

**BRUNA OLANDOSKI ERBANO**

**Impacto da insuficiência tricúspide no prognóstico de  
pacientes submetidos à troca de valva aórtica transcaterter  
– revisão sistemática e metanálise**

**São Paulo**

**2020**

**BRUNA OLANDOSKI ERBANO**

**Impacto da insuficiência tricúspide no prognóstico de  
pacientes submetidos à troca de valva aórtica transcaterter  
– revisão sistemática e metanálise**

Trabalho apresentado ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo – para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Mestrado Profissional  
Associado à Residência em Medicina  
Cardiovascular.

Área de Concentração: Prevenção,  
Diagnóstico e Tratamento em Medicina  
Cardiovascular.

Orientador: Dr. Dimytri Alexandre de  
Alvim Siqueira.

Co-orientadora: Dra. Cristina Pellegrino  
Baena.

**São Paulo**

**2020**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia

© Reprodução autorizada pelo autor

Erbano, Bruna Olandoski

Impacto da insuficiência tricúspide no prognóstico de pacientes submetidos à troca de valva aórtica transcater - revisão sistemática e metanálise / Bruna Olandoski Erban - São Paulo, 2020.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada à Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Dr. Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira

Descritores: 1. Substituição da Valva Aórtica Transcater. 2. Insuficiência da Valva Tricúspide. 3. Mortalidade. 4. Metanálise

USP/IDPC/Biblioteca/17/20

Nome: ERBANO, Bruna O.

Título: Impacto da insuficiência tricúspide no prognóstico de pacientes submetidos à troca de valva aórtica transcater – revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo – para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Profa. Dra. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## **NORMATIZAÇÃO ADOTADA**

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento:  
Referências: *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

Abrevitura dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus familiares e amigos pelo apoio constante.

Minha gratidão ao meu orientador, Dr. Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira, pelos ensinamentos, incentivos e contribuições precisas durante esta caminhada; e à minha co-orientadora, Dra. Cristina Pellegrino Baena, pelo caprichoso rigor metodológico essencial a esta dissertação, além da amizade e parceria constante. À ambos pela revisão minuciosa deste trabalho.

À professora Dra. Márcia Olandoski, pela primorosa colaboração com a análise estatística, mas principalmente pelo exemplo de compromisso e honestidade, pelo firme apoio e pelo amor de Mãe diário.

Estendo o agradecimento à Nicolle Amboni Schio, Tiago Costa Bignoto, Guilherme Dagostin de Carvalho, Raquel Silva Brito da Luz e Priscila Manfron pela excelente contribuição neste trabalho, tanto na avaliação dos estudos quanto pela fraterna amizade e suporte.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo acolhimento e formação de excelência que me foram proporcionados, além da oportunidade de participar do Mestrado concomitante à residência em cardiologia.

Agradeço, por fim, aos pacientes, para os quais este trabalho é dedicado, em retribuição aos imensuráveis ensinamentos cotidianos.

## RESUMO

Erbano BO. **Impacto da insuficiência tricúspide no prognóstico de pacientes submetidos à troca de valva aórtica transcaterter – revisão sistemática e metanálise** [dissertação]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Universidade de São Paulo; 2020.

No planejamento do implante por cateter de prótese aórtica (TAVI), devem ser cuidadosamente avaliados fatores que influenciam o prognóstico, como o grau de repercussão cardíaca estrutural e funcional secundário a estenose aórtica (EAo), incluindo valvopatias secundárias, como insuficiência mitral e tricúspide (IT). A presença de IT significativa concomitante à EAo grave confere mortalidade de aproximadamente 21,3% em um ano, independente do tratamento. Entretanto, estudos são controversos sobre o verdadeiro papel da IT em pacientes submetidos ao TAVI. Ademais, pouco se conhece sobre o comportamento da IT após o TAVI e de que forma a melhoria de sua gravidade impacta na evolução destes pacientes. O objetivo principal desta revisão sistemática e metanálise é reunir a evidência científica disponível sobre o impacto da IT pré-procedimento no prognóstico de pacientes submetidos ao TAVI. Secundariamente, pretende-se analisar a evolução da gravidade da IT pós-TAVI e seu impacto na mortalidade. Este estudo foi realizado de acordo com as recomendações do PRISMA, MOOSE e Manual da Cochrane para revisões sistemáticas e metanálises. A busca dos estudos foi feita nas plataformas: MEDLINE/PubMed, SCOPUS, EMBASE, Web of Science e LILACS. Foram incluídos artigos originais, publicados até agosto de 2020, sem restrição de idioma, que tenham reportado o grau de IT pré ou pós TAVI por meio de ecocardiograma, além da mortalidade por qualquer causa. Metanálises foram separadas pelo tempo de seguimento, utilizando modelos de efeitos aleatórios. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo  $I^2$ . O viés de publicação foi analisado por funnel plots e o efeito de pequenos estudos pelo teste de Egger. Análises de sensibilidade e metarregressão avaliaram o efeito de cada estudo e variáveis que poderiam influenciar a estimativa de risco global. Dos 414 estudos encontrados, 17 foram incluídos na revisão sistemática do impacto da IT pré-TAVI na mortalidade (> 45.000 participantes) e 13 na avaliação da evolução IT pós-TAVI (709 participantes). Pacientes com IT moderada ou grave pré-TAVI apresentaram mortalidade significativamente maior do que aqueles com IT ausente ou de grau leve, tanto em até 30 dias (HR 1,65; IC 95% 1,20-2,29;  $I^2 = 25,7\%$   $p = 0,224$ ), quanto na média de 1,2 anos (HR 1,56; IC 95% 1,31-1,84;  $I^2 = 44,1\%$   $p = 0,039$ ). Metanálises subsequentes evidenciaram um efeito dose-resposta: quanto maior o grau de IT pré-TAVI, maior a mortalidade. Após o TAVI, houve redução de pelo menos um grau na IT (em 30 dias) em 43% dos pacientes (IC95%: 30-56%), sustentada na média de 13,8 meses para 44% dos participantes (IC95%: 35-52%). Ainda, observou-se mortalidade mais de 2 vezes maior quando o grau de IT manteve-se inalterado ou pior após o TAVI (HR 2,12; IC 95% 1,53-2,92;  $I^2=0\%$   $p=0,901$ ). Portanto, existe evidência sugestiva de que a presença de IT significativa relaciona-se a maior mortalidade em pacientes submetidos ao TAVI e, embora pós-TAVI muitos apresentem redução da gravidade da IT,

em casos de irreversibilidade o prognóstico é pior. Assim, a avaliação criteriosa da IT é imprescindível no planejamento do TAVI, para definir estratégias terapêuticas para pacientes que sabidamente podem apresentar pior evolução.

Palavras-chave: Implante percutâneo de valva aórtica transcater. Insuficiência tricúspide. Mortalidade por qualquer causa. Metanálise.



## ABSTRACT

Erbano BO. **Impact of tricuspid regurgitation on outcomes of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement - systematic review and meta-analysis.** São Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology and University of São Paulo; 2020.

Planning a transcatheter aortic valve implantation (TAVI) requires careful evaluation of factors that impact on prognosis, such as the degree of structural and functional cardiac damage secondary to aortic stenosis (AS). This includes secondary valve diseases, such as mitral and tricuspid regurgitations (TR). The presence of TR concomitant to severe AS is associated with approximately 21.3% of all-cause mortality in one year, regardless of treatment. However, studies are controversial about the real impact of baseline TR in patients undergoing TAVI. Furthermore, less is known about changes of TR degrees after TAVI and how persistence of its severity could influence the outcomes of these patients. The aim of this systematic review and meta-analysis was to gather the available evidence on the impact of pre-procedure TR on the prognosis of patients undergoing TAVI. Additionally, it is also intended to analyze changes of TR severity post-TAVI and its effect on all-cause mortality. This study was carried out in accordance with the recommendations of PRISMA, MOOSE and the Cochrane Manual for systematic reviews and meta-analyses. Five electronic databases (MEDLINE/PubMed, SCOPUS, EMBASE, Web of Science and LILACS) were searched for original articles, published until August 2020, without language restriction, that have reported the degree of TR pre or post TAVI by echocardiogram and all-cause mortality. Meta-analyses were separated by the follow-up time, using random effects models. The heterogeneity between the studies was assessed by  $I^2$ . Publication bias was analyzed by funnel plots and the effect of small studies by the Egger's test. Sensitivity and meta-regression analyses were also employed to test important covariates for the influence of potential effect modifiers. Of the 414 studies found, 17 were included in the systematic review of the impact of TR pre-TAVI on all-cause mortality (> 45,000 participants) and 13 in the assessment of post-TAVI TR changes (709 participants). Patients with moderate or severe pre-TAVI TR presented higher mortality than those with absent or mild TR, both within 30 days (HR 1.65; 95% CI 1.20-2.29;  $I^2 = 25$ , 7%  $p = 0.224$ ), as for the mean of 1.2 years (HR 1.56; 95% CI 1.31-1.84;  $I^2 = 44.1\%$   $p = 0.039$ ). Subsequent meta-analyses showed a dose-response effect: the greater the degree of pre-TAVI TR, the greater the mortality. After TAVI, there was a decrease of at least one grade in TR (in 30 days) in 43% of patients (95% CI: 30-56%), sustained at an average of 12.5 months for 44% of participants (95% CI: 35-52%). Nevertheless, mortality was more than two-fold increased when the degree of TR remained unchanged or worsened after TAVI (HR 2.12; 95% CI 1.53-2.92;  $I^2 = 0\%$   $p = 0.901$ ). Therefore, there is evidence to suggest that the presence of TR implies greater mortality in patients undergoing TAVI and, although post-TAVI many present decreases in TR grades, patients with sustained TR have poorer outcomes. Thus, careful assessment of TR before TAVI is essential, in order to define appropriate therapeutic strategies for patients whose prognosis can be worse.

Keywords: Transcatheter aortic valve implantation. Tricuspid regurgitation. Tricuspid insufficiency. All-cause mortality. Mortality from any cause. Meta-analysis.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Desenho esquemático representando o implante de prótese aórtica balão-expansível por cateter (TAVI).....	17
<b>Figura 2</b> - Linha do tempo: estudos clínicos randomizados definidores para indicação da TAVI como tratamento de EAo.....	18
<b>Figura 3</b> – Prognóstico após 5 anos de troca valvar aórtica (cTVAo e TAVI) e causas de mortalidade .....	19
<b>Figura 4</b> – Nova classificação da EAo baseada na extensão do acometimento cardíaco .....	21
<b>Figura 5</b> - Mortalidade em 1 ano após troca valvar (cTVAo ou TAVI) de acordo com cada estágio de acometimento cardíaco pela EAo .....	22
<b>Figura 6</b> - Grupos de comparação de acordo com o grau de IT considerados para análise do desfecho de mortalidade por qualquer causa .....	29
<b>Figura 7</b> – Fluxograma de seleção dos estudos.....	34
<b>Figura 8</b> – Comparação padrão (grupo 1) - follow-up curto (30 dias).....	42
<b>Figura 9</b> – Comparação padrão (grupo 1) - follow-up longo (1,2 anos).....	43
<b>Figura 10</b> – Comparações não-padrão (grupos 3 e 4) - follow-up curto .....	44
<b>Figura 11</b> - Comparações não-padrão (grupos 2, 3 e 4) - follow-up longo (média ~318 dias) .....	45
<b>Figura 12</b> – <i>Funnel plots</i> comparação padrão (grupo 1).....	47
<b>Figura 13</b> – Evolução da IT após o TAVI – reavaliação do grau de IT em até 30 dias .....	49
<b>Figura 14</b> - Evolução da IT após o TAVI – reavaliação do grau de IT em longo-prazo (média de 12,5 meses).....	50
<b>Figura 15</b> – Comparação entre pacientes com melhora do grau da IT versus pacientes com grau de IT mantido ou pior em follow-up longo (média de ~21 meses) .....	51

<b>Figura 16 - <i>Funnel plot</i> da comparação entre pacientes com melhora do grau da IT versus pacientes com grau de IT mantido ou pior em follow-up longo (média de ~21 meses).</b> .....	<b>51</b>
--	-----------

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 – Número de estudos identificados em cada plataforma a partir das estratégias de busca descritas</b> .....	<b>32</b>
<b>Tabela 2 – Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática</b> .....	<b>36</b>
<b>Tabela 3– Características clínicas dos pacientes incluídos na revisão sistemática</b> ..	<b>38</b>
<b>Tabela 4– Características ecocardiográficas dos pacientes incluídos na revisão sistemática</b> .....	<b>39</b>
<b>Tabela 5– Estimativas de risco e análise de qualidade pela escala de Newcastle Ottawa (NCO)</b> .....	<b>41</b>
<b>Tabela 6 – Estimativas de risco para mortalidade cardiovascular, rehospitalização por insuficiência cardíaca e desfecho combinado</b> .....	<b>46</b>
<b>Tabela 7– Características gerais dos estudos incluídos na análise adicional: evolução da gravidade da IT pós-TAVI</b> .....	<b>48</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Átrio esquerdo
AIT	Acidente isquêmico transitório
AUS	Ausência de insuficiência tricúspide
AVC	Acidente vascular encefálico
BEV	Prótese aórtica balão-expansível
cTVAo	Troca valvar aórtica por cirurgia convencional
DAC	Doença arterial coronariana
DM	Diabetes mellitus
EAO	Estenose aórtica
EuroSCORE	Sistema Europeu de Avaliação de Risco Operacional
ES	Effect size
FA	Fibrilação atrial
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GradMed	Gradiente médio sistólico transvalvar aórtico
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
$I^2$	i-squared
IAM	Infarto agudo do miocárdio de confiança
IC	Intervalo de confiança
IM	Insuficiência mitral
IT	Insuficiência tricúspide
HP	Hipertensão pulmonar
HR	Hazard ratio
MÍN	Insuficiência tricúspide mínima
MOD	Insuficiência tricúspide moderada
MP	Marca-passo
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
SE	Standard error
SEV	Prótese aórtica auto-expansível
STS	Escore de risco cirúrgico da Society of Thoracic Surgeons

TAVI	Implante por cateter de prótese aórtica
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

## LISTA DE SÍMBOLOS

>	maior que
<	menor que
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
=	igual a
~	aproximadamente
±	mais ou menos
%	percentual
mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
ms	metros por segundo
cm <sup>2</sup>	centímetro quadrado
m <sup>2</sup>	metro quadrado
min	minuto
x	versus

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS E TABELAS</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</b> .....	<b>12</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
1.1 Implante por cateter de prótese aórtica (TAVI).....	16
1.2 Prognóstico após o TAVI.....	18
1.3 História natural da EAo – acometimento cardíaco estrutural e funcional e sua relação com o prognóstico.....	20
1.4 Insuficiência tricúspide no contexto de EAo e TAVI.....	23
1.5 Revisões sistemáticas e metanálises .....	24
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
<b>3 MÉTODOS</b> .....	<b>25</b>
3.1 Estratégia de busca .....	25
3.2 Identificação e seleção dos estudos .....	26
3.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	26
3.4 Extração de dados gerais.....	27
3.5 Risco de viés.....	28
3.6 Síntese dos dados – metanálises .....	29
3.7 Análise adicional: evolução da gravidade da IT após o TAVI.....	30
3.8 Análise estatística.....	31
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>32</b>
4.1 Identificação e seleção dos estudos .....	32
4.2 Características gerais dos estudos incluídos.....	34

4.3	Estimativas de risco e análise de qualidade.....	40
4.4	Metanálises .....	42
4.5	Outros desfechos.....	45
4.7	Análise de sensibilidade e risco de viés de publicação .....	47
<b>5</b>	<b>RESULTADOS DA ANÁLISE ADICIONAL: EVOLUÇÃO DA GRAVIDADE DA IT APÓS O TAVI .....</b>	<b>48</b>
5.1	Características gerais dos estudos incluídos.....	48
5.2	Metanálises .....	49
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>56</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>57</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>64</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>78</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A estenose aórtica (EAo) é a doença valvar primária que mais leva a intervenções cirúrgicas ou percutâneas na Europa e nos Estados Unidos, com prevalência crescente da etiologia calcífica devido ao envelhecimento populacional (1). A EAo está presente em 2-5% dos adultos acima de 65 anos (2) e em 4,5% da população acima de 75 anos (3). No Brasil, projeta-se para o ano de 2060 que um quarto da população tenha mais de 65 anos, correspondente a aproximadamente 57 milhões de pessoas e, portanto, uma estimativa de mais de 2 milhões de pacientes com EAo (4). Assim, é provável que, em futuro não tão distante, esta condição venha a ser considerada um grave problema de saúde pública, tanto pelo aumento de sua prevalência, quanto pelo seu prognóstico ominoso.

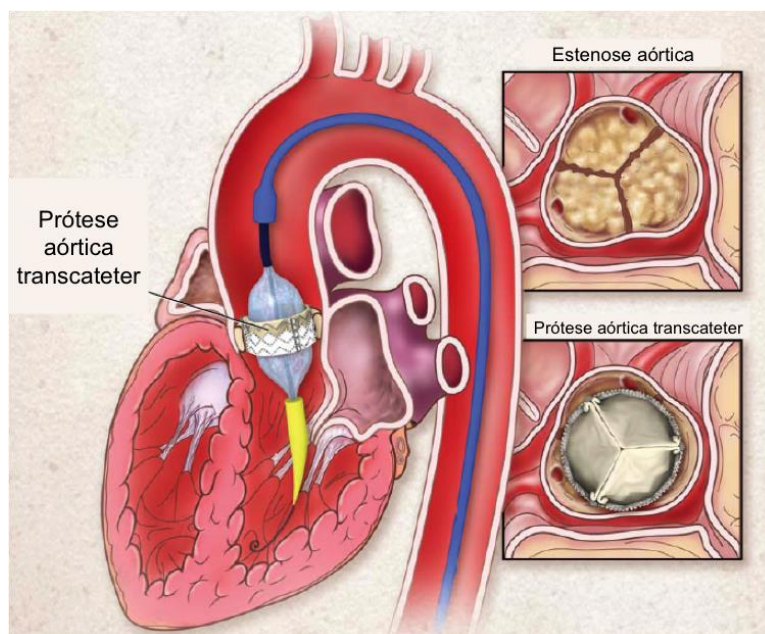
Estima-se que, em estágio mais avançado da doença - definido pela presença de EAo grave e sintomática -, a sobrevida em 5 anos seja em torno de 20% naqueles pacientes mantidos em tratamento clínico (5). A cirurgia de troca valvar aórtica (cTVAo) prevalece como o tratamento-padrão para a maioria dos pacientes com EAo, todavia, mesmo quando o risco cirúrgico não é proibitivo, muitos pacientes sintomáticos não são submetidos à cTVAo (6, 7). Pacientes com EAo muitas vezes são idosos, com comorbidades associadas, cuja estimativa de risco cirúrgico aumenta progressivamente (6); sabe-se que um terço dos pacientes octagenários com EAo sintomática são recusados para cTVAo (7). Assim, o surgimento do implante por cateter de prótese aórtica (TAVI) representa grande avanço na abordagem terapêutica da EAo, como uma alternativa menos invasiva para o tratamento desses pacientes (8).

### 1.1 Implante por cateter de prótese aórtica (TAVI)

O TAVI (do inglês *transcatheter aortic valve implantation*) consiste no implante de uma bioprótese ajustada na extremidade distal de um cateter, por sobre os folhetos aórticos nativos e calcificados, mediante técnica minimamente invasiva, usualmente por via percutânea através de punção de artéria femoral (Figura 1) (9).



