvar aórtico (sobrevida em quatro anos de 83,7%), mas a diferença não atingiu significância estatística na análise multivariável. Na conclusão, este estudo mostrou que tanto o vazamento paravalvar aórtico leve quanto o moderado a grave foram preditores independentes de pior sobrevida após TAVI. Vazamento paravalvar aórtico leve e moderado a grave não são frequentes após TVA cirúrgica, mas tendem a diminuir a sobrevida também nesses pacientes [24].

A diretriz do ACC/AHA de 2020 para o manejo de pacientes com valvopatia evita abordar e fazer recomendações para o manejo de pacientes afetados por esta complicação pós-procedimento não infrequente e potencialmente letal.

### **Distúrbios de condução - Bloqueios e marca-passo**

Em comparação com TVA cirúrgica, TAVI está associado a uma incidência três vezes maior de BRE, bem como a uma maior incidência de necessidade de marca-passo permanente. As taxas médias de implante de marca-passo pós-operatório (IMPP) após TAVI têm sido de aproximadamente 15–33%, com diferença significativa de acordo com o tipo de dispositivo TAVI utilizado [20-22,25-26]. No German Aortic Valve Registry, a incidência foi reportada em 23,7% dos casos de TAVI por via transfemoral (TF) enquanto a incidência de IMPP após TVA cirúrgica convencional ocorre ao redor de 3% [25,26].

Metanálise incluindo 30 estudos e 59.719 pacientes revelou que o BRE persistente de início recente após TAVI está associado a um risco aumentado de morte por todas as causas, morte de origem cardíaca e hospitalização por insuficiência cardíaca em um ano, enquanto o implante de marca-passo pós TAVI também foi associado a taxas mais altas de mortalidade por todas as causas [27]. Em outra metanálise de 17.139 pacientes de 40 estudos, a taxa de implante de novos marca-passos variou de 16% a 37% com a CoreValve™, de 14,7% a 26,7% com Evolut™R, de 2,3% a 28,2% com SAPIEN XT, e de 4% a 24% com SAPIEN 3 [28]. Isso está correlacionado com maior tempo de internação, disfunção ventricular esquerda, reinternação, custo do procedimento e mortalidade tardia [29-30]. No estudo PARTNER 3, a incidência de novo BRE em um ano foi de 23,7% no grupo TAVI em comparação com 8,0% no grupo TVA cirúrgica [31].

Resultados de um ano do estudo Second-generation Self-expandable Versus Balloon-expandable Valves and General Versus Local Anesthesia in TAVI (SOLVE-TAVI), uma comparação direta da CoreValve™ Evolut™R autoexpansível (Medtronic) e da SAPIEN 3 expansível por balão (Edwards Lifesciences) em pacientes com EA grave sintomática de alto risco para cirurgia, mostraram que embora as taxas de implante de marca-passo permanente tenham sido semelhantes entre os dispositivos, elas foram relativamente altas em ambos os braços do estudo: 24,7% com Evolut™R e 20,2% com

SAPIEN 3 [32]. As modificações mais recentes de sistemas de TAVI destinados a minimizar vazamento paravalvar aórtico parecem resultar em maior trauma direto ao sistema de condução, resultando em maior incidência de BRE e na necessidade de colocação de marca-passo [32-34].

A relação causal entre o aparecimento de novos BRE e de implante de marca-passos no desenvolvimento de insuficiência cardíaca e cardiomiopatia dilatada é bem reconhecida. Tanto a estimulação apical ventricular direita quanto o novo BRE foram associados a uma fração de ejeção mais baixa, aumento de hospitalizações por insuficiência cardíaca e maior mortalidade. As implicações de longo prazo para pacientes mais jovens são preocupantes e podem reduzir, ou mesmo anular, o benefício inicial da TAVI sobre a TVA cirúrgica.

### **Acidente vascular cerebral (AVC)**

A frequência de AVC após TAVI tem sido relatada como comparável com o tratamento cirúrgico. Dados contemporâneos incluindo diferentes tecnologias de TAVI em pacientes de risco alto e intermediário mostram uma taxa de AVC em 30 dias variando de 1,4% a 1,9% [32-35]. Entretanto, os resultados de um ano do estudo SOLVE-TAVI, uma comparação direta do CoreValve™ Evolut™R autoexpansível (Medtronic) e do SAPIEN 3 expansível por balão (Edwards Lifesciences) em pacientes com EA grave sintomática de alto risco para cirurgia, mostraram que a taxa de AVC foi significativamente maior com a válvula SAPIEN 3 (6,9% vs. 1,0%) do que com CoreValve™ Evolut™R ( $P=0,002$ ) [32].

O maior registro observacional multicêntrico realizado até o momento avaliando eventos neurológicos tardios após TAVI mostrou uma taxa aumentada de AVC e associada a alta mortalidade nos anos seguintes após o procedimento em comparação com o que seria esperado na população geral de idade semelhante. O estudo multicêntrico incluiu 3.750 pacientes consecutivos de sete centros no Canadá, França e Espanha que foram submetidos a TAVI, e o AVC na fase hospitalar ocorreu em 2% dos pacientes. Os resultados mostraram que no acompanhamento médio de dois anos, 5,1% dos pacientes tiveram evento cerebrovascular tardio, com uma taxa de mortalidade hospitalar de 29% [35].

Os dados prévios de incidência de AVC nos estudos com TAVI foram frequentemente derivados de estudos clínicos em que intervencionistas, cirurgiões e pacientes foram cuidadosamente selecionados, e a avaliação pós-procedimento da lesão neurológica não incluiu exames clínicos conduzidos por especialistas (neurologistas) nem estudos de imagem sensíveis. Nos estudos nos quais os neurologistas estiveram envolvidos na avaliação do diagnóstico do AVC, as taxas de eventos clínicos foram mais altas (aproximadamente 5% a 17%), e os estudos que incorporaram a ressonância magnética (RM) precoce encontraram taxas muito altas de infarto cerebral clinicamente silencioso (variação entre 25% e 98%) [36].

O estudo Claret Embolic Protection and TAVI (CLEAN-TAVI) avaliou a efetividade de um filtro de proteção embólica (o Claret Montage Dual Filter System) durante a TAVI. Um total de 100 pacientes com EA grave foi randomizado para ser submetido a TAVI com ( $n = 50$ ) ou sem ( $n = 50$ )

o dispositivo de proteção embólica cerebral. Após TAVI, 98% dos pacientes em ambos os grupos apresentaram novas lesões cerebrais detectadas na RM. O AVC clínico ocorreu em 10% dos pacientes randomizados para o grupo com dispositivo de proteção vs. 11% no grupo controle. A alta taxa de AVC clínico neste estudo, em relação a estudos anteriores de TAVI está provavelmente relacionada ao uso de avaliações neurológicas precoces e rigorosas [37]. No estudo ADVANCE com a TAVI usando a prótese CoreValve, metade dos AVCs relatados ocorreram no dia do procedimento ou no primeiro dia pós-procedimento e a outra metade entre o segundo e o trigésimo dia, sugerindo que o risco de AVC não é limitado ao próprio procedimento [38]. A incidência de AVC perioperatório após TAVI está associada a risco seis vezes maior de mortalidade em 30 dias [39].

### **AVC silencioso – embolismo cerebral**

A não remoção do cálcio anular e a dilatação forçada da valva aórtica estenótica ocasionam a embolização do cálcio, causando infartos cerebrais silenciosos. Novas lesões isquêmicas cerebrais foram encontradas na RM de 74% a 98% dos pacientes após TAVI [37,39-40]. Embora estudos tenham mostrado que eles não estão relacionados a sintomas neurológicos aparentes em curto prazo, evidências indicam que a lesão cerebral silenciosa está associada a declínio cognitivo acelerado e pode dobrar o risco de demência (mais comumente, doença de Alzheimer), com taxa mais acentuada de declínio cognitivo relacionada a quanto maior for o número de infartos cerebrais [39-43]. O declínio cognitivo após a cirurgia cardíaca está associado ao aumento da morbidade e mortalidade [44]. Na população em geral, os infartos cerebrais clinicamente silenciosos estão associados a demência progressiva, AVC futuro e aumento da mortalidade [45].

Metanálise demonstrou que infartos cerebrais silenciosos de pequeno volume  $<3$  mm são preditores independentes de AVC futuros e de mortalidade [46]. A trombose da prótese valvar foi recentemente relatada como um mecanismo potencial de AVC subagudo após TAVI. Esta trombose transitória de folhetos valvulares é um dos mecanismos que explica os eventos subagudos e pode ser a razão para a taxa elevada observada de novos SBI's após TAVI [47].

Uma recente revisão sistemática analisando a incidência de AVC silencioso após TAVI, conforme detectado por RM com difusão, incluiu 39 estudos relevantes com 2.408 pacientes. Dos 2.171 pacientes submetidos à RM com difusão pós-procedimento, 1.601 apresentaram pelo menos um novo evento de AVC silencioso. A incidência de AVC com déficits neurológicos focais foi de 3%. A meta-regressão observou que diabetes, doença renal crônica, RM de três Tesla e pré-dilatação foram associados ao risco aumentado de AVC silencioso. O uso de dispositivos de proteção embólica cerebral pareceu diminuir o volume do AVC silencioso, mas não sua incidência geral. O estudo concluiu que os infartos cerebrais silenciosos são comuns após TAVI e o uso do dispositivo de proteção embólica cerebral não resultou em diminuição significativa da sua ocorrência. Isso reforça a necessidade de estudo de longo prazo, já que os estudos que identificaram uma associação temporal do AVC silencioso com disfunção cognitiva tiveram tempos médios de

acompanhamento entre 3,6 e 5,2 anos, enquanto aqueles com períodos curtos de acompanhamento geralmente não conseguiram detectar qualquer associação [48].

### **Deterioração estrutural valvar**

O real impacto clínico da deterioração estrutural valvar é controverso, mas esta pode ser mais frequente após TAVI do que após a TVA cirúrgica. De fato, a falta de padronização de definições nos estudos torna o assunto ainda mais controverso, com resultados discrepantes para comparar a durabilidade das próteses transcaterter e a bioprotética cirúrgica[49].

Pibarot et al. compararam a ocorrência da deterioração estrutural valvar da prótese expansível por balão de segunda geração (SAPIEN XT; Edwards Life Sciences, Irvine, Califórnia, EUA) e de terceira geração (SAPIEN 3) vs. as próteses cirúrgicas em cinco anos de acompanhamento [46]. A comparação entre SAPIEN XT (n = 774) e próteses cirúrgicas (n = 664) foi realizada usando os dados do estudo PARTNER 2A. A comparação entre SAPIEN 3 (n = 891) e próteses cirúrgicas foi feita por meio do registro prospectivo PARTNER 2 SAPIEN 3 usando métodos de escore de propensão. Utilizando a definição do Valvular Academic Research Consortium-3 modificada de deterioração estrutural valvar, o estudo encontrou uma durabilidade inferior de SAPIEN XT vs. próteses cirúrgicas, com uma incidência 2,5 vezes maior. A transição para SAPIEN 3 aumentou a durabilidade da prótese transcaterter, ficando similar à das próteses cirúrgicas. No entanto, um maior risco de falência da bioprótese por todas as causas foi observado com SAPIEN 3 em relação às próteses cirúrgicas, ocasionada por reintervenção valvar mais frequente na SAPIEN 3 do que nas próteses cirúrgicas [49,50].

Os resultados do estudo PARTNER 2A mostraram uma taxa maior de reintervenção em cinco anos após a intervenção inicial (3,2% vs. 0,6%,  $P=0,003$ ) e de reospitalização relacionada à prótese transcaterter comparada à da prótese cirúrgica (33,3% vs. 25,2%,  $P=0,006$ ) [51].

### **Trombose de prótese**

A incidência e o impacto clínico da trombose de prótese subclínica após TAVI ainda permanecem obscuros, mas tem sido demonstrado ser mais frequente após TAVI do que a TVA, e ser um desencadeador para a deterioração estrutural valvar. A prevalência de trombose de prótese clínica após TAVI é reportada como sendo de aproximadamente 1%, com um gradiente transvalvar tipicamente aumentado associado a sintomas de insuficiência cardíaca e/ou tromboembolismo sistêmico [52,53]. Entretanto, a trombose subclínica do folheto identificada por espessamento hipoatenuado do folheto e redução do movimento do folheto é relatada em imagens de tomografia computadorizada (TC) quadridimensional em mais de 15% dos pacientes e pode ser um contribuinte para eventos adversos futuros [54-58].

Chakravarty et al. demonstraram que a trombose subclínica do folheto ocorre com frequência em biopróteses aórticas, mais comumente em próteses transcaterter do que em cirúrgicas. Os autores estudaram a prevalência de trombose subclínica de folheto em próteses aórticas cirúrgicas e transcaterter e o efeito de novos anticoagulantes orais (NOACs) em pacientes envolvidos nos registros RESOLVE e SAVORY. Empregando TC com um protocolo de imagem quadridimensional, a trombose de folheto subclínica foi encontrada em 12% dos pacientes, 4% com trombose de próteses cirúrgicas *versus* 13% transcaterter. A trombose subclínica do folheto foi resolvida em 100% dos pacientes que receberam anticoagulantes (varfarina 67%, NOACs 33%), enquanto persistiu em 91% dos pacientes que não receberam anticoagulantes. Embora as taxas de AVC não tenham sido diferentes entre aqueles com ou sem movimento reduzido do folheto, a trombose subclínica do folheto foi associada a taxas aumentadas de ataques isquêmicos transitórios (AIT) e todos os AVCs ou AITs [58]. O registro Optimized Transcatheter Valvular Intervention (ou OCEAN-TAVI), analisando dados de 485 pacientes submetidos à TC pós-TAVI para avaliar espessamento hipoatenuado do folheto com movimento reduzido do folheto compatível com trombo em seguimento médio de três dias, seis meses, um ano, dois anos e três anos, mostrou que 9,3% dos pacientes tiveram trombose de folheto precoce na TC em uma mediana de três dias após TAVI, e todos eram subclínicos. As taxas de eventos cumulativos de morte, AVC ou reinternação por insuficiência cardíaca durante dois anos foram de 10,7% e 16,9% em pacientes sem e com trombose de folheto precoce, respectivamente ( $P=0,63$ ). A trombose tardia do folheto ocorreu em até três anos, e sexo masculino e vazamento paravalvar menor que leve foram preditores independentes [59].

O processo de crimpagem a que o folheto de TAVI é submetido para possibilitar a liberação da prótese causa alteração do colágeno e danos microscópicos, sendo ainda mais acentuado quando há necessidade de pós-dilatação. Potencialmente, as áreas de colágeno alterado podem predispor à formação de trombos e calcificação acelerada [60]. A trombose de prótese é considerada um marcador para a deterioração estrutural da prótese e os dados ecocardiográficos recentes do PARTNER 3 corroboraram essas preocupações, revelando a trombose de folheto como a principal causa de deterioração estrutural em um ano [52].

A questão se a anticoagulação de rotina evitaria a trombose de folheto e melhoraria os resultados clínicos após TAVI foi o foco do estudo Global Study Comparing a Rivaroxaban-based Antithrombotic Strategy to an Antiplatelet-based Strategy After Transcatheter aortic Valve Replacement to Optimize Clinical Outcomes (ou GALILEO) no qual 1.644 pacientes submetidos a TAVI foram randomizados para receber rivaroxabana+aspirina ou terapia antiplaquetária dupla convencional (clopidogrel+aspirina). O estudo foi encerrado precocemente devido a uma maior taxa de morte ou primeiro evento tromboembólico e uma maior taxa de sangramento no grupo rivaroxabana do que no grupo antiplaquetário, apesar de haver redução no espessamento hipoatenuado do folheto e no movimento do folheto em uma análise de sub-estudo [61,62].

