

ARTIGO ORIGINAL

Substituição cirúrgica *versus* transcater da válvula aórtica em pacientes de baixo risco



Dhaval Kolte, MD, PHD,^a Gus J. Vlahakes, MD,^b Igor F. Palacios, MD,^a Rahul Sakhuja, MD,^a Jonathan J. Passeri, MD,^a Ignacio Inglessis, MD,^a Sammy Elmariah, MD, MPH^a

RESUMO

CONTEXTO A substituição transcater da válvula aórtica (TAVR) tem emergido como uma opção terapêutica segura e eficaz para pacientes com estenose aórtica (EA) grave que estão em risco extremo, alto ou médio para a substituição cirúrgica da válvula aórtica (SAVR). No entanto, a SAVR continua sendo a terapia padrão em pacientes de baixo risco na prática clínica atual.

OBJETIVOS Este estudo buscou realizar uma metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que comparam TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco.

MÉTODOS Bases de dados eletrônicas foram pesquisadas desde o início até 20 de março de 2019. ECRs comparando TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco [escore *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality* (STS-PROM) <4%] foram incluídos. O desfecho primário foi morte por todas as causas em 1 ano. Modelos de efeitos aleatórios foram usados para calcular a razão de risco (RR) agrupada e o intervalo de confiança (IC) de 95% correspondente.

RESULTADOS Quatro ECRs que randomizaram 2.887 pacientes (1.497 para TAVR e 1.390 para SAVR) foram incluídos na metanálise. A idade média dos pacientes foi de 75,4 anos, e a média do escore STS-PROM foi de 2,3%. Comparada à SAVR, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de morte por todas as causas (2,1% vs. 3,5%; RR: 0,61; IC95%: 0,39 a 0,96; p = 0,03; I² = 0%) e morte cardiovascular (1,6% vs. 2,9%; RR: 0,55; IC95%: 0,33 a 0,90; p = 0,02; I² = 0%) em 1 ano. As taxas de início/piora de fibrilação atrial, hemorragia com risco à vida/incapacitante e estágio 2/3 de lesão renal aguda foram menores, enquanto as de implante de marca-passo definitivo e vazamento paravalvar moderado/grave após TAVR foram maiores do que após SAVR. Não houve diferenças significativas entre TAVR e SAVR em relação a complicações vasculares maiores, endocardite, reintervenção valvar aórtica e classificação funcional da *New York Heart Association* ≥II.

CONCLUSÕES Nesta metanálise de ECRs que comparam TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de mortes por todas as causas e morte cardiovascular em 1 ano. Esses achados sugerem que a TAVR pode ser a melhor opção em relação à SAVR em pacientes de baixo risco com EA grave que são candidatos para a substituição valvar aórtica por bioprótese. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1532-40) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



Aproximadamente 12% dos pacientes com >75 anos apresentam estenose aórtica (EA) e 3,4% apresentam EA grave; à medida que a população envelhecer, prevê-se o aumento da prevalência de EA (1). A substituição transcater da válvula aórtica (TAVR) tem emergido como uma opção terapêutica segura e eficaz para pacientes com EA grave sintomática que estão em risco extremo, alto ou médio para a substituição

Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDivisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; e ^bDivisão de Cirurgia Cardíaca, Departamento de Cirurgia, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. Dr. Palacios atua como consultor para a Abiomed. Dr. Sakhuja atua como consultor para a Medtronic e Edwards Lifesciences. Dr. Passeri recebeu apoio da Edwards Lifesciences; foi palestrante em um simpósio educacional patrocinado pela Medtronic; e recebeu honorários de consultoria da Medtronic. Dr. Inglessis recebeu apoio da Medtronic, St. Jude Medical e W.L. Gore and Associates; e é procurador da Medtronic e Edwards Lifesciences. Dr. Elmariah recebeu subsídios de pesquisa da Edwards Lifesciences e Svelte Medical; e recebeu honorários de consultoria da Medtronic e AstraZeneca. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

AVC = acidente vascular cerebral
DEV = degeneração estrutural da valva
EA = estenose aórtica
ECR = ensaio clínico randomizado
IC = intervalo de confiança
IM = infarto do miocárdio
LRA = lesão renal aguda
MPD = marca-passo definitivo
NYHA = New York Heart Association
RR = razão de risco
SAVR = substituição cirúrgica da válvula aórtica (*surgical aortic valve replacement*)
TAVR = substituição transcaterter da válvula aórtica (*transcatheter aortic valve replacement*)

cirúrgica da válvula aórtica (SAVR), e mais de 25.000 TAVRs são realizadas por ano em >400 centros nos Estados Unidos (2). Vários estudos recentes sugeriram desfechos comparáveis com TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco com EA grave. O ensaio clínico randomizado (ECR) NOTION (*Nordic Aortic Valve Intervention/Intervenção Valvar Aórtica em Países Nórdicos*) não demonstrou diferenças estatísticas em desfechos clínicos maiores em até 5 anos após a TAVR versus SAVR em pacientes com ≥ 70 anos de risco cirúrgico mais baixo (3-5). O LRT (*Low Risk TAVR/TAVR de Baixo Risco*) foi um estudo braço único conduzido para investigação de dispositivo e aprovado pela agência *Food and Drug Administration* nos Estados Unidos que concluiu que a TAVR em pacientes de baixo risco era viável e segura em 1 ano (6, 7). Recentemente, dois ECRs importantes

demonstraram que a TAVR com válvulas expansíveis por balão ou autoexpansíveis é superior ou não inferior à SAVR, respectivamente, em pacientes de baixo risco para cirurgia (8, 9). Embora esses estudos tenham consistentemente demonstrado desfechos pelo menos comparáveis de TAVR e SAVR, a possível superioridade da TAVR sobre a SAVR tem implicações importantes no manejo de pacientes de baixo risco com EA grave. Além disso, os ECRs usaram desfechos primários compostos diferentes e não possuíam poder suficiente para os componentes individuais dos desfechos primários. Portanto, decidimos realizar uma revisão sistemática e metanálise de ECRs que comparam TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco.