Figura 1 - Desenho esquemático representando o implante de prótese aórtica balão-expansível por cateter (TAVI)



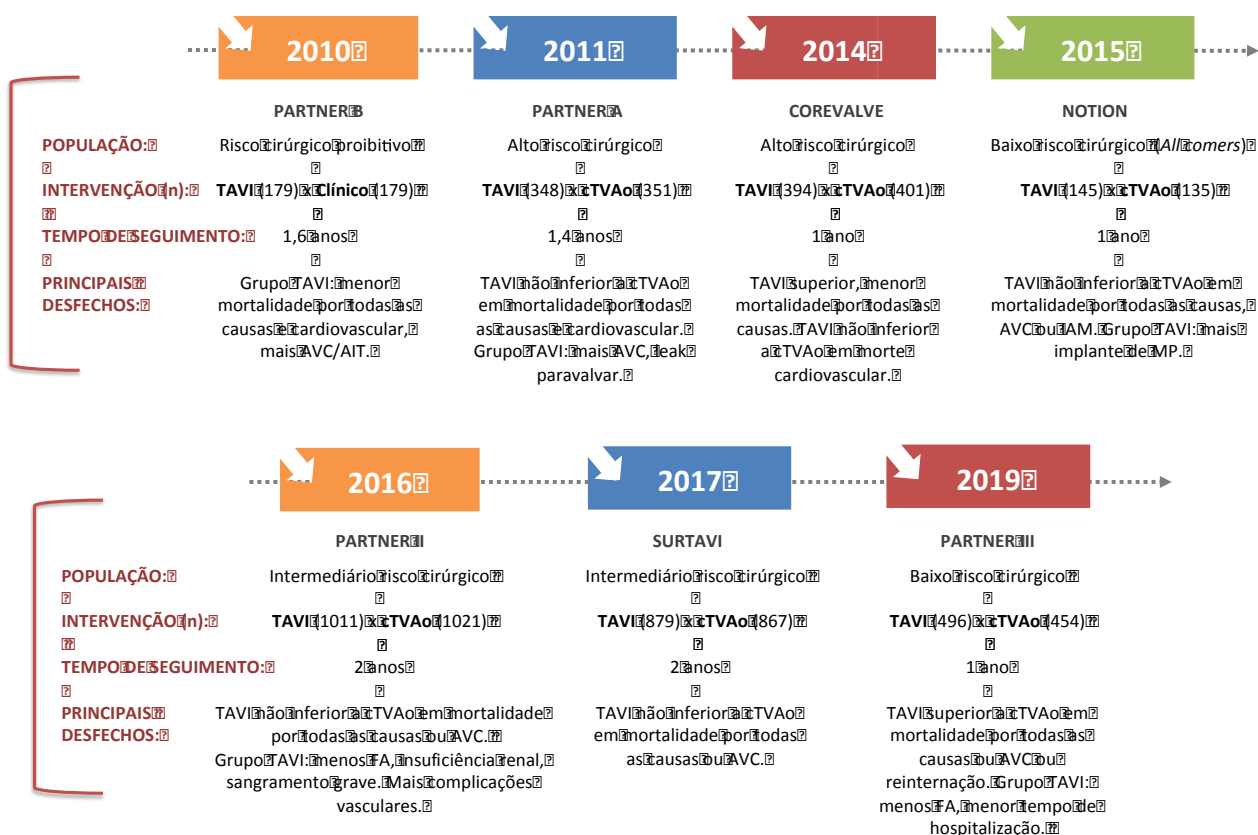
Fonte: Adaptado de Smith CR et al. (2011) (9)

O primeiro TAVI ocorreu em 2002, na França, realizado pelo idealizador da técnica, o cardiologista intervencionista Alain Cribier (10). Ao longo destes 18 anos de experiência, houve grande aprimoramento das técnicas de implante, bem como das próteses utilizadas. Estima-se que, em todo o mundo, mais de 600 mil pacientes já tenham sido tratados com TAVI (11).

Baseadas em estudos clínicos randomizados robustos (Figura 2), as principais Diretrizes de Valvopatias (1, 12, 13) ratificaram as indicações do TAVI não somente para pacientes com alto risco para cTVAo, mas também naqueles com risco intermediário, por apresentar menores taxas de sangramento grave, injúria renal aguda e fibrilação atrial (FA) no pós-operatório (14, 15). Recentemente, dois estudos comprovaram a não-inferioridade do TAVI em relação à cTVAo também em pacientes de baixo risco cirúrgico (16, 17). Assim, a atualização da Diretriz Brasileira de Valvopatias incorporou a indicação do TAVI como primeira linha de tratamento da EAo grave também para pacientes de baixo risco cirúrgico e idade acima de 70 anos (18). Nota-se portanto uma tendência de que este procedimento seja cada vez mais indicado em diversos cenários, independente do risco cirúrgico de cada paciente. Isso pode se traduzir em aumento expressivo da indicação do TAVI pelo mundo todo

(19) e, por conta disso, há necessidade de maior atenção à evolução tardia destes pacientes.

Figura 2 - Linha do tempo: estudos clínicos randomizados definidores para indicação da TAVI como tratamento de EAO



Fonte: a autora. Abreviações: AVC = acidente vascular encefálico, AIT = acidente isquêmico transitório, cTVAo = cirurgia de troca valvar aórtica, FA = fibrilação atrial, IAM = infarto agudo do miocárdio, MP = marca-passo, TAVI = implante por cateter de prótese aórtica. (9, 15, 20-24)

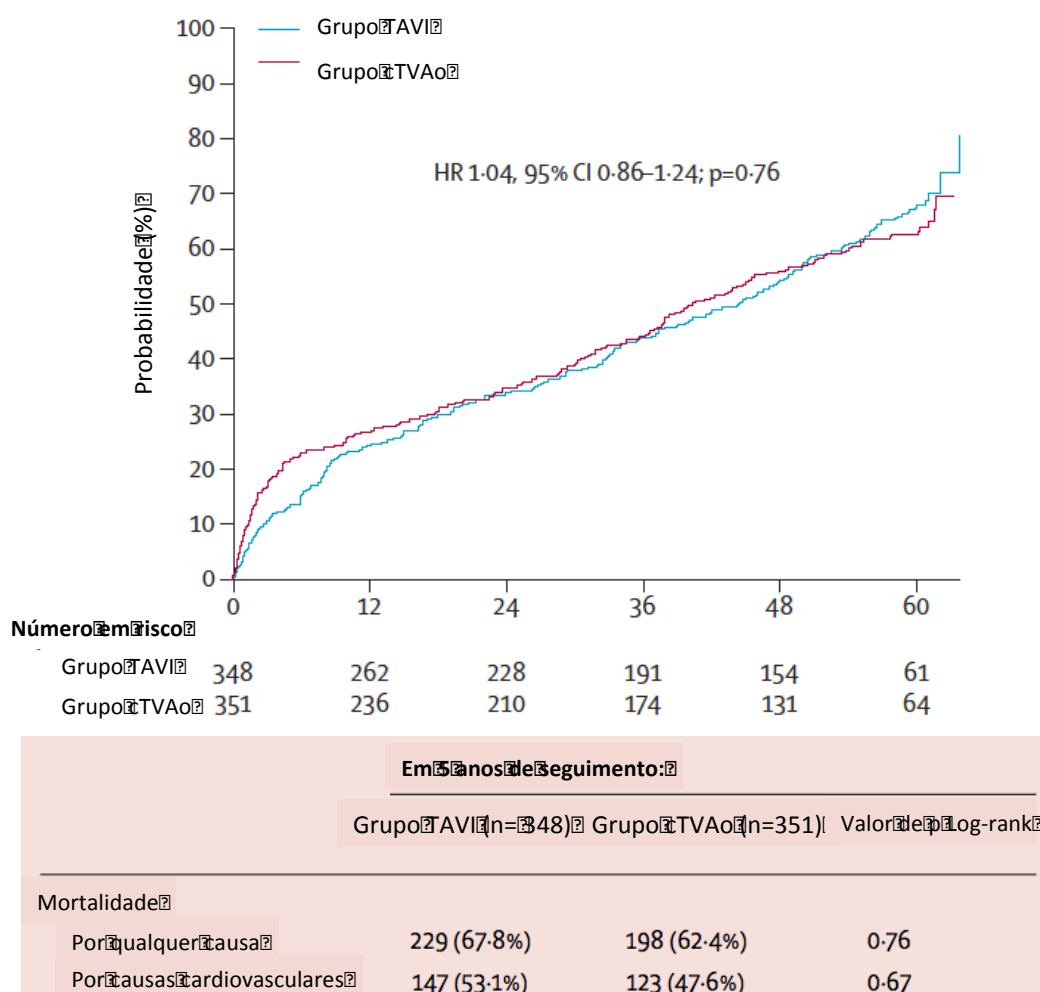
## 1.2 Prognóstico após o TAVI

Ao longo dos 18 anos de experiência na realização do TAVI, taxas progressivamente menores de mortalidade vêm sendo observadas no mundo todo (25). A mortalidade em 30 dias após o TAVI reduziu da média de 10,48% em 2007 para 2,27% em 2016. Em seguimento de um ano após o procedimento, houve redução relativa de 63% de mortalidade ao longo de 8 anos, com mortalidade média em 2007 estimada em 30,24% e reduzida para 11,35% em 2014 (26).

Em seguimento de mais longo prazo do estudo randomizado PARTNER I, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa em comparação à

cTAVo, a estimativa de sobrevida em 5 anos para TAVI é em torno de 35% (Figura 3) (27). Neste estudo, foram analisados pacientes com alto risco cirúrgico, provavelmente com comorbidades associadas que contribuem para uma pior evolução. Entretanto, observa-se que aproximadamente 50% das causas de mortalidade são de origem cardiovascular, o que nos leva ao questionamento: quais seriam as disfunções cardiovasculares que, mesmo após a correção da EAo, tornam - em alguns pacientes - o prognóstico adverso? Para isso, é imperativo o conhecimento fisiopatológico da historia natural da EAo.

Figura 3 – Prognóstico após 5 anos de troca valvar aórtica (cTVAo e TAVI) e causas de mortalidade



Fonte: Adaptado de Mack MJ et. al. (2015) (27). Abreviações: cTVAo = cirurgia de troca valvar aórtica, HR = *hazard ratio*, TAVI = implante por cateter de prótese aórtica.

### **1.3 História natural da EAo – acometimento cardíaco estrutural e funcional e sua relação com o prognóstico**

Para entender o prognóstico dos pacientes submetidos ao TAVI, é fundamental conhecer de que forma a EAo gera consequências deletérias estruturais e funcionais ao coração. A fisiopatologia da EAo inicia-se com o espessamento irregular dos folhetos valvares, denominado esclerose aórtica (presente em 25% da população (2)), que por si só aumenta o risco de morte cardiovascular (28). Por conta de alterações proliferativas, inflamatórias e estresse oxidativo, há progressiva calcificação dos folhetos, com redução do orifício de abertura valvar, caracterizando-se como EAo (2). A obstrução do fluxo sanguíneo gerada pela EAo provoca aumento de pressões intracavitárias e alterações hemodinâmicas, que modificam a arquitetura cardíaca.

A hipertrofia ventricular esquerda (geralmente de padrão concêntrico em fases iniciais) desenvolve-se como um mecanismo compensatório à EAo grave, com o objetivo de manter o débito cardíaco e reduzir o estresse de parede causado pela excessiva pós carga (29). Essa alteração leva à redução do relaxamento ativo e da complacência do ventrículo esquerdo (VE), traduzindo-se em aumento das pressões de enchimento e disfunção diastólica (30). A desproporcional vascularização em relação à aumentada massa do VE induz isquemia e apoptose de miócitos, com consequente fibrose ventricular, detectável inclusive por ressonância magnética, e potencial substrato para arritmias graves (31). Ao longo do tempo, a pós-carga aumentada e as áreas de fibrose resultam em disfunção sistólica do VE (32).

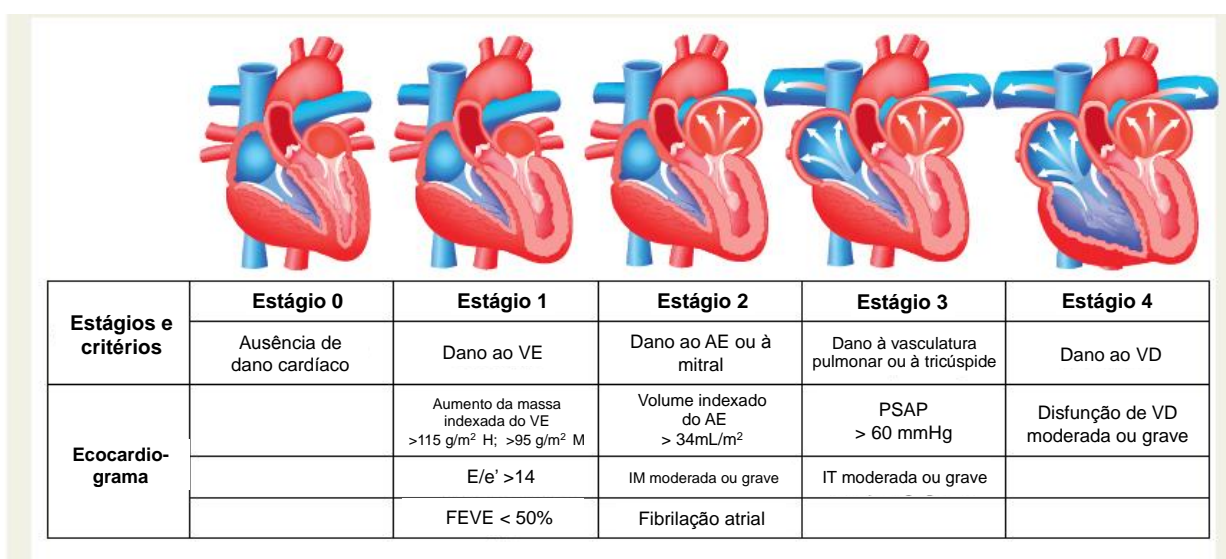
O aumento das pressões de enchimento do VE transmite-se retrogradamente ao átrio esquerdo, o que provoca dilatação desta câmara e facilita o desenvolvimento de FA. Além disso, pode ocorrer insuficiência mitral (IM) por vários mecanismos: dilatação do anel mitral, tracionamento de suas cúspides em direção apical (em casos de dilatação do VE) e isquemia de músculos papilares (quando doença coronariana associada à EAo, incidente em até 50% dos pacientes (28)) (32).

Em um estágio mais avançado da EAo, há transmissão das pressões elevadas das câmaras cardíacas ao lado direito do coração. Assim, é comum encontrar hipertensão pulmonar (HP) em pacientes com EAo grave (33). Tanto a HP quanto a dilatação do anel valvar, por adaptação do ventrículo direito à pós-carga

elevada, podem levar à insuficiência tricúspide (IT). Finalmente, a disfunção do ventrículo direito (VD) é detectada mais tardiamente na história natural da EAO (34).

Seguindo esta sequência fisiopatológica, Génèreux et. al. (35) propuseram uma nova classificação para EAO em 5 estágios, baseada no grau de repercussão cardíaca estrutural e funcional secundária à valvopatia aórtica (Figura 4).

Figura 4 – Nova classificação da EAO baseada na extensão do acometimento cardíaco



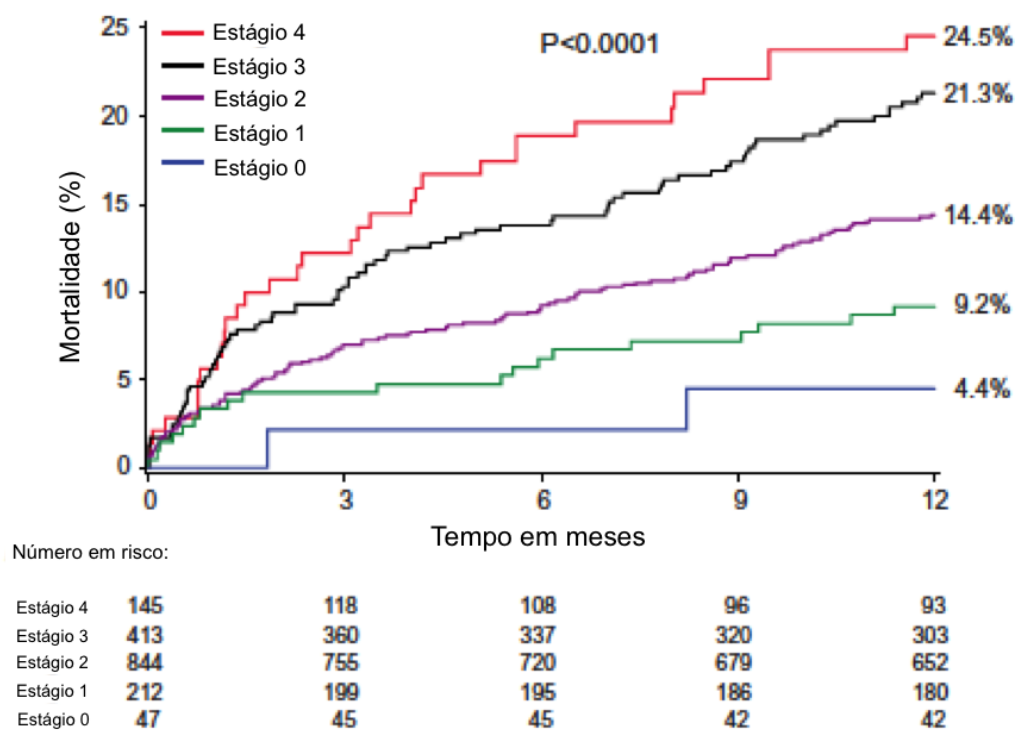
Fonte: Adaptado de Génèreux P et. al. (2017) (35).

Legenda: Os pacientes foram classificados em determinado estágio sempre que pelo menos 1 parâmetro ecocardiográfico estava presente, prevalecendo sempre a classificação mais grave quando houvesse mais de 1 parâmetro.

Abreviações: AE = átrio esquerdo, FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo, IM = insuficiência mitral, PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar, VD = ventrículo direito, VE = ventrículo esquerdo

Esta classificação esteve fortemente relacionada ao prognóstico dos pacientes com EAO grave. Fossem estes submetidos à cTVAo ou TAVI, a cada progressão de estágio de comprometimento cardíaco pela EAO, a mortalidade em 1 ano aumentou aproximadamente 45% (35) (Figura 5). Posteriormente, Fukui et. al. confirmaram tais achados em pacientes submetidos exclusivamente ao TAVI. Estágios mais avançados foram independentemente associados à maior mortalidade e mais readmissões hospitalares por insuficiência cardíaca em um período de 2 anos, mesmo após ajuste de outras variáveis como fragilidade e escore de risco cirúrgico criado pela *Society of Thoracic Surgeons* (STS) (36).

Figura 5 - Mortalidade em 1 ano após troca valvar (cTVAo ou TAVI) de acordo com cada estágio de acometimento cardíaco pela EAo



Fonte: Adaptado de Génereux P, et. al. (2017) (35)

A comprovação de que os progressivos danos cardíacos consequentes à EAo grave conferem pior prognóstico poderia explicar a elevada mortalidade cardiovascular mesmo após a correção da EAo. Em um cenário de crescente indicação do TAVI, é fundamental reconhecer cada alteração cardiovascular estrutural e/ou funcional decorrente da EAo e estabelecer de que forma esta influenciaria na evolução do paciente.

Nesse sentido, especula-se muito sobre o impacto da IM no prognóstico de pacientes submetidos ao TAVI, com três metanálises (37-39) corroborando a relação entre maiores graus de IM e maior mortalidade por qualquer causa. Por outro lado, Amat-Santos et. al. avaliaram pacientes com IM leve a moderada e concluíram que, neste subgrupo, o fator preponderante para explicar a pior sobrevida foi a presença de IT moderada ou grave (40). De fato, a presença de IT - segundo a nova classificação proposta por Génereux et. al. - classifica o paciente com EAo grave no terceiro estágio de acometimento cardíaco, com mortalidade estimada em 21,3% em um ano (35), independente do tipo de tratamento.

#### 1.4 Insuficiência tricúspide no contexto de EAo e TAVI

A etiologia mais comum da IT é a funcional, ocorrendo por dilatação do VD e do anel tricuspídeo (8, 34) na presença de folhetos valvares normais (41) – comumente decorrentes do aumento das pressões no coração esquerdo, como acontece em pacientes com IM e EAo (32).

Conforme estabelecido em diretrizes nacional e internacionais de tratamento das valvopatias, em pacientes que submeter-se-ão à cirurgia de troca valvar mitral, a gravidade da IT deve ser bem avaliada, com indicação de correção simultânea caso a IT seja significativa (isto é, de grau moderado ou grave). Nestes casos, o reparo do anel tricuspídeo quando dilatado não aumenta o risco cirúrgico e promove remodelamento reverso do VD (42, 43).

Entretanto, na indicação de troca valvar aórtica, há menos evidências sobre a necessidade de abordagem da IT (44) e sabe-se que a correção cirúrgica simultânea pode resultar em mortalidade perioperatória pelo menos duas vezes maior (45). Assim, especialmente em pacientes de alto risco cirúrgico, o TAVI tem sido cada vez mais utilizado, embora a evolução dos pacientes com IT significativa concomitante não esteja clara (46-50).

Alguns estudos propuseram-se a avaliar especificamente a interação entre essas duas valvopatias no cenário do TAVI. Lindman et. al. (48) evidenciaram que graus moderados ou graves de IT pré-TAVI conferem pior prognóstico, enquanto Barbanti et. al. (51) indicaram que este não é um fator de risco independente para mortalidade desses pacientes. Em uma metanálise de nove estudos com 6466 participantes, a presença de IT pré-TAVI resultou em mortalidade significativamente maior (*hazard ratio* (HR) = 1.79, intervalo de confiança (IC) 95% 1.52-2.11,  $p < 0.001$ ) (46). Porém, recentemente, um grande registro americano, com mais de 25.000 participantes (52), indicou que a menor sobrevida depende diretamente da fração de ejeção do VE (FEVE), permanecendo incerto o impacto real da IT no prognóstico destes pacientes.