Embora o risco de eventos cerebrovasculares pós-TAVI atinja o pico nos dias seguintes ao procedimento, este risco persiste mais tardiamente, além do período de 30 dias e dados recentes sugerem uma relação potencial entre trombose subclínica da prótese transcatheter e eventos cerebrovasculares (particularmente ataque isquêmico transitório) [58]. Os achados ecocardiográficos do estudo PARTNER-3 corroboram com essas preocupações, observando a trombose de folheto como a principal causa de deterioração hemodinâmica da prótese em 1 ano [52]. Agora, o PARTNER 3 reportou os resultados clínicos e ecocardiográficos de 2 anos comparando TAVI e TVA em pacientes de baixo risco com idade média de 73 anos. Maior frequência de trombose valvar tardia foi encontrada em pacientes com TAVI aos 24 meses (2,6% vs. 0,7%;  $P=0,02$ ), 63% dos quais se apresentaram entre 1 e 2 anos. No entanto, a maioria (75%) dos pacientes eram assintomáticos, e o diagnóstico foi obtido por ecocardiogramas seriados e estudos subsequentes de TC que demonstraram espessamento hipoatenuado do folheto e movimento restrito do folheto. Esses achados foram frequentemente associados a gradientes valvares médios elevados, menor área efetiva do orifício e necessidade de anticoagulação (com risco aumentado de sangramento) e acidente vascular cerebral incapacitante em 2 pacientes [18].

### **Plaquetopenia**

Um outro fator complicador emergente tem sido a incidência de trombocitopenia relacionada com TAVI, variando nos estudos entre 25% a 100%, tendo sido independentemente associada à mortalidade intra-hospitalar ( $P=0,002$ ). Trombocitopenia grave após TAVI foi relatada previamente como um marcador de desfecho adverso precoce e tardio, associado a desfechos clínicos piores e identificado como fator de risco independente para mortalidade em longo prazo [63-65]. Uma queda na contagem de plaquetas  $>30\%$  após TAVI foi associada a taxas mais elevadas de sangramento importante e risco de morte em 30 dias, quando comparada com uma queda  $\leq 30\%$  [63]. As próteses expansíveis por balão parecem induzir uma trombocitopenia pós-procedimento mais pronunciada do que as autoexpansíveis [66-67]. Uma gama de hipóteses foi proposta para explicar a queda de plaquetas pós-TAVI, mas os mecanismos subjacentes para a trombocitopenia e mortalidade não são ainda bem compreendidos; ela é considerada multifatorial. O mecanismo envolve vários componentes, com uma somatória de fatores envolvendo o dispositivo, o procedimento e aqueles relacionados ao paciente [68].

### **Endocardite infecciosa**

O risco global de endocardite infecciosa (EI) parece semelhante entre pacientes submetidos a TVA cirúrgica e TAVI; a incidência geral de endocardite pós-TAVI tem sido relatada entre 0,3-2,1 por 100 pessoas/ano, tendo um risco aumentado nos pacientes mais jovens, do sexo masculino, com diabetes mellitus e regurgitação aórtica moderada a grave. A endocardite de prótese valvar (EPV) pós-TAVI tende a ocorrer relativamente mais precoce, com o tempo

médio desde o procedimento até o diagnóstico variando entre 5-12 meses, e cerca de 75% dos casos ocorrendo no primeiro ano. Consequentemente, a incidência de um ano é mais alta, variando entre 0,4-3,1 por 100 pessoas/ano, em contraste marcante com as séries históricas de TVA cirúrgica, onde a incidência normalmente atinge o pico a partir do segundo ano [69].

Implante de material protético adicional (ou seja, uma segunda prótese para resolver uma complicação periprocedimento ou *valve-in-valve*) também pode estar associado ao aumento do risco subsequente de EI pós-TAVI. Deve ser destacada a perda de sensibilidade do ecocardiograma em detectar a EI pós-TAVI, com vegetações características reveladas em apenas 17-36% dos casos na investigação inicial, ressaltando os desafios estabelecidos de imagem na EPV pós-TAVI. O prognóstico dos pacientes é reservado, com mortalidade hospitalar e de longo prazo extremamente alta. A mortalidade hospitalar varia de 11-64% e a mortalidade de um ano de 22-75%. Faltam evidências para recomendar o tratamento cirúrgico neste grupo de pacientes [69].

### **Reoperação por disfunção da prótese**

Estudo recente reportando a experiência da maior série de pacientes submetidos a reoperação cirúrgica após TAVI, usando o banco de dados de cirurgia cardíaca de adultos da Society of Thoracic Surgeons (STS), analisou 123 pacientes e relatou morbidade e mortalidade acima do esperado. A média do tempo até a reoperação foi de 2,5 meses e a taxa de mortalidade operatória de 17,1%. As indicações comuns para reoperação incluíram falhas precoces do dispositivo da TAVI, como vazamento paravalvar (15%), deterioração protética estrutural (11%), falha no reparo (11%), problemas de dimensionamento ou posição (11%) e endocardite da válvula protética (10%). A necessidade de nova reoperação foi significativa (8%), e a conclusão reitera que a TVA cirúrgica após falha precoce de TAVI, embora rara, está associada a resultados piores do que o esperado em comparação com pacientes semelhantes inicialmente submetidos a TVA cirúrgica [70]. Supõe-se que o número absoluto de intervenções cirúrgicas após TAVI irá aumentar, dado o fato de que o volume de TAVI está crescendo e a indicação se expandindo para a população de pacientes de baixo risco. As taxas de mortalidade relatadas refletem a maior complexidade da cirurgia após TAVI, incluindo tempos operatórios e de circulação extracorpórea mais longos, alguns dos pacientes que requerem substituição da raiz da aorta e as dificuldades técnicas cirúrgicas associadas à remoção do dispositivo TAVI, incluindo o desbridamento dos planos supra e subanular.

### **Oclusão coronária**

A obstrução da artéria coronária por debris liberados durante a expansão da prótese da TAVI é uma complicação relativamente rara, mas tem consequências clínicas potencialmente catastróficas, com uma mortalidade associada de até 50%.

A oclusão coronária ocorre em < 1% das intervenções nas valvas nativas e tende a envolver com mais frequência o tronco da artéria coronária esquerda do que a artéria coronária direita. A oclusão também é tipicamente causada pelo deslocamento dos folhetos calcificados da valva aórtica nativa obstruindo diretamente o óstio coronário. A oclusão coronária causa um agravamento rápido da condição clínica e hemodinâmica, com hipotensão grave e alterações dinâmicas do segmento ST e arritmias ventriculares [71].

### **Complicações do acesso vascular**

Atualmente, houve uma redução significativa em complicações vasculares maiores, com uma incidência de 6% a 8% em estudos recentes de TAVI. Essa redução foi impulsionada por uma combinação de bainhas de tamanhos menores, sistemas de entrega flexíveis, avaliação prévia da vasculatura periférica por TC de multidetectores e experiência do operador. No entanto, complicações vasculares e sangramentos continuam sendo um desafio significativo na prática contemporânea e estão associadas a maior tempo de internação e maior mortalidade em um ano [71].

### **Ruptura aórtica**

A ruptura aórtica é uma complicação rara da TAVI, porém grave, com incidência relatada de 0,5% a 1% e uma mortalidade geral de até 48%, podendo chegar a 75% em casos de ruptura não contida, embora a incidência real possa ser maior quando os casos com apresentação tardia são contabilizados. Em geral, as rupturas aórticas são responsáveis por 7% de todos os casos de conversão para cirurgia de emergência durante TAVI. O local anatômico mais frequente de ruptura é o anel aórtico (envolvido em dois terços dos casos), embora a via de saída do VE (10%), seio de Valsalva (16%) e ruptura da junção sinotubular (6%) também tenham sido descritos. Essa complicação está mais relacionada ao uso de um dispositivo expansível por balão [71].

### **Vias de acesso alternativas - transapical**

Os resultados apresentados são válidos majoritariamente para TAVI quando inserido por via transfemoral (TF). Quando se consideram vias alternativas de acesso, a via transapical (TA) tem sido progressivamente abandonada pelos resultados inferiores, embora ainda seja utilizada quando o acesso TF é considerado inexecutável [72]. No estudo PARTNER, a mortalidade de cinco anos em pacientes de alto risco favoreceu a TVA cirúrgica em comparação ao grupo TA-TAVI, com as curvas de sobrevida divergindo continuamente [73]. O estudo A Prospective, Randomised Trial of Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement in Operable Elderly Patients with Aortic Stenosis (ou STACCATO), que comparou TA-TAVI com TVA cirúrgica em pacientes idosos de baixo risco com idade  $\geq 75$  anos, foi interrompido prematuramente devido a eventos adversos excessivos (morte, AVC, insuficiência renal aguda, vazamentos paravalvulares graves) no grupo TAVI [74].

### **Relação volume-resultado**

Os estudos de TAVI em pacientes de moderado e baixo risco foram conduzidos em centros de alto volume com ampla experiência em TAVI. Vários estudos mostraram uma forte relação entre volume de procedimento e resultados, na qual o benefício da TAVI sobre a TVA cirúrgica poderia ser reduzido em programas com menos experiência. Vemulapalli et al., analisando os dados do Transcatheter Valve Therapy Registry em relação aos volumes e resultados do procedimento, revelaram uma associação inversa na relação volume-mortalidade em procedimentos TF-TAVI de 2015 a 2017. A mortalidade em 30 dias foi maior e mais variável em hospitais com baixo volume de procedimento do que em hospitais com alto volume de procedimento [75].

### **Aplicabilidade**

Para colocar os resultados em perspectiva, os critérios de exclusão dos estudos precisam ser enfatizados. Geralmente, pacientes com valvas aórticas bicúspides, doenças da aorta, presença de calcificação importante na VSVE, doença arterial coronariana complexa (com escore SYNTAX > 22) e insuficiência mitral e tricúspide moderada ou severa foram excluídos na maioria dos estudos. No estudo PARTNER 3, foram aplicados 31 critérios de exclusão e, portanto, os resultados não podem ser generalizados e estendidos a toda a população.

### **Custos**

Todos esses fatores afetam o custo final do procedimento. Em tempos de extrema pressão sobre os recursos de saúde, independentemente da posição econômica dos países, a adoção de uma tecnologia, que é cinco a 10 vezes mais cara e apresenta resultados inferiores do que a tecnologia existente exige uma reflexão séria. Analisada por meio da Incremental Cost Effectiveness Ratio (or ICCER), o TAVI parece representar uma sobrecarga financeira importante mesmo nos EUA, no Reino Unido e em países da União Europeia e uma carga insuportável para as economias dos países emergentes [76]. Enquanto se luta para fornecer recursos incrementais nos cuidados de saúde primários, secundários e terciários, adotar e expandir uma opção muito mais cara e com resultados inferiores parece ilógico.

Muitas das conclusões extraídas dos estudos randomizados controlados estão sendo contraditas pela observação de longo prazo e a análise de bases de dados nacionais com inclusão de grande número de pacientes. No entanto, existem muitas incertezas sobre a TAVI nos pacientes em geral, mas de forma mais preocupante nos mais jovens e com baixo risco cirúrgico. Apenas o seguimento prolongado dos pacientes responderá a essas apreensões e se a TAVI permanecerá competitivo com a cirurgia, ou mesmo o tratamento clínico, nos diversos subgrupos de pacientes [77].

## A controvérsia desde a origem – Os estudos PARTNER

A publicação dos resultados do estudo PARTNER – Pivotal Partner Trial – foi decisiva para a inserção da TAVI nas diretrizes americana e europeia de doenças valvares, tornando possível a rápida disseminação e aceitação do método de tratamento em todo o mundo. Entretanto, graves vieses e controvérsias e falta de transparência dos dados aliados a sérios conflitos de interesse foram relacionados a estes estudos.

O estudo PARTNER 1-B estabeleceu o papel da TAVI em pacientes com EA grave que não eram candidatos à cirurgia devido às comorbidades, pois a TAVI levou a uma redução absoluta de 20% na mortalidade por todas as causas em um ano comparado com a “terapia padrão”. O estudo PARTNER coorte B é frequentemente citado como a comparação entre TAVI e tratamento clínico em pacientes inoperáveis. E deveria ser, não fossem as revelações de que os autores modificaram o grupo do tratamento clínico, realizando em 83% dos pacientes desse grupo a valvoplastia aórtica por balão. A valvoplastia aórtica por balão era na época e é considerada hoje COR III quando realizada como terapia definitiva no tratamento da EA grave. Apesar de propiciar modesto aumento na área valvar, com melhora sintomática precoce, induz complicações graves, incluindo insuficiência aórtica aguda (que torna o quadro dos pacientes mais grave, já que esses apresentam importante hipertrofia ventricular esquerda, com cavidade de VE praticamente virtual), reestenose e deterioração clínica, ocorrendo dentro de seis a 12 meses na maioria dos pacientes. Além disso, a utilização da valvoplastia por balão causou danos adicionais nos pacientes do grupo do tratamento clínico, com 1,7% de AVC em 30 dias, complicações vasculares em 7,3% e complicações hemorrágicas de origem vascular em 14% [78,79].

Aos 30 dias, o grupo da TAVI, em comparação com a terapia padrão, foi associado a uma maior incidência de AVC (5,0% vs. 1,1%,  $P=0,06$ ) e complicações vasculares maiores (16,2% vs. 1,1%,  $P<0,001$ ). Em um ano, a taxa de morte por qualquer causa foi de 30,7% com TAVI, em comparação com 50,7% com a terapia padrão ( $P<0,001$ ). A taxa do desfecho composto de morte por qualquer causa ou hospitalização repetida foi de 42,5% com TAVI em comparação com 71,6% com a terapia padrão ( $P<0,001$ ). Embora os autores do estudo PARTNER tenham concluído sua superioridade pelos melhores resultados nos pacientes que foram alocados para o grupo TAVI, deficiências significantes do estudo permaneceram obscurecidas do domínio público. Artigos subsequentes apontam que a taxa inesperadamente alta de mortes no grupo do tratamento médico deveu-se ao uso indiscriminado e deletério da valvoplastia por balão [80,81].

Além disso, apesar da randomização, os grupos de tratamento e controle ficaram desbalanceados de uma forma que favoreceu a TAVI. Os pacientes alocados para TAVI tinham um escore logístico da European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (ou EuroSCORE) significativamente melhor do que aqueles que receberam a terapia padrão ( $26,4 \pm 17,2$  vs.  $30,4 \pm 19,1$ ,  $P=0,04$ ). Essa diferença levanta a questão de se o melhor resultado (taxas reduzidas de morte por qualquer causa) nos pacientes que se

submeteram a TAVI reflete o efeito positivo do tratamento experimental ou as melhores condições basais desse grupo de pacientes. A análise ajustada teria produzido uma estimativa mais realista do tamanho do efeito, o que não foi feito.

Devido a esses problemas, a Food and Drug Administration (FDA) demandou um novo estudo, no qual 41 pacientes inoperáveis foram randomizados para TAVI e 49 para terapia médica. Os dados apresentados em reunião da FDA em 20 de julho de 2011 mostraram que os pacientes com TAVI tiveram resultados piores que aqueles que receberam a terapia médica, com mortalidade em um ano de 34,3% vs. 21,6%, respectivamente. Entretanto, esse novo estudo nunca foi publicado [82].

Conflito de interesse relevante envolvia Martin B. Leon, o investigador principal do estudo PARTNER, conforme revelado por várias publicações, que tinha interesses financeiros substanciais envolvidos no estudo. Como o desenvolvedor original da válvula SAPIEN, ele teria recebido \$6,9 milhões pela venda dessa empresa que ele fundou, a Percutaneous Valve Technologies, por \$125 milhões em 2004. Adicionalmente, essas publicações revelam que ele deveria receber mais três pagamentos pela realização de três marcos: tratamento bem-sucedido de 50 pacientes, aprovação regulatória na Europa e aprovação limitada nos EUA. Em uma entrevista à Businessweek, Leon disse que tinha doado esses pagamentos milionários para uma escola. Mas se negou a revelar o nome da escola e não mostrou o recibo [80-82].