MÉTODOS

FONTES DE DADOS. Pesquisamos as bases de dados PubMed/MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), Cochrane Central (*Central Register of Controlled Trials*), EMBASE (*Excerpta Medica Database*) e Web of Science do início até 20 de março de 2019 por publicações em inglês revisadas por pares. As seguintes palavras-chave e termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) foram usados: “transcatheter aortic valve replacement (MeSH)”, “transcatheter aortic valve implantation”, “TAVR”, “TAVI” e “low risk” (Tabela On-line 1). Listas de referências de artigos de revisão, metanálises e artigos originais identificados pela pesquisa eletrônica foram revisadas para encontrar outros estudos potencialmente elegíveis.

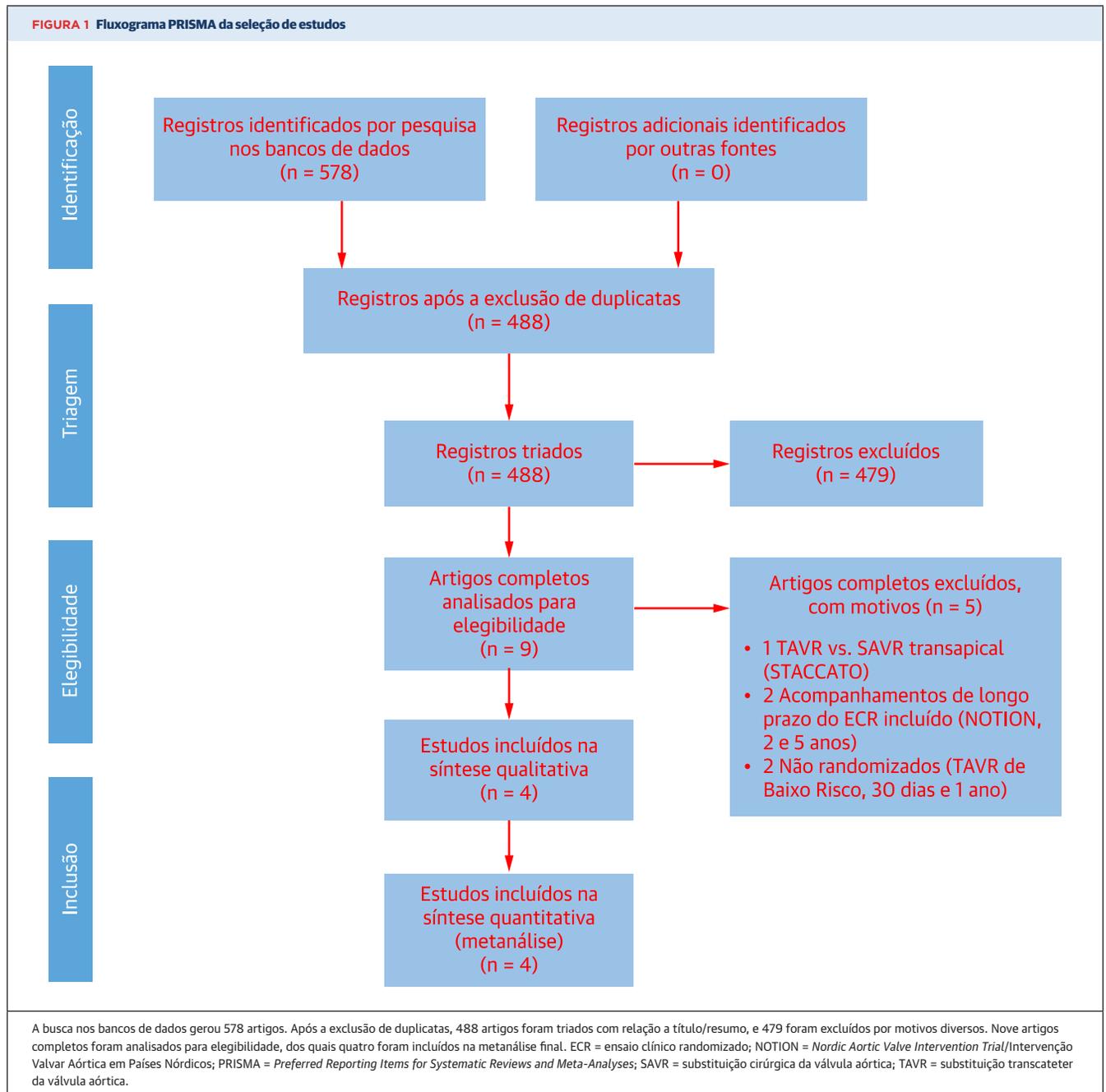
SELEÇÃO DE ESTUDOS. Foram incluídos na metanálise estudos que atendessem aos seguintes critérios: 1) ser

ECR (ou análise *post hoc* de ECR); 2) comparar TAVR e SAVR; 3) incluir pacientes de baixo risco, definido como escore <4% da *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality* (STS-PROM); e 4) reportar desfechos de 1 ano. Seguimos as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para o protocolo da nossa metanálise (Tabela On-line 2) (10).

EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DE QUALIDADE. Dois médicos revisores (D.K. e S.E.) avaliaram independentemente a elegibilidade e a qualidade dos estudos e realizaram a extração de dados com planilhas padronizadas de coleta de dados. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Foram extraídos dados sobre as características dos estudos, as características dos pacientes e dos procedimentos, e os desfechos. A qualidade dos estudos foi avaliada com a ferramenta de risco de viés de ensaios clínicos da Cochrane, versão 2 (RoB 2) (11).

DESFECHOS. O desfecho primário de interesse foi morte por todas as causas. Desfechos secundários incluíam morte cardiovascular, acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IM), reinternação por insuficiência cardíaca/valvar, início/piora de fibrilação atrial, implante de marca-passo definitivo (MPD), complicações vasculares maiores, hemorragia com risco à vida/incapacitante, estágio 2/3 de lesão renal aguda (LRA), endocardite, reintervenção valvar aórtica, vazamento paravalvar moderado/grave e classificação funcional \geq II da *New York Heart Association* (NYHA). Todos os desfechos foram avaliados no acompanhamento de 1 ano.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Modelos de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird foram usados para calcular a razão de risco (RR) agrupada e o respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% para os desfechos primários e secundários. A heterogeneidade foi avaliada de acordo com a estatística I^2 de Higgins; valores <25% e >75% são indicadores de heterogeneidade alta e baixa, respectivamente. O viés de publicação foi avaliado visualmente por assimetria em gráficos de funil e formalmente pelo teste de regressão de Egger. A análise de sensibilidade foi feita com modelos de efeitos fixos. Também fizemos uma análise de sensibilidade após a exclusão da análise *post hoc* do estudo SUR-TAVI (*Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation/Substituição Cirúrgica e Implante de Válvula Aórtica Transcaterter*). Todos os testes foram bicaudais com um valor de $p < 0,05$ considerado significativo. As análises foram feitas com o Review Manager, versão 5.3 (The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration Copenhagen, Dinamarca) e o Meta-Essentials, versão 1.4 (12).