Ainda, pouco se conhece o comportamento da IT após o tratamento da EAo por TAVI. Com a redução da pós-carga do VE, a IT – por ter etiologia funcional em sua maioria – poderia também experimentar redução? Caso a IT permanecesse significativa, teria um papel hemodinâmico deletério sobre a fisiologia cardíaca a ponto de conferir, por si só, maior mortalidade cardiovascular? Nestes casos, em

que houvesse previsibilidade de irreversão do grau da IT, seria prudente considerar preferencialmente o paciente para cTVAo combinada à anuloplastia tricúspide, em detrimento do TAVI? Ou, em futuro próximo, com o desenvolvimento crescente de técnicas percutâneas para o tratamento da IT, deveríamos priorizar o TAVI, aguardar a evolução e, se necessário, posteriormente propor a correção por cateter da IT?

### **1.5 Revisões sistemáticas e metanálises**

Revisões sistemáticas visam coletar todas as evidências disponíveis sobre determinada questão, de maneira sistemática, minimizando vieses, a fim de fornecer dados confiáveis a partir dos quais conclusões possam ser tiradas e decisões tomadas (53, 54). Os artigos identificados pela revisão sistemática podem, aplicando critérios de inclusão e exclusão, fazer parte de uma metanálise. Metanálise é a análise estatística quantitativa usada para sumarizar dados de estudos independentes em uma medida única de associação, para embasar conclusões sobre determinada questão de interesse (55). Tendo em vista a enorme quantidade de estudos publicados diariamente e o advento da medicina baseada em evidências, estudos com essas metodologias têm sido utilizados para identificar, avaliar e sintetizar os resultados pertinentes.

Instituições como a Cochrane estabelecem orientações metodológicas para minimizar vieses durante a realização de revisões sistemáticas e metanálises, disponibilizando guias para que pesquisadores sigam critérios semelhantes na condução desses estudos (54). Ainda, para garantir qualidade e rigor metodológico, é fundamental a utilização de protocolos, como Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (56) e Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) (57), que são checklists contendo especificações sobre cada seção do artigo (fundamento, estratégia de busca, métodos, resultados, discussão e conclusão) e são altamente recomendados como guias no relato de revisões sistemáticas e metanálises.

Estudos desta natureza são especialmente úteis quando há divergência entre resultados de trabalhos que buscaram responder a uma mesma pergunta, como aqueles que avaliaram o prognóstico de pacientes com IT que realizaram TAVI ou que analisaram a evolução da IT após o procedimento. Assim, antes de expandir a



indicação de TAVI para correção de EAo em pacientes com IT significativa, a relação entre estas valvopatias deve ser avaliada sistematicamente.

## 2 OBJETIVOS

O objetivo principal desta revisão sistemática e metanálise é reunir a evidência científica atualmente disponível sobre o impacto da IT pré-procedimento no prognóstico de pacientes submetidos ao TAVI. Secundariamente, tem-se por objetivo também analisar a evolução da gravidade da IT após a correção da EAo por TAVI, a curto e longo-prazo.

## 3 MÉTODOS

Este estudo foi realizado de acordo com as recomendações do PRISMA (56) (ANEXO A) e MOOSE (57) (ANEXO B). Também foram seguidas as recomendações do Manual da Cochrane sobre Revisões Sistemáticas e Metanálises (54).

A busca dos estudos foi feita em cinco plataformas: MEDLINE/PubMed, SCOPUS, EMBASE, Web of Science e LILACS. Foram incluídos artigos originais, publicados até agosto de 2020, sem restrição de idioma. Também foram procurados estudos em listas de referências de artigos de revisão, diretrizes, estudos originais relevantes e feito contato com autores para acessar os artigos na íntegra.

### 3.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi desenhada a partir dos principais termos indexados referentes à população em estudo (P), à exposição dos pacientes – neste caso, IT (E) e aos desfechos de interesse (O), conforme abaixo:

- **P** = TAVI, TAVR, transcatheter aortic valve implantation, transcatheter aortic valve replacement
- **E** = tricuspid regurgitation, tricuspid valve insufficiency, tricuspid incompetence
- **C** = ---- (estudos observacionais)
- **O** = death, prognosis, mortality, cardiac death, hospitalization, heart failure

Combinações de tais termos a partir de operadores booleanos (AND, OR, NOT) foram realizadas em cada base de dados, a fim de identificar o maior número de estudos existentes sobre o impacto da IT no prognóstico e sua evolução após a realização de TAVI, conforme estratégias de busca detalhadas no APÊNDICE 1.

### **3.2 Identificação e seleção dos estudos**

Dois autores, independentes, realizaram a triagem dos artigos de interesse por meio dos títulos e resumos, de acordo com os critérios de seleção que seguem abaixo. Em seguida, os textos foram lidos integralmente e um formulário (APÊNDICE 2) foi preenchido para cada estudo, separadamente, por dois autores, a fim de assegurar tais critérios de inclusão e exclusão. As divergências entre os autores foram resolvidas pelo diálogo, na presença de um terceiro autor. Por fim, foram selecionados os artigos que preencheram adequadamente os critérios para as metanálises.

### **3.3 Critérios de inclusão e exclusão**

#### *Critérios de inclusão da revisão sistemática*

1. Estudos que avaliaram pacientes submetidos ao TAVI em valva aórtica trivalvular, independente da técnica utilizada no procedimento;
2. Estudos que tenham avaliado o grau de IT pré e/ou pós TAVI, por meio da ecocardiografia.
3. Estudos que tenham reportado o desfecho destes pacientes (obrigatoriamente: mortalidade por qualquer causa; adicionalmente: mortalidade cardiovascular, rehospitalizações, insuficiência cardíaca) e associado o desfecho ao grau de IT.

#### *Critérios de exclusão da revisão sistemática*

1. Resumos, revisões, relatos de caso, apresentações em conferências ou editoriais;

2. Estudos de pacientes com valva aórtica bivalvular ou exclusivamente de pacientes submetidos à *valve-in-valve* (TAVI na disfunção de bioprótese aórtica);
3. Estudos que não classificaram o grau de IT de acordo com a recomendação de diretrizes (58-60);
4. Estudos que não reportaram mortalidade por qualquer causa ou apenas desfechos combinados;
5. Publicações duplicadas com dados de grupos ou pacientes já relatados em outro estudo maior;
6. Estudos cujas variáveis de interesse não foram relatadas, tornando impossível a extração dos dados para revisão sistemática.

#### *Critérios de exclusão da metanálise*

1. Estudos cuja seleção de pacientes submetidos ao TAVI tenha sido restrita a subgrupos específicos, de forma que a população alvo difere expressivamente daquela apresentada nos demais estudos;
2. Estudos cujas variáveis de interesse não foram relatadas, tornando impossível a extração dos dados para os cálculos da metanálise.

### **3.4 Extração de dados gerais**

Para cada estudo incluído na revisão sistemática foi realizado o preenchimento dos dados demográficos, clínicos, ecocardiográficos e desfechos. Dois autores coletaram os dados, por meio de um formulário de coleta de dados pré-definido (APÊNDICE 3). Um terceiro autor, independente, revisou os dados extraídos.

Foram registrados dados sobre o estudo (ano, região em que foi realizado, número de centros de saúde que participaram, desenho do estudo, período de recrutamento, amostra total, classificação da amostra de acordo com graus de IT pelo ecocardiograma, follow-up descritos, mortalidade total ao longo do estudo), dados do procedimento (tipo de prótese aórtica implantada, acesso utilizado), dados clínicos sobre os participantes (idade, sexo, escore de risco, comorbidades, classe funcional), ecocardiográficos (FEVE, IM, gradiente médio aórtico, área valvar aórtica, disfunção de VD e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)) e também sobre os

desfechos de interesse (mortalidade por qualquer causa, mortalidade cardiovascular, rehospitalizações, insuficiência cardíaca).

Alguns estudos reportaram variáveis clínicas separadamente de acordo com cada grupo definido pelo grau de IT. Nestes casos, sempre que possível, foi realizado o cálculo para a amostra total utilizando-se as médias e desvios-padrões de cada subgrupo (53). Os escores STS e o Sistema Europeu de Avaliação de Risco Cardíaco Operacional (EuroSCORE) medem o risco do paciente no momento da cirurgia cardiovascular em uma escala de 0% a 100%, com números mais altos indicando maior risco. Para os estudos que não relataram o escore de risco STS, foi relatado o EuroSCORE (logístico ou original). Foi considerado também como doença arterial coronariana, se indisponível tal dado, a presença de infarto agudo do miocárdio previamente. Para classe funcional foi utilizado o critério da *New York Heart Association* (NYHA).

### **3.5 Risco de viés**

A qualidade de cada estudo foi avaliada pela escala de Newcastle-Ottawa (61) (ANEXO 3), que utiliza um sistema de pontuação com estrelas (máximo de nove), em que cada estudo é julgado de acordo com oito itens, separados em três categorias: seleção dos grupos do estudo, comparabilidade entre os grupos e avaliação do desfecho de interesse. Estudos que receberam uma pontuação de nove estrelas foram considerados de baixo risco de viés, aqueles que pontuaram sete ou oito estrelas como de risco médio e aqueles que pontuaram seis ou menos como de alto risco de viés. Dois autores independentes avaliaram o risco de viés para cada estudo.

Para o item de comparabilidade, foi definido que pontuariam no primeiro subitem com uma estrela aqueles estudos que relataram ajuste de modelos multivariados que incluíram STS ou EuroSCORE (logístico ou original). No segundo subitem, pontuaram aqueles que ajustaram os modelos para pelo menos 2 variáveis clínicas (dentre: idade, sexo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), doença arterial coronariana (DAC), AIT/AVC, FA, MP, NYHA) e 2 variáveis ecocardiográficas (dentre: FEVE, gradiente médio aórtico, área valvar aórtica, PSAP, IM, disfunção de VD). Para o item de desfecho, foi definido como adequado um follow-up de 30 dias (para os estudos cujo objetivo era seguimento curto) e pelo

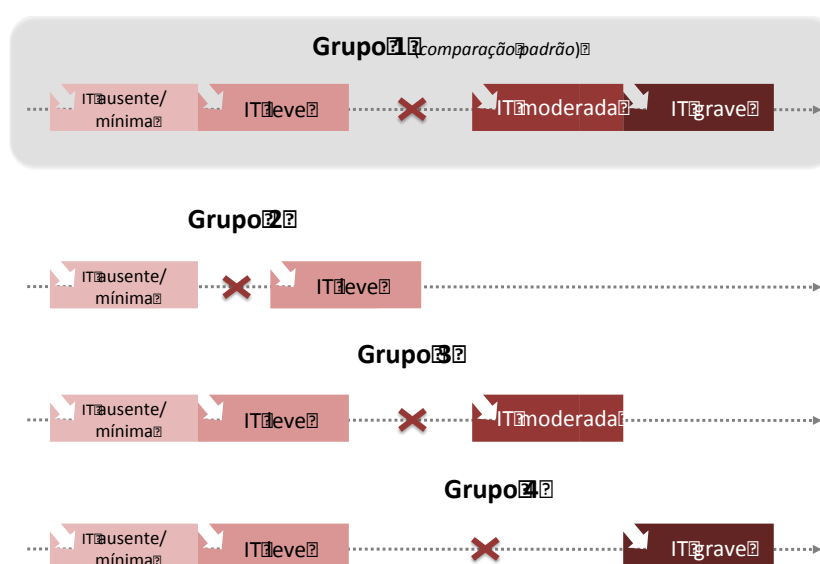
menos um ano (para aqueles cujo objetivo era seguimento longo). Além disso, considerou-se perda de seguimento de até 25% da amostra como aceitável.

### 3.6 Síntese dos dados – metanálises

O desfecho principal analisado foi mortalidade por qualquer causa. Assim, para a estimativa de risco relativo, foi extraído preferencialmente a HR ou Odds Ratio (OR) da análise multivariada que abrangia o maior número de variáveis (clínicas e ecocardiográficas) de cada estudo. Caso indisponível, foi adotada a HR ou OR da análise univariada fornecida pelo autor. Senão, a OR foi calculada a partir das frequências fornecidas pelas tabelas do artigo (53). Em um estudo (62) a HR foi calculada a partir da curva de sobrevivência (63). Outro estudo (52) dividiu a amostra total e realizou as análises de mortalidade para dois grupos independentes (de acordo com a FEVE), portanto foram considerados como dois estudos separadamente.

As metanálises de desfecho de mortalidade por qualquer causa foram realizadas por grupos, de acordo com a comparação entre graus de IT relatados por cada estudo (Figura 6):

Figura 6 - Grupos de comparação de acordo com o grau de IT considerados para análise do desfecho de mortalidade por qualquer causa



Fonte: a autora. Abreviações: IT = insuficiência tricúspide

Um estudo (64) relatou a comparação de IT grave *versus* não grave, que foi considerado parte do grupo 1 (padrão). Para outro estudo (52), por não relatar diretamente a comparação padrão, foi realizado cálculo da HR correspondente à comparação do grupo ausente/leve *versus* moderado/grave a partir das HR fornecidas das outras comparações (grupos 2, 3 e 4) (65).

Ainda, as metanálises foram separadas de acordo com o tempo de seguimento de cada artigo, considerados como follow-up curto aqueles cujo desfecho de mortalidade geral foi analisado em até 30 dias da realização do TAVI ou até a alta hospitalar, enquanto considerados de follow-up longo aqueles estudos cujo desfecho foi estudado após 30 dias do procedimento.

Para os estudos que reportaram, além de mortalidade por qualquer causa, desfechos adicionais (mortalidade cardiovascular, rehospitalizações e insuficiência cardíaca) foi realizada análise descritiva, pois havia menos de três estudos, com follow-up semelhante, com análise de cada desfecho separadamente.

### **3.7 Análise adicional: evolução da gravidade da IT após o TAVI**

A partir dos artigos selecionados para a leitura integral pela estratégia de busca inicial, foram separados aqueles que versavam sobre a evolução do grau da IT após a realização do TAVI. Foram coletados os seguintes dados destes estudos: ano de realização, amostra, classificação da amostra de acordo com graus de IT pré-TAVI pelo ecocardiograma, tempo de follow-up e evolução do grau da IT pós-TAVI. Analisou-se a proporção de casos que apresentam melhora da IT pós TAVI, considerando como critério de melhora quando a IT foi reclassificada a pelo menos um grau menor em comparação ao que apresentava no pré procedimento. Igualmente, foram realizadas metanálises separadas pelo tempo de follow-up: curto (até 30 dias) ou longo (mais de 30 dias).

Por fim, comparou-se a mortalidade por qualquer causa de acordo com a evolução da IT entre dois grupos de pacientes: aqueles cuja gravidade da IT melhorou após o TAVI *versus* aqueles em que a IT piorou ou manteve-se inalterada. À semelhança da metanálise principal, para a estimativa de risco relativo, adotou-se preferencialmente a HR ou OR fornecida pelo autor, senão, a OR foi calculada a

partir das frequências fornecidas pelas tabelas do artigo (53). Em três estudos (44, 66, 67) a HR foi calculada a partir da curva de sobrevida (63).

### 3.8 Análise estatística

Os dados das populações no início do estudo foram analisados como média ponderada e desvio padrão, mediana e valor mínimo/máximo ou intervalo interquartil para variáveis contínuas e frequências para variáveis categóricas.

Para metanálise dos resultados foi utilizado o efeito aleatório, com intervalo de confiança de 95%, por ser mais adequado à combinação de estudos observacionais (54, 68). As estimativas por OR e HR foram consideradas medidas análogas em termos de risco da mortalidade, pois apresentam consistência semelhante em termos de avaliação de desfechos dicotômicos (54, 69). Para análise da evolução da IT foi realizada metanálise de proporção percentual de melhora da gravidade de IT pós TAVI. Para análise da heterogeneidade entre os artigos foi empregado o *I-squared* ( $I^2$ ) e foi definida como baixa ( $I^2 \leq 25\%$ ), moderada ( $I^2 > 25\%$  e  $< 75\%$ ) ou alta ( $I^2 \geq 75\%$ ).

Análises de sensibilidade foram realizadas com enfoque na comparação padrão (grupo 1) e na análise da evolução da IT pós-TAVI, retirando-se um estudo por vez com o objetivo de avaliar o efeito de cada um na estimativa de risco global. Também foram realizadas análises de subgrupos definidos de acordo com a estimativa de risco descrita (análise univariada *versus* multivariada). Ainda, metarregressões foram feitas para variáveis que poderiam explicar a heterogeneidade entre os estudos.

O viés de publicação foi avaliado utilizando o *funnel plot* e o efeito de pequenos estudos foi analisado pelo teste de Egger (70), para metanálises com pelo menos 5 estudos. O nível de 5% denotou significância estatística. Todas as análises foram feitas com o Stata versão 14.1 (Stata Corp LP, College Station, Tex).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Identificação e seleção dos estudos

Após a busca inicial nas cinco plataformas (PubMed, SCOPUS, LILACS, Web of Science e EMBASE) de acordo com as estratégias de busca descritas, foram identificadas 692 referências. Dentre estas, 278 estavam duplicadas, restando ao final da busca 414 referências (Tabela 1).

Tabela 1 – Número de estudos identificados em cada plataforma a partir das estratégias de busca descritas

Plataforma	Data da busca	Número de estudos identificados
PubMed	23/08/2020	148
SCOPUS	23/08/2020	238
LILACS	23/08/2020	0
Web of Science	23/08/2020	116
EMBASE	23/08/2020	190
Subtotal		<b>692</b>
Duplicados		<b>278</b>
Total seleção inicial		<b>414</b>

Após a triagem pelos títulos e resumos de cada artigo, 328 artigos foram excluídos pelas seguintes razões: pela população avaliada não ter sido de pacientes com estenose aórtica de valva trivalvular submetidos ao TAVI (146 artigos), pela exposição avaliada não ter sido o grau de IT por meio de ecocardiografia (16 artigos), por serem artigos de revisão (75 estudos) ou editoriais, relatos de caso ou resumos de congressos (91 estudos).

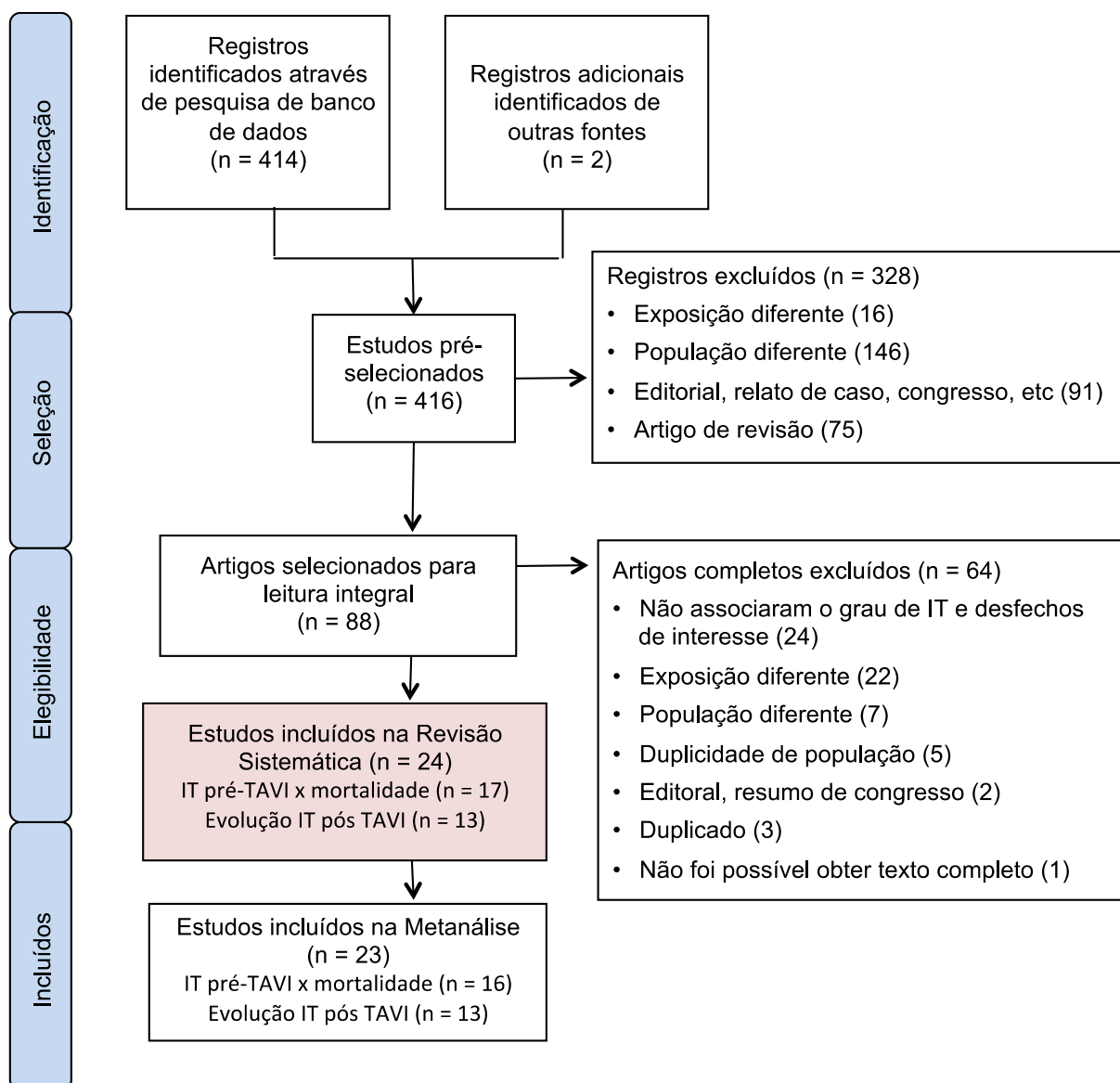


Assim, 86 artigos foram selecionados e lidos integralmente após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão da revisão sistemática (índice kappa de concordância entre os autores: 0,86 [IC 95% 0,79-0,92]), além de mais dois estudos selecionados por busca manual a partir de referências de outros estudos.