## O Documento da LACES

A Latinamerican Association of Cardiac and Endovascular Surgery (LACES) emitiu um documento discordando das recomendações de indicação de procedimentos baseados em idade aos pacientes, como foi feito na diretriz do ACC/AHA, pois ensaios clínicos não avaliaram desfechos com base na idade.

Portanto, a LACES considera uma importante falha metodológica sujeita a alto risco de erros recomendar como COR I Nível de Evidência A (maior imprimátur das recomendações da diretriz) TAVI ou TVA cirúrgica com base na idade. A faixa etária usada para recomendar TAVI está bem abaixo da idade média dos estudos em pacientes de baixo risco (73 anos para o PARTNER 3 e 74 anos para o Evolut Low Risk) e, portanto, não há referência para apoiar essa faixa definida pelos autores. A LACES reitera que os grandes ensaios clínicos randomizados foram construídos com base no risco cirúrgico, portanto, retirando qualquer recomendação sobre TAVI ou TVA cirúrgica com base na idade.

Uma vez que não há evidências superiores a uma mediana de cinco anos de acompanhamento para apoiar a segurança de TAVI em pacientes de risco intermediário e baixo e também em relação ao efeito deletério do vazamento paravalvar, a LACES não apoia qualquer recomendação COR I para TAVI em pacientes com expectativa de vida superior a cinco anos.

De acordo com a LACES, em pacientes com alto risco cirúrgico, nenhuma evidência mostra que o TAVI é superior à TVA cirúrgica. A evidência real é que o TAVI não é inferior à TVA cirúrgica em alto risco e, portanto, a recomendação das diretrizes com o nível de evidência A deve refletir isso [83].

### A Informação aos Pacientes

Esses dados revelam que o paciente com EA grave deve ser ampla e objetivamente informado sobre os tratamentos recomendados, os riscos envolvidos e os prognósticos esperados. Após serem prestadas todas as informações sobre os riscos, caberá ao paciente a escolha do tipo de procedimento.

### O Movimento para Conflitos de Interesse

Em uma época em que o financiamento público é limitado para grandes ERC, o apoio da indústria é frequentemente essencial para gerar níveis de evidência para responder a importantes questões clínicas. Contudo, o envolvimento da indústria acarreta o risco de privilegiar o desenho do estudo para colher o resultado desejado ao invés de ensaios pragmáticos, interferindo no projeto do protocolo, seleção e gerenciamento do local e na análise de dados [84]. Avaliações comparativas patrocinadas pela indústria sistematicamente geram resultados favoráveis para os patrocinadores, ainda mais quando os desenhos dos estudos envolvem análise de não-inferioridade [10,85].

Bhandari et al., investigando a associação entre o financiamento da indústria e a significância estatística dos resultados em ensaios clínicos e cirúrgicos publicados, descobriram que os ensaios financiados pela indústria são mais propensos a estar associados a resultados estatisticamente significativos pró-indústria, tanto em ensaios clínicos como em intervenções cirúrgicas [85]. Ahn et al. investigaram a associação entre a presença de investigadores principais individuais com vínculos financeiros com o fabricante do medicamento/dispositivo em estudo e os resultados do estudo após contabilizar a fonte de financiamento da pesquisa. Eles concluíram que os laços financeiros dos investigadores principais estavam independentemente associados a resultados positivos dos ensaios clínicos.

Esses achados podem sugerir viés na base de evidências [86]. A Dra. Marcia Angell, ex-editora do *New England Journal of Medicine*, em seu comentário publicado no *Journal of American Medical Association*, revela que os resultados de ensaios de pesquisa clínica publicados recentemente são frequentemente tendenciosos porque os estudos são projetados para produzir resultados favoráveis para o patrocinador. Este objetivo pode ser alcançado de várias maneiras, como usando “manobras que escolhem um desfecho composto de modo que um resultado favorável possa ser selecionado como o ‘desfecho final primário’ ou então ‘minimizando a evidência de efeitos adversos graves’ [87].

Um movimento mundial começa se formar em relação às preocupações substanciais de que conflitos de interesse financeiros extensos podem influenciar indevidamente julgamentos profissionais. Esses conflitos de interesse podem comprometer a integridade da ciência, a objetividade da educação, a qualidade do atendimento e a confiança do público na medicina. Liderado pelo *British Medical Journal*, o *Center for Evidence-based Medicine* da Universidade de Oxford e a comunidade global de apoiadores da medicina baseada em evidências mobilizaram-se para estruturar um manifesto para melhores evidências na medicina. O relatório recomendou mais pesquisas sobre conflitos de interesse, melhorias na transparência e maior independência da indústria. O objetivo é forjar uma nova independência daqueles que fabricam e vendem produtos, para fortalecer a confiança na forma como as evidências são produzidas e disseminadas e para impulsionar o uso mais racional e seguro de medicamentos, dispositivos, diagnósticos e dados de interesse público [88].

Neste caso, o papel do Heart Valve Team é dificultado e as decisões são controversas, com a possibilidade de que evidências tenham vieses. Todos os médicos trabalham com um objetivo comum: prover o melhor atendimento e benefício possível para seus pacientes. Deste modo, o documento do ACC/AHA, elaborado com as deficiências descritas e para o cenário e perspectivas americanos, perde o sentido de servir de referência para o mundo fora dos EUA.

## Referências

1. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71. Erratum in: *Circulation*. 2021;143(5):e228. doi:10.1161/CIR.0000000000000932.
2. Papanicolas I, Woskie LR, Jha AK. Health Care Spending in the United States and Other High-Income Countries. *JAMA*. 2018;319(10):1024-1039. doi: 10.1001/jama.2018.1150.
3. Tikkanen R, Abrams MK. U.S. Health care from a global perspective, 2019: higher spending, worse outcomes? *New York: The Commonwealth Fund*. Jan 30, 2020 [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.commonwealthfund.org/publications/issue-briefs/2020/jan/us-health-care-global-perspective-2019>.
4. The World Bank and WHO: Half the world lacks access to essential health services, 100 million still pushed into extreme poverty because of health expenses [Internet]. Washington (DC): The World Bank 13 Dec 2017 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.worldbank.org/en/news/press-release/2017/12/13/world-bank-who-half-world-lacks-access-to-essential-health-services-100-million-still-pushed-into-extreme-poverty-because-of-health-expenses>
5. Huygens SA, Etnel JRG, Hanif M, Bekkers JA, Bogers AJJC, et al Bioprosthetic aortic valve replacement in elderly patients: Meta-analysis and microsimulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(6):2189-2197.e14. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.10.040.
6. Sharabiani MT, Fiorentino F, Angelini GD, Patel NN. Long-term survival after surgical aortic valve replacement among patients over 65 years of age. *Open Heart*. 2016;3(1):e000338. doi:10.1136/openhrt-2015-000338.
7. Lassnigg A, Hiesmayr M, Frantal S, Brannath W, Mouhieddine M, Presterl E, et al. Long-term absolute and relative survival after aortic valve replacement: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(11):695-703. doi:10.1097/EJA.0b013e3283657829.
8. Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):747-56. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00584-7. PMID: 10716479.
9. Baumgartner H, Iung B, Otto CM. Timing of intervention in asymptomatic patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2020;41(45):4349-56. doi:10.1093/eurheartj/ehaa485.
10. Gaudino M, Ruel M, Obadia JF, De Bonis M, Puskas J, Biondi-Zoccai G, et al. Methodologic considerations on four cardiovascular interventions trials with contradictory results. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(2):690-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.04.107.
11. Barili F, Freemantle N, Parolari A. Five-year outcomes with transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2020;383(6):594. doi:10.1056/NEJMc2018853.
12. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020 Jan 29;382(9):799-809. doi: 10.1056/NEJMoa1910555. PMID: 31995682.
13. Barili F, Freemantle N, Pillozzi Casado A, Rinaldi M, Folliguet T, Musumeci F, et al. Mortality in trials on transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a pooled meta-analysis of Kaplan-Meier-derived individual patient data. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;58(2):221-229. doi: 10.1093/ejcts/ezaa087.
14. Takagi H, Hari Y, Nakashima K, Kuno T, Ando T; All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence (ALICE) Group. A meta-analysis of ≥5-year mortality after transcatheter versus surgical aortic valve replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2020;61(1):107-16. doi:10.23736/S0021-9509.19.11030-0.
15. Wang D, Huang L, Zhang Y, Cheng Z, Zhang X, Ren P, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: comparison of results from randomized controlled trials and real-world data. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(3):346-367. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0288.
16. Tzamalis P, Alataki S, Bramlage P, Schmitt C, Schymik G. Comparison of valve durability and outcomes of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe symptomatic aortic stenosis and less-than-high-risk for surgery. *Am J Cardiol*. 2020;125(8):1202-8. doi:10.1016/j.amjcard.2020.01.015.
17. Sayed A, Almotawally S, Wilson K, Munir M, Bendary A, Ramzy A, et al. Minimally invasive surgery versus transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2021;8(1):e001535. doi:10.1136/openhrt-2020-001535.
18. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 9;77(9):1149-1161. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.052.
19. Sousa Uva M. Transcatheter aortic valve implantation in low-risk patients: is it too early? *Heart*. 2019;105(Suppl 2):s51-6. doi:10.1136/heartjnl-2018-314248.
20. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*. 2015 Feb 14;36(7):449-56. doi: 10.1093/eurheartj/ehu384. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25273886.
21. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1514616.

22. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706-15. doi:10.1056/NEJMoa1816885.
23. Ando T, Briasoulis A, Telila T, Afonso L, Grines CL, Takagi H. Does mild paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation affect survival? A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;91(1):135-147. doi:10.1002/ccd.27336.
24. Laakso T, Laine M, Moriyama N, Dahlbacka S, Airaksinen J, Virtanen M, et al. Impact of paravalvular regurgitation on the mid-term outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;58(6):1145-52. doi:10.1093/ejcts/ezaa254.
25. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German aortic valve registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*. 2014;35(24):1588-98. doi:10.1093/eurheartj/ehz381.
26. Möllmann H, Kim WK, Kempfert J, Walther T, Hamm C. Complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): how to avoid and treat them. *Heart*. 2015;101(11):900-8. doi:10.1136/heartjnl-2013-304708.
27. Faroux L, Chen S, Muntané-Carol G, Regueiro A, Philippon F, Sondergaard L, et al. Clinical impact of conduction disturbances in transcatheter aortic valve replacement recipients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;41(29):2771-81. doi:10.1093/eurheartj/ehz924.
28. van Rosendaal PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *Eur Heart J*. 2018;39(21):2003-13. doi:10.1093/eurheartj/ehx785.
29. Jarrett CM. Permanent pacemaker insertion following transcatheter aortic valve replacement: not infrequent, not benign, and becoming predictable. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(5):1063-4. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.12.014.
30. Gaede L, Kim WK, Liebetau C, Dörr O, Sperzel J, Blumenstein J, et al. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(1):60-9. doi:10.1007/s00392-017-1158-2.
31. 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):1695-1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052.
32. Feistritzer HJ. SOLVETAV - a 2 x 2 randomized trial of self-expandable vs balloon-expandable valves and general vs local anesthesia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: 1-year results [video]. Oct 16, 2020.
33. Mc Morrow R, Kriza C, Urbán P, Amenta V, Amaro JAB, Panidis D, et al. Assessing the safety and efficacy of TAVR compared to SAVR in low-to-intermediate surgical risk patients with aortic valve stenosis: an overview of reviews. *Int J Cardiol*. 2020;314:43-53. doi:10.1016/j.ijcard.2020.04.022.
34. Rawasia WF, Usman MS, Mujeeb FA, Zafar M, Khan SU, Alkhouli M. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-surgical-risk patients: a meta-analysis of randomized-controlled trials and propensity-matched studies. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(5):612-8. doi:10.1016/j.carrev.2019.09.016.
35. Muntané-Carol G, Urena M, Muñoz-García A, Padrón R, Gutiérrez E, Regueiro A, et al. Late cerebrovascular events following transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(7):872-81. doi:10.1016/j.jcin.2019.11.022.
36. Messé SR, Mack MJ. Improving outcomes from transcatheter aortic valve implantation: protecting the brain from the heart. *JAMA*. 2016;316(6):587-8. doi:10.1001/jama.2016.10316.
37. Haussig S, Mangner N, Dwyer MG, Lehmkuhl L, Lücke C, Woitek F, et al. Effect of a cerebral protection device on brain lesions following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: the CLEAN-TAVI randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(6):592-601. doi:10.1001/jama.2016.10302.
38. Gerckens U, Tamburino C, Bleiziffer S, Bosmans J, Wenaweser P, Brecker S, et al. Final 5-year clinical and echocardiographic results for treatment of severe aortic stenosis with a self-expanding bioprosthesis from the ADVANCE Study. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2729-2738. doi:10.1093/eurheartj/ehx295.
39. Tay EL, Gurvitch R, Wijesinghe N, Nietlispach F, Wood D, Cheung A, et al. A high-risk period for cerebrovascular events exists after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(12):1290-7. doi:10.1016/j.jcin.2011.08.012.
40. Hassell ME, Nijveldt R, Roos YB, Majoie CB, Hamon M, Piek JJ, et al. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(12):696-706. doi:10.1038/nrcardio.2013.162.
41. Muralidharan A, Thiagarajan K, Van Ham R, Gleason TG, Mulukutla S, Schindler JT, et al. Meta-analysis of perioperative stroke and mortality in transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2016;118(7):1031-45. doi:10.1016/j.amjcard.2016.07.011.
42. Goldberg I, Auriel E, Russell D, Korczyn AD. Microembolism, silent brain infarcts and dementia. *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):250-3. doi:10.1016/j.jns.2012.02.021.
43. Ghanem A, Kocurek J, Sinning JM, Wagner M, Becker BV, Vogel M, et al. Cognitive trajectory after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(6):615-24. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000429.
44. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter study of perioperative ischemia research group and the ischemia research and education foundation investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(25):1857-63. doi:10.1056/NEJM199612193352501.

45. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89. Erratum in: *Stroke*. 2019;50(8):e239. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca.
46. Windham BG, Deere B, Griswold ME, Wang W, Bezerra DC, Shibata D, et al. Small Brain Lesions and Incident Stroke and Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):22-31. doi: 10.7326/M14-2057.
47. Pache G, Schoechlin S, Blanke P, Dorfs S, Jander N, Arepalli CD, et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J*. 2016;37(28):2263-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehv526.
48. Woldendorp K, Indja B, Bannon PG, Fanning JP, Plunkett BT, Grieve SM. Silent brain infarcts and early cognitive outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(10):1004-1015. doi: 10.1093/eurheartj/ehab002.
49. Van Belle E, Delhaye C, Vincent F. Structural Valve Deterioration at 5 Years of TAVR Versus SAVR: Half Full or Half Empty? *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(16):1844-1847. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.009.
50. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, Salaun E, Dahou A, Asch FM, et al. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(16):1830-43. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.049.
51. 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. doi:10.1016/S0140-6736(16)30073-3.
52. Pibarot P, Salaun E, Dahou A, Avenatti E, Guzzetti E, Annabi MS, et al. Echocardiographic results of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients: the PARTNER 3 trial. *Circulation*. 2020;141(19):1527-37. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044574.
53. Faroux L, Alperi A, Muntané-Carol G, Rodes-Cabau J. Safety and efficacy of repeat transcatheter aortic valve replacement for the treatment of transcatheter prosthesis dysfunction. *Expert Rev Med Devices*. 2020;17(12):1303-10. doi:10.1080/17434440.2020.1848540.
54. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2015-24. doi: 10.1056/NEJMoa1509233.
55. Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, Leipsic J, Mathiassen ON, Jensen JM, et al. transcatheter aortic valve thrombosis: incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 8;68(19):2059-2069.
56. Vollema EM, Kong WKF, Katsanos S, Kamperidis V, van Rosendael PJ, van der Kley F, et al. Transcatheter aortic valve thrombosis: the relation between hypo-attenuated leaflet thickening, abnormal valve haemodynamics, and stroke. *Eur Heart J*. 2017;38(16):1207-1217. doi: 10.1093/eurheartj/ehx031.
57. Fuchs A, De Backer O, Brooks M, de Knecht MC, Bieliuskas G, Yamamoto M, et al. Subclinical leaflet thickening and stent frame geometry in self-expanding transcatheter heart valves. *EuroIntervention*. 2017;13(9):e1067-e1075. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00373. PMID: 28741579.
58. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet*. 2017;389(10087):2383-92. doi:10.1016/S0140-6736(17)30757-2.
59. Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, Arai T, Jinzaki M, Shimizu H, et al. Early and late leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(2):e007349. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007349.
60. Nappi F, Mazzocchi L, Timofeva I, Macron L, Morganti S, Avtaar Singh SS, et al. A Finite Element Analysis Study from 3D CT to Predict Transcatheter Heart Valve Thrombosis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(4):183. doi: 10.3390/diagnostics10040183.
61. De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, Leipsic JA, Terkelsen CJ, Makkar R, et al. Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(2):130-139. doi: 10.1056/NEJMoa1911426.
62. Nishimura RA, Holmes DR Jr. Treatment after TAVR - discordance and clinical implications. *N Engl J Med*. 2020;382(2):193-4. doi:10.1056/NEJMe1915930.
63. Jiritano F, Santarpino G, Serraino GF, Ten Cate H, Matteucci M, Fina D, et al. Peri-procedural thrombocytopenia after aortic bioprosthesis implant: a systematic review and meta-analysis comparison among conventional, stentless, rapid-deployment, and transcatheter valves. *Int J Cardiol*. 2019;296:43-50. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.056.
64. Dvir D, Généreux P, Barbash IM, Kodali S, Ben-Dor I, Williams M, et al. Acquired thrombocytopenia after transcatheter aortic valve replacement: clinical correlates and association with outcomes. *Eur Heart J*. 2014;35(38):2663-71. doi:10.1093/eurheartj/ehu082.
65. Mitrosz M, Kazimierczyk R, Chlabicz M, Sobkowicz B, Waszkiewicz E, Lisowska A, et al. Perioperative thrombocytopenia predicts poor outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Adv Med Sci*. 2018;63(1):179-84. doi:10.1016/j.advms.2017.11.001.
66. Hernández-Enríquez M, Chollet T, Bataille V, Campelo-Parada F, Boudou N, Bouisset F, et al. Comparison of the frequency of thrombocytopenia after transfemoral transcatheter aortic valve implantation between balloon-expandable and self-expanding valves. *Am J Cardiol*. 2019;123(7):1120-6. doi:10.1016/j.amjcard.2018.12.036.

67. Flaherty MP, Mohsen A, Moore JB 4th, Bartoli CR, Schneibel E, Rawasia W, et al. Predictors and clinical impact of pre-existing and acquired thrombocytopenia following transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(1):118-29. doi:10.1002/ccd.25668.
68. Gomes WJ. Thrombocytopenia after aortic valve procedures - a possible not so harmless finding. *Int J Cardiol.* 2019;296:55-6. doi:10.1016/j.ijcard.2019.08.025.
69. Allen CJ, Patterson T, Chehab O, Cahill T, Prendergast B, Redwood SR. Incidence and outcomes of infective endocarditis following transcatheter aortic valve implantation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020;18(10):653-62. doi:10.1080/14779072.2020.1839419.
70. Jawitz OK, Gulack BC, Grau-Sepulveda MV, Matsouka RA, Mack MJ, Holmes DR Jr, et al. Reoperation after transcatheter aortic valve replacement: an analysis of the society of thoracic surgeons database. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(13):1515-25. doi:10.1016/j.jcin.2020.04.029.
71. Scarsini R, De Maria GL, Joseph J, Fan L, Cahill TJ, Kotronias RA, et al. Impact of complications during transfemoral transcatheter aortic valve replacement: how can they be avoided and managed? *J Am Heart Assoc.* 2019;8(18):e013801. doi:10.1161/JAHA.119.013801.
72. Overtchouk P, Modine T. Alternate access for TAVI: stay clear of the chest. *Interv Cardiol.* 2018;13(3):145-50. doi:10.15420/icr.2018.22.1.
73. 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. doi:10.1016/S0140-6736(15)60308-7.
74. Nielsen HH, Klaaborg KE, Nissen H, Terp K, Mortensen PE, Kjeldsen BJ, et al. A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial. *EuroIntervention.* 2012;8(3):383-9. doi:10.4244/EIJV8I3A58.
75. Vemulapalli S, Carroll JD, Mack MJ, Li Z, Dai D, Kosinski AS, et al. Procedural volume and outcomes for transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2541-50. doi:10.1056/NEJMs1901109.
76. Manolis AS. Transcatheter aortic valve implantation economics: a grisly reality. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(5):516-23. doi:10.21037/acs.2017.07.02.
77. Hanzel GS, Gersh BJ. Transcatheter aortic valve replacement in low-risk, young patients: natural expansion or cause for concern? *Circulation.* 2020;142(14):1317-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047874.
78. Barbash IM, Waksman R. Overview of the 2011 food and drug administration circulatory system devices panel of the medical devices advisory committee meeting on the Edwards SAPIEN™ transcatheter heart valve. *Circulation.* 2012;125(3):550-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059873.
79. Redberg RF, Dhruva SS. Transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2011;365(10):958-9; author reply 959. doi:10.1056/NEJMc1108223.
80. Van Brabandt H, Neyt M, Hulstaert F. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risky and costly. *BMJ.* 2012;345:e4710. doi:10.1136/bmj.e4710.
81. Medicine in conflict [Internet]. *Businessweek* 2006 Oct 23 [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2006-10-22/medicine-in-conflict>
82. Meir B. Doctor Is Pressed Again on Ties to Device Makers. *The New York Times*, Sept. 21, 2009 Jan 26, 2021 [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.nytimes.com/2009/09/22/health/22cardio.html#:~:text=Doctor%20Is%20Pressed%20Again%20on%20Ties%20to%20Device%20Makers,-By%20Barry%20Meier&text=Two%20leading%20senators%20have%20charged,received%20from%20medical%20device%20makers>
83. Dayan V, Garcia-Villarreal OA, Escobar A, Ferrari J, Quintana E, Marin-Cuartas M, et al. The Latin American Association of Cardiac and Endovascular Surgery statement regarding the recently released 2020 ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021:ezab027. doi:10.1093/ejcts/ezab027.
84. Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, Capasso L, Aleksovskaya K, Rosso A, et al. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(7):811-20. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.12.016.
85. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schünemann H, Sprague S, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ.* 2004;170(4):477-80.
86. Ahn R, Woodbridge A, Abraham A, Saba S, Korenstein D, Madden E, et al. Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. *BMJ.* 2017;356:i6770. doi:10.1136/bmj.i6770.
87. Angell M. Industry-sponsored clinical research: a broken system. *JAMA.* 2008;300(9):1069-71. doi:10.1001/jama.300.9.1069.
88. Moynihan R, Macdonald H, Heneghan C, Bero L, Godlee F. Commercial interests, transparency, and independence: a call for submissions. *BMJ.* 2019;365:l1706. doi:10.1136/bmj.l1706.

*Guideline da American Heart Association para o Manejo da Cardiomiopatia Hipertrófica*

## 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

### TOP 10 TAKE-HOME MESSAGES

- 1.** Shared decision-making, a dialogue between patients and their care team that includes full disclosure of all testing and treatment options, discussion of the risks and benefits of those options and, importantly, engagement of the patient to express their own goals, is particularly relevant in the management of conditions such as hypertrophic cardiomyopathy (HCM).
- 2.** Although the primary cardiology team can initiate evaluation, treatment, and longitudinal care, referral to multidisciplinary HCM centers with graduated levels of expertise can be important to optimizing care for patients with HCM. Challenging treatment decisions—where reasonable alternatives exist, where the strength of recommendation is weak (e.g., any Class 2b decision) or is particularly nuanced, and for invasive procedures that are specific to patients with HCM—represent crucial opportunities to refer patients to these HCM centers.
- 3.** Counseling patients with HCM regarding the potential for genetic transmission of HCM is one of the cornerstones of care. Screening first-degree family members of patients with HCM, using either genetic testing or an imaging/electrocardiographic surveillance protocol, can begin at any age and can be influenced by specifics of the patient/family history and Family preference. As screening recommendations for Family members hinge on the pathogenicity of any detected variants, the reported pathogenicity should be reconfirmed every 2 to 3 years.
- 4.** Optimal care for patients with HCM requires cardiac imaging to confirm the diagnosis, characterize the pathophysiology for the individual, and identify risk markers that may inform decisions regarding interventions for left ventricular outflow tract obstruction and sudden cardiac death (SCD) prevention. Echocardiography continues to be the foundational imaging modality for patients with HCM. Cardiovascular magnetic resonance imaging will also be helpful in many patients, especially those in whom there is diagnostic uncertainty, poor echocardiographic imaging windows, or where uncertainty persists regarding decisions around implantable cardioverterdefibrillator (ICD) placement.
- 5.** Assessment of an individual patient's risk for SCD continues to evolve as new markers emerge (e.g., apical aneurysm, decreased left ventricular systolic function, and extensive gadolinium enhancement). In addition to a full accounting of an individual's risk markers, communication with patients regarding not just the presence of risk markers but also the magnitude of their individualized risk is key. This enables the informed patient to fully participate in the decision-making regarding ICD placement, which incorporates their own level of risk tolerance and treatment goals.

**6.** The risk factors for SCD in children with HCM carry different weights than those observed in adult patients; they vary with age and must account for different body sizes. Coupled with the complexity of placing ICDs in young patients with anticipated growth and a higher risk of device complications, the threshold for ICD implantation in children often differs from adults. These differences are best addressed at primary or comprehensive HCM centers with expertise in children with HCM.

**7.** Septal reduction therapies (surgical septal myectomy and alcohol septal ablation), when performed by experienced HCM teams at dedicated centers, continue to improve in safety and efficacy such that earlier intervention may be possible in select patients with drug-refractory or severe outflow tract obstruction causing signs of cardiac decompensation. Given the data on the significantly improved outcomes at comprehensive HCM centers, these decisions represent an optimal referral opportunity.

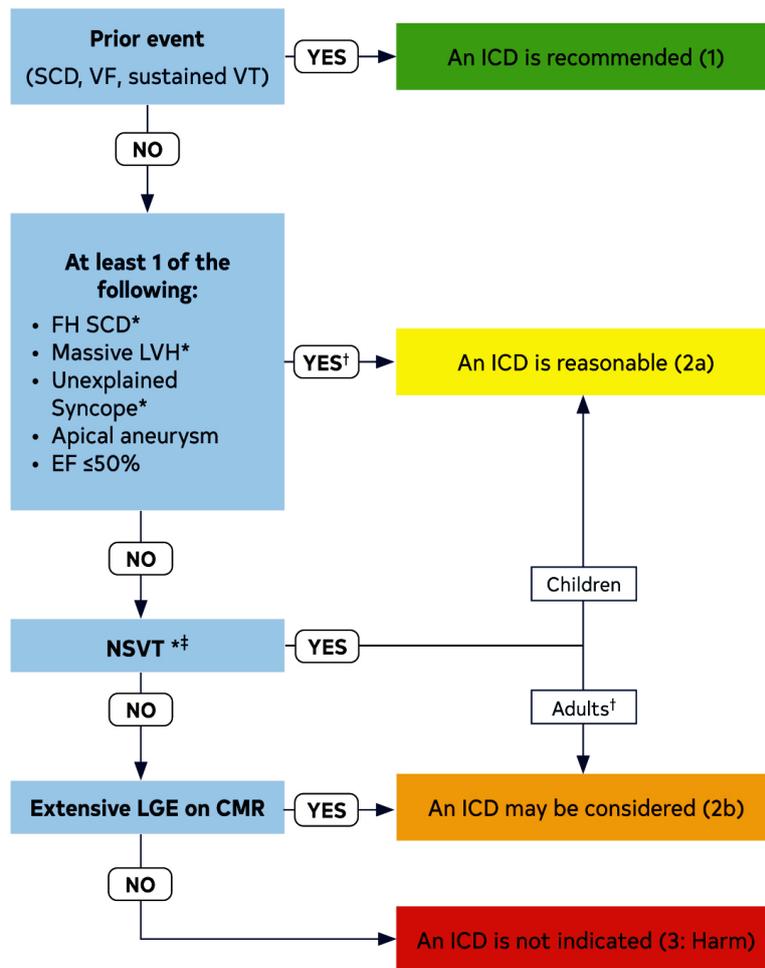
**8.** Patients with HCM and persistent or paroxysmal atrial fibrillation have a sufficiently increased risk of stroke such that oral anticoagulation with direct oral anticoagulants (or alternatively warfarin) should be considered the default treatment option independent of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. As rapid atrial fibrillation is often poorly tolerated in patients with HCM, maintenance of sinus rhythm and rate control are key pursuits in successful treatment.

**9.** Heart failure symptoms in patients with HCM, in the absence of left ventricular outflow tract obstruction, should be treated similarly to other patients with heart failure symptoms, including consideration of advanced treatment options (e.g., cardiac resynchronization therapy, left ventricular assist device, transplantation).

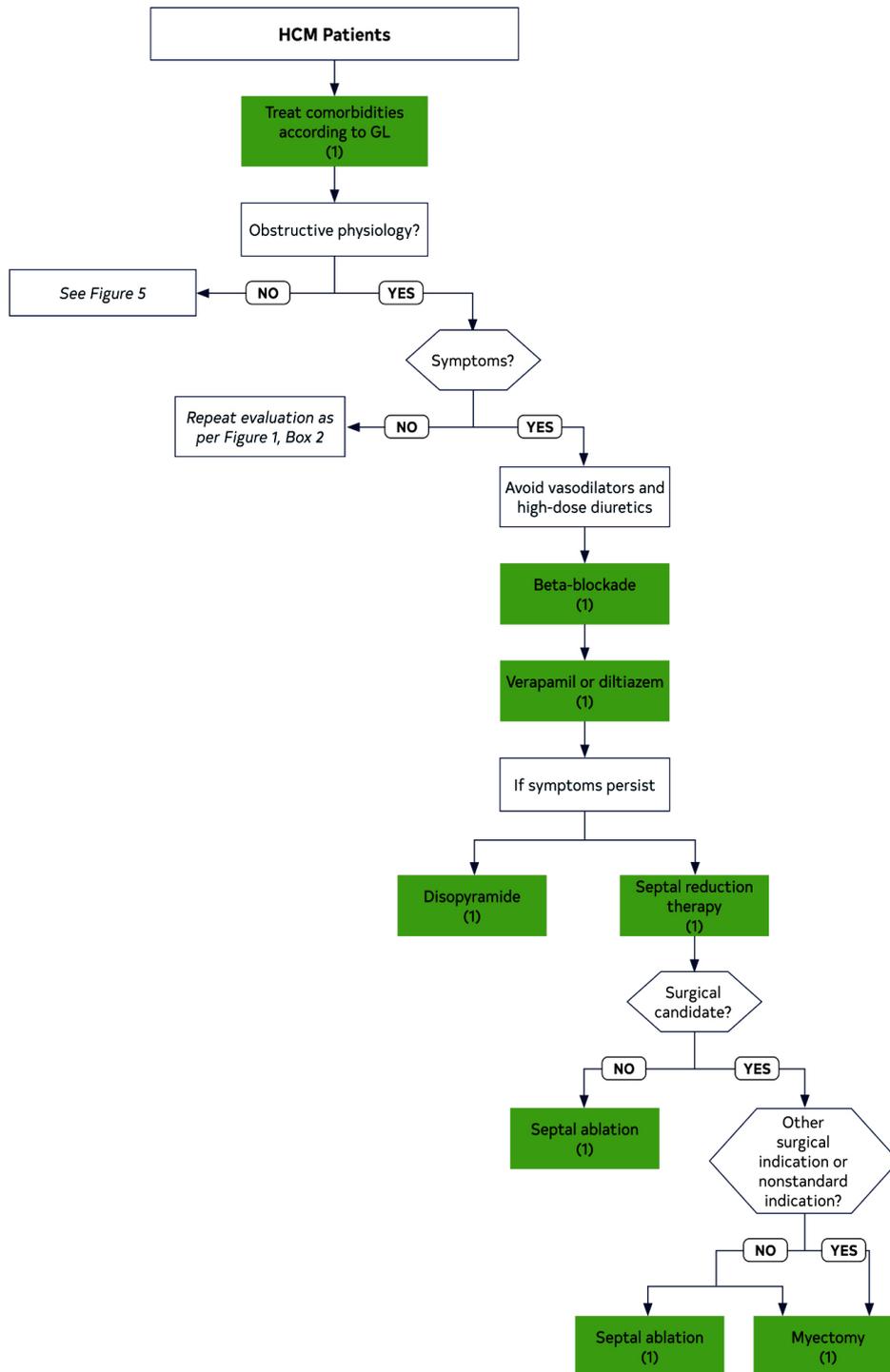
In patients with HCM, an ejection fraction <50% connotes significantly impaired systolic function and identifies individuals with poor prognosis and who are at increased risk for SCD.