RESULTADOS

A busca nas bases de dados gerou 578 artigos. Após a exclusão de duplicatas, 488 artigos foram triados com relação a título/resumo, e 479 foram excluídos por motivos diversos (por exemplo, artigos de revisão, metanálises, estudos observacionais, inclusão de pacientes de baixo e médio risco). Nove artigos completos foram analisados para elegibilidade (Figura 1),

dos quais quatro foram incluídos na metanálise final (3, 8, 9, 13). As características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1. Dos quatro estudos incluídos nesta metanálise, três eram ECRs e um era uma análise *post hoc* de ECR. Os estudos incluíram um total de 2.887 pacientes (1.497 randomizados para TAVR e 1.390 randomizados para SAVR). Três estudos utilizaram válvulas expansíveis por balão e um utilizou válvulas autoexpansíveis. Dos 1.497 pacientes

TABELA 1 Características dos estudos incluídos

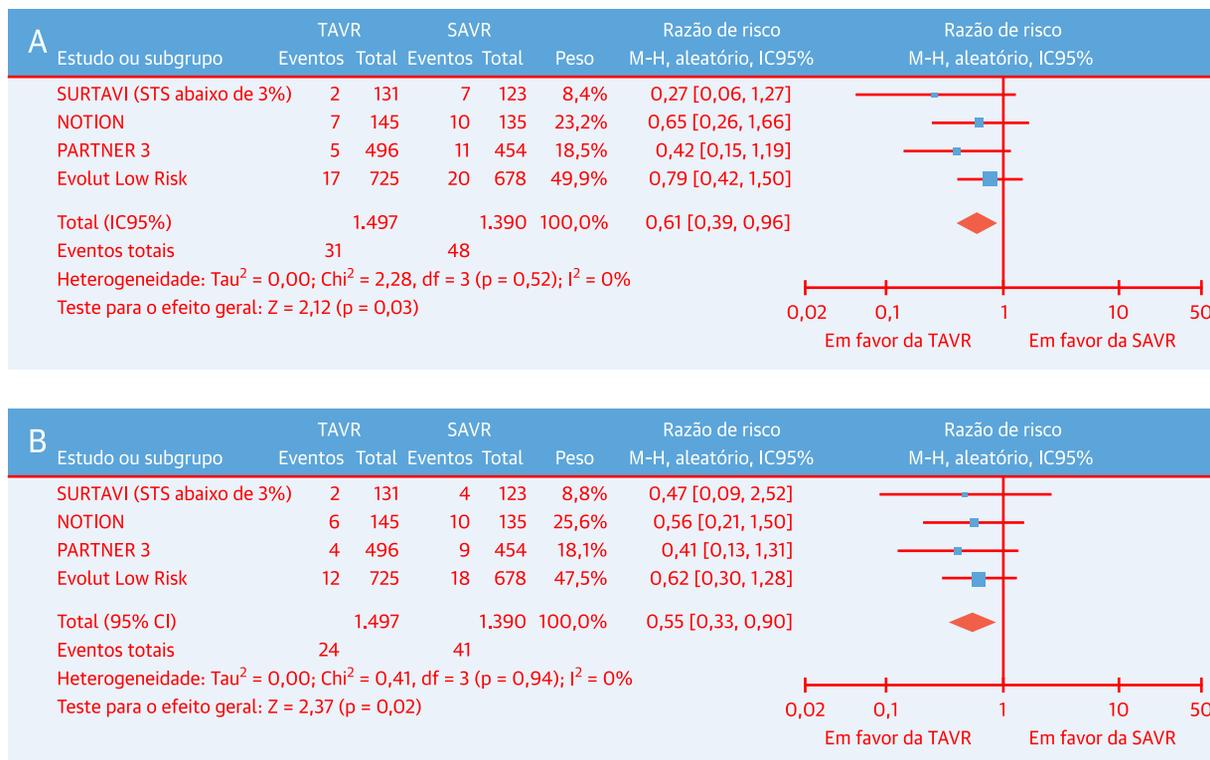
	NOTION (3)	SURTAVI (STS <3%) (13)	PARTNER 3 (8)	Evolut Low Risk (9)
Ano	2015	2018	2019	2019
Desenho do estudo	ECR, superioridade	Análise <i>post hoc</i> de ECR	ECR, não inferioridade e superioridade	ECR, não inferioridade
N	280	254*	950	1.403
Principais critérios de inclusão	≥70 anos de idade; EA grave; avaliação pela equipe de cardiologia; sintomático; assintomático com EPPVE ≥17 mm, diminuição da FEVE ou nova ocorrência de fibrilação atrial; sobrevida >1 ano.	EA sintomática grave; STS 3% a 15% e risco médio de mortalidade operatória por equipe de cardiologia.	EA grave calcificada e classe funcional NYHA ≥2, teste de tolerância a exercícios demonstrando capacidade limitada de exercício; resposta anormal de PA, arritmia ou assintomático com FEVE >50%; STS <4% e baixo risco de mortalidade operatória por equipe de cardiologia; elegível para acesso transfemoral.	EA grave; sintomático ou assintomático com EA muito grave, teste de tolerância a exercícios demonstrando uma capacidade limitada de exercício, resposta anormal de PA ou arritmia, ou assintomático com FEVE >50%; STS <4% e baixo risco de mortalidade operatória por equipe de cardiologia.
Principais critérios de exclusão	Doença valvar grave concomitante; DAC com necessidade de intervenção; cirurgia cardíaca prévia; IM ou AVC dentro de 30 dias; fase terminal de insuficiência renal crônica em diálise; insuficiência pulmonar com VEF1 ou capacidade de difusão <40% do esperado.	Válvula aórtica unicuspe ou bicúspide; RA/RM/RT grave; EM grave; DAC multiarterial com escore SYNTAX >22 e/ou TCENP; IM ≤30 dias antes do procedimento do estudo; intervenção coronária percutânea/periférica dentro de 30 dias antes da randomização; AVC/AIT recente (<6 meses); FEVE <20%; fase terminal de insuficiência renal crônica em diálise ou ClCr <20 mL/min; insuficiência hepática (Child-Pugh classe C); DPOC grave (VEF1 <750 mL); pressão sistólica da artéria pulmonar >80 mmHg; demência grave; fragilidade clínica; expectativa de vida estimada em <24 meses.	Válvula aórtica unicuspe, bicúspide ou não calcificada; RA/RM grave (>3+), EM ≥moderada; válvula bioprotética ou mecânica pré-existente em qualquer posição; DAC complexa; IM dentro de 30 dias antes da randomização; AVC/AIT dentro de 90 dias após a randomização; endocardite bacteriana ativa dentro de 180 dias após a randomização; FEVE <30%; TFGe <30 ou diálise; doença pulmonar grave (VEF1 <50% previsto) ou oxigênio domiciliar; hipertensão pulmonar grave; cirrose ou doença hepática ativa; fragilidade clínica; expectativa de vida estimada em <24 meses.	Válvula aórtica bicúspide; RM/RT grave; EM moderada ou grave; válvula cardíaca protética pré-existente em qualquer posição; DAC multiarterial com escore SYNTAX >22 e/ou TCENP; IM ≤30 dias antes do procedimento do estudo; intervenção coronária percutânea/periférica com SM dentro de 30 dias ou SF dentro de 180 dias antes da randomização; AVC/AIT recente (<2 meses); demência grave; expectativa de vida estimada em <24 meses.
Tipo de válvula da TAVR	CoreValve (100%) (Medtronic, Dublin, Irlanda)	CoreValve (84%) ou Evolut R (16%) (Medtronic, Dublin, Irlanda)	Sapien 3 (100%) (Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia, EUA)	CoreValve (3,6%), Evolut R (74,1%) ou Evolut PRO (22,3%) (Medtronic, Dublin, Irlanda)
Desfecho primário	Desfecho composto de morte por todas as causas, AVC ou IM em 1 ano.	Desfecho composto de morte por todas as causas ou AVC incapacitante em 24 meses.	Desfecho composto de morte por todas as causas, AVC ou reinternação em 1 ano.	Desfecho composto de morte por todas as causas ou AVC incapacitante em 24 meses.
*Incluído nesta metanálise. AIT = ataque isquêmico transitório; ClCr = clearance de creatinina; DAC = doença arterial coronariana; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; EA = estenose aórtica; ECR = ensaio clínico randomizado; EM = estenose mitral; EPPVE = espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IM = infarto do miocárdio; NOTION = <i>Nordic Aortic Valve Intervention Trial</i> /Intervenção Valvar Aórtica em Países Nórdicos; NYHA = <i>New York Heart Association</i> ; PA = pressão arterial; PARTNER = <i>Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation</i> /Substituição Cirúrgica e Implante Transcateter de Válvulas Aórticas; RA = regurgitação aórtica; RM = regurgitação mitral; RT = regurgitação tricúspide; SF = stent farmacológico; SM = stent metálico; STS = <i>Society of Thoracic Surgeons</i> ; SURTAVI = <i>Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation</i> /Substituição Cirúrgica e Implante de Válvula Aórtica Transcateter; SYNTAX = <i>Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery</i> /Sinergia entre ICP com Taxus e Cirurgia Cardíaca; TCENP = tronco de coronária esquerda não protegido; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.				