Em seguida, foram excluídos 64 artigos porque não avaliaram pacientes com EAo de valva trivalvular submetida ao TAVI (7 estudos), não avaliaram a IT por ecocardiografia em nenhum momento (22 estudos), não fizeram associação entre o grau de IT (conforme classificação recomendada pelas diretrizes (58-60)) e os desfechos de interesse (24 estudos). Havia três artigos duplicados, cinco estudos com duplicidade de população em relação a outro artigo e dois eram estudos do tipo editoriais ou resumos de congressos. Não foi possível obter o texto completo de um artigo, mesmo após tentativa de contato com os autores. Ao final, foram incluídos 24 artigos na revisão sistemática (Figura 7).

Para as análises quantitativas, optou-se por excluir um artigo (40) que avaliou um subgrupo de pacientes com IM ausente, leve ou moderada. Consideramos que esta população é muito divergente dos demais estudos incluídos, possivelmente com muitos pacientes portadores de IT de etiologia primária, diferente do que costuma-se encontrar, visto o acometimento progressivo do coração conforme destacado na evolução fisiopatológica da EAo. Assim, 23 artigos foram incluídos nas metanálises, sendo 16 artigos sobre o impacto do grau de IT pré-TAVI na mortalidade por todas as causas e 13 artigos sobre a evolução do grau de IT pós-TAVI.

Figura 7 – Fluxograma de seleção dos estudos



Abreviações: IT = insuficiência tricúspide, TAVI = implante por cateter de prótese aórtica.

## 4.2 Características gerais dos estudos incluídos

A Tabela 2 resume as principais características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática sobre o impacto da IT pré-TAVI na mortalidade por qualquer causa (40, 44, 48, 51, 52, 62, 64, 66, 71-79). Mais de 45.000 pacientes submetidos ao TAVI, em mais de 600 centros ao redor do mundo foram incluídos e grande parte dos participantes foi proveniente do registro da STS (52). A maioria dos estudos recrutou pacientes na Europa (7 estudos) e nos Estados Unidos (8 estudos) sendo 7 deles multicêntricos. Oito estudos reportaram follow-up até 30 dias, 14 estudos relataram follow-up acima de 30 dias (média de aproximadamente 1,2 anos). Em

torno de 22% dos pacientes apresentavam IT de grau moderado ou grave e 78% foram submetidos ao TAVI por acesso transfemoral, com próteses balão-expansíveis (BEV) ou auto-expansíveis (SEV).

Tabela 2 - Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática

Primeiro autor, ano (ref)	Região	Número de centros	Desenho do estudo	Período de recrutamento	n	Tipo de AVI n(%)	Acesso transfemoral n(%)	Graus de IT n(%)	Follow-up	Mortalidade* n(%)
Agasthi, 2020 (71)	EUA (Mayo Clinic Hospital)	3	Retrospectivo	Janeiro de 2012 a Junho de 2017	954	BEV 45 (78) SEV 20 (922)	726 (76)	IT 30 (31) IT 30 (31)	1 ano	135 (14)
Anat-santos, 2018 (40)	Espanha	6	Retrospectivo	Agosto de 2007 a Janeiro de 2015	813	BEV 19 (424) SEV 68 (76)	813 (100)	IT 1 (0) IT 2 (0)	6 meses	84 (10)
Barbanti, 2015 (51)	Canadá	1	Retrospectivo	Janeiro de 2007 a Agosto de 2012	518	BEV 83 (93) SEV 5 (7)	343 (66)	IT 39 (85) IT 7 (15)	30 dias 2 anos	118 (23)
Barvalia, 2017 (72)	EUA (New Jersey)	1	Retrospectivo	2012 a 2015	460	BEV 28 (61) SEV 18 (39)	330 (72)	IT 52 (76) IT 2 (2)	30 dias	25 (5)
Gotzmann, 2011 (73)	Alemanha (Bochum)	1	Prospectivo	Junho de 2008 a Setembro de 2010	145	SEV 45 (100)	140 (96)	IT 3 (3) IT 6 (32)	6 meses	23 (16)
Hutter, 2013 (62)	Alemanha (Munich)	1	Prospectivo	Junho de 2007 a Agosto de 2009	268	BEV 4 (28) SEV 94 (72)	194 (72)	IT 9 (78) IT 4 (21)	30 dias 2 anos	108 (40)
Kjones, 2019 (74)	Noruega	2	Prospectivo	Fevereiro de 2010 a Junho de 2013	218	BEV 70 (78) SEV 8 (22)	122 (56)	IT 68 (77) IT 5 (21)	30 dias	19 (9)
Lindman, 2015 (48)	EUA Canadá	57	Prospectivo	Dezembro de 2011 a Novembro de 2013	507	BEV 7 (100)	507 (100)	IT 72 (73) IT 17 (23)	1 ano	112 (22)
McCarthy, 2018 (52)	EUA (STS Registry)	365	Retrospectivo	Novembro de 2011 a Março de 2015	34576	nr	nr	IT 772 (19) IT 993 (56) IT 687 (19)	Intrahospitalar eletrônico	3993 (11)
Medvedofsky, 2020 (64)	EUA (Washington)	1	Retrospectivo	Maião de 2007 a Março de 2014	334	nr	nr	IT 29 (98) IT 2 (2)	1 ano	80 (24)
Omar, 2020 (75)	EUA (Florida)	1	Retrospectivo	Agosto de 2014 a Janeiro de 2017	174	BEV 6 (44) SEV 8 (56)	166 (95)	IT 24 (71) IT 4 (19)	Intrahospitalar	13 (7)
Schwartz, 2016 (44)	Israel	1	Retrospectivo	Março de 2009 a Junho de 2014	519	nr	nr	IT 6 (9) IT 60 (89) IT 4 (8)	30 dias 1.5 a 1.7 anos	108 (21)
Schymik, 2015 (76)	Multicêntrico (17 países)	99	Prospectivo	Julho de 2010 a Novembro de 2011	2688	BEV 688 (100)	1685 (62)	IT 89 (85) IT 43 (14)	1 ano	515 (19)
Sultan, 2018 (77)	EUA (Pittsburgh)	1	Retrospectivo	Julho de 2011 a Janeiro de 2016	457	BEV 6 (80) SEV 7 (20)	337 (74)	IT 8 (85) IT 7 (15)	23 dias 4 meses	103 (22)
Veulemans, 2019 (78)	Alemanha (Düsseldorf)	1	Retrospectivo	2009 a 2018	874	nr	737 (84)	IT 23 (83) IT 51 (17)	1 ano	100 (11)
Wendler, 2017 (79)	Europa	80	Prospectivo	Julho de 2014 a Outubro de 2015	1946	BEV 946 (100)	1694 (87)	IT 470 (89) IT 80 (11)	1 ano	245 (13)
Worku, 2018 (66)	EUA (New York)	1	Prospectivo	2009 a 2014	369	BEV 59 (97) SEV 0 (3)	230 (62)	IT 11 (84) IT 8 (8)	30 dias 610 dias (média)	74 (20)

Abreviações: BEV = prótese valvar não expansível; EUA = Estados Unidos da América; IT = insuficiência aórtica; nr = não reportou; SEV = prótese valvar não expansível auto-expansível.  
\* Refere-se ao número percentagem de desfechos de mortalidade de qualquer causa no maior período de follow-up descrito  
† Mortalidade de qualquer causa no menor período de seguimento

As características clínicas e ecocardiográficas dos pacientes podem ser vistas nas Tabelas 3 e 4, respectivamente. Aproximadamente, a média de idade dos pacientes foi de  $81,7 \pm 8,5$  anos, sendo 52% de mulheres, STS médio de  $8,2 \pm 6,0\%$ , a grande maioria (~80%) em classe funcional NYHA III ou IV. A maior parte (~86%) dos pacientes eram hipertensos, em torno de um terço eram diabéticos e ~47% possuíam DAC ou já haviam apresentado IAM. Onze estudos reportaram a frequência de pacientes com AIT ou AVC prévios, presente em torno de 15%. Cerca de um terço dos pacientes apresentavam FA e ~13% possuíam MP antes do implante do TAVI.

Na avaliação ecocardiográfica basal, os pacientes apresentavam (em média) FEVE acima de 50%, com gradientes sistólicos médios da valva aórtica acima de 40 mmHg e área valvar aórtica abaixo de  $1 \text{ cm}^2$ , denotando EAo grave de alto fluxo. Aproximadamente 23% apresentavam IM moderada ou grave concomitante. Observou-se que as médias dos valores de PSAP foram geralmente acima de 40 mmHg.

Tabela 3 - Características clínicas dos pacientes incluídos na revisão sistemática

Primeiro Autor, Ano Ref <sup>(1)</sup>	n	Idade (anos)	Mulheres (%)	Avaliação do risco		Parâmetros clínicos						
				STS <sup>†</sup>	STS <sup>†</sup>	HAS (%)	DM (%)	DAC (%)	AIT/AVC (%)	FA (%)	MP (%)	NYHA III/IV (%)
Agasthi, 2020 (71)	954	80.9 (8.7)	392 (41)	8.2 (8.2)	2	81.0 (8.5)	33.7 (3.5)	2.26 (2.7)†	91 (9)	41.0 (4.3)	14.9 (1.6)	72.0 (7.5)
Amat-santos, 2018 (40)	813	81 (8.7)	522 (64)	6.9 (6.1)	1	66.0 (8.2)	30.6 (3.8)	3.27 (4.1)†	nr	20.1 (2.7)	nr	43.1 (7.2)
Barbanti, 2015 (51)	518	81.5 (8.4)	233 (45)	8.3 (8.2)	2	40.2 (7.8)	15.6 (3.0)	1.73 (3.3)†	76 (15)	19.8 (3.8)	8.6 (1.7)	44.9 (8.7)
Barvalia, 2017 (72)	460	81.7 (8.8)	251 (55)	7.6 (8.8)	8	42.6 (9.7)	18.5 (4.0)	3.84 (8.4)	nr	nr	nr	nr
Gotzmann, 2011 (73)	145	79.1 (8.4)	nr	Logistic EuroSCORE <sup>†</sup> : 2.1 (6.2)	6	12.7 (8.8)	nr	nr	nr	nr	nr	13.8 (9.5)
Hutter, 2013 (62)	268	80.9 (8.5)	167 (62)	6.3 (8.2)	2	nr	nr	1.42 (5.3)	3.6 (1.3)	6.2 (2.3)	nr	2.68 (1.00)
Kjonaas, 2019 (74)	218	81.8 (8.7)	98 (45)	5.6 (8.0)	0	14.8 (6.8)	6.2 (2.8)	8.2 (3.8)†	5.2 (2.4)	10.0 (4.6)	nr	1.87 (8.6)
Lindman, 2015 (48)	507	84.6 (8.5)	253 (50)	10.5 (8.5)	5	45.8 (9.0)	17.8 (3.5)	3.22 (6.3)	nr	1.86 (3.7)	9.6 (1.9)	24.2 (4.8)§
McCarthy, 2018 (52)	34576	81.7 (8.8)	16844 (49)	8.3 (8.0)	0	30.73 (8.9)	12.84 (2.37)	2.3873 (6.9)	42.40 (1.2)	14.199 (4.1)	57.02 (1.6)	281.29 (8.1)
Medvedofsky, 2020 (64)	334	83 (8.0)	197 (59)	9.2 (8.2)	0	31.4 (9.4)	11.0 (3.3)	6.3 (1.9)†	4.1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	2.83 (8.8)
Omar, 2020 (75)	174	83.5 (7.8-8.0)	84 (48)	7.3 (7.4-13.6)	0	15.9 (9.1)	5.9 (3.4)	8.0 (4.6)†	1.8 (1.0)	7.5 (4.3)	nr	1.58 (9.1)
Schwartz, 2016 (44)	519	85.6 (8.6)	296 (57)	EuroSCORE <sup>†</sup> : 2.0 (5.4)	4	45.2 (8.7)	18.2 (3.5)	3.11 (6.0)	nr	8.5 (1.6)	5.4 (1.0)	4.83 (9.3)
Schymik, 2015 (76)	2688	81.4 (8.6)	1550 (58)	7.9 (8.6)	6	21.75 (8.1)	7.91 (2.9)	1.188 (4.4)	3.45 (1.3)	6.85 (2.6)	3.04 (1.1)	20.57 (7.7)
Sultan, 2018 (77)	457	84.0 (5.0-9.0)	222 (49)	7.8 (1.0-38.0)	0	40.8 (8.9)	17.7 (3.9)	1.71 (3.7)†	nr	2.06 (4.5)	nr	4.44 (9.7)
Veulemans, 2019 (78)	874	80.5 (8.1)	469 (54)	6.8 (8.6)	6	81.9 (9.4)	2.83 (3.2)	6.45 (7.4)	1.74 (2.0)	2.85 (3.3)	1.12 (1.3)	6.16 (7.0)
Wendler, 2017 (79)	1946	81.5 (8.7)	934 (48)	Logistic EuroSCORE <sup>†</sup> : 13.96 (8.97-22.78)† 17.83 (11.40-29.25)†	0	15.91 (8.2)	5.75 (2.9)	1.002 (5.1)	3.76 (1.9)	4.24 (2.3)	2.30 (1.2)	1.378 (7.3)
Worku, 2018 (66)	369	86.4	193 (52)	9.8	0	32.5 (8.8)	12.2 (3.3)	7.4 (2.0)†	8.2 (2.2)	14.2 (3.9)	6.7 (1.8)	2.34 (6.3)

\* Para variáveis quantitativas, valores de plus-minus correspondem à média e intervalo padrão de valores entre parênteses correspondem à mediana (mínimo, máximo) do intervalo interquartil.  
 Abreviações: HAS = hipertensão sistêmica; DM = diabetes mellitus; DAC = doença arterial coronariana; MP = hipertensão sistêmica; NYHA III/IV = insuficiência cardíaca classe III/IV; STS = Society of Thoracic Surgeons STS; AIT = infarto agudo do miocárdio; AVC = acidente vascular cerebral; FA = fibrilação atrial; M = mortalidade; NYHA = New York Heart Association; nr = não relatado; P = p-valor; § = significância estatística; † = teste de hipótese nula.  
 † Os dados foram coletados a partir de uma revisão de literatura e foram analisados com o uso de um software estatístico. Os dados foram coletados a partir de uma revisão de literatura e foram analisados com o uso de um software estatístico.  
 ‡ Incluídos somente os pacientes com disfunção sistêmica NYHA III/IV.



### 4.3 Estimativas de risco e análise de qualidade

As estimativas de risco de mortalidade por qualquer causa de acordo com o grau de IT estão na Tabela 5. A maior parte dos estudos relatou a comparação padrão (Grupo 1: IT ausente/leve *versus* IT moderada/grave). Dentre os artigos de follow-up curto, foram utilizadas as estimativas de risco da análise univariada em quase todos os casos. Já dentre os artigos de follow-up longo, a maior parte relatou estimativas de risco de análises multivariadas. Embora bastante divergente entre os estudos, os modelos foram ajustados para variáveis clínicas (geralmente: idade, sexo, escore de risco; comumente: HAS, DM, índice de massa corpórea, FA, classe funcional, entre outras) e variáveis ecocardiográficas (geralmente FEVE, grau de IM e PSAP).

Com relação à qualidade avaliada pela escala de Newcastle-Ottawa, em geral os estudos incluídos são de boa qualidade, com pontuação variando de 6 a 9 pontos [índice kappa de concordância entre os autores 0,72 (IC 95% 0,54-0,89)]. No subitem seleção, a todos os estudos foi atribuída pontuação máxima. Já para comparabilidade, quatro estudos (40, 51, 52, 74) não ajustaram modelos de análise para escores de risco (STS ou EuroSCORE) e quatro (40, 62, 64, 72) não ajustaram para pelo menos duas variáveis clínicas e duas ecocardiográficas. Na avaliação da qualidade do desfecho, a ausência de relato sobre perda de seguimento dos pacientes ao longo dos estudos resultou em menor pontuação para dez artigos (40, 44, 51, 52, 64, 66, 72, 73, 75, 77, 78) e quatro estudos (40, 44, 73, 75) reportaram follow-up menor do que 30 dias (para follow-up curto) ou 1 ano (para follow-up longo).





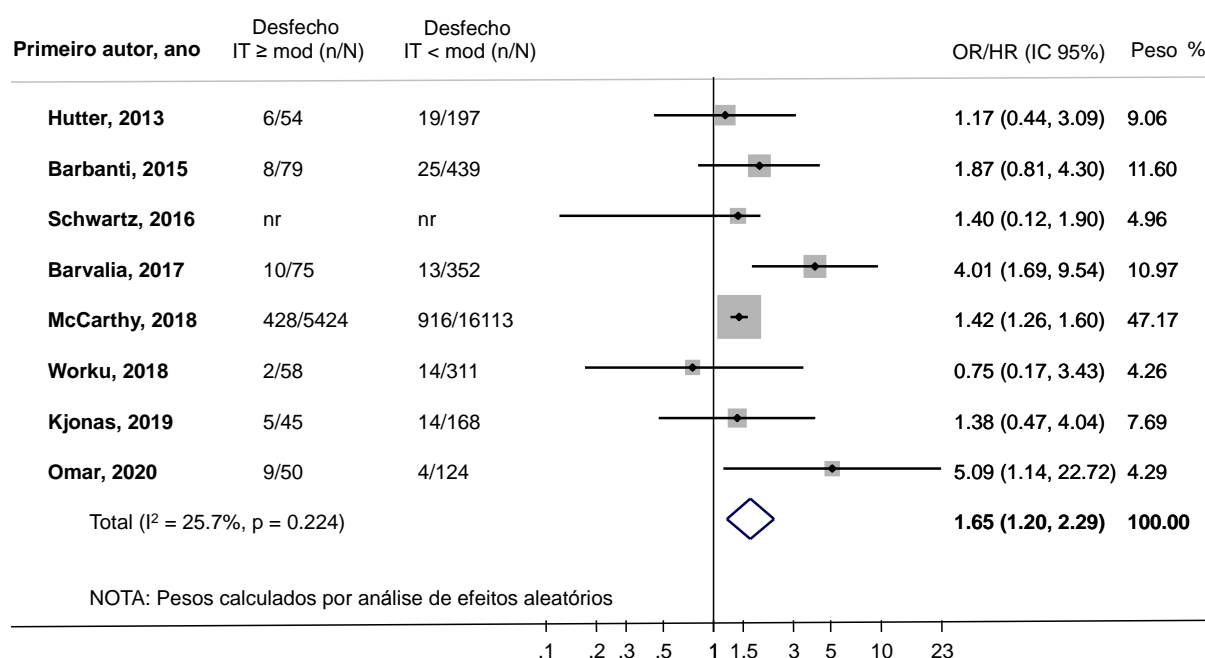
#### 4.4 Metanálises

##### *Comparação padrão (grupo 1): IT ausente/leve x moderada/grave*

Em seguimento de até 30 dias pós-TAVI, a presença de IT de grau moderado ou grave foi associada a risco de mortalidade por qualquer causa significativamente maior do que IT ausente ou leve (HR 1,65; IC 95% 1,20-2,29), com baixa heterogeneidade entre os oito estudos ( $I^2 = 25,7\%$ ;  $p = 0,224$ ).