**10.** Increasingly, data affirm that the beneficial effects of exercise on general health can be extended to patients with HCM. Healthy recreational exercise (moderate intensity) has not been associated with increased risk of ventricular arrhythmia events in recent studies. Whether an individual patient with HCM wishes to pursue more rigorous exercise/training is dependent on a comprehensive shared discussion between that patient and their expert HCM care team regarding the potential risks of that level of training/participation but with the understanding that exercise-related risk cannot be individualized for a given patient.

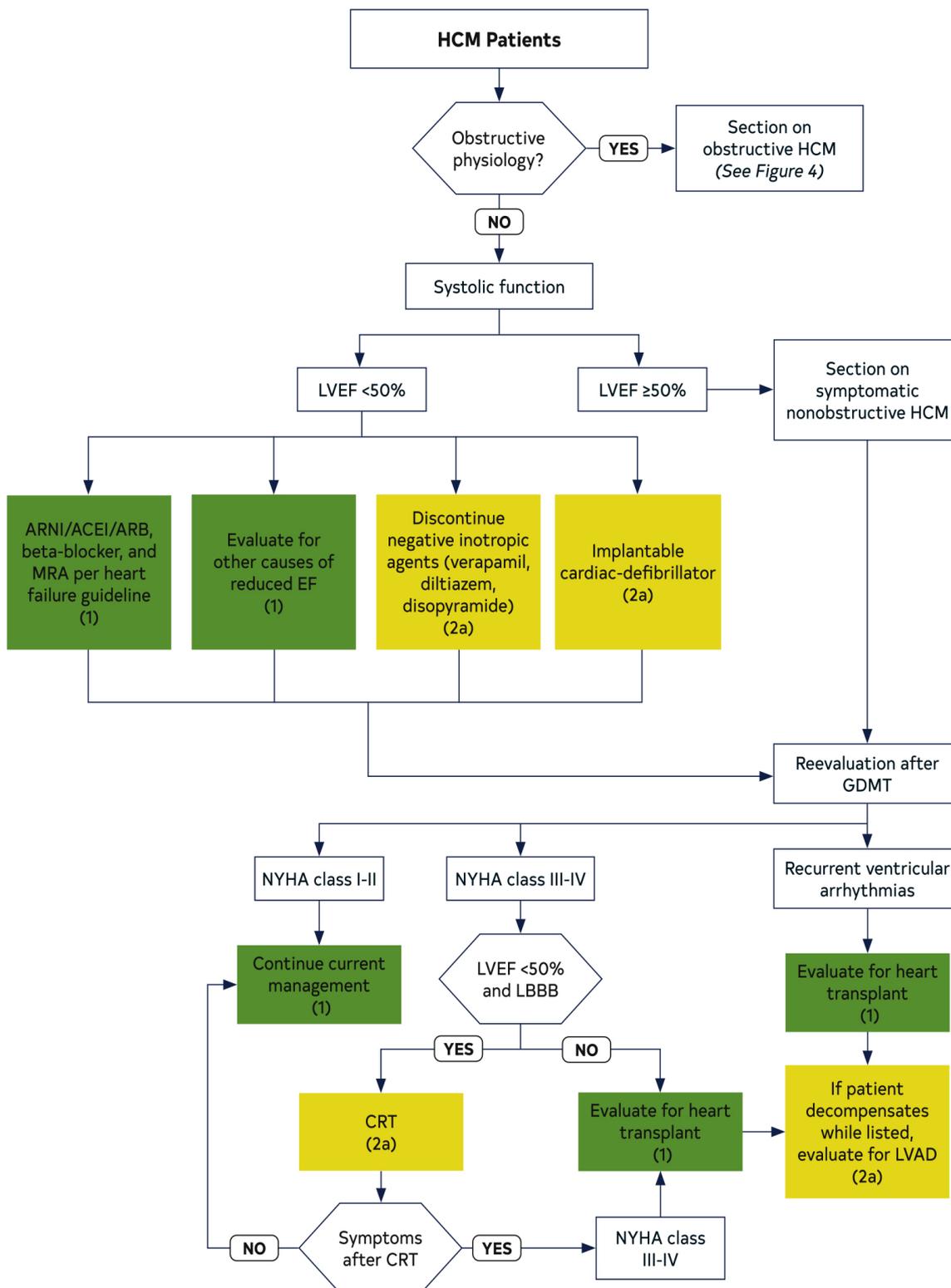
# ICD Patient Selection



# Management of Symptoms in Patients with HCM



# Heart Failure Algorithm



*Guideline do National Institute for Health and Care Excellence (NICE)  
Restringe Indicações de Tratamento Endovascular, do Aneurisma da Aorta  
Abdominal (AAA)*

## **Abdominal Aortic Aneurysm: Diagnosis and Management - NICE Guideline**

### **Identifying people at risk of abdominal aortic aneurysms.**

**1.** Inform all men aged 66 or over who have not already been screened about the NHS abdominal aortic aneurysm (AAA) screening programme, and advise them that they can self-refer.

**2.** Encourage men aged 66 or over to self-refer to the NHS AAA screening programme if they have not already been screened and they have any of the following risk factors:

- chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- coronary, cerebrovascular or peripheral arterial disease
- family history of AAA
- hyperlipidaemia
- hypertension
- they smoke or used to smoke.

**3.** Consider an aortic ultrasound for women aged 70 and over if AAA has not already been excluded on abdominal imaging and they have any of the following risk factors:

- COPD
- coronary, cerebrovascular or peripheral arterial disease
- family history of AAA
- hyperlipidaemia
- hypertension
- they smoke or used to smoke.

**4.** Be aware that people of European family origin are at a higher risk of an AAA.

### **When to consider repair:**

Consider aneurysm repair for people with an unruptured abdominal aortic aneurysm (AAA), if it is:

- symptomatic
- asymptomatic, larger than 4.0 cm and has grown by more than 1 cm in 1 year (measured inner-to-inner maximum anterior-posterior aortic diameter on ultrasound)
- asymptomatic and 5.5 cm or larger (measured inner-to-inner maximum anterior-posterior aortic diameter on ultrasound).

## Open surgical repair, standard endovascular aneurysm repair or conservative management?

- 1.** Offer open surgical repair for people with unruptured AAAs meeting the criteria in recommendation 1.5.1, unless it is contraindicated because of their abdominal copathology, anaesthetic risks, and/or medical comorbidities.
- 2.** Consider endovascular aneurysm repair (EVAR) for people with unruptured AAAs who meet the criteria in previous recommendation and who have abdominal copathology, such as a hostile abdomen, horseshoe kidney or a stoma, or other considerations, specific to and discussed with the person, that may make EVAR the preferred option.
- 3.** Consider EVAR or conservative management for people with unruptured AAAs meeting the criteria in previous recommendation who have anaesthetic risks and/or medical comorbidities that would contraindicate open surgical repair.
- 4.** If open surgical repair and complex EVAR are both suitable options, only consider complex EVAR if the following has been discussed with the person:
  - The risks of complex EVAR compared with the risks of open surgical repair
  - The uncertainties around whether complex EVAR improves perioperative survival or long-term outcomes, when compared with open surgical repair.
  - It will be performed with special arrangements for consent and for audit and research that will determine the clinical and cost effectiveness of complex EVAR when compared with open surgical repair, and all patients are entered onto the National Vascular Registry.

*Nova Diretriz de valvulopatias da American Heart Association reafirma a cirurgia como tratamento preponderante, na maioria das situações clínicas*

## **2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines**

### **TOP 10 TAKE-HOME MESSAGES**

- 1.** Disease stages in patients with valvular heart disease should be classified (Stages A, B, C, and D) on the basis of symptoms, valve anatomy, the severity of valve dysfunction, and the response of the ventricle and pulmonary circulation.
- 2.** In the evaluation of a patient with valvular heart disease, history and physical examination findings should be correlated with the results of noninvasive testing (ie, ECG, chest x-ray, transthoracic echocardiogram). If there is discordance between the physical examination and initial noninvasive testing, consider further noninvasive (computed tomography, cardiac magnetic resonance imaging, stress testing) or invasive (transesophageal echocardiography, cardiac catheterization) testing to determine optimal treatment strategy.
- 3.** For patients with valvular heart disease and atrial fibrillation (except for patients with rheumatic mitral stenosis or a mechanical prosthesis), the decision to use oral anticoagulation to prevent thromboembolic events, with either a vitamin K antagonist or a non-vitamin K antagonist anticoagulant, should be made in a shared decision making process based on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. Patients with rheumatic mitral stenosis or a mechanical prosthesis and atrial fibrillation should receive oral anticoagulation with a vitamin K antagonist.
- 4.** All patients with severe valvular heart disease being considered for valve intervention should be evaluated by a multidisciplinary team, with either referral to or consultation with a Primary or Comprehensive Valve Center.
- 5.** Treatment of severe aortic stenosis with either a transcatheter or surgical valve prosthesis should be based primarily on symptoms or reduced ventricular systolic function. Earlier intervention may be considered if indicated by results of exercise testing, biomarkers, rapid progression, or the presence of very severe stenosis.
- 6.** Indications for transcatheter aortic valve implantation are expanding as a result of multiple randomized trials of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. The choice of type of intervention for a patient with severe aortic stenosis should be a shared decision-making process that considers the lifetime risks and benefits associated with type of valve (mechanical versus bioprosthetic) and type of approach (transcatheter versus surgical).
- 7.** Indications for intervention for valvular regurgitation are relief of symptoms and prevention of the irreversible long-term consequences of left ventricular volume overload. Thresholds for intervention now are lower than they were previously because of more durable

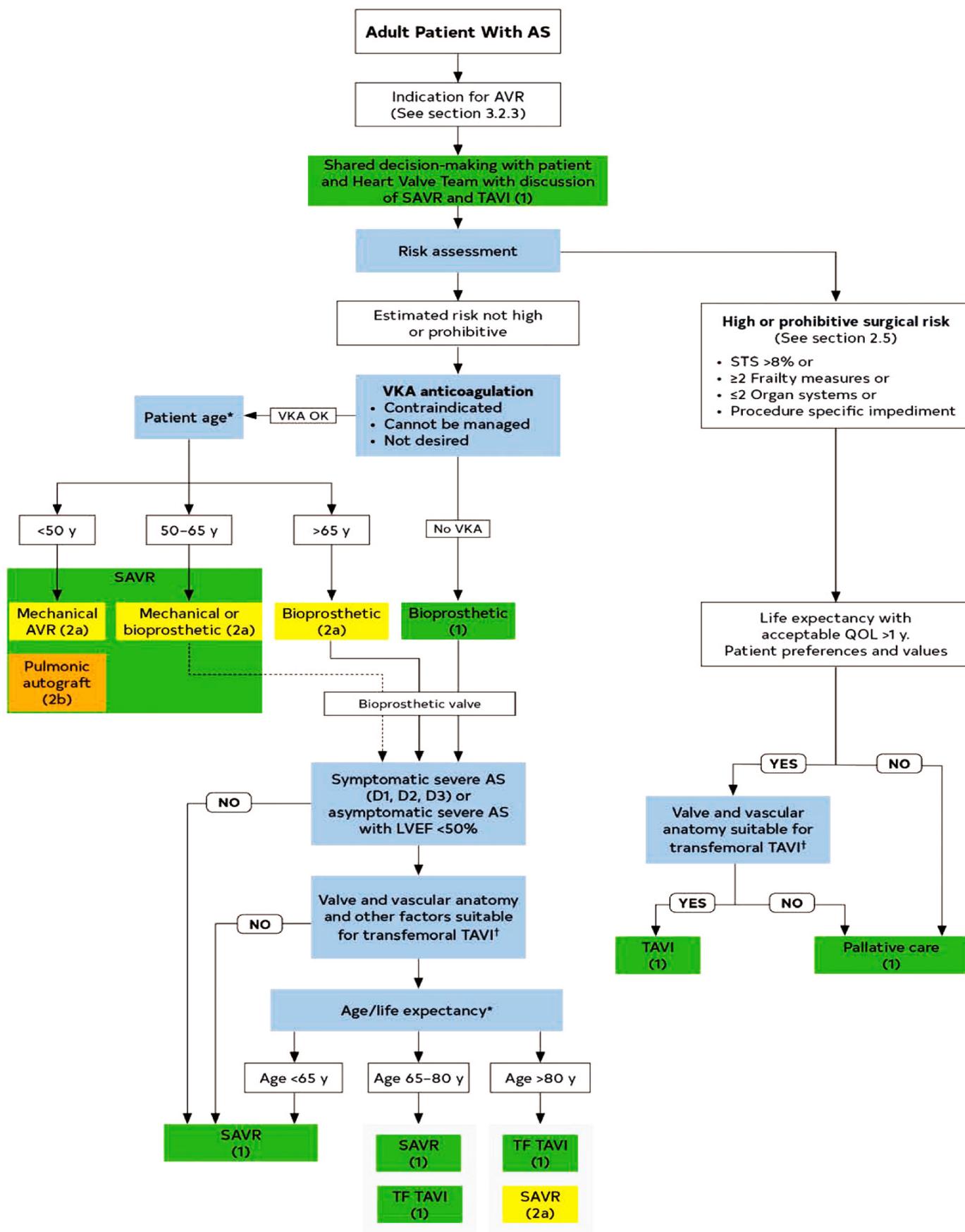
treatment options and lower procedural risks.

**8.** A mitral transcatheter edge-to-edge repair is of benefit to patients with severely symptomatic primary mitral regurgitation who are at high or prohibitive risk for surgery, as well as to a select subset of patients with secondary mitral regurgitation who remain severely symptomatic despite guideline-directed management and therapy for heart failure.