randomizados para TAVR, 1.001 (66,9%) receberam válvula autoexpansível, e 496 (33,1%) receberam válvula expansível por balão. A avaliação de risco de viés demonstrou “baixo risco” de viés geral para três estudos e “algumas preocupações” para um estudo (análise *post hoc* de ECR) (Tabela On-line 3). As características basais dos pacientes e dos procedimentos dos dois grupos em cada estudo estão resumidas na Tabela On-line 4. A idade média dos pacientes foi de 75,4 anos. A proporção de pacientes do sexo masculino variou de 53,2% a 69,3%. O escore médio do STS-PROM foi de 2,3%.

Em pacientes de baixo risco com EA grave, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de morte por todas as causas em 1 ano em comparação à SAVR (2,1% vs. 3,5%; RR: 0,61; IC95%: 0,39 a 0,96; p = 0,03; I² = 0%) (Ilustração Central). Para os desfechos secundários estudados, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de morte cardiovascular (1,6% vs. 2,9%; RR: 0,55; IC95%: 0,33 a 0,90; p = 0,02; I² = 0%) (Ilustração Central), sem diferenças estatisticamente significativas para AVC (3,0% vs.

4,2%; RR: 0,68; IC95%: 0,43 a 1,07; p = 0,10; I² = 17%), IM (1,7% vs. 2,1%; RR: 0,78; IC95%: 0,46 a 1,34; p = 0,37; I² = 0%) ou reinternação por insuficiência cardíaca/valvar (5,2% vs. 7,9%; RR: 0,72; IC 95%: 0,42 a 1,23; p = 0,23; I² = 62%), comparada à SAVR (Figura 2). As taxas de início/piora de fibrilação atrial (10,0% vs. 39,4%; RR: 0,27; IC95%: 0,20 a 0,32; p < 0,001; I² = 63%), hemorragia com risco à vida/incapacitante (3,9% vs. 11,2%; RR: 0,37; IC95%: 0,24 a 0,55; p < 0,001; I² = 42%) e estágio 2/3 de LRA (0,7% vs. 2,9%; RR: 0,26; IC 95%: 0,13 a 0,52; p < 0,001; I² = 0%) foram significativamente menores, enquanto as de implante de MPD (17,4% vs. 5,5%; RR: 3,85; IC 95%: 1,73 a 8,58; p = 0,001; I² = 85%) e de vazamento paravalvar (3,6% vs. 1,7%; RR: 2,16; IC 95%: 1,03 a 4,54; p = 0,04; I² = 18%) foram significativamente maiores com TAVR versus SAVR. Não houve diferenças significativas entre TAVR e SAVR em relação a complicações vasculares maiores (3,6% vs. 2,4%; RR: 1,66; IC95%: 0,89 a 3,11; p = 0,11; I² = 30%), endocardite (0,4% vs. 0,6%; RR: 0,73; IC95%: 0,24 a 2,20; p = 0,58; I² = 0%), reintervenção valvar aórtica (1,1% vs. 0,6%; RR: 0,75; IC95%: 0,67 a 4,59; p = 0,25; I³

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Morte cardiovascular e por todas as causas em 1 ano após TAVR versus SAVR em pacientes de baixo risco



Kolte, D. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1532-40.