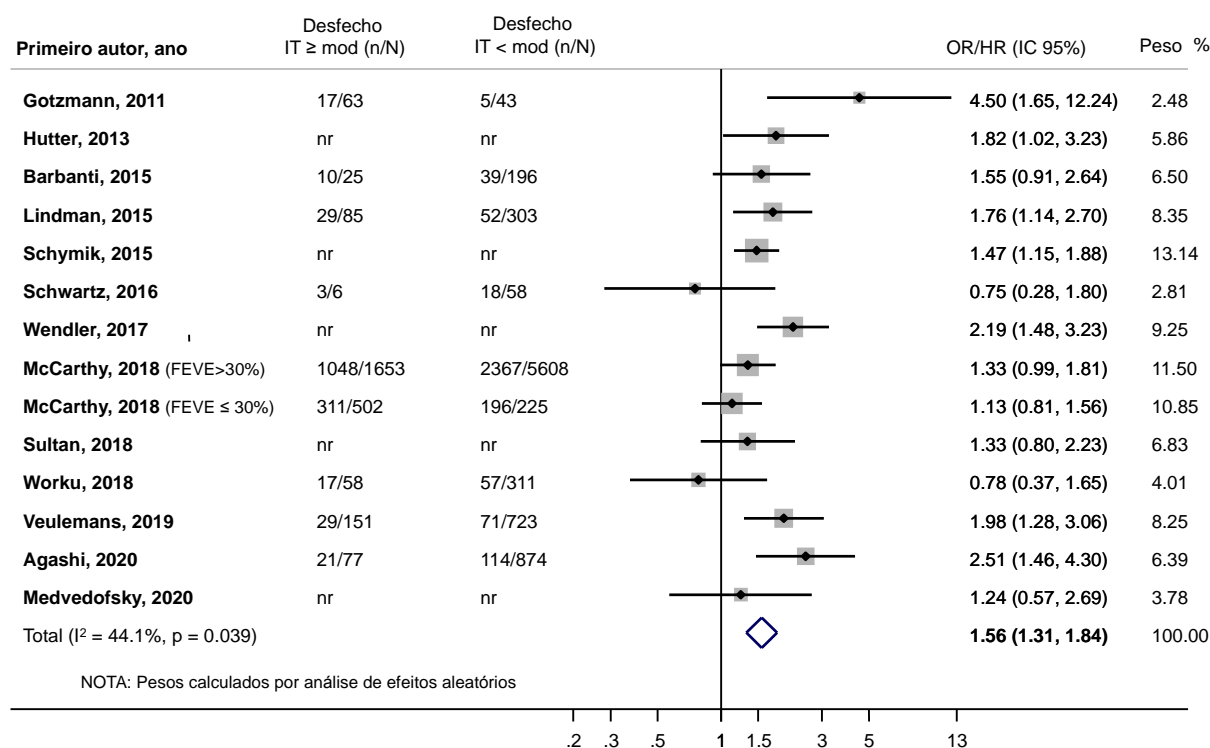
Após follow-up médio de ~1,2 anos, a combinação de 14 estudos também mostrou que maiores graus de IT conferem maior mortalidade pós-TAVI (HR 1,56; IC 95% 1,31-1,84), com certo grau de heterogeneidade ( $I^2 = 44,1\%$ ;  $p = 0,039$ ) (Figuras 8 e 9).

Figura 8 – Comparação padrão (grupo 1) - follow-up curto (30 dias)



Abreviações:  $I^2$  = i-squared, IC = intervalo de confiança, IT = insuficiência tricúspide, mod = grau moderado de IT, HR = hazard ratio, nr = não reportou, OR = odds ratio.

Figura 9 – Comparação padrão (grupo 1) - follow-up longo (1,2 anos)



Abreviações: FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo, I<sup>2</sup> = i-squared, IC = intervalo de confiança, IT = insuficiência tricúspide, mod = grau moderado de IT, HR = hazard ratio, nr = não reportou, OR = odds ratio.

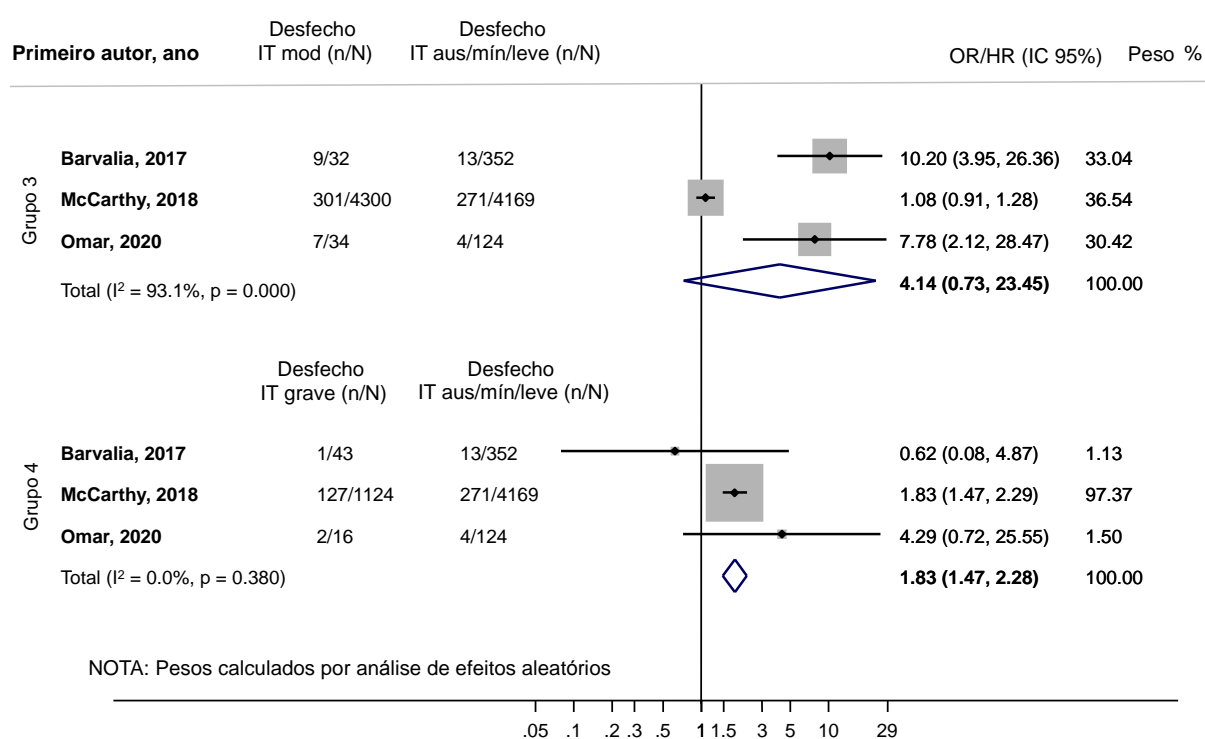
### Comparações grupos 2, 3 e 4

Em seguimento curto (até 30 dias), na comparação IT leve *versus* IT moderada (grupo 3) não houve associação de maior grau de IT com mortalidade (HR 4,14; IC 95% 0,73-23,45), com alto grau de heterogeneidade entre os estudos (I<sup>2</sup>=93,1; p<0,001). Já na metanálise do grupo 4 (IT leve *versus* IT grave), evidenciou-se mortalidade 83% maior de pacientes com IT grave comparados àqueles com IT leve (HR 1,83; IC 95% 1,47-2,28), com baixo grau de heterogeneidade (I<sup>2</sup>=0%; p=0,380).

Em seguimento longo pós-TAVI (média ~318 dias), observou-se um efeito dose-resposta do grau de IT em relação à mortalidade. Comparando-se IT ausente *versus* IT leve (grupo 2), não houve associação estatisticamente significativa com mortalidade (HR 0,88; IC 95% 0,77-1,00). No grupo 3 (IT ausente *versus* IT moderada), também não foi detectada associação com pior prognóstico (HR 1,17; IC

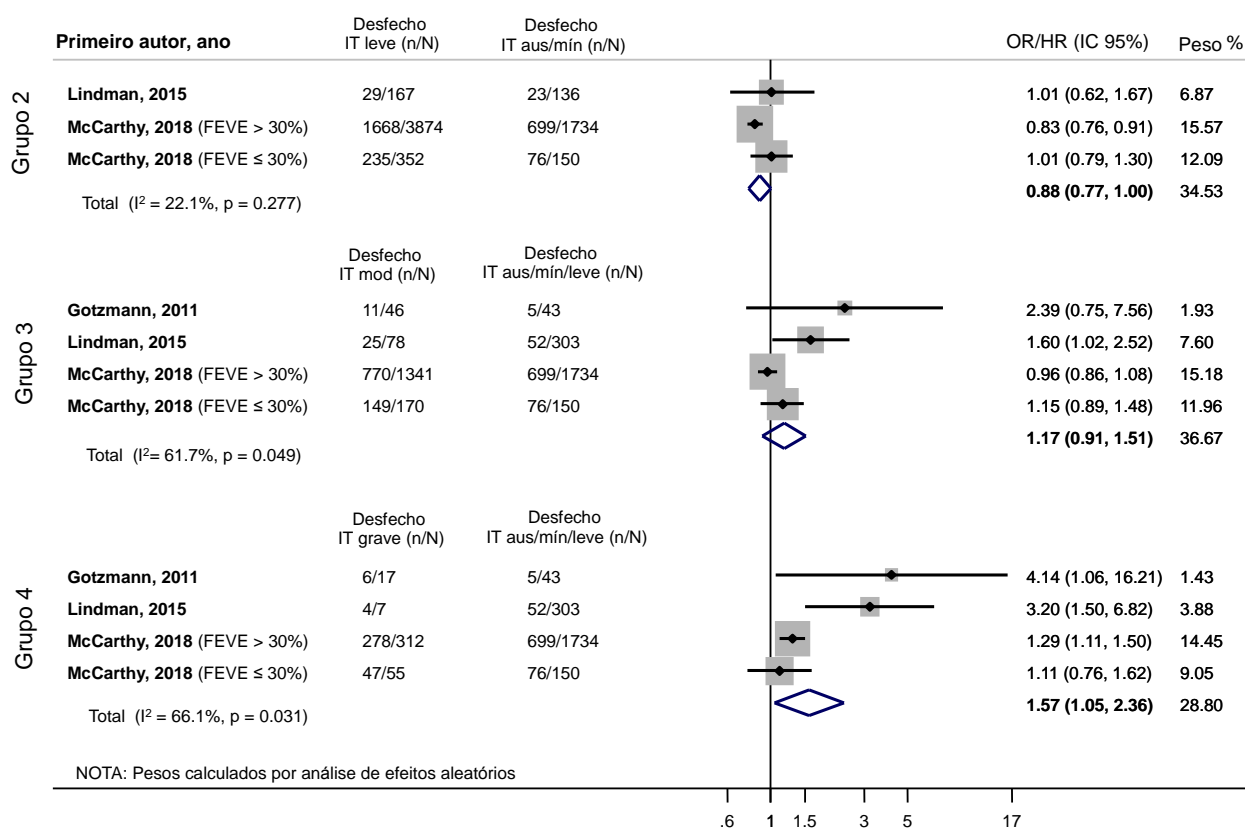
95% 0,91-1,51). Porém, a presença de IT grave esteve associada a risco 57% maior de mortalidade quando comparada à ausência de IT (HR 1,57; IC 1,05-2,36), embora com moderado grau de heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=66,1\%$ ;  $p=0,031$ ) (Figuras 10 e 11).

Figura 10 – Comparações não-padrão (grupos 3 e 4) - follow-up curto



Abreviações: aus = ausência de IT,  $I^2$  = i-squared, IC = intervalo de confiança, IT = insuficiência tricúspide, mín = grau mínimo de IT, mod = grau moderado de IT, HR = hazard ratio, OR = odds ratio.

Figura 11 - Comparações não-padrão (grupos 2, 3 e 4) - follow-up longo (média ~318 dias)



Abreviações: aus = ausência de IT, FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo, I<sup>2</sup> = i-squared, IC = intervalo de confiança, IT = insuficiência tricúspide, mín = grau mínimo de IT, mod = grau moderado de IT, HR = hazard ratio, OR = odds ratio.

#### 4.5 Outros desfechos

Além do desfecho de mortalidade por qualquer causa, alguns estudos relataram desfechos de mortalidade cardiovascular e rehospitalização por insuficiência cardíaca. Entretanto, pela pequena quantidade de estudos e heterogeneidade dos períodos de follow-up, não foi possível realizar metanálise para estes desfechos. A [Tabela 6](#) mostra as estimativas de efeito para cada um deles.

Em geral, observa-se maior mortalidade cardiovascular em indivíduos com IT de grau mais avançado, à semelhança do que foi evidenciado para o desfecho de mortalidade por todas as causas.

Tabela 6 – Estimativas de risco para mortalidade cardiovascular, rehospitalização por insuficiência cardíaca e desfecho combinado

Primeiro Autor, Ano Ref <sup>#</sup>	Follow-up	Comparação	Ajuste (risco)	HR/OR	IC menor	IC maior
<b>Mortalidade cardiovascular</b>						
Barbanti, 2015 (51)	30 dias	IT<mod>IT<mod>	Univariada (OR)	4,17	1,29	13,5
Omar, 2020 (75)	2 anos	IT<mod>IT<mod>	Univariada (OR)	3,04	1,36	6,76
	Intrahospitalar	IT<mod>IT<mod>	Univariada (RR)	14,67	1,35	159,51
<b>Rehospitalizações por insuficiência cardíaca</b>						
Barbanti, 2015 (51)	2 anos	IT<mod>IT<mod>	Univariada (OR)	1,38	0,68	2,8
McCarthy, 2018 (52)						
77% EFVE > 30%	1 ano	IT<us/mín>IT<leve>	Multivariada (HR)	0,95	0,84	1,07
		IT<us/mínima>IT<mod>	Multivariada (HR)	1,09	0,95	1,25
		IT<us/mín>IT<grave>	Multivariada (HR)	1,27	1,04	1,54
		IT<us/mín>IT<leve>	Multivariada (HR)	0,57	0,36	0,91
		IT<us/mínima>IT<mod>	Multivariada (HR)	0,84	0,64	1,11
77% EFVE > 30%		IT<us/mín>IT<grave>	Multivariada (HR)	0,81	0,63	1,05
<b>Morte cardiovascular ou rehospitalizações por insuficiência cardíaca</b>						
Schwartz, 2016 (44)	1.5±1.17 anos	IT<mod>IT<mod>	Multivariada (HR)	0,7	0,3	1,5

Abreviações: EFVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo, HR = Hazard Ratio, IC = Intervalo de confiança, mod = insuficiência tricúspide moderada, OR = Odds Ratio, REF# = Número da referência.

#### 4.7 Análise de sensibilidade e risco de viés de publicação

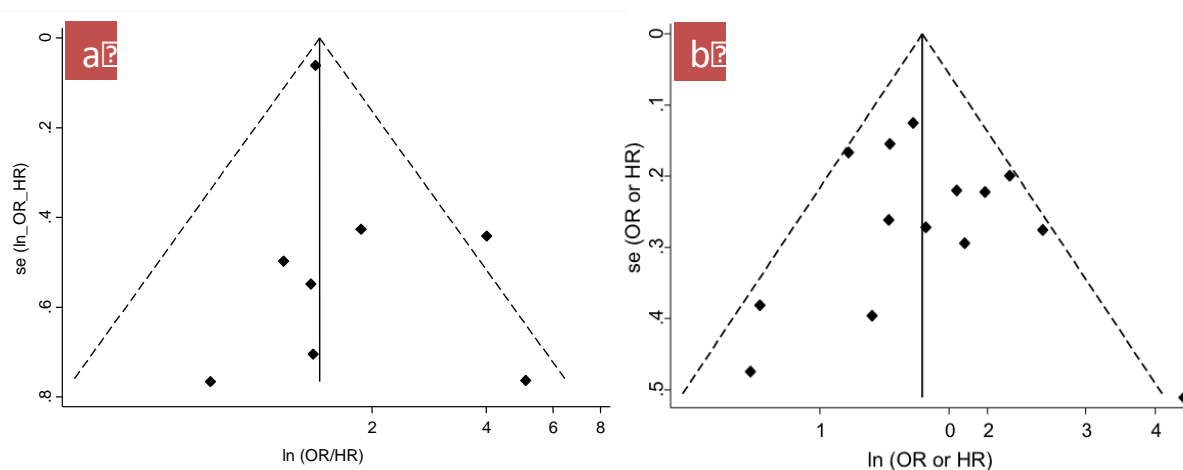
Nas análises de sensibilidade, retirando-se um estudo por vez e analisando os demais, a estimativa global de risco de mortalidade por todas as causas para a comparação padrão (grupo 1) variou de 1,20-3,0 em seguimento curto e 1,26-1,92 em seguimento longo, indicando que o resultado é robusto e não influenciado por um estudo particular (APÊNDICE 4).

A análise de subgrupo separando-se os estudos que reportaram desfecho por análise univariada *versus* multivariada (comparação padrão, seguimento longo) mostrou menor heterogeneidade ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,489$  para univariada e  $I^2=39,6\%$ ;  $p=0,094$  para multivariada). Além disso, nota-se discreta redução no tamanho do efeito na metanálise ajustada para outras variáveis (HR 1,43; IC 1,19-1,72), embora confirme a mortalidade significativamente maior dos pacientes com IT moderada ou grave (APÊNDICE 5).

A metarregressão considerando a proporção de pacientes com IT moderada a grave em cada estudo não evidenciou interferência de tal variável na estimativa de risco final do grupo 1 (seguimento longo) ( $p=0,676$ ).

Na avaliação do risco de viés de publicação, *funnel plots* não mostraram assimetria e o teste de Egger não identificou efeito de pequenos estudos em todas as análises ( $p>0,05$ ) (Figura 12).

Figura 12 – *Funnel plots* comparação padrão (grupo 1)



Legenda: a) follow-up curto; b) follow-up longo.

Abreviações: se = *standard error* (erro padrão), HR = hazard ratio, OR = odds ratio.

## 5 RESULTADOS DA ANÁLISE ADICIONAL: EVOLUÇÃO DA GRAVIDADE DA IT APÓS O TAVI

### 5.1 Características gerais dos estudos incluídos

A partir da leitura integral dos 88 artigos selecionados, foram identificados treze estudos (67, 80-85) (dos quais seis (44, 48, 51, 62, 66, 75) presentes na revisão sistemática acima) que descreveram a evolução do grau de IT pós realização do TAVI. A Tabela 7 resume as principais características destes estudos. Um total de 709 pacientes foram incluídos. Exceto por dois artigos (81, 84) que analisaram exclusivamente a evolução de pacientes com IT grave, todos avaliaram a evolução de graus de IT moderada ou grave após TAVI. Oito estudos reportaram a reavaliação do grau de IT em até 30 dias, oito estudos reavaliaram a IT após 6 meses ou mais (em média após ~12,5 meses).

Tabela 7– Características gerais dos estudos incluídos na análise adicional: evolução da gravidade da IT pós-TAVI

Primeiro Autor, Ano Ref#	n total pré-TAVI	Graus de IT pré-TAVI	Tempo de reavaliação do grau de IT	n IT mod/grave que foi reavaliado (%)	n IT melhorou (%)
Barbanti, 2015 (51)	518	IT mod=39 (8%) IT grave=79 (15%)	30 dias	65 (82)	12 (18)
Biner, 2014 (80)	230	IT mod=207 (90%) IT grave=23 (10%)	6 meses	23 (100)	8 (35)
Hutter, 2013 (62)	251	IT mod=197 (78%) IT grave=54 (21%)	6 meses	22 (40)	11 (50)
Khawaja, 2016 (81)	316	IT mod=276 (87%) IT grave=40 (13%)	30 dias	37 (92)	24 (65)
Koifman, 2014 (82)	537	IT mod=475 (89%) IT grave=62 (11%)	Alta hospitalar	62 (100)	20 (32)
Lindman, 2015 (48)	507	IT leve=372 (73%) IT mod=117 (23%) IT grave=18 (3%)	30 dias 1 ano	111 (82) 64 (47)	34 (31) 19 (30)
Little, 2017 (67)	53	IT grave=53 (100%)	30 dias 1 ano	50 (94) 34 (64)	34 (68) 21 (62)
Omar, 2020 (75)	174	IT leve=124 (71%) IT mod=50 (29%)	Alta hospitalar	59 (100)*	30 (51)
Pibarot, 2020 (83)	496	IT mod=264 (53%) IT grave=232 (47%)	30 dias	8 (100)	4 (50)
Schwartz, 2016 (44)	519	IT leve=460 (89%) IT mod=54 (10%) IT grave=5 (1%)	6 meses	41 (69)	24 (59)
Winter, 2020 (84)	429	IT não grave=354 (82%) IT grave=75 (18%)	33 (16–48) meses	75 (100)	32 (43)
Worku, 2018 (66)	369	IT leve=311 (84%) IT mod=58 (16%) IT grave=0 (0%)	30 dias 1 ano	56 (96) 41 (70)	20 (36) 12 (29)
Yoshida, 2019 (85)	100	IT mod=100 (100%)	1 ano	100 (100)	47 (47)

Abreviações: IT mod=insuficiência tricúspide moderada; IT grave=insuficiência tricúspide grave.