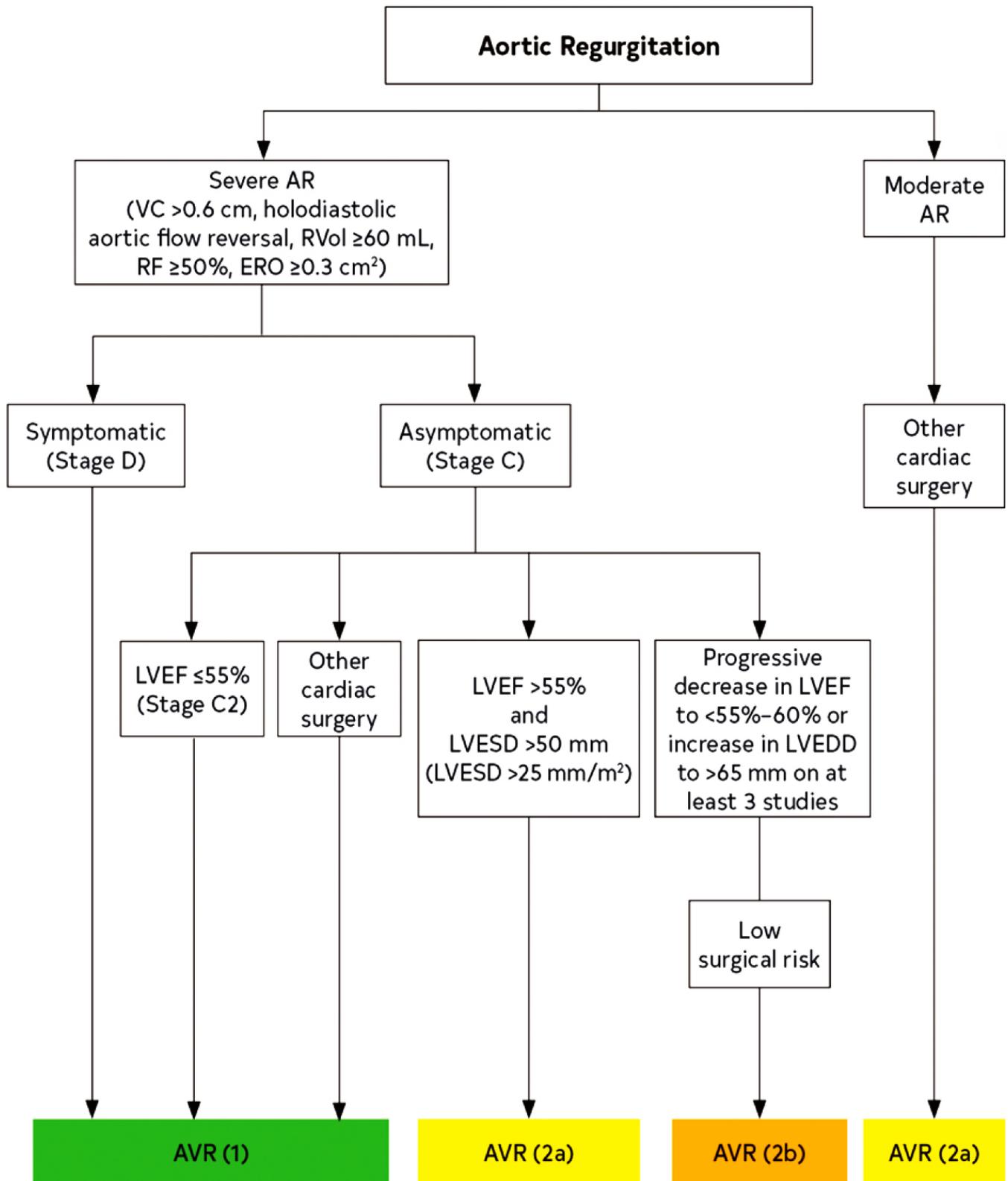
**9.** Patients presenting with severe symptomatic isolated tricuspid regurgitation, commonly associated with device leads and atrial fibrillation, may benefit from surgical intervention to reduce symptoms and recurrent hospitalizations if done before the onset of severe right ventricular dysfunction or end-organ damage to the liver and kidney.

**10.** Bioprosthetic valve dysfunction may occur because of either degeneration of the valve leaflets or valve thrombosis. Catheter-based treatment for prosthetic valve dysfunction is reasonable in selected patients for bioprosthetic leaflet degeneration or paravalvular leak in the absence of active infection.

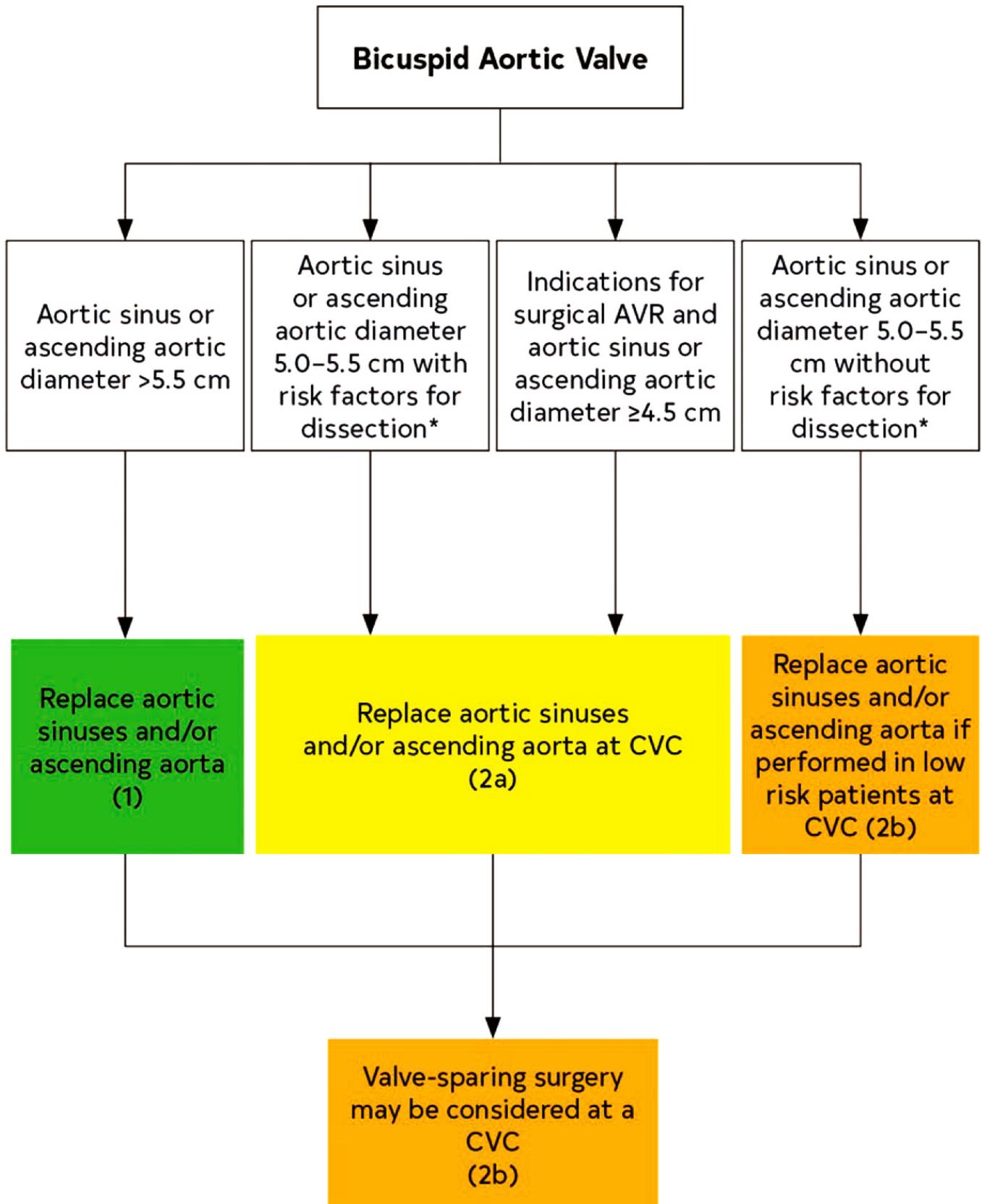
# Choice of SAVR versus TAVI when AVR is indicated for valvular AS



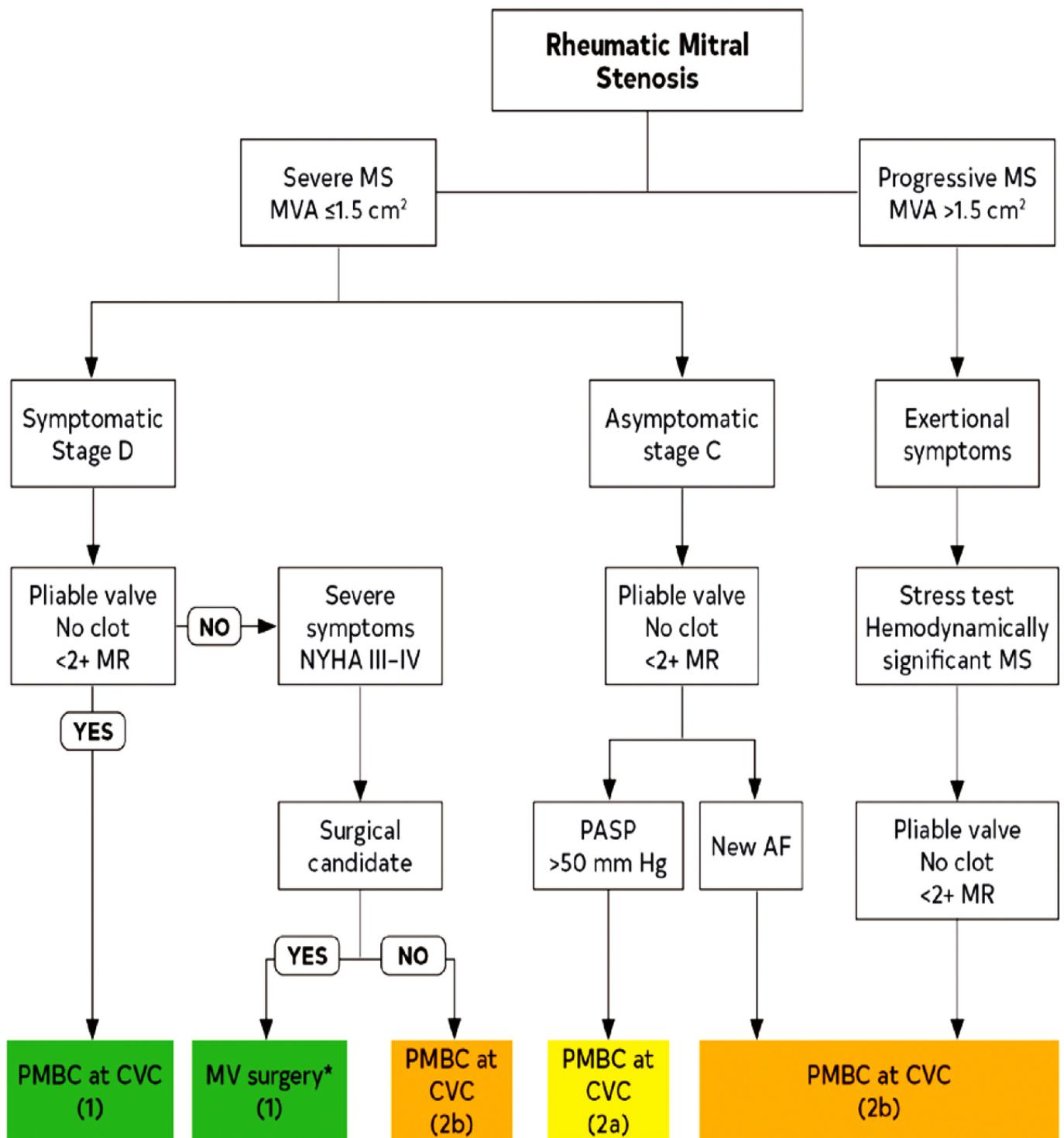
## Timing of intervention for AR



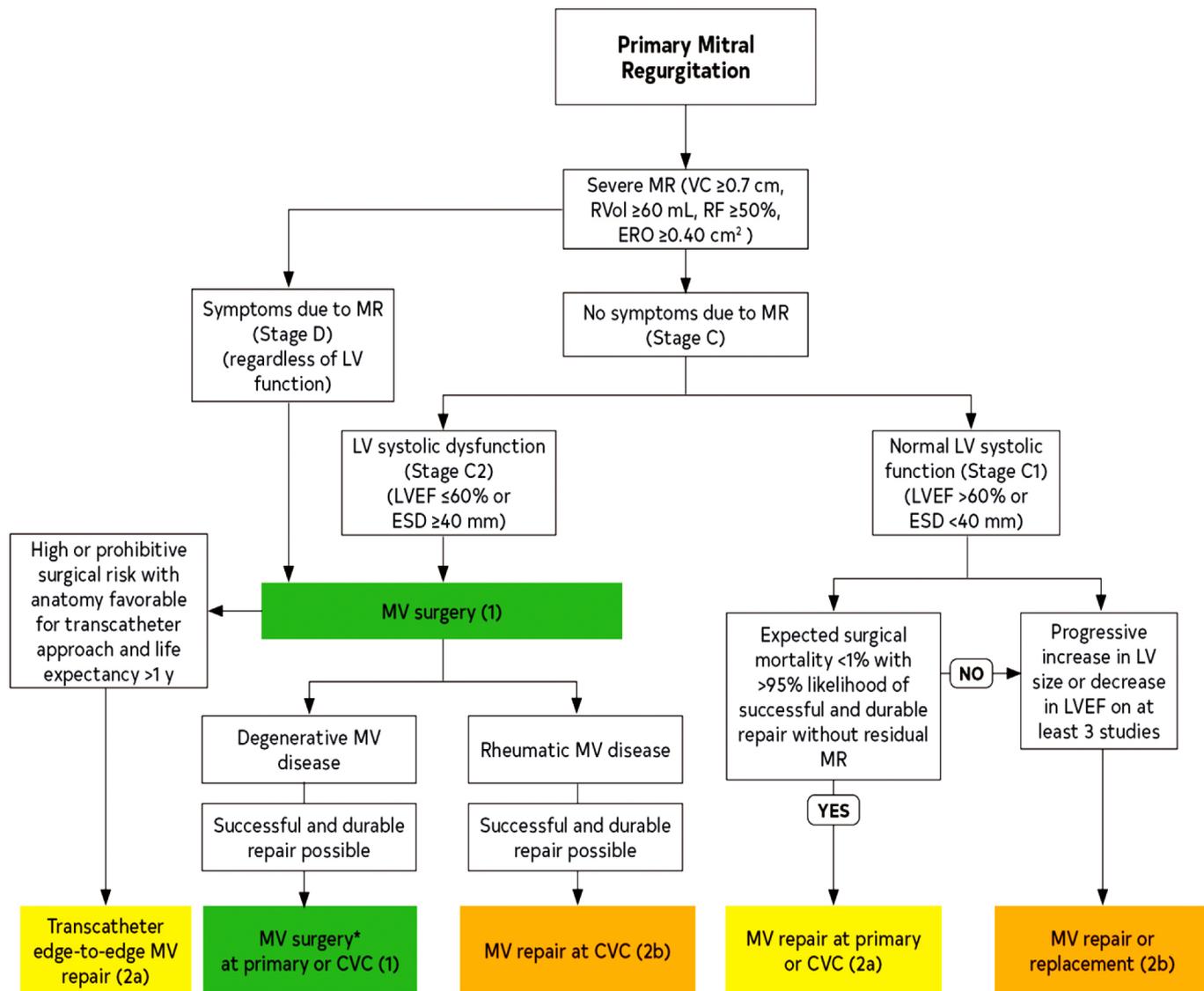
## Intervention for replacement of the aorta in patients with a BAV