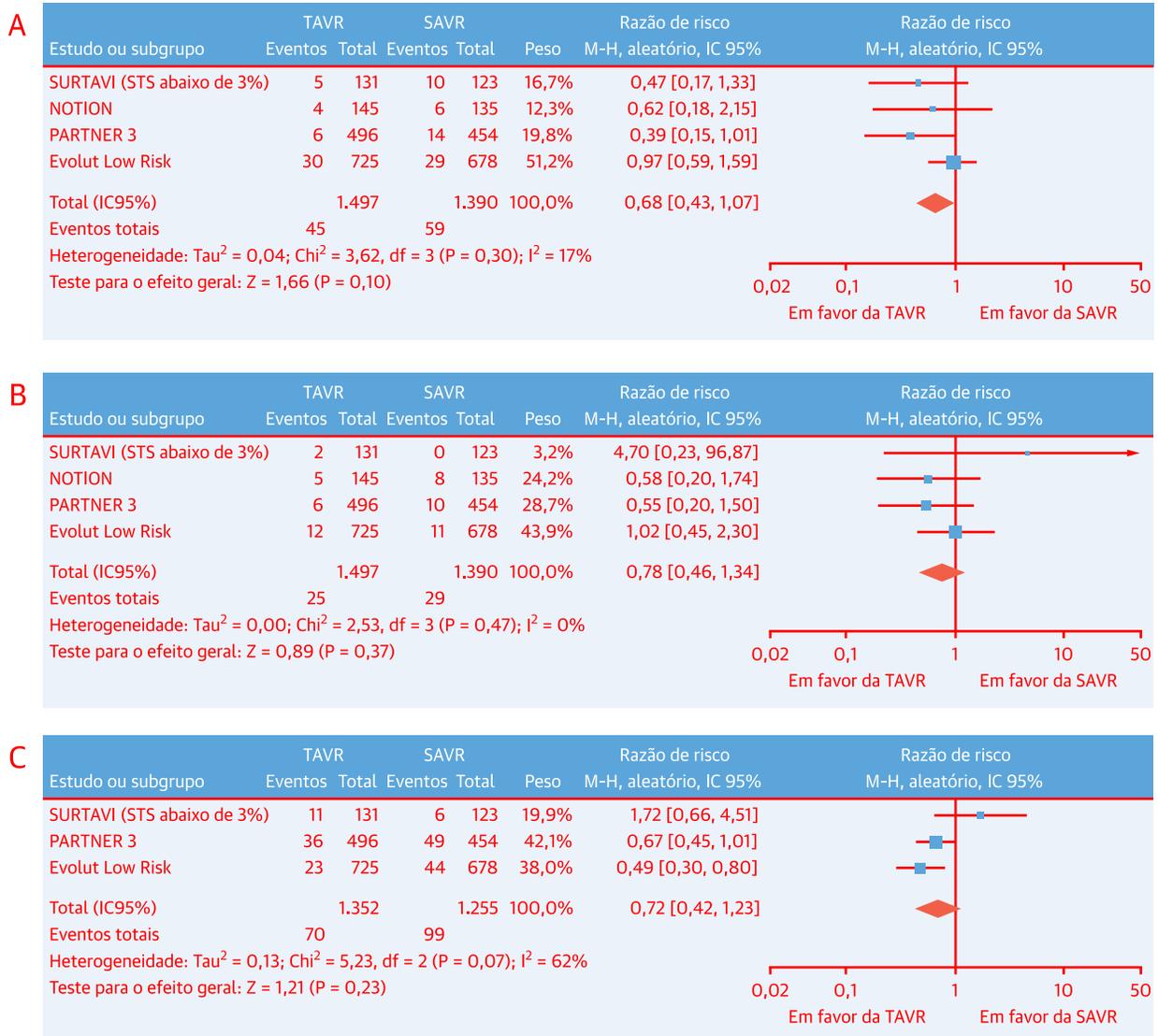
Morte por todas as causas (A) e morte cardiovascular (B) em 1 ano após TAVR versus SAVR em pacientes de baixo risco são apresentadas. Em pacientes de baixo risco com estenose aórtica grave, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de morte por todas as causas (2,1% vs. 3,5%; RR: 0,61; IC95%: 0,39 a 0,96; $p = 0,03$; $I^2 = 0\%$) e morte cardiovascular (1,6% vs. 2,9%; RR: 0,55; IC95%: 0,33 a 0,90; $p = 0,02$; $I^2 = 0\%$) em 1 ano comparada à SAVR. IC = intervalo de confiança; M-H = Mantel-Haenszel; NOTION = *Nordic Aortic Valve Intervention Trial*/Intervenção Valvar Aórtica em Países Nórdicos; PARTNER = *Placement of Aortic Transcatheter Valves*/Colocação Transcateter de Válvulas Aórticas; RR = razão de risco; SAVR = substituição cirúrgica da válvula aórtica; STS = *Society of Thoracic Surgeons*; SURTAVI = *Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation*/Substituição Cirúrgica e Implante Transcateter de Válvula Aórtica; TAVR = substituição transcateter da válvula aórtica.

= 3%) e classificação funcional da NYHA \geq II (21,2% vs. 17,6%; RR: 1,24; IC95%: 0,96 a 1,61; $p = 0,11$; $I^2 = 45\%$) (Figura On-line 1). A avaliação visual por gráficos de funil mostrou assimetria, sugerindo um potencial risco de viés de publicação; no entanto, a avaliação formal com o teste de regressão de Egger não mostrou evidência de viés de publicação para os desfechos estudados, com exceção de complicações vasculares maiores ($p = 0,025$) (Figura On-line 2).

