

Parecer Técnico-Científico

Tratamento da estenose valvar aórtica grave com implante de válvula aórtica transcater (TAVI) em pacientes de baixo risco cirúrgico

ORIGIN
H E A L T H

Edwards Lifesciences

Projeto nº 2.10.1762
18 de fevereiro de 2025

Tratamento da estenose valvar aórtica grave com implante de válvula aórtica transcater (TAVI) em pacientes de baixo risco cirúrgico

Parecer técnico-científico: eficácia e segurança

Fevereiro de 2025

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Tratamento da estenose valvar aórtica grave com implante de válvula aórtica transcater (TAVI) em pacientes de baixo risco cirúrgico.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Edwards Lifesciences.

AUTORES: Vanessa Gomes¹, Gabriel Marasco² e Laura Murta³

REVISORES: Marcia R D Alves⁴, Gabriela Vilela⁴ e Eli Szwarc⁴

¹ Farmacêutica, gerente de Evidence-Based Medicine na Origin Health Company;

² Biomédico, consultor de projetos na Origin Health Company;

³ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na Origin Health Company.

⁴ Funcionários da Edwards Lifesciences.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A estenose aórtica é uma das doenças valvares e das doenças cardiovasculares mais comuns, sendo caracterizada pela obstrução do fluxo ventricular esquerdo, acometendo em geral, idosos. Clinicamente, a estenose aórtica tem um curso inicial assintomático que pode perdurar por longos anos até início de sintomas, momento em que há aumento da mortalidade, principalmente nos casos não tratados. Os sintomas clássicos dessa enfermidade são a dispneia de esforço, angina, síncope e insuficiência cardíaca. A partir do desenvolvimento desses sintomas, há aumento progressivo do risco de morte súbita. Pacientes que não fazem substituição da válvula aórtica apresentam sobrevida menor a partir do início dos sintomas