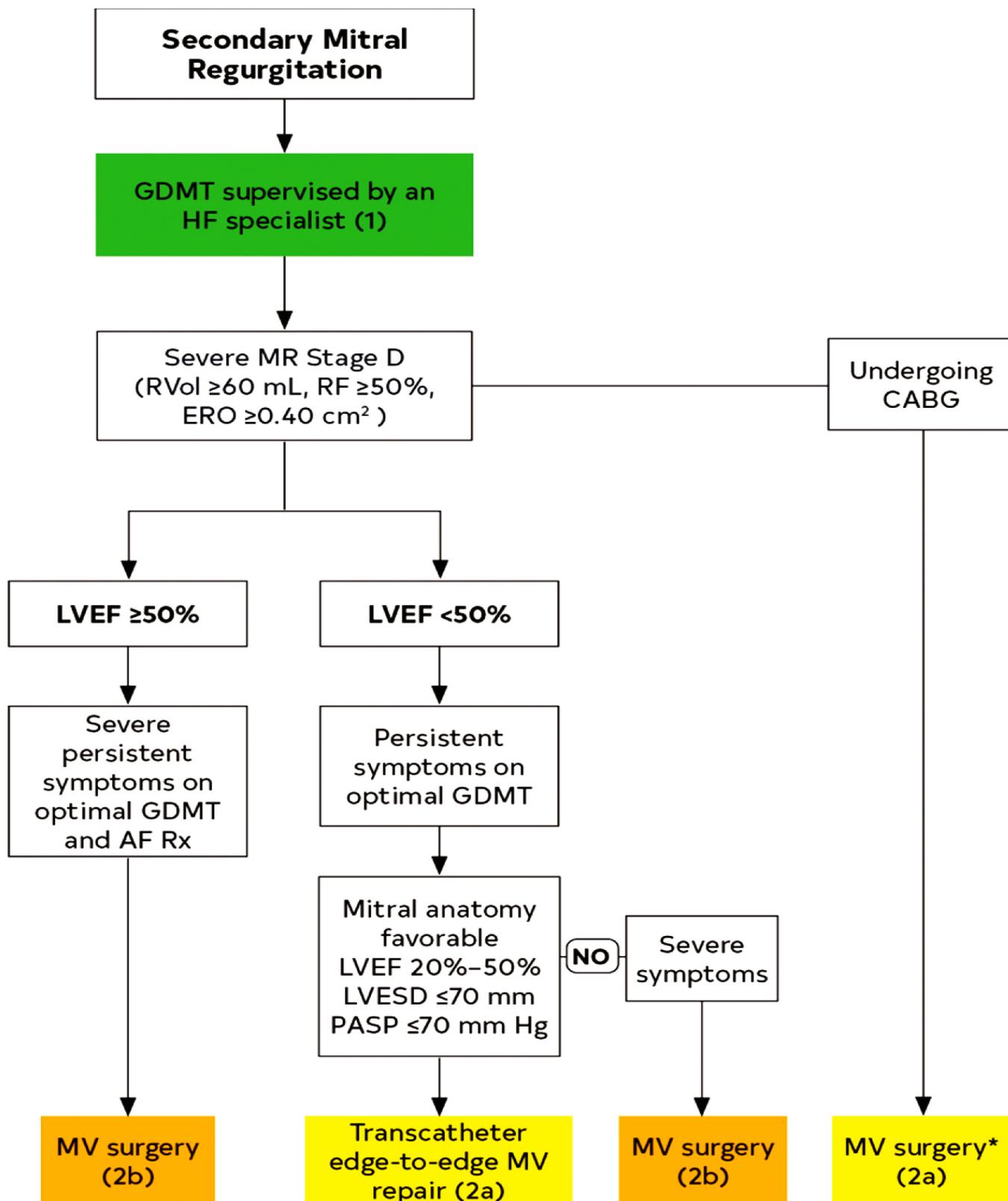
## Intervention for MS



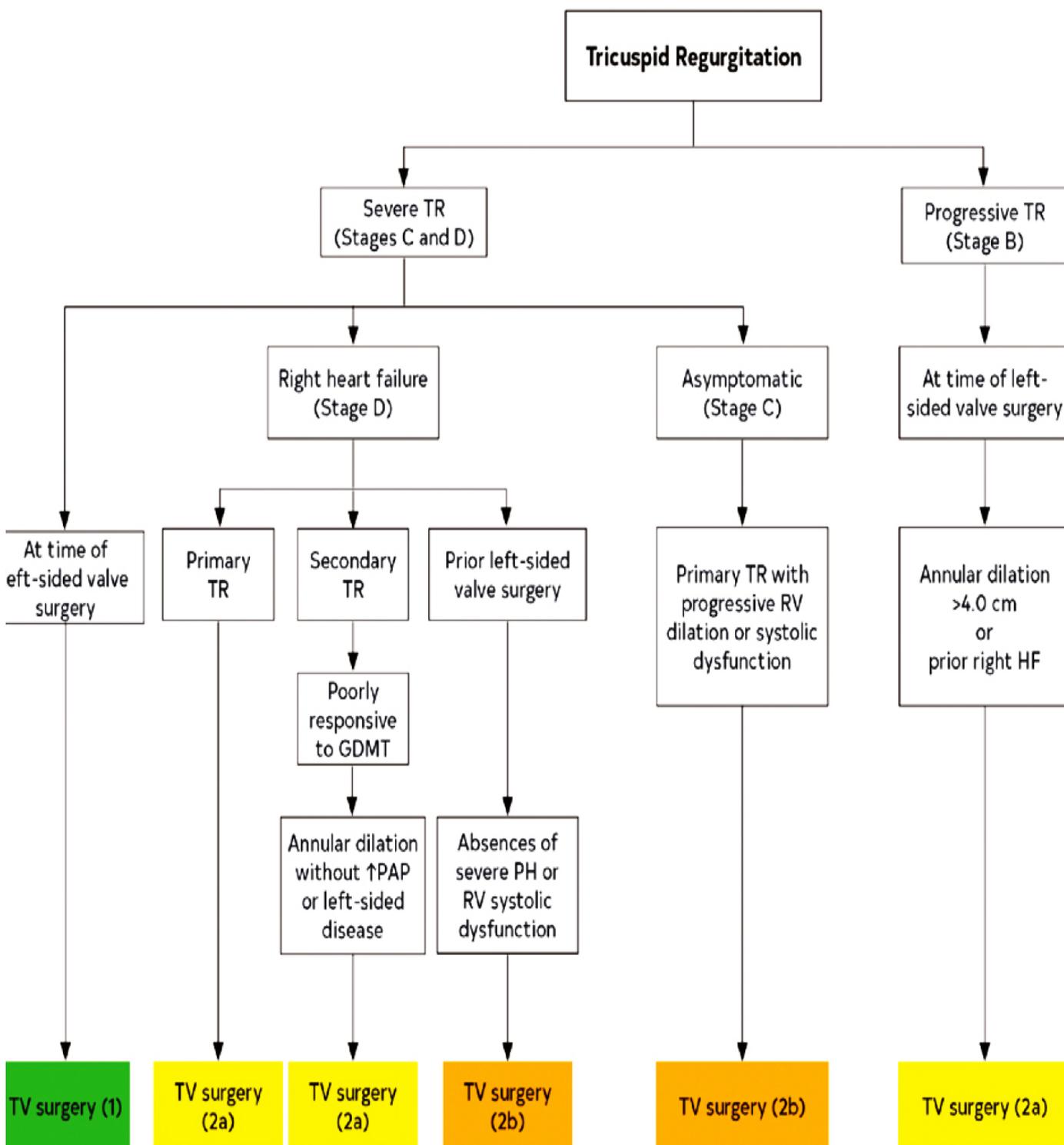
# Primary MR



## Secondary MR



# Tricuspid regurgitation



# Impact of Paravalvular Regurgitation on the Mid-Term Outcome after Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement

## OBJECTIVES

The aim of this study was to evaluate the incidence and prognostic impact of paravalvular regurgitation (PVR) on the outcome after transcatheter (TAVR) and surgical aortic valve replacement (SAVR) for aortic stenosis.

## METHODS

The nationwide FinnValve registry included data on 6463 consecutive patients who underwent TAVR (n=2130) or SAVR (n=4333) with a bioprosthesis for the treatment of aortic stenosis during 2008–2017. The impact of PVR at discharge after TAVR and SAVR on 4-year mortality was herein investigated.

## RESULTS

The rate of mild PVR was 21.7% after TAVR and 5.2% after SAVR. The rate of moderate-to-severe PVR was 3.7% after TAVR and 0.7% after SAVR. After TAVR, 4-year survival was 69.0% in patients with none-to-trace PVR, 54.2% with mild PVR [adjusted hazard ratio (HR) 1.64, 95% confidence interval (CI) 1.35–1.99] and 48.9% with moderate-to-severe PVR (adjusted HR 1.61, 95% CI 1.10–2.35). Freedom from PVR-related reinterventions was 100% for none-to-mild PVR and 95.2% for moderate-to-severe PVR. After SAVR, mild PVR (4-year survival 78.9%; adjusted HR 1.29, 95% CI 0.93–1.78) and moderate-to-severe PVR (4-year survival 67.8%; adjusted HR 1.36, 95% CI 0.72–2.58) were associated with worse 4-year survival compared to none-to-trace PVR (4-year survival 83.7%), but the difference did not reach statistical significance in multivariable analysis. Freedom from PVR-related reinterventions was 99.5% for none-to-trace PVR patients, 97.9% for mild PVR patients and 77.0% for moderate-to-severe PVR patients.

## CONCLUSIONS

This multicentre study showed that both mild and moderate-to-severe PVR were independent predictors of worse survival after TAVR. Mild and moderate-to-severe PVR are not frequent after SAVR, but tend to decrease survival also in these patients.

Clinical trial registration number - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03385915.

## Key question

What is the impact of paravalvular regurgitation (PVR) on 4-year mortality after TAVR and SAVR?

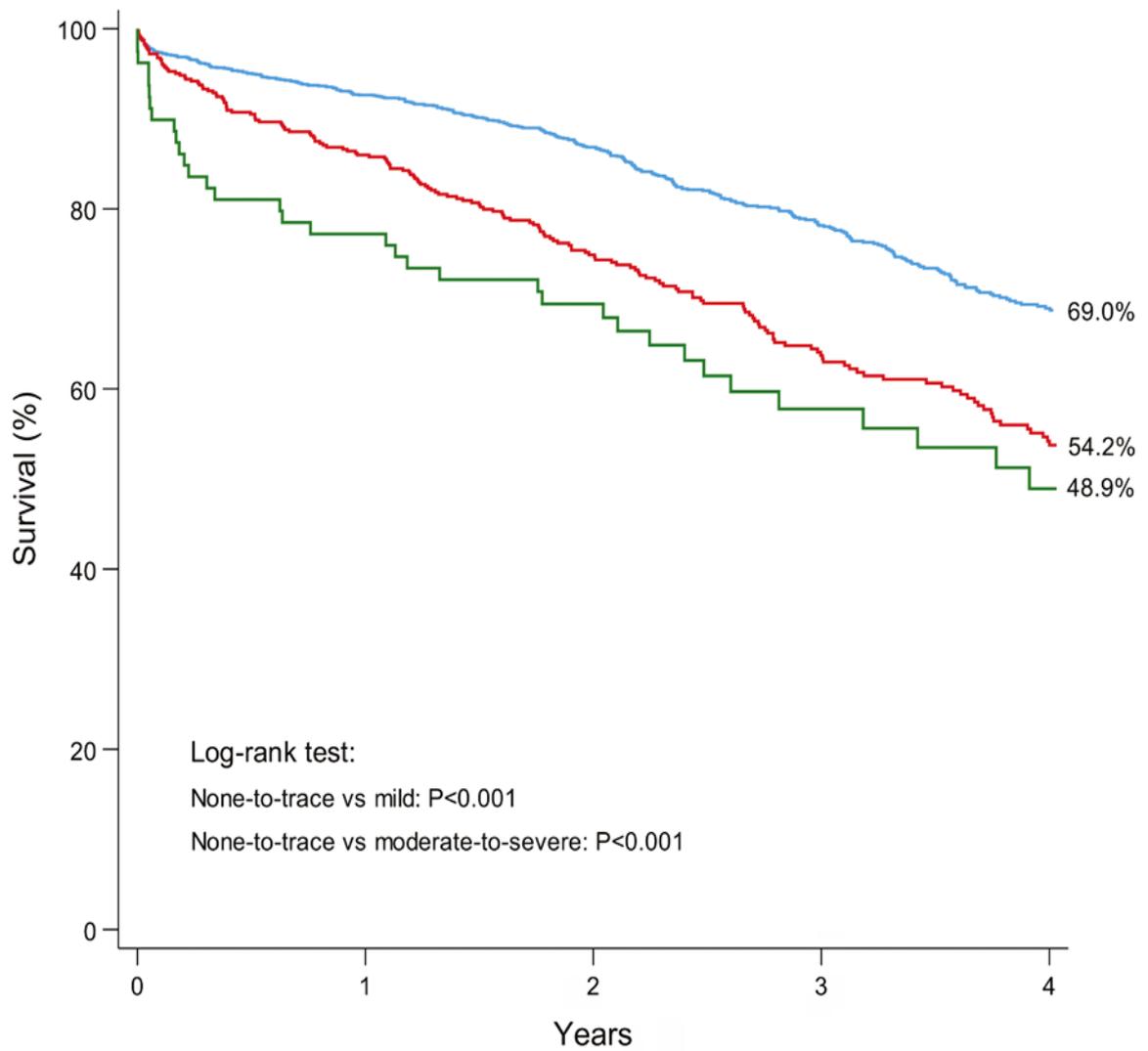
## Key findings

Mild-to-severe PVR after TAVR increased 4-year mortality; it did not **significantly** affect the outcome after SAVR.

## Take-home message

Even mild PVR after TAVR may be of clinical significance.

## Impact of PVR on survival after TAVR



Number at risk:

	0	1	2	3	4
None-to-trace	1587	1296	871	499	261
Mild	463	361	243	159	109
Moderate-to-severe	59	57	41	27	21

# Comparative Survival and Role of STS Score in Aortic Paravalvular Leak after SAVR or TAVR: a Retrospective Study from the USA

## OBJECTIVES

The presence of aortic paravalvular leak (PVL) is associated with lower survival, but a direct comparison of its impact after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) versus surgical aortic valve replacement (SAVR) has not been performed. This study sought to determine the differential influence of PVL on survival following TAVR versus SAVR and in patients with varying levels of risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons (STS) risk score.

## METHODS

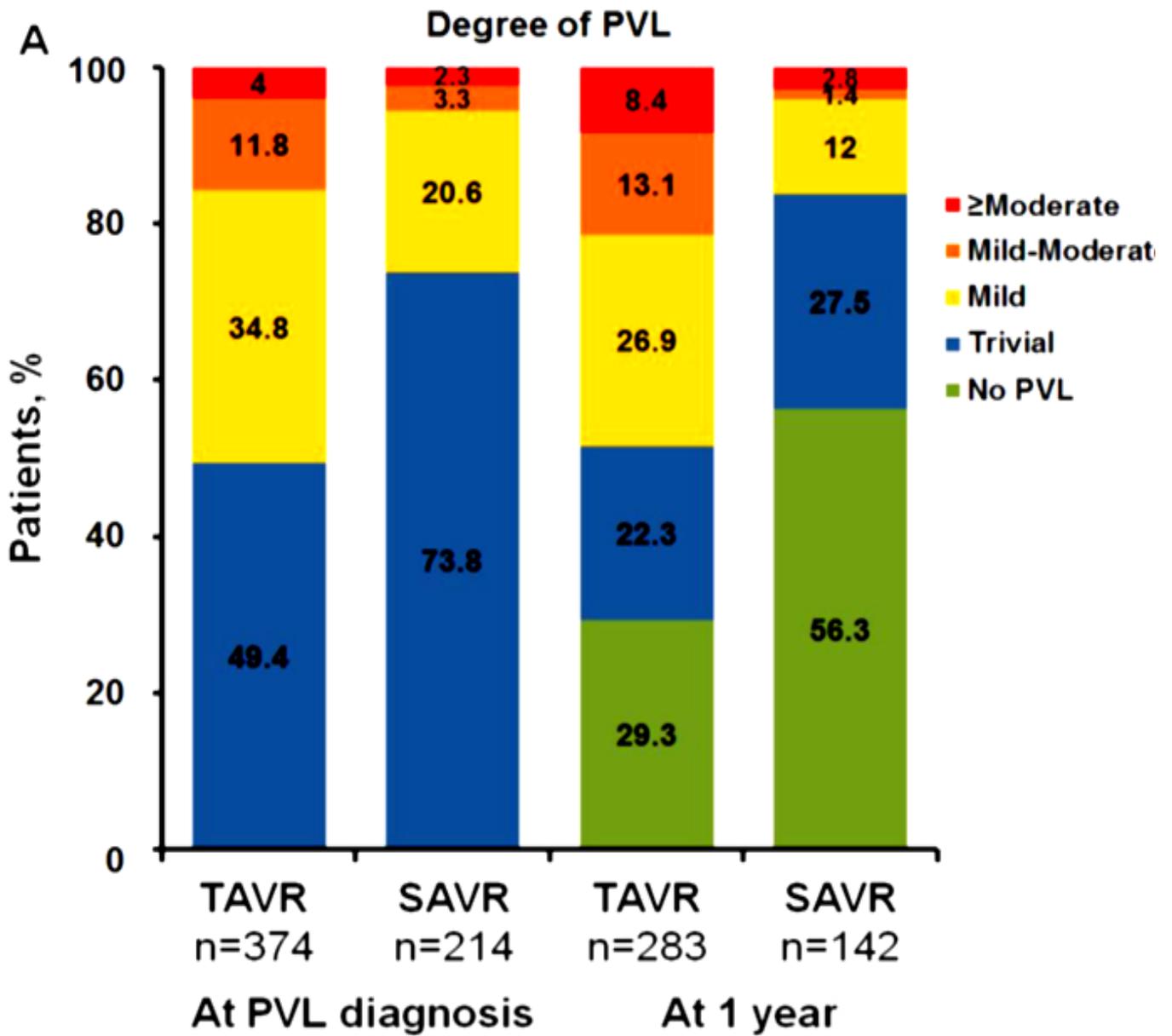
Patients with and without postprocedural PVL were identified from 2290 patients undergoing TAVR or SAVR at Mayo Clinic between 2008 and 2014. The primary endpoint was overall survival.