A análise de sensibilidade com modelos de efeitos fixos apresentou resultados semelhantes (Tabela On-line 5). A análise de sensibilidade após a exclusão da análise *post hoc* do estudo SURTAVI apresentou resultados semelhantes, exceto pela morte por todas as causas, que deixou de ser estatisticamente significativa (RR: 0,66; IC95%: 0,41 a 1,06; $p = 0,09$; $I^2 = 0\%$), e pela reinternação por insuficiência cardíaca/valvar, que era significativamente menor com TAVR versus SAVR (RR: 0,59; IC95%: 0,43 a 0,81; $p = 0,001$; $I^2 = 0\%$) (Tabela On-line 6).

DISCUSSÃO

Nesta metanálise de ECRs que comparam TAVR e SAVR em pacientes com EA grave e baixo risco de mortalidade operatória, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de morte por todas as causas e morte cardiovascular em 1 ano. Comparada à SAVR, a TAVR também foi associada a taxas mais baixas de início/piora de fibrilação atrial, hemorragia com risco à vida/incapacitante e estágio 2/3 de LRA. Não houve diferenças significativas entre TAVR versus SAVR para AVC, IM, reinternação por insuficiência cardíaca/valvar, complicações vasculares maiores, endocardite, reintervenção valvar aórtica ou classe funcional da NYHA. As taxas de implante de MPD e vazamento paravalvar moderado/grave foram significativamente mais altas após TAVR versus SAVR. De nosso conhecimento, esta é a primeira metanálise de ECRs que comparam TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco.

FIGURA 2 Reinternação por AVC, IM e insuficiência cardíaca e valvar em 1 ano após TAVR versus SAVR em pacientes de baixo risco

AVC (A), infarto do miocárdio (B) e reinternação por insuficiência cardíaca/valvar (C) em 1 ano após TAVR versus SAVR em pacientes de baixo risco são demonstradas. Em pacientes de baixo risco com estenose aórtica grave, não houve diferenças estatisticamente significativas entre TAVR versus SAVR para AVC (3,0% vs. 4,2%; RR: 0,68; IC95%: 0,43 a 1,07; $p = 0,10$; $I^2 = 17\%$), infarto do miocárdio (1,7% vs. 2,1%; RR: 0,78; IC95%: 0,46 a 1,34; $p = 0,37$; $I^2 = 0\%$) e reinternação por insuficiência cardíaca/valvar (5,2% vs. 7,9%; RR: 0,72; IC95%: 0,42 a 1,23; $p = 0,23$; $I^2 = 62\%$) em 1 ano. IC = intervalo de confiança; M-H = Mantel-Haenszel; IM = infarto do miocárdio; NOTION = *Nordic Aortic Valve Intervention Trial*/Intervenção Valvar Aórtica em Países Nórdicos; PARTNER = *Placement of Aortic Transcatheter Valves/Colocação Transcateter de Válvulas Aórticas*; RR = razão de risco; STS = *Society of Thoracic Surgeons*; SURTAVI = *Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation/Substituição Cirúrgica e Implante Transcateter de Válvula Aórtica*; outras abreviações conforme a Figura 1.

Desde a aprovação inicial da *Food and Drug Administration* em novembro de 2011 para pacientes com risco proibitivo de cirurgia, o uso da TAVR expandiu-se rapidamente nos últimos anos para pacientes com risco alto e médio para SAVR. No entanto, para pacientes com baixo risco de mortalidade operatória e pacientes mais jovens, a SAVR continua sendo a terapia padrão na prática clínica atual. Estudos observacionais com-

parando TAVR versus SAVR em pacientes de baixo risco produziram resultados conflitantes (15-17). O NOTION foi o primeiro ECR a demonstrar que, em pacientes de baixo risco de cirurgia com ≥ 70 anos de idade ($>80\%$ com STS-PROM $<4\%$), a TAVR era não inferior à SAVR para o desfecho primário composto de morte, IM ou AVC em 1 ano, com resultados semelhantes observados no acompanhamento de 5 anos (3-5). Recentemente, dois

ECRs importantes demonstraram a superioridade ou não inferioridade da TAVR *versus* SAVR em pacientes de baixo risco para cirurgia (8, 9). No estudo PARTNER 3, que randomizou 1.000 pacientes de baixo risco para TAVR com válvula expansível por balão ou SAVR, a TAVR foi superior à SAVR em relação ao desfecho primário (desfecho composto de morte, AVC ou reinternação) em 1 ano (8). Da mesma forma, no estudo Evolut Low Risk com 1.468 pacientes de baixo risco, a TAVR com bioprótese autoexpansível não foi inferior à cirurgia em relação ao desfecho composto de morte ou AVC incapacitante em 24 meses (9). Embora os resultados gerais desses estudos sejam consistentes, os estudos usaram desfechos compostos primários diferentes e não possuíam poder suficiente para os componentes individuais dos desfechos primários.

Em nossa metanálise focada em desfechos individuais, a TAVR foi associada a uma redução de risco relativo de 39% em morte por todas as causas e uma redução de risco relativo de 45% em morte cardiovascular em comparação à SAVR em pacientes de baixo risco com EA grave. Embora a morte por todas as causas tenha sido estatisticamente não significativa ($p = 0,09$) na análise de sensibilidade pós-exclusão da análise *post hoc* do estudo SURTAVI, o tamanho do efeito (RR: 0,66) foi comparável a resultados da primeira análise em favor da TAVR e sugeriu que a falta de significância estatística pode se dever a uma diminuição no poder de detectar uma diferença significativa. A magnitude da redução de risco relativo para morte por todas as causas e morte cardiovascular com TAVR *versus* SAVR em 1 ano é consistente com o que foi observado nos estudos PARTNER 3 (1,0% vs. 2,5% e 0,8% vs. 2,8%, respectivamente) e Evolut Low Risk (2,4% vs. 3,0% e 1,7% vs. 2,6%, respectivamente); no entanto, os estudos individuais não possuíam poder para esses desfechos (8, 9). Vários fatores podem contribuir para o benefício de sobrevivência observado com a TAVR, como a natureza menos invasiva da TAVR e mobilização e recuperação mais rápidas em comparação à SAVR, além de taxas menores de início/piora de fibrilação atrial, hemorragia com risco à vida/incapacitante e LRA, todos os quais são conhecidos por estarem associados a piores desfechos (18-21).