\*Pós TAVI, houve 9 pacientes que evoluíram de IT leve para IT mod/grave

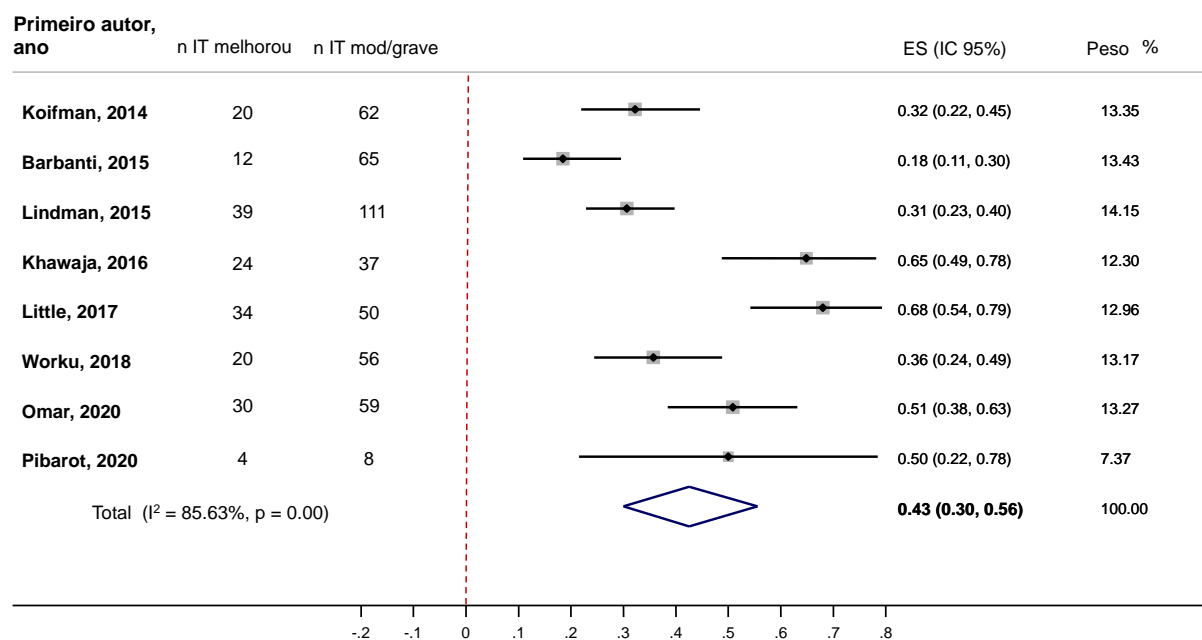


## 5.2 Metanálises

Na metanálise dos estudos que analisaram a evolução da IT em até 30 dias da realização do TAVI, houve redução de pelo menos um grau na IT em 43% dos pacientes (IC95%: 30-56%;  $I^2=85,6\%$ ;  $p<0,001$ ) (Figura 13). Em longo-prazo (média de 12,5 meses), houve redução da gravidade da IT em 44% dos participantes (IC95%: 35-52%;  $I^2= 61,6\%$ ;  $p=0,01$ ) (Figura 14).

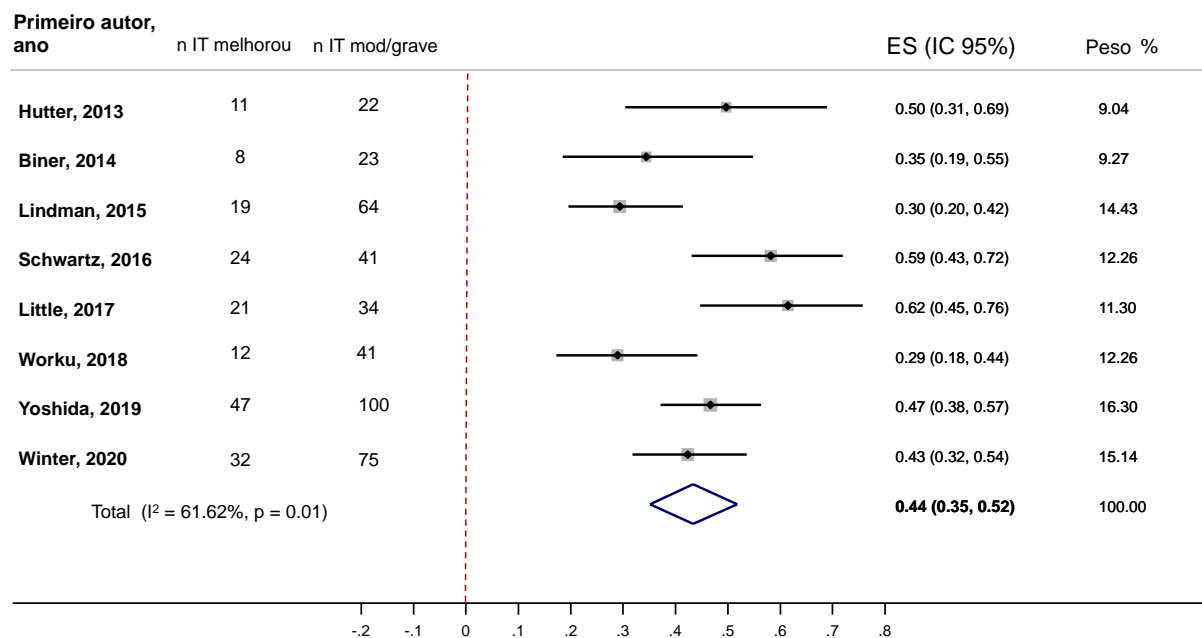
Metarregressões foram realizadas incluindo a proporção de pacientes com FA, disfunção de VD e valores de PSAP, tanto na população geral como dentre os pacientes com IT moderada ou grave. Entretanto, nenhuma das variáveis influenciou significativamente a estimativa de risco global ( $p>0,05$  para todas as metarregressões).

Figura 13 – Evolução da IT após o TAVI – reavaliação do grau de IT em até 30 dias



Abreviações: es = *effect size* (tamanho do efeito),  $I^2$  = i-squared, IC = intervalo de confiança, IT = insuficiência tricúspide, mod = grau moderado de IT.

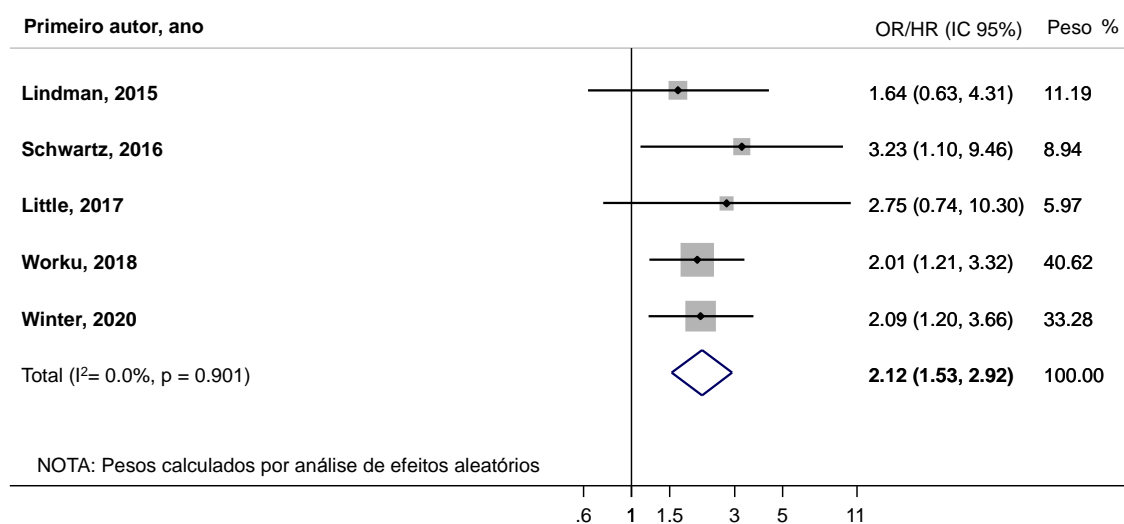
Figura 14 - Evolução da IT após o TAVI – reavaliação do grau de IT em longo-prazo (média de 12,5 meses)



Abreviações: es = *effect size* (tamanho do efeito),  $I^2$  = i-squared, IC = intervalo de confiança, IT = insuficiência tricúspide, mod = grau moderado de IT.

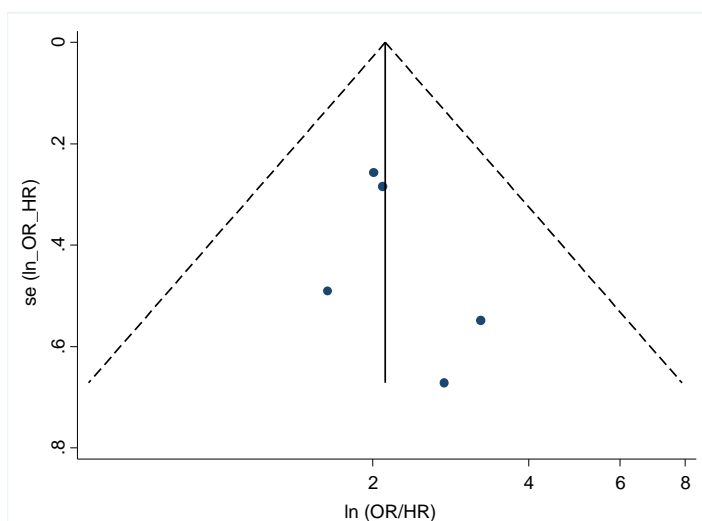
Na metanálise de cinco estudos que compararam o prognóstico a longo-prazo (média de ~21 meses) de pacientes cuja gravidade da IT melhorou pelo menos 1 grau após o TAVI *versus* aqueles em que a IT piorou ou permaneceu inalterada, observou-se mortalidade por qualquer causa mais de 2 vezes maior quando o grau de IT manteve-se inalterado ou pior após a intervenção (HR 2,12; IC 95% 1,53-2,92), com ausência de heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=0\%$ ,  $p=0,901$ ) (Figura 15). A análise de sensibilidade com retirada de um estudo por vez mostrou variação da estimativa de efeito global de 1,44-3,33, confirmando o resultado robusto de maior mortalidade de pacientes cuja gravidade da IT não é alterada pós-TAVI. O *funnel plot* não mostrou viés de publicação e o teste de Egger não mostrou efeito de pequenos estudos ( $p>0,05$ ) (Figura 16).

Figura 15 – Comparação entre pacientes com melhora do grau da IT versus pacientes com grau de IT mantido ou pior em follow-up longo (média de ~21 meses)



Abreviações:  $I^2$  = i-squared, IC = intervalo de confiança, IT = insuficiência tricúspide, HR = hazard ratio, OR = odds ratio.

Figura 16 - *Funnel plot* da comparação entre pacientes com melhora do grau da IT versus pacientes com grau de IT mantido ou pior em follow-up longo (média de ~21 meses).



Abreviações: se = *standard error* (erro padrão), HR = hazard ratio, OR = odds ratio.

## 6 DISCUSSÃO

Nesta metanálise de 23 estudos e mais de 45.000 pacientes, avaliando o impacto da IT no prognóstico após TAVI, evidenciou-se que: (1): a presença de IT moderada ou grave antes do procedimento esteve significativamente associada a maior risco de mortalidade por qualquer causa, tanto em 30 dias quanto a mais longo prazo (~1,2 anos); (2): quanto maior o grau de IT, maior a mortalidade, sendo que pacientes com IT grave apresentaram 57% a mais de chance de óbito quando comparados a pacientes com IT leve; (3): após o TAVI, a gravidade da IT apresentou melhoria de pelo menos 1 grau em mais de 40% dos pacientes, conferindo um prognóstico significativamente pior àqueles que permaneceram com IT moderada ou grave.

Esta metanálise contribui para o entendimento atual sobre o prognóstico de pacientes com EAo grave e IT concomitante submetidos ao TAVI. Nossos resultados corroboram os achados de outros estudos sobre a associação destas valvopatias (46, 86, 87). Distintamente, como a estratégia de busca foi atualizada até agosto de 2020, foram incluídas as evidências mais recentes sobre o tema, como as provenientes do grande registro do STS (52, 88), com mais de 30.000 participantes. Além disso, inserimos análises de sensibilidade, avaliação de subgrupos separados em estimativas de análise univariada/multivariada e metarregressões, com o objetivo de minimizar vieses de confusão. Pelo nosso conhecimento, essa é a primeira metanálise a discriminar o efeito independente do grau de severidade da IT, sugerindo um efeito dose-resposta que influencia o prognóstico dos pacientes. De forma original, buscamos entender também sobre a evolução da IT após o TAVI (regressão ou manutenção de sua gravidade) e o seu impacto na sobrevida.

A prevalência de IT significativa (moderada ou grave) em pacientes submetidos ao TAVI variou de 8 a 44% neste estudo. A determinação da prevalência e o prognóstico da IT recebeu pouco destaque em grandes registros e estudos randomizados a respeito do TAVI, com resultados controversos. Embora alguns autores (72, 73, 79) tenham sugerido maior mortalidade relacionada a graus mais avançados de IT pré-procedimento, outros não encontraram tal associação após ajuste de análises multivariadas (44, 62, 66, 74, 76). Ainda, há estudos que sugerem uma maior mortalidade apenas quando a IT mantém-se de grau moderado ou grave após o TAVI (44, 48, 66, 85), independente do grau que apresentava antes do

procedimento (48). Embora pacientes com IT moderada ou grave apresentem - na maior parte dos estudos selecionados - mais comorbidades e maior risco cirúrgico conforme o escore STS (44, 48, 51, 52, 62, 66), destaca-se que nesta metanálise a presença de IT significativa permaneceu associada a pior prognóstico após a reunião de todas as análises multivariadas disponíveis.

Neste aspecto, persiste a dúvida se a presença de IT representaria um marcador de evolução mais tardia da EAo ou um fator de risco para maior mortalidade por si só. De fato, a interação fisiopatológica entre a EAo e a IT deve ser melhor entendida. Como descrito por Genereux et. al. (35), a história natural do dano cardíaco determinado pela EAo usualmente segue uma adaptação sequencial das estruturas e na função das câmaras cardíacas. Assim, a etiologia da IT é predominantemente funcional, resultado de um longo período de exposição a uma pós-carga aumentada, ocorrendo tardiamente no curso da EAo - após aumento da massa do VE, das pressões de enchimento, alargamento do AE e o surgimento de IM. A relação independente (causal) da IT com um pior prognóstico no TAVI seria justificada em situações de FEVE preservada (51, 52) ou IM não significativa (40, 48), cenários que poderiam indicar mecanismos primários relacionados ao desenvolvimento da IT - em última análise não-atenuáveis por TAVI ou cTVAo (66). Controversamente, análise de subgrupo em estudo de Gotzmann et. al. (73) revelou que o mecanismo etiológico da IT (orgânica ou funcional) não impactaria no desfecho de mortalidade por qualquer causa em pacientes submetidos ao TAVI.

Considera-se que a maior parte dos casos de IT incluídos nesta metanálise tenham mecanismo funcional, embora não se tenha acesso aos dados brutos para tal afirmativa; as alterações quantitativas da IT após o TAVI corroboram essa suspeição. Demonstrou-se que cerca de 44% dos pacientes com IT significativa apresentaram melhoria de pelo menos 1 grau na avaliação ecocardiográfica após o TAVI. Recentemente, Sathanathan et. al. (89) também relataram melhoria na severidade de IT após *valve-in-valve* (indicada para o tratamento de disfunção de bioprótese aórtica). Em nosso estudo, evidenciou-se que o risco de mortalidade por qualquer causa foi mais de duas vezes maior em pacientes com IT significativa persistente pós-TAVI, o que torna fundamental o conhecimento de fatores associados à irreversibilidade da IT.

A presença de FA é apontada como preditor para a não-melhoria da IT pós-TAVI (44, 66), visto que é menos provável que o remodelamento elétrico e mecânico

dos átrios regridam após longo período de pós-carga elevada - determinantes na dilatação do anel tricúspide e na persistência da regurgitação valvar. A ocorrência de HP também foi descrita como perpetuadora da IT (44, 66): a alta pressão submetida aos capilares leva ao remodelamento vascular (72) e aumento da resistência pulmonar, que pode tornar-se irreversível (74). Em pacientes com determinadas cardiopatias congênitas e em candidatos a transplante cardíaco, a presença de HP pode constituir contra-indicação ao tratamento cirúrgico (34) e é também apontada como preditor de maior mortalidade após TAVI (33). Por último, um maior diâmetro do anel tricúspideo (44) e a dilatação do VD também estiveram associados à irreversibilidade da IT pós-TAVI (66). Entretanto, a correlação com disfunção de VD é controversa (44, 66, 89), possivelmente por duas razões: como descrito por Lindman et. al. (48), o tamanho do VD reflete melhor a cronicidade e gravidade da sobrecarga de pressão ou volume, mais do que a função do VD; e a avaliação do VD é muitas vezes imprecisa quando realizada somente pela ecocardiografia (40). Mais importante do que quantificar parâmetros isoladamente, é preciso entender o funcionamento do acoplamento VD-artéria pulmonar, avaliando a performance do lado direito do coração como uma unidade única (77, 90). Em nosso estudo, realizamos metarregressão incluindo-se fatores como FA, PSAP e a presença de disfunção de VD, que não se mostraram diretamente relacionados à proporção de pacientes com melhoria do grau de IT pós-TAVI. Importante mencionar que, nos estudos selecionados, diversos métodos e critérios foram empregados para se definir a presença de HP e disfunção do VD, o que pode ter dificultado a análise de fatores associados à reversibilidade ou atenuação da IT.

Reconhecer a associação da IT com um pior prognóstico após TAVI auxilia no manejo clínico e influencia a tomada de decisões pelo *Heart Team* no contexto de pacientes com EAo e IT associada. A seleção adequada de pacientes que serão submetidos ao TAVI relaciona-se ao sucesso clínico do procedimento a curto e longo prazos (1, 12, 13) e, até o momento, - exceto pela avaliação da FEVE - não existem recomendações formais em diretrizes acerca da avaliação de consequências anatômicas e funcionais geradas pela EAo (conforme proposto por Genereux et. al.) como parte do algoritmo decisório (35). Os achados desta metanálise reforçam a necessidade de se realizar uma criteriosa avaliação da valva tricúspide (acessada por meio da ecocardiografia e possivelmente complementada por outros métodos) antes do TAVI, acrescentando tais informações à estratificação

de risco e identificando um subgrupo de pacientes em que espera-se uma evolução clínica não tão satisfatória. Incorporar tal recomendação traria benefícios ao se evitar futilidade de procedimentos, impactando na qualidade de vida dos pacientes e nos custos de saúde (40).

A rápida expansão nas indicações do TAVI - estendendo-se a pacientes de baixo risco cirúrgico - reforça ainda a necessidade de se avaliar antecipadamente o potencial benefício da cirurgia valvar (cTVAo com plastia ou troca da valva tricúspide) (44, 48, 52). Em pacientes candidatos à cirurgia, a abordagem concomitante da IT e da EAo pode conferir melhor evolução a longo prazo do que o TAVI não acompanhado de intervenção tricúspide, ou com reparo cirúrgico da IT isoladamente *à posteriori* (40, 48, 52). Vale ressaltar que, embora as diretrizes atuais considerem como recomendação classe I a realização de anuloplastia tricúspide em pacientes que submeter-se-ão à troca valvar aórtica (1, 12, 13), os resultados cirúrgicos podem não ser ideais (91, 92). Assim, para IT secundária à disfunção de VD, o reparo do anel tricuspídeo pode precipitar disfunção aguda de VD consequente ao aumento abrupto da pós-carga. Neste contexto, TAVI pode ser preferível à cTVAo (66). Por todos estes motivos, a adequada estratificação de risco, a cuidadosa avaliação da valva tricúspide e de fatores que podem predizer a irreversibilidade da IT embasariam a decisão sobre a indicação de TAVI *versus* cTVAo, levantando ainda especulações futuras sobre estratégias de tratamento percutâneo da IT.

## 7 LIMITAÇÕES

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, deve-se considerar a variação entre os desenhos de estudos aqui incluídos, a heterogeneidade e potencial viés de seleção, embora o rigor metodológico e as análises de sensibilidade procurem reduzir as disparidades. Como esta é uma metanálise de estudos observacionais, alguns artigos incluídos não foram desenhados especificamente para acessar o impacto da IT nos desfechos clínicos pós-TAVI. Segundo, embora o objetivo tenha sido também investigar a ocorrência de mortalidade cardiovascular, rehospitalizações e evolução para insuficiência cardíaca, os estudos selecionados não avaliaram tais desfechos homoganeamente. No que diz respeito à mortalidade cardiovascular, sabe-se que muitas vezes a adjudicação

da causa do óbito é desafiadora, controversa e enviesada pelas informações disponíveis, enquanto mortalidade por qualquer causa é objetiva e inerentemente relevante (93). Terceiro, a análise da exposição (grau de IT) estudada é totalmente dependente da análise ecocardiográfica e, embora a maior parte dos estudos tenham especificado que a avaliação da IT tenha sido feita de acordo com as recomendações de diretrizes atuais, os dados ecocardiográficos foram relatados por cada serviço e não por laboratório de ecocardiografia com análise independente (52, 76). Quarto, embora agrupar casos de IT moderada e grave seja útil do ponto de vista estatístico, pode-se mesclar pacientes com diferentes prognósticos. Por esta razão, avaliou-se o risco incremental de cada grau de IT na mortalidade por qualquer causa, evidenciando uma relação dose-resposta. Contudo, apesar das limitações descritas, o grande número de participantes e os resultados aqui apresentados apontam a necessidade de estudos futuros propostos a entender o impacto da IT no prognóstico de pacientes submetidos ao TAVI e, talvez ainda mais relevante, compreender fatores associados a irreversibilidade da IT pós-TAVI - o que pode conferir maior mortalidade, conforme aqui demonstrado.