## RESULTS

There were 588 patients with PVL (374 TAVR, 214 SAVR): age  $78\pm 11$  years, 63% male and mean follow-up of  $3\pm 2$  years. PVL was trivial/mild in 442 (75%) patients. In propensity-matched analyses ( $n=86$  per group), the overall survival at 1 and 4 years was 93% and 56% vs 89% and 61% in patients with PVL after TAVR versus SAVR, respectively ( $P=0.43$ ). The presence or degree of PVL severity had no influence on survival of patients with high STS score ( $\geq 8\%$ ), while the presence of greater than mild PVL predicted worse survival in those with STS score  $< 8\%$ . During the first year after PVL diagnosis, while either improvement or stable PVL grade was seen in the majority of patients, worsening of PVL grade was more common in the TAVR group (19%) versus the SAVR group (4%) ( $P<0.0001$ ).

## CONCLUSIONS

At mid-term follow-up, the presence of PVL was associated with equally unfavourable outcomes following SAVR or TAVR. In patients with high STS risk score, the presence of PVL was not independently associated with increased mortality.



# Silent Brain Infarcts and Early Cognitive Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Implantation: a Systematic Review and Meta-Analysis

## BACKGROUND

Silent brain infarcts (SBIs) are frequently identified after transcatheter aortic valve implantation (TAVI), when patients are screened with diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI). Outside the cardiac literature, SBIs have been correlated with progressive cognitive dysfunction; however, their prognostic utility after TAVI remains uncertain. This study's main goals were to explore (i) the incidence of and potential risk factors for SBI after TAVI; and (ii) the effect of SBI on early post-procedural cognitive dysfunction (PCD).

## METHODS AND RESULTS

A systematic literature review was performed to identify all publications reporting SBI incidence, as detected by DW-MRI after TAVI. Silent brain infarct incidence, baseline characteristics, and the incidence of early PCD were evaluated via meta-analysis and meta-regression models. We identified 39 relevant studies encapsulating 2408 patients. Out of 2171 patients who underwent post-procedural DW-MRI, 1601 were found to have at least one new SBI (pooled effect size 0.76, 95% CI: 0.72-0.81). The incidence of reported stroke with focal neurological deficits was 3%. Meta-regression noted that diabetes, chronic renal disease, 3-Tesla MRI, and pre-dilation were associated with increased SBI risk. The prevalence of early PCD increased during follow-up, from 16% at  $10.0 \pm 6.3$  days to 26% at  $6.1 \pm 1.7$  months and meta-regression suggested an association between the mean number of new SBI and incidence of PCD. The use of cerebral embolic protection devices (CEPDs) appeared to decrease the volume of SBI, but not their overall incidence.

## CONCLUSIONS

Silent brain infarcts are common after TAVI; and diabetes, kidney disease, and pre-dilation increase overall SBI risk. While higher numbers of new SBIs appear to adversely affect early neurocognitive outcomes, long-term follow-up studies remain necessary as TAVI expands to low-risk patient populations. The use of CEPD did not result in a significant decrease in the occurrence of SBI.

**Graphical Abstract**

**>70% of patients had evidence of silent brain infarct (SBI) after TAVI**

**Factors ↑ SBI Incidence**

**Diabetes**

**Renal impairment**

**Aortic valve predilation**



**↑ number of SBIs was associated with a greater incidence of postoperative cognitive dysfunction**

**Cerebral embolic protection devices ↓ the volume of SBIs but did not affect the incidence or mean number of SBIs per patient**

# Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement

## BACKGROUND

Subclinical leaflet thickening and reduced leaflet motion of bioprosthetic aortic valves have been documented by four-dimensional computed tomography (CT). Whether anticoagulation can reduce these phenomena after transcatheter aortic-valve replacement (TAVR) is not known.

## METHODS

In a substudy of a large randomized trial, we randomly assigned patients who had undergone successful TAVR and who did not have an indication for long-term anticoagulation to a rivaroxaban-based antithrombotic strategy (rivaroxaban [10 mg] plus aspirin [75 to 100 mg] once daily) or an antiplatelet-based strategy (clopidogrel [75 mg] plus aspirin [75 to 100 mg] once daily). Patients underwent evaluation by four-dimensional CT at a mean ( $\pm$ SD) of  $90\pm 15$  days after randomization. The primary end point was the percentage of patients with at least one prosthetic valve leaflet with grade 3 or higher motion reduction (i.e., involving  $>50\%$  of the leaflet). Leaflet thickening was also assessed.

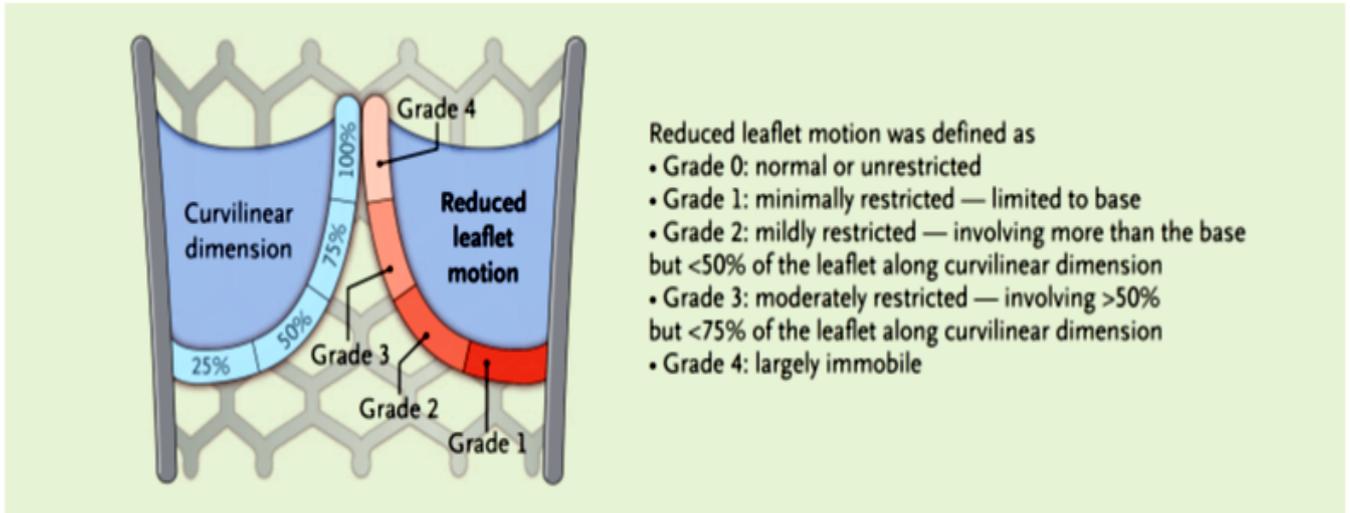
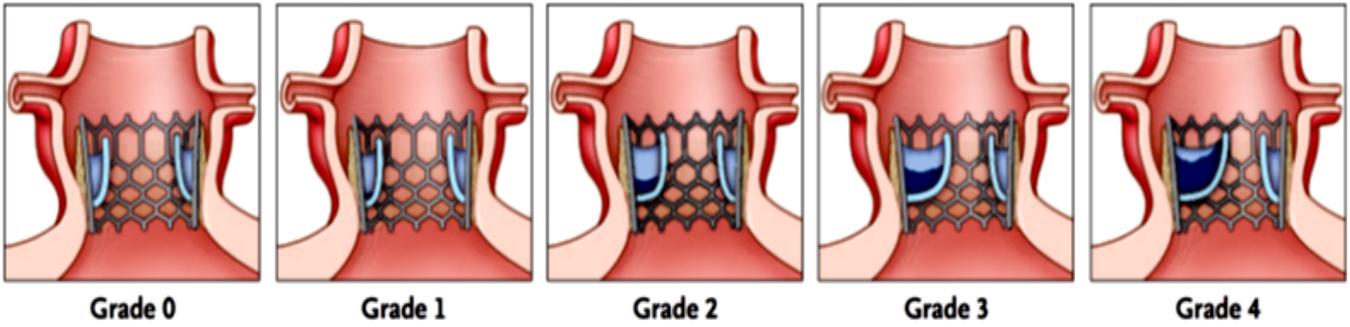
## RESULTS

A total of 231 patients were enrolled. At least one prosthetic valve leaflet with grade 3 or higher motion reduction was found in 2 of 97 patients (2.1%) who had scans that could be evaluated in the rivaroxaban group, as compared with 11 of 101 (10.9%) in the antiplatelet group (difference, -8.8 percentage points; 95% confidence interval [CI], -16.5 to -1.9;  $P = 0.01$ ). Thickening of at least one leaflet was observed in 12 of 97 patients (12.4%) in the rivaroxaban group and in 33 of 102 (32.4%) in the antiplatelet group (difference, -20.0 percentage points; 95% CI, -30.9 to -8.5). In the main trial, the risk of death or thromboembolic events and the risk of life-threatening, disabling, or major bleeding were higher with rivaroxaban (hazard ratios of 1.35 and 1.50, respectively).

## CONCLUSIONS

In a substudy of a trial involving patients without an indication for long-term anticoagulation who had undergone successful TAVR, a rivaroxaban-based antithrombotic strategy was more effective than an antiplatelet-based strategy in preventing subclinical leaflet-motion abnormalities. However, in the main trial, the rivaroxaban-based strategy was associated with a higher risk of death or thromboembolic complications and a higher risk of bleeding than the antiplatelet-based strategy. (Funded by Bayer; GALILEO-4D ClinicalTrials.gov number, NCT02833948.)

### Reduced Leaflet Motion



## Characteristics and Outcome of COAPT Eligible Patients in the MITRA-FR Trial

Although addressing the same issue, the MITRA-FR trial (Percutaneous Repair With the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation) and the COAPT trial (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation) led to divergent results. Differences in patient characteristics may account for these discrepancies but have not been specifically studied.

We aimed to identify a subgroup of patients from MITRA-FR matching inclusion criteria of COAPT to assess their characteristics and clinical outcome compared with patients who did not match COAPT inclusion criteria and evaluate the efficacy of transcatheter mitral valve repair (TMVr) in COAPT-eligible and -ineligible patients.

We defined COAPT-eligible patients according to COAPT echocardiographic inclusion criteria. The efficacy end point was the composite of all-cause death or unplanned hospitalization for heart failure at 24 months. Comparisons used the unpaired t test for continuous variables and the 2 of Fisher exact test. A Cox proportional hazard regression model stratified on center was used to compare the composite efficacy end point between COAPT-eligible and ineligible patients and a Cox model with interaction was used to estimate the treatment effect in COAPT-eligible and -ineligible patients. The trial was approved by the French centralized ethics committee and the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products. All patients gave informed consent. The data, methods, and study materials are available on reasonable request.

Of the patients included in MITRA-FR, 266 had all echocardiographic measurements available corresponding to COAPT criteria and represent the population of interest. Of them, 227 patients (85.3%) met the criteria corresponding to mitral regurgitation severity grade  $\geq 3$  according to the multiparametric algorithm of COAPT, 3 but 38 were deemed not COAPT eligible because of left ventricular ejection fraction  $< 20\%$  in 11, left ventricular end-systolic diameter  $> 70$  mm in 20, and systolic pulmonary artery pressure  $> 70$  mm Hg in 7. A total of 189 patients (71.1%) were deemed COAPT eligible and 77 (28.9%) were deemed ineligible.

In the 189 COAPT-eligible patients, the distribution among the 3 tiers of the multiparametric algorithm of COAPT differed significantly vs COAPT patients ( $P < 0.0001$ ):

- Tier 1: 121 patients (64.0% versus 85.7% in the COAPT trial) had an effective regurgitant orifice area  $\geq 0.30$  cm<sup>2</sup>.
- Tier 2: 67 patients (35.5% versus 10.5% in the COAPT trial) had an effective regurgitant orifice area  $\geq 0.20$  cm<sup>2</sup> and  $< 0.30$  cm<sup>2</sup> and 1 of the following: regurgitant volume  $\geq 45$  mL/beat, regurgitant fraction  $\geq 40\%$ , or vena contracta  $\geq 0.5$  cm.
- Tier 3: 1 patient (0.5% versus 3.8% in the COAPT trial) had an effective regurgitant orifice area not measured or  $< 20$  mm<sup>2</sup> and at least 2 of the following: regurgitant volume  $\geq 45$  mL/beat, regurgitant fraction  $\geq 40\%$ , vena contracta  $\geq 0.5$  cm, proximal isovelocity surface area radius  $> 0.9$  cm, or peak E velocity  $\geq 150$  cm/s.

In MITRA-FR, COAPT-eligible patients were characterized by more severe mitral regurgitation and higher left ventricular ejection fraction than COAPT-ineligible patients, with no difference in clinical variables at inclusion. There were no significant differences in the

use of medical therapy at baseline. Procedural variables did not differ between COAPT-eligible and -ineligible patients.

In the intention-to-treat analysis, overall, the composite efficacy end point occurred in 121 (64.0%) COAPT-eligible patients and 57 (74.0%) COAPTineligible patients (unadjusted hazard ratio [HR], 0.80 [95% CI, 0.58–1.11]). There was no benefit of TMVr over medical therapy alone (HR, 1.05 [95% CI, 0.73–1.51] in COAPT-eligible patients; HR, 1.01 [95% CI, 0.60–1.71] in ineligible patients; test for interaction  $P=0.90$ ).

In COAPT-eligible patients randomized to TMVr, there was no significant difference in the occurrence of the composite efficacy end point between tiers 1 and 2 (HR for tier 1 versus 2, 1.27 [95% CI, 0.75–2.16];  $P=0.77$ ).

These findings deserve comment. The true rate of eligibility for COAPT is probably <71.1% because of the selection by an eligibility committee in COAPT and the lack of certain criteria in MITRA-FR, such as right ventricular dysfunction. In MITRA-FR, the retrospective application of echocardiographic criteria of COAPT did not allow us to select patients with the same characteristics as in the COAPT trial. In particular, COAPT patients had more severe mitral regurgitation with a higher percentage of effective regurgitant orifice area  $\geq 0.30$  cm<sup>2</sup> and smaller left ventricular volumes than COAPT-eligible patients in MITRA-FR (Table).<sup>3</sup> These differences should be considered in the interpretation of the absence of difference of outcome between TMVr and medical therapy alone in the subgroup of COAPTeligible patients in MITRA-FR.

In conclusion, COAPT-eligible patients identified in MITRA-FR tended to have a better outcome than did COAPT-ineligible patients but did not derive an additional benefit from TMVr over medical therapy alone. Although a majority of MITRA-FR patients were deemed COAPT eligible, they presented markedly different baseline characteristics versus patients of the COAPT trial. These findings should be viewed cautiously given the inherent limitations of post hoc analysis and small sample sizes, highlighting the need for further identification of TMVr responders in secondary mitral regurgitation.