Em nossa metanálise de pacientes de baixo risco, as taxas de AVC foram semelhantes depois da TAVR e da SAVR. No entanto, a TAVR foi associada a taxas mais altas de implante de MPD e vazamento paravalvar moderado/grave se comparada à SAVR em 1 ano. A necessidade de implante de MPD e o vazamento paravalvar grave após a TAVR são mais recorrentes com válvulas autoexpansíveis do que nas expansíveis por balão, especialmente nas gerações mais antigas de válvulas cardíacas transcaterter (22-24). Três dos quatro estudos incluídos nesta metanálise utilizaram válvulas auto-

expansíveis. O CoreValve original (Medtronic, Dublin, Irlanda) foi utilizado em todos os pacientes randomizados para TAVR no estudo NOTION, o qual também teve as maiores taxas de implante de MPD (38,0%) e de regurgitação aórtica moderada/grave (15,7%) em 1 ano entre os estudos incluídos nesta metanálise (3). Dessa forma, as taxas mais altas de implante de MPD e vazamento paravalvar moderado/grave com TAVR *versus* SAVR em nosso estudo provavelmente foram causadas pelo uso de válvulas autoexpansíveis na maioria dos pacientes. Devido ao pequeno número de estudos, e como cada estudo utilizou exclusivamente válvulas autoexpansíveis ou válvulas expansíveis por balão, não conseguimos realizar análises de metarregressão para avaliar formalmente se o risco de implante de MPD ou vazamento paravalvar moderado/grave com TAVR *versus* SAVR é modificado pelo tipo de válvula transcaterter em pacientes de baixo risco. Cabe ressaltar que não houve diferenças significativas entre TAVR e SAVR em relação a taxas de implante de MPD (7,3% vs. 5,4%) e vazamento paravalvar moderado/grave (0,6% vs. 0,5%) no estudo PARTNER 3 (8).

Nossos achados têm implicações clínicas importantes. As taxas mais baixas de morte por todas as causas e morte cardiovascular associadas à TAVR sugerem que essa deve ser a opção preferida em relação à SAVR em pacientes de baixo risco (score STS-PROM <4%) com EA grave que são candidatos à substituição valvar aórtica por bioprótese e ao acesso transfemoral e que preenchem os critérios de inclusão dos ECRs individuais. É importante observar que pacientes com válvula aórtica unicúspide, bicúspide ou não calcificada, válvula bioprotética ou mecânica pré-existente, lesão valvar significativa além de estenose aórtica ou qualquer outra característica anatômica que aumentasse o risco de complicações associadas a TAVR ou SAVR foram excluídos dos estudos PARTNER 3 e Evolut Low Risk (8, 9). Dessa forma, os resultados de nossa metanálise não se aplicam a pacientes de baixo risco com qualquer um desses critérios anatômicos de exclusão. Além disso, embora critérios formais de idade não tenham sido utilizados para a seleção de participantes nos estudos SURTAVI, PARTNER 3 e Evolut Low Risk, os pacientes deveriam ser bons candidatos à SAVR com válvula bioprotética, o que inerentemente selecionaria uma população de pacientes idosos. Os resultados dos estudos sobre TAVR de baixo risco não devem, portanto, ser utilizados para justificar o uso de TAVR em pacientes jovens nos quais a prótese valvar aórtica mecânica é a estratégia preferida.

A durabilidade de longo prazo das válvulas cardíacas transcaterter permanece incerta. No registro UK TAVI (*United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation/Implante Transcaterter de Válvula Aórtica no Reino Unido*), entre os 541 pacientes que foram submetidos à TAVR

entre 2007 e 2011, a incidência de degeneração estrutural da válvula (DEV) moderada e grave entre 5 e 10 anos após o implante (média de 5,8 anos) foi de 8,7% e 0,4%, respectivamente. Da mesma forma, no registro FRANCE-2 (*French Aortic National CoreValve and Edwards/Estudo Nacional Francês sobre Válvulas Aórticas CoreValve e Edwards*), entre os 4.201 pacientes de alto risco que foram submetidos à TAVR entre 2010 e 2012, as taxas de DEV moderada/grave e DEV grave em 5 anos foram de 13,3% e 2,5%, respectivamente (26). No estudo NOTION, a taxa de DEV moderada/grave foi maior para SAVR do que para TAVR (24,0% vs. 4,8%; $p < 0,001$) ao longo de 6 anos (27). Foi planejado, nos estudos PARTNER 3 e Evolut Low risk, um acompanhamento ecocardiográfico de longo prazo de até 10 anos, do qual se espera o fornecimento de orientações definitivas sobre a durabilidade comparativa de longo prazo de próteses valvares cirúrgicas e transcateretes em pacientes de baixo risco.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Em primeiro lugar, como não tivemos acesso aos dados individuais dos pacientes, utilizamos dados gerais dos estudos nesta metanálise. Segundo, embora desfechos de 2 e 5 anos do estudo NOTION tenham sido relatados, usamos os desfechos de 1 ano para nossa metanálise a fim de manter o desenho original do estudo, bem como a consistência com a duração do acompanhamento dos outros estudos incluídos (3-5). Terceiro, as taxas de eventos no estudo Evolut Low Risk derivaram da incidência estimada (mediana da distribuição de probabilidade posterior calculada pela análise bayesiana) em vez da incidência real observada (9). Quarto, o momento dos eventos não estava disponível, impedindo análises de tempo para evento e modelos de risco concorrentes. Por fim, devido ao pequeno número de estudos na metanálise, não conseguimos realizar a análise de metarregressão para determinar a influência de variáveis/modificadores de efeitos específicos (por exemplo, idade, tipo de válvula etc.) na associação entre TAVR *versus* SAVR e desfechos em pacientes de baixo risco (28).