## **8 CONCLUSÃO**

Nesta metanálise, a presença de IT esteve associada a maior mortalidade por qualquer causa em pacientes submetidos ao TAVI. Após o procedimento, mais de 40% dos pacientes apresentaram redução da gravidade da IT em até 30 dias e permaneceram com IT de menor grau em seguimento de mais longo prazo. Entretanto, quando a IT permaneceu moderada ou grave mesmo após a correção da EAo pelo TAVI, o prognóstico foi significativamente pior. Assim, a avaliação criteriosa da IT torna-se imprescindível para se decidir acerca do melhor momento de correção da EAo, do tipo de tratamento a ser instituído e para se estabelecer estratégias para o manejo de pacientes que sabidamente poderão apresentar pior evolução.



## REFERÊNCIAS

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
2. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res*. 2013;113(2):223-37.
3. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316-26.
4. IBGE. Projeção da população do Brasil 2020 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>].
5. Clark MA, Arnold SV, Duhay FG, Thompson AK, Keyes MJ, Svensson LG, et al. Five-year clinical and economic outcomes among patients with medically managed severe aortic stenosis: results from a Medicare claims analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):697-704.
6. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Jr., Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(6):533-9.
7. lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714-20.
8. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Pineiro DJ, Sanchez CR, Bacelar AC, et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5 Suppl 1):1-67.
9. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
10. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
11. Edwards SAPIEN 3 Valve Proves Superior To Surgery In Partner 3 Trial. United States: Edwards Lifesciences Corporation; 2019.
12. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, 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. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e95.
13. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualizacao das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesoes Anatomicamente Importantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 suppl 2):1-34.
14. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3503-12.
15. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31.

16. 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.
17. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-705.
18. Tarasoutchi F MM, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):56.
19. Rahhab Z, El Faquir N, Tchetché D, Delgado V, Kodali S, Mara Vollema E, et al. Expanding the indications for transcatheter aortic valve implantation. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(2):75-84.
20. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
21. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1790-8.
22. Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, 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.* 2015;65(20):2184-94.
23. 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.
24. 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.
25. Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany: more than 100,000 procedures and now the standard of care for the elderly. *EuroIntervention.* 2019;14(15):e1549-e52.
26. Mattke S, Schneider S, Orr P, Lakdawalla D, Goldman D. Temporal trends in 30-day and 1-year mortality rates after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-regression analysis. *ACC 2019; EUA: JACC; 2019.*
27. 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.
28. Owens DS, Budoff MJ, Katz R, Takasu J, Shavelle DM, Carr JJ, et al. Aortic valve calcium independently predicts coronary and cardiovascular events in a primary prevention population. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(6):619-25.
29. Rader F, Sachdev E, Arsanjani R, Siegel RJ. Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med.* 2015;128(4):344-52.
30. Asami M, Lanz J, Stortecky S, Raber L, Franzone A, Heg D, et al. The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(6):593-601.
31. Cavalcante JL. Watchful waiting in aortic stenosis: are we ready for individualizing the risk assessment? *Eur Heart J.* 2016;37(8):724-6.

32. Fukui M, Genereux P, Cavalcante JL. Assessment of Cardiac Damage in Aortic Stenosis. *Cardiol Clin*. 2020;38(1):23-31.
33. Tang M, Liu X, Lin C, He Y, Cai X, Xu Q, et al. Meta-Analysis of Outcomes and Evolution of Pulmonary Hypertension Before and After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2017;119(1):91-9.
34. Mann DL, Zipes, D. P., Libby, P., Bonow, R. O., and Braunwald, E. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. edition t, editor. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015.
35. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J*. 2017;38(45):3351-8.
36. Fukui M, Gupta A, Abdelkarim I, Sharbaugh MS, Althouse AD, Elzomor H, et al. Association of Structural and Functional Cardiac Changes With Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes in Patients With Aortic Stenosis. *JAMA cardiology*. 2019.
37. Chakravarty T, Van Belle E, Jilaihawi H, Noheria A, Testa L, Bedogni F, et al. Meta-analysis of the impact of mitral regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):942-9.
38. Sannino A, Losi MA, Schiattarella GG, Gargiulo G, Perrino C, Stabile E, et al. Meta-analysis of mortality outcomes and mitral regurgitation evolution in 4,839 patients having transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(6):875-82.
39. Nombela-Franco L, Eltchaninoff H, Zahn R, Testa L, Leon MB, Trillo-Nouche R, et al. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Heart*. 2015;101(17):1395-405.
40. Amat-Santos IJ, Castrodeza J, Nombela-Franco L, Munoz-Garcia AJ, Gutierrez-Ibanes E, de la Torre Hernandez JM, et al. Tricuspid but not Mitral Regurgitation Determines Mortality After TAVI in Patients With Nonsevere Mitral Regurgitation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(5):357-64.
41. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-44.
42. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg*. 2005;79(1):127-32.
43. Van de Veire NR, Braun J, Delgado V, Versteegh MI, Dion RA, Klautz RJ, et al. Tricuspid annuloplasty prevents right ventricular dilatation and progression of tricuspid regurgitation in patients with tricuspid annular dilatation undergoing mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(6):1431-9.
44. Schwartz LA, Rozenbaum Z, Ghantous E, Kramarz J, Biner S, Ghermezi M, et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction and Tricuspid Regurgitation on Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(1):36-46.
45. Lee R, Li S, Rankin JS, O'Brien SM, Gammie JS, Peterson ED, et al. Fifteen-year outcome trends for valve surgery in North America. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(3):677-84; discussion p 84.
46. Fan J, Liu X, Yu L, Sun Y, Jaiswal S, Zhu Q, et al. Impact of tricuspid regurgitation and right ventricular dysfunction on outcomes after transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2019;42(1):206-12.

47. Mahesh B, Wells F, Nashef S, Nair S. Role of concomitant tricuspid surgery in moderate functional tricuspid regurgitation in patients undergoing left heart valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(1):2-8.
48. Lindman BR, Maniar HS, Jaber WA, Lerakis S, Mack MJ, Suri RM, et al. Effect of tricuspid regurgitation and the right heart on survival after transcatheter aortic valve replacement: insights from the Placement of Aortic Transcatheter Valves II inoperable cohort. *Circulation Cardiovascular interventions.* 2015;8(4).
49. Pavasini R, Ruggerini S, Grapsa J, Biscaglia S, Tumscitz C, Serenelli M, et al. Role of the tricuspid regurgitation after mitraclip and transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):654-9.
50. Rozenbaum Z, Granot Y, Steinvil A, Banai S, Finkelstein A, Ben-Gal Y, et al. Aortic Stenosis with Severe Tricuspid Regurgitation: Comparative Study between Conservative Transcatheter Aortic Valve Replacement and Surgical Aortic Valve Replacement Combined With Tricuspid Repair. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(10):1101-8.
51. Barbanti M, Binder RK, Dvir D, Tan J, Freeman M, Thompson CR, et al. Prevalence and impact of preoperative moderate/severe tricuspid regurgitation on patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2015;85(4):677-84.
52. McCarthy FH, Vemulapalli S, Li Z, Thourani V, Matsouaka RA, Desai ND, et al. Association of Tricuspid Regurgitation With Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: A Report From The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(4):1121-8.
53. Higgins JPT GSe. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [atualizado em março de 2011].* The Cochrane Collaboration; 2009.
54. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:ED000142.
55. Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia.* 2010;14(Suppl 1):29-37.
56. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
57. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-12.
58. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):303-71.
59. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(7):777-802.
60. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(4):307-32.
61. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603-5.

62. Hutter A, Bleiziffer S, Richter V, Opitz A, Hettich I, Mazzitelli D, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with concomitant mitral and tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(1):77-84.
63. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;8:16.
64. Medvedofsky D, Koifman E, Jarrett H, Miyoshi T, Rogers T, Ben-Dor I, et al. Association of Right Ventricular Longitudinal Strain with Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(4):452-60.
65. Orsini N. From floated to conventional confidence intervals for the relative risks based on published dose-response data. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;98(1):90-3.
66. Worku B, Valovska MT, Elmously A, Kampaktis P, Castillo C, Wong SC, et al. Predictors of Persistent Tricuspid Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Baseline Tricuspid Regurgitation. *Innovations (Phila)*. 2018;13(3):190-9.
67. Little SH, Popma JJ, Kleiman NS, Deeb GM, Gleason TG, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with severe mitral or tricuspid regurgitation at extreme risk for surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(5):1991-9.
68. Health Mo. Methodological guideline: how to conduct a systematic review and meta-analysis of observational comparative studies of risk factors and prognosis. In: Department SaT, editor. Brasilia: Ministry of Health; 2014. p. 132.
69. Deeks JJ. Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med*. 2002;21(11):1575-600.
70. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
71. Agasthi P, Pujari SH, Mookadam F, Venepally NR, Ashraf H, Fortuin FD, et al. Resting cardiac efficiency affects survival following transcatheter aortic valve replacement. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020.
72. Barvalia M, Tayal R, Cohen M, Miguel Amor M, Tcharnaia L, Chen C, et al. Impact of Tricuspid Valve Regurgitation on Early Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Heart Valve Dis*. 2017;26(4):380-5.
73. Gotzmann M, Pljakic A, Bojara W, Lindstaedt M, Ewers A, Germing A, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis-predictors of mortality and poor treatment response. *Am Heart J*. 2011;162(2):238-45 e1.
74. Kjonas D, Dahle G, Schirmer H, Malm S, Eidet J, Aaberge L, et al. Predictors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Open Heart*. 2019;6(1):e000936.
75. Omar S, Aneni E, Escolar E, Mihos CG, Xydas S, LaPietra A, et al. Tricuspid regurgitation and in-hospital outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2963-70.
76. Schymik G, Lefevre T, Bartorelli AL, Rubino P, Treede H, Walther T, et al. European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(5):657-69.
77. Sultan I, Cardounel A, Abdelkarim I, Kilic A, Althouse AD, Sharbaugh MS, et al. Right ventricle to pulmonary artery coupling in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2019;105(2):117-21.

78. Veulemans V, Polzin A, Maier O, Klein K, Wolff G, Hellhammer K, et al. Prediction of One-Year Mortality Based upon A New Staged Mortality Risk Model in Patients with Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Valve Replacement. *J Clin Med*. 2019;8(10).
79. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Neumann FJ, et al. SOURCE 3: 1-year outcomes post-transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable transcatheter heart valve. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2717-26.
80. Biner S, Michowitz Y, Leshem-Rubinow E, Topilsky Y, Ben-Assa E, Shimiaie J, et al. Hemodynamic impact and outcome of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2014;113(1):132-7.
81. Khawaja MZ, Williams R, Hung J, Arri S, Asrress KN, Bolter K, et al. Impact of preprocedural mitral regurgitation upon mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for severe aortic stenosis. *Heart*. 2014;100(22):1799-803.
82. Koifman E, Didier R, Patel N, Jerusalem Z, Kiramijyan S, Ben-Dor I, et al. Impact of right ventricular function on outcome of severe aortic stenosis patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J*. 2017;184:141-7.
83. 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.
84. Winter MP, Bartko PE, Krickl A, Gatterer C, Dona C, Nitsche C, et al. Adaptive development of concomitant secondary mitral and tricuspid regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020.
85. Yoshida J, Ikenaga H, Hayashi A, Yamaguchi S, Nagaura T, Rader F, et al. Predictors and Outcomes of Persistent Tricuspid Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2019;124(5):772-80.
86. Prasitlumkum N, Kittipibul V, Tokavanich N, Kewcharoen J, Rattanawong P, Angsubhakorn N, et al. Baseline significant tricuspid regurgitation is associated with higher mortality in transcatheter aortic valve replacement: systemic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(7):477-86.
87. Takagi H, Hari Y, Kawai N, Ando T, Group A. Impact of concurrent tricuspid regurgitation on mortality after transcatheter aortic-valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2019;93(5):946-53.
88. Arnold SV, O'Brien SM, Vemulapalli S, Cohen DJ, Stebbins A, Brennan JM, et al. Inclusion of Functional Status Measures in the Risk Adjustment of 30-Day Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Report From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(6):581-9.
89. Sathananthan J, Murdoch DJ, Lindman BR, Zajarias A, Jaber WA, Cremer P, et al. Implications of Concomitant Tricuspid Regurgitation in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement for Degenerated Surgical Aortic Bioprosthesis: Insights From the PARTNER 2 Aortic Valve-in-Valve Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):1154-60.
90. Cavalcante JL, Simon MA, Chan SY. Comprehensive Right-Sided Assessment for Transcatheter Aortic Valve Replacement Risk Stratification: Time for a Change. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(1):47-51.
91. Ejiqfor JI, Neely RC, Yammine M, McGurk S, Kaneko T, Leacche M, et al. Surgical outcomes of isolated tricuspid valve procedures: repair versus replacement. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(3):214-22.

92. Filsoufi F, Anyanwu AC, Salzberg SP, Frankel T, Cohn LH, Adams DH. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(3):845-50.

93. Lauer MS, Blackstone EH, Young JB, Topol EJ. Cause of death in clinical research: time for a reassessment? *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):618-20.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1 – Estratégias de busca utilizadas em cada uma das cinco plataformas

#### PubMed

(((("transcatheter aortic valve replacement"[MeSH Terms] OR ("transcatheter"[All Fields] AND "aortic"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "replacement"[All Fields]) OR "transcatheter aortic valve replacement"[All Fields] OR ("transcatheter"[All Fields] AND "aortic"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "implantation"[All Fields]) OR "transcatheter aortic valve implantation"[All Fields]) OR ("transcatheter aortic valve replacement"[MeSH Terms] OR ("transcatheter"[All Fields] AND "aortic"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "replacement"[All Fields]) OR "transcatheter aortic valve replacement"[All Fields])) OR tavi[All Fields] OR tavr[All Fields] AND (((("tricuspid valve insufficiency"[MeSH Terms] OR ("tricuspid"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "tricuspid valve insufficiency"[All Fields] OR ("tricuspid"[All Fields] AND "regurgitation"[All Fields]) OR "tricuspid regurgitation"[All Fields]) OR ("tricuspid valve insufficiency"[MeSH Terms] OR ("tricuspid"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "tricuspid valve insufficiency"[All Fields] OR ("tricuspid"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "regurgitation"[All Fields]) OR "tricuspid valve regurgitation"[All Fields])) OR ("tricuspid valve insufficiency"[MeSH Terms] OR ("tricuspid"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "tricuspid valve insufficiency"[All Fields] OR ("tricuspid"[All Fields] AND "incompetence"[All Fields]) OR "tricuspid incompetence"[All Fields])) OR ("tricuspid valve insufficiency"[MeSH Terms] OR ("tricuspid"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "tricuspid valve insufficiency"[All Fields] OR ("tricuspid"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "incompetence"[All Fields]) OR "tricuspid valve incompetence"[All Fields])) OR ("tricuspid valve insufficiency"[MeSH Terms] OR ("tricuspid"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "tricuspid valve insufficiency"[All Fields])) AND (((("prognosis"[MeSH Terms] OR "prognosis"[All Fields] OR "prognoses"[All Fields]) OR ("prognosis"[MeSH Terms] OR "prognosis"[All Fields] OR "prognostic"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "prognostic factors"[All Fields]) OR (((("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms]) OR ("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields]) OR ("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR ("mortality"[All Fields] AND "determinants"[All Fields]) OR "mortality determinants"[All Fields])) OR ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR ("death"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "death rate"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms] OR ("death"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "death rate"[All Fields])) OR ("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR ("mortality"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "mortality rate"[All Fields])) OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields]) OR ("hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields]) OR ("hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields])) OR (((("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND



"failure"[All Fields] OR "cardiac failure"[All Fields])) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "decompensation"[All Fields]) OR "heart decompensation"[All Fields])) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("myocardial"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "myocardial failure"[All Fields])) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("congestive"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "congestive heart failure"[All Fields]))

### 8.1.1 SCOPUS

( TITLE-ABS ( tavr ) OR TITLE-ABS ( tavi ) OR TITLE-ABS ( transcatheter AND aortic AND valve\* ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( tricuspid\* ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( death ) OR TITLE-ABS-KEY ( prognosis ) OR TITLE-ABS-KEY ( mortality ) OR TITLE-ABS-KEY ( cardiac AND death ) OR TITLE-ABS-KEY ( hospitalization ) OR TITLE-ABS-KEY ( heart AND failure ) ) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA , "MEDI" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) )

### LILACS

Transcatheter Aortic Valve Replacement AND tricuspid valve

### Web of Science

((ALL=(TAVI OR TAVR OR transcatheter aortic valve implantation OR transcatheter aortic valve replacement)) AND (ALL=(tricuspid regurgitation OR tricuspid valve insufficiency OR tricuspid incompetence)) AND (ALL=(death OR prognosis OR mortality OR cardiac death OR hospitalization OR heart failure)))

*Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo  
estipulado=Todos os anos*

### EMBASE

('transcatheter aortic valve implantation'/exp OR 'tavi' OR 'percutaneous aortic valve implantation' OR 'percutaneous aortic valve replacement' OR 'trans-arterial aortic valve implantation' OR 'trans-arterial aortic valve replacement' OR 'trans-catheter aortic valve implantation' OR 'trans-catheter aortic valve replacement' OR 'transcutaneous aortic valve implantation' OR 'trans-cutaneous aortic valve replacement'

OR 'trans-femoral aortic valve implantation' OR 'trans-femoral aortic valve replacement' OR 'transarterial aortic valve implantation' OR 'transarterial aortic valve replacement' OR 'transcatheter aortic valve implantation' OR 'transcatheter aortic valve replacement' OR 'transcutaneous aortic valve implantation' OR 'transcutaneous aortic valve replacement' OR 'transfemoral aortic valve implantation' OR 'transfemoral aortic valve replacement' OR 'transapical aortic valve replacement' OR 'transapical aortic valve implantation' OR 'trans-apical aortic valve implantation' OR 'trans-apical aortic valve replacement' OR 'percutaneous aortic valve'/exp OR 'acurate ta' OR 'acurate tf' OR 'centera' OR 'corevalve revalving' OR 'corevalve system' OR 'cribier edwards valve' OR 'directflow' OR 'edwards sapien 3' OR 'edwards sapien xt' OR 'edwards sapien valve' OR 'engager (device)' OR 'inovare valve' OR 'jenavalve' OR 'lotus edge' OR 'lotus valve system' OR 'portico' OR 'percutaneous aortic valve' OR 'percutaneous aortic valve prosthesis' OR 'transcatheter aortic valve prosthesis') AND ('tricuspid valve regurgitation'/exp OR 'heart valve insufficiency, tricuspid' OR 'heart valve regurgitation, tricuspid' OR 'regurgitation, right atrioventricular heart valve' OR 'right atrioventricular cardiac regurgitation' OR 'right atrioventricular cardiac valve insufficiency' OR 'right atrioventricular cardiac valvular insufficiency' OR 'right atrioventricular cardiac valvular regurgitation' OR 'right atrioventricular heart valve insufficiency' OR 'right atrioventricular heart valve regurgitation' OR 'right atrioventricular heart valvular regurgitation' OR 'right atrioventricular valve insufficiency' OR 'right atrioventricular valve regurgitation' OR 'right atrioventricular valvular insufficiency' OR 'right atrioventricular valvular regurgitation' OR 'tricuspid cardiac valve insufficiency' OR 'tricuspid cardiac valve regurgitation' OR 'tricuspid cardiac valvular insufficiency' OR 'tricuspid cardiac valvular regurgitation' OR 'tricuspid heart valve insufficiency' OR 'tricuspid heart valve regurgitation' OR 'tricuspid heart valvular insufficiency' OR 'tricuspid heart valvular regurgitation' OR 'tricuspid insufficiency' OR 'tricuspid regurgitation' OR 'tricuspid valve insufficiency' OR 'tricuspid valve regurgitation' OR 'tricuspid valvular insufficiency' OR 'tricuspid valvular regurgitation' OR 'tricuspidal insufficiency') AND ('mortality'/exp OR 'excess mortality' OR 'mortality' OR 'mortality model' OR 'death'/exp OR 'death' OR 'mors' OR 'prognosis'/exp OR 'prognosis' OR 'heart death'/exp OR 'cardiac death' OR 'heart death' OR 'hospitalization'/exp OR 'hospital stay' OR 'hospitalization' OR 'short stay hospitalization' OR 'heart failure'/exp OR 'backward failure, heart' OR 'cardiac backward failure' OR 'cardiac

decompensation' OR 'cardiac failure' OR 'cardiac incompetence' OR 'cardiac insufficiency' OR 'cardiac stand still' OR 'cardial decompensation' OR 'cardial insufficiency' OR 'chronic heart failure' OR 'chronic heart insufficiency' OR 'decompensatio cordis' OR 'decompensation, heart' OR 'heart backward failure' OR 'heart decompensation' OR 'heart failure' OR 'heart incompetence' OR 'heart insufficiency' OR 'insufficiencia cordis' OR 'myocardial failure' OR 'myocardial insufficiency') AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)

**APÊNDICE 2 – Formulário para seleção dos estudos**

Disponível online em:

<https://docs.google.com/forms/d/1z0OEeYVI3EKeQKct0cPAQDfwGehgNkXAP7ZdFnEiVMM/edit>

## Impacto da insuficiência tricúspide no prognóstico de pacientes submetidos à troca de valva aórtica transcater

**\*Obrigatório****1. 1. Revisor \****Marcar apenas uma oval.* Bruna Olandoski Erbano Nicolle Schio**2. IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO****2. 3. Número do estudo \***

---

**3. 4. Sobrenome do 1o autor (só o último) \***

---

**4. 5. Título (completo) \***

---

---

---

---

---

**5. 6. Revista (pode ser só abreviação) \***

---

## 6. 7. Ano de publicação \*

---

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO x EXCLUSÃO**

Lembrando que são:

----- Inclusão:

1. Estudos que avaliam pacientes submetidos ao TAVI, independente da técnica utilizada no procedimento;
2. Estudos que tenham avaliado o grau de ITRI pré ou pós TAVI, por meio da ecocardiografia;
3. Estudos que tenham reportado o prognóstico destes pacientes (mortalidade por qualquer causa, mortalidade cardiovascular, hospitalizações, insuficiência cardíaca - de acordo com grau de ITRI).