CONCLUSÕES

Nesta metanálise de ECRs que comparam TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de morte por todas as causas e morte cardiovascular em 1 ano. As taxas de início/piora de fibrilação atrial, hemorragia com risco à vida/incapacitante e estágio 2/3 de LRA foram menores, enquanto as de implante de MPD e vazamento paravalvar moderado/grave foram maiores depois da TAVR *versus* SAVR em 1 ano. Nossos achados são complementares aos principais ECRs recentes e fornecem evidências adicionais que sugerem que a TAVR pode ser a opção preferida em relação à SAVR em pacientes de baixo risco com EA grave que são candidatos à substituição da válvula aórtica bioprotética. Os dados de acompanhamento de longo prazo sobre os resultados e a durabilidade da válvula ainda são necessários.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Sammy Elmariah, Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit Street, Boston, Massachusetts 02114. E-mail: selmariah@mgh.harvard.edu. Twitter: @SammyElmariahMD.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS. Por metanálise, em pacientes de baixo risco, a TAVR é associada a um risco significativamente menor de morte por todas as causas e morte cardiovascular em 1 ano se comparada à SAVR.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Acompanhamento a longo prazo de pacientes de baixo risco incluídos nos estudos melhorará o entendimento dos benefícios e riscos comparativos da TAVR *versus* SAVR sobre mortalidade, durabilidade da válvula e outros desfechos.

REFERÊNCIAS

1. R.L. Osnabrugge, D. Mylotte, S.J. Head, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*, 62 (2013), pp. 1002-1012.
2. F.L. Grover, S. Vemulapalli, J.D. Carroll, et al. 2016 annual report of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy registry. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 1215-1230.
3. H.G. Thyregod, D.A. Steinbrüchel, N. Ihlemann, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 65 (2015), pp. 2184-2194.
4. L. Sondergaard, D.A. Steinbrüchel, N. Ihlemann, et al. Two-year outcomes in patients with severe aortic valve stenosis randomized to transcatheter versus surgical aortic valve replacement: the all-comers Nordic Aortic Valve Intervention randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 9 (2016), Article e003665.
5. H.G.H. Thyregod, N. Ihlemann, T.H. Jorgensen, et al. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation*, 139 (2019), pp. 2714-2723.
6. R. Waksman, T. Rogers, R. Torguson, et al. Transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with symptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 72 (2018), pp. 2095-2105.
7. R. Waksman, P.J. Corso, R. Torguson, et al. TAVR in low-risk patients: 1-year results from the LRT trial. *J Am Coll Cardiol Intv*, 12 (2019), pp. 901-907.
8. M.J. Mack, M.B. Leon, V.H. Thourani, et al.

Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*, 380 (2019), pp. 1695-1705.

9. J.J. Popma, G.M. Deeb, S.J. Yakubov, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*, 380 (2019), pp. 1706-1715.

10. D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*, 151 (2009), pp. 264-269. W64.

11. J.P.T. Higgins, J.A.C. Sterne, J. Savovic, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*, 10 Suppl 1 (2016), pp. 29-31.

12. R. Suurmond, R.H. van, T. Hak. Introduction, comparison, and validation of Meta-Essentials: a free and simple tool for meta-analysis. *Res Synth Methods*, 8 (2017), pp. 537-553.

13. P.W. Serruys, R. Modolo, M. Reardon, et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. *EuroIntervention*, 14 (2018), pp. 877-883.

14. R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 252-289.

15. S. Rosato, F. Santini, M. Barbanti, et al. Transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in low-risk patients. *Circ Cardiovasc Interv*, 9 (2016), Article e003326.

16. R. Bekeredjian, G. Szabo, U. Balaban, et al. Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve

implantation: in-hospital data and 1-year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). *Eur Heart J*, 40 (2019), pp. 1323-1330.

17. D. Frank, M. Abdel-Wahab, M. Gilard, et al. Characteristics and outcomes of patients \leq 75 years who underwent transcatheter aortic valve implantation: insights from the SOURCE 3 Registry. *Clin Res Cardiol*, 108 (2019), pp. 763-771.

18. A.N. Vora, D. Dai, R. Matsuoka, et al. Incidence, management, and associated clinical outcomes of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve replacement: an analysis from the STS/ACC TVT registry. *J Am Coll Cardiol Intv*, 11 (2018), pp. 1746-1756.

19. G. Filardo, C. Hamilton, B. Hamman, R.F. Hebel Jr., J. Adams, P. Grayburn. New-onset postoperative atrial fibrillation and long-term survival after aortic valve replacement surgery. *Ann Thorac Surg*, 90 (2010), pp. 474-479.

20. P. Genereux, D.J. Cohen, M.R. Williams, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 1100-1109.

21. M. Najjar, M. Salna, I. George. Acute kidney injury after aortic valve replacement: incidence, risk factors and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 3 (2015), pp. 301-316.

22. M. Abdel-Wahab, J. Mehilli, C. Frerker, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*, 311 (2014), pp. 1503-1514.

23. M. Abdel-Wahab, F.J. Neumann, J. Mehilli, et al. 1-Year outcomes after transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable versus self-expandable valves: results from the CHOICE randomized clinical trial. *J Am Coll*

Cardiol, 66 (2015), pp. 791-800.

24. M. Abdelghani, N. Mankerious, A. Allali, et al. Bioprosthetic valve performance after transcatheter aortic valve replacement with self-expanding versus balloon-expandable valves in large versus small aortic valve annuli: insights from the CHOICE trial and the CHOICE-Extend registry. *J Am Coll Cardiol Intv*, 11 (2018), pp. 2507-2518.

25. D.J. Blackman, S. Saraf, P.A. MacCarthy, et al. Long-term durability of transcatheter aortic valve prostheses. *J Am Coll Cardiol*, 73 (2019), pp. 537-545.

26. R. Didier, H. Eltchaninoff, P. Donzeau-Gouge, et al. Five-year clinical outcome and valve durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *Circulation*, 138 (2018), pp. 2597-2607.

27. L. Sondergaard, N. Ihlemann, D. Capodanno, et al. Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk. *J Am Coll Cardiol*, 73 (2019), pp. 546-553.

28. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Updated March 2011. The Cochrane Collaboration. Available at: <http://www.handbook.cochrane.org>. Accessed March 24, 2019.

PALAVRAS-CHAVE morte, baixo risco, substituição cirúrgica da válvula aórtica, implante transcater da válvula aórtica, substituição transcater da válvula aórtica

APÊNDICE Para acesso a tabelas e figuras suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.