----- Exclusão:

1. Publicações duplicadas com dados de grupos ou pacientes já relatados em outro estudo maior;
2. Resumos, revisões, metanálises, relatos de caso, apresentações em conferências ou editoriais;
3. Estudos cujas variáveis de interesse não foram relatadas, tornando impossível a extração dos dados e o cálculo para metanálise

## 7. 8. População \*

*Marcar apenas uma oval.*

- TAVI normal
- TAVI para bicúspide
- TAVI valve-in-valve
- TAVI, mas somente uma parte da população foi submetida ao TAVI (tinha outro grupo: cx, controle)
- Não estudou pacientes submetidos ao TAVI

## 8. 9. Exposição \*

*Marcar apenas uma oval.*

- Avaliou o grau de ITRI SOMENTE ANTES da realização da TAVI
- Avaliou o grau de ITRI SOMENTE DEPOIS da realização da TAVI
- Avaliou o grau de ITRI ANTES e DEPOIS da realização da TAVI
- Não avaliou o grau da ITRI em nenhum momento

## 9. 10. Desfecho (1. morte geral / 2. morte CV / 3. IC / 4. internamentos) \*

Marcar apenas uma oval.

- Reportou algum dos 4 prognósticos
- Não reportou nenhum dos 4 prognósticos

## 10. 11. Tipo de estudo \*

Marcar apenas uma oval.

- Observacional retrospectivo
- Observacional prospectivo
- Revisão ou metanálise
- Letter, artigo de congresso, editorial, etc...
- Suspeita de duplicidade de publicação

## 11. OBSERVAÇÕES SEÇÃO 1

Deixe aqui alguma observação, dúvida ou detalhe específico do artigo, que possa gerar confusão ou dificuldade no preenchimento dessa seção que vc acabou de preencher.

---

---

---

---

---

## 12. 12. Baseado nas questões anteriores, qual é sua decisão? \*

Marcar apenas uma oval.

- Incluir, certeza
- Incluir: mas não tenho certeza de que vai dar certo.
- Excluir: apesar de ter relatado tudo isso, não faz o link entre a ITRI e o desfecho
- Excluir, artigo nada a ver

**APÊNDICE 3** – Parte do formulário de coleta de dados para estudos selecionados  
Formulário completo disponível online em:

<https://docs.google.com/forms/d/1z0OEEYVI3EKeQKct0cPAQDfwGehgNkXAP7ZdFnEiVMM/edit>

Características BASAIS da população  
TOTAL

Geralmente presentes na Tabela 1 do  
artigo:

13. 13. Região onde foi feito o estudo \*

---

14. 14. Número da amostra total \*

---

15. 15. Número de mulheres \*

---

16. 16. Idade \*

Colocar a média  $\pm$  desvio padrão OU mediana e entre parênteses mínimo e máximo OU mediana e entre parênteses intervalo interquartil OU mediana e entre parênteses quartil 1- quartil 3

---

17. 17. Número com HAS

---

18. 18. Número com DM

---

19. 19. Número com DAC (inclui DAC e IAM prévio)

---

20. 19 a. Número com angioplastia (PCI)

---

21. 19 b. Número com cirurgia de revasc (CABG)

---

22. 20. Número com doença cerebrovasc (somar AIT/AVC)

---

23. 21. Número com DAOP

---

24. 22. Número com FA

---

25. 23. Número com Marca-passo

---

26. 24. Número com disfunção renal grave (DRC, CíCr <45 - descrever o critério se for diferente disso)

---

27. 25. Número em CF III ou IV

---

#### CARACTERÍSTICAS DO ECOTT

28. 26. FEVE \*

Colocar a média  $\pm$  o desvio padrão OU mediana e entre parênteses mínimo e máximo OU mediana e entre parênteses intervalo interquartil OU mediana e entre parênteses quartil 1- quartil 3

---



## 29. 27. PSAP

Colocar a média  $\pm$  o desvio padrão OU mediana e entre parênteses mínimo e máximo OU mediana e entre parênteses intervalo interquartil OU mediana e entre parênteses quartil 1- quartil 3

---

## 30. 28. Volume indexado do AE

Colocar a média  $\pm$  o desvio padrão OU mediana e entre parênteses mínimo e máximo OU mediana e entre parênteses intervalo interquartil OU mediana e entre parênteses quartil 1- quartil 3

---

31. 29. Número com insuf mitral  $\geq$  moderada

Pelo ECOTT, geralmente classifica como moderada: 2+/4

---

32. 30. Número com ITri  $\geq$  moderada \*

Pelo ECOTT, geralmente classifica como moderada: 2+/4

---

## 33. 31. Número com disf de VD

Pelo ECOTT, geralmente classifica como disfunção de VD: FAC  $<$ 35%, TAPSE  $<$ 17

---

**CARACTERÍSTICAS DO PROCEDIMENTO**

## 34. 32. STS

Colocar a média  $\pm$  o desvio padrão OU mediana e entre parênteses mínimo e máximo OU mediana e entre parênteses intervalo interquartil OU mediana e entre parênteses quartil 1- quartil 3

---

## 35. 33. Qual EuroSCORE reportou?

Marcar apenas uma oval.

- EuroSCORE
- EuroSCORE 2
- Logistic EuroSCORE
- Não reportou nenhum

## 36. 33 a. Valor do EuroSCORE

Colocar a média  $\pm$  desvio padrão OU mediana e entre parênteses mínimo e máximo OU mediana e entre parênteses intervalo interquartil OU mediana e entre parênteses quartil 1- quartil 3

---

## 37. 34. Número de acesso transfemoral TAVI

---

## 38. 35. Marcas da TAVI utilizadas

Marque todas que se aplicam.

- SAPIEN
- SAPIEN XT
- SAPIEN 3
- COREVALVE
- Portico
- Lotus

Outro:  \_\_\_\_\_

## 39. 36. Classificação de Tempo de follow-up \*

Marcar apenas uma oval.

- Curto (Intrahospitalar ou 30 dias)
- Longo (mais de 30 dias)
- Reporta mais de 1 follow up

## 40. 37. Tempo exato do follow-up mais longo \*

Colocar a média  $\pm$  desvio padrão OU mediana e entre parênteses mínimo e máximo OU mediana e entre parênteses intervalo interquartil OU mediana e entre parênteses quartil 1- quartil 3

---

## 41. OBSERVAÇÕES SEÇÃO 2

Deixe aqui alguma observação, dúvida ou detalhe específico do artigo, que possa gerar confusão ou dificuldade no preenchimento dessa seção que vc acabou de preencher.

---

---

---

---

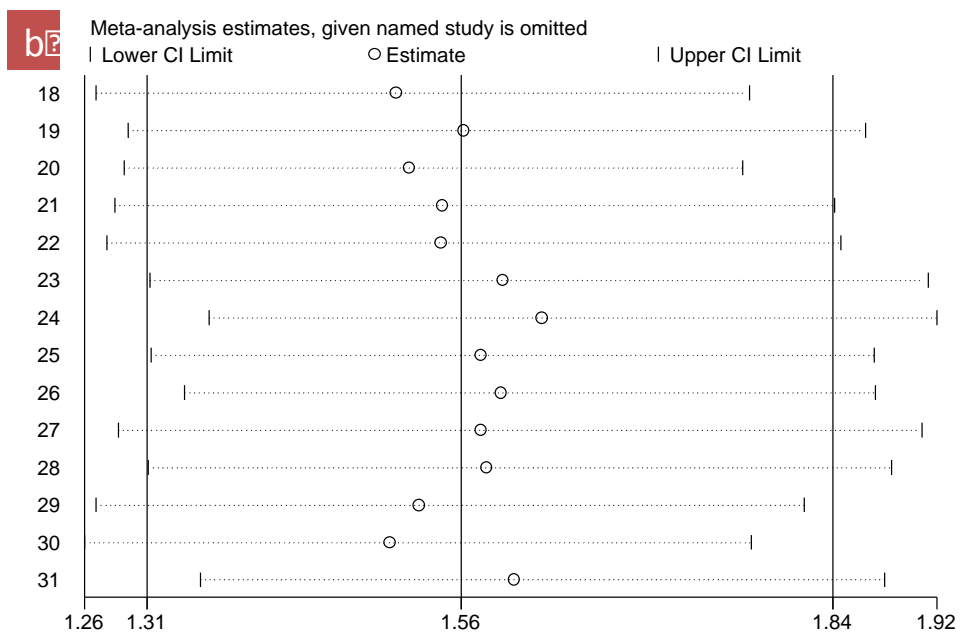
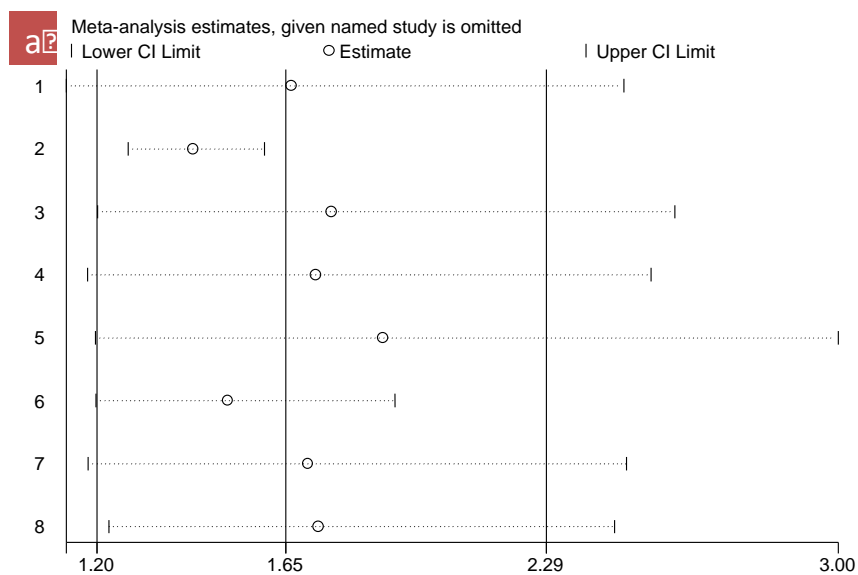
---

## 42. 38. Como foi feita a separação entre os grupos? \*

Marcar apenas uma oval.

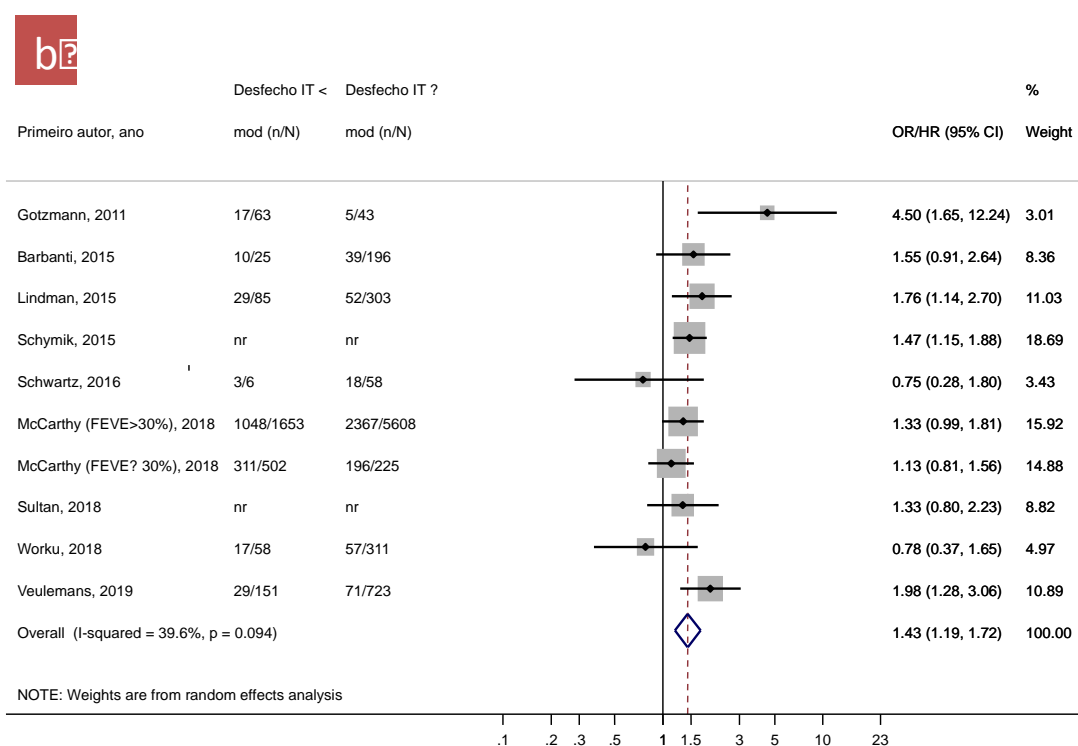
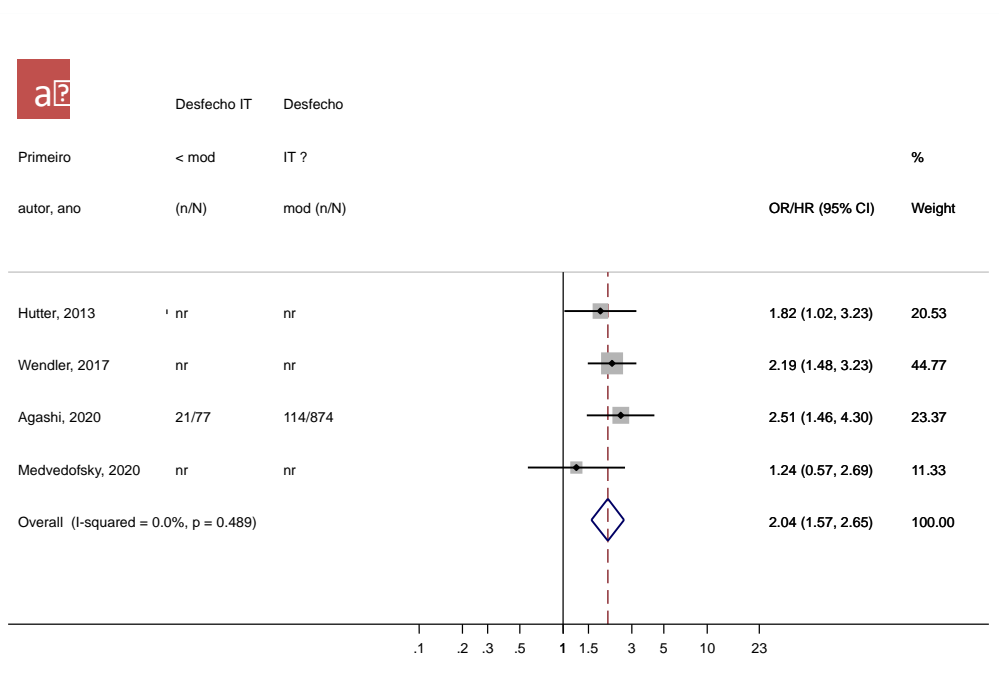
- 4 grupos: ITRi ausente + mínima // leve // moderada // grave  
Pular para a pergunta 43
- 3 grupos: ITRi ausente + mínima + leve // moderada // grave  
Pular para a pergunta 67
- 2 grupos (+ comum): ITRi ausente + mínima + leve // moderada + grave  
Pular para a pergunta 91
- Outro: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE 4 – Análises de sensibilidade, retirando-se um estudo por vez e analisando os demais. Legenda: a) follow-up curto; b) follow-up longo.**



## APÊNDICE 5 – Análises de subgrupos de estudos separados por aqueles que reportaram estimativas de risco por análise univariada x multivariada.

Legenda: a) análise univariada; b) análises multivariadas.



## ANEXOS

**ANEXO A – PRISMA - checklist utilizado como um guia no relato de uma metanálise em estudos observacionais.** Disponível online em:

<http://www.prisma-statement.org/>



## PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	7
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	16
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	25
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	-
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	26
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	25
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	64
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	26
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	27
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	28
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	28
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	31
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	31
<b>RISK OF BIAS</b>			
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	31
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	31
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	34
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	36
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	41
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	41
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	42
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	47
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	47
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	52
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	55
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	56
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

**ANEXO B – MOOSE** - checklist utilizado como um guia no relato de uma metanálise em estudos observacionais. Disponível online em:

[https://www.elsevier.com/\\_data/promis\\_misc/ISSM\\_MOOSE\\_Checklist.pdf](https://www.elsevier.com/_data/promis_misc/ISSM_MOOSE_Checklist.pdf)

### MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology) Checklist

A reporting checklist for Authors, Editors, and Reviewers of Meta-analyses of Observational Studies. You must report the page number in your manuscript where you consider each of the items listed in this checklist. If you have not included this information, either revise your manuscript accordingly before submitting or note N/A.

Reporting Criteria	Reported (Yes/No)	Reported on Page No.
<b>Reporting of Background</b>		
Problem definition	Yes	16
Hypothesis statement	Yes	23
Description of Study Outcome(s)	Yes	23
Type of exposure or intervention used	Yes	25
Type of study design used	Yes	25
Study population	Yes	25
<b>Reporting of Search Strategy</b>		
Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)	No	
Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords	Yes	25
Effort to include all available studies, including contact with authors	Yes	25
Databases and registries searched	Yes	25
Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)	Yes	31
Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles)	Yes	25
List of citations located and those excluded, including justification	Yes	26
Method for addressing articles published in languages other than English	Yes	25
Method of handling abstracts and unpublished studies	Yes	26

Description of any contact with authors	Yes	25
<b>Reporting of Methods</b>		
Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested	Yes	26
Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principles or convenience)	Yes	27
Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding, and interrater reliability)	Yes	27
Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate)	No	

Reporting Criteria	Reported (Yes/No)	Reported on Page No.
Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression on possible predictors of study results	Yes	28
Assessment of heterogeneity	Yes	31
Description of statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated	Yes	31
Provision of appropriate tables and graphics	Yes	29
<b>Reporting of Results</b>		
Table giving descriptive information for each study included	Yes	36
Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis)	Yes	47
Indication of statistical uncertainty of findings	Yes	42
<b>Reporting of Discussion</b>		
Quantitative assessment of bias (eg, publication bias)	Yes	47
Justification for exclusion (eg, exclusion of non-English-language citations)	Yes	33
Assessment of quality of included studies	Yes	40
<b>Reporting of Conclusions</b>		
Consideration of alternative explanations for observed results	Yes	53
Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)	Yes	52
Guidelines for future research	Yes	56
Disclosure of funding source	No	

Once you have completed this checklist, please save a copy and upload it as part of your submission. DO NOT include this checklist as part of the main manuscript document. It must be uploaded as a separate file.



**ANEXO C** – Escala de Newcastle Ottawa utilizada para avaliar a qualidade de estudos observacionais. Disponível online em:

([http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf))

### NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

#### **Selection**

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \*
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview \*
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes \*
  - b) no

#### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment \*
  - b) record linkage \*
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for \*
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

**ANEXO D – Parecer de dispensa do projeto de dissertação de mestrado da avaliação pelo comitê de ética e pesquisa, visto tratar-se de revisão sistemática e metanálise**



**DECLARAÇÃO DE DISPENSA DE PARECER**

Declaro, para os devidos fins, que o estudo “Impacto da Insuficiência Tricúspide no Prognóstico de Pacientes submetidos à troca de Valva Aórtica Transcateter- Revisão Sistemática e Metanálise”, pesquisadora principal Bruna O. Erbano, não requer tramitação ética na Plataforma Brasil visando aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IDPC, pois é projeto a ser realizado apenas e exclusivamente com base em revisão de literatura, não envolvendo contato com pacientes ou intervenções do estudo em questão em pacientes com estas condições clínicas mencionadas acima, seguindo os princípios da resolução 466/12.

São Paulo, 20 de Março de 2019.

*Dr. Gustavo B. F. Oliveira*  
Cardiologia  
Medicina Intensiva  
CRM-SP/92905

Dr. Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira  
Vice - Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

**Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Comitê de Ética em Pesquisa**  
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 | CEP 04012-909 | São Paulo, SP | Fone: (11) 5085-6040 | e-mail:  
cep@idpc.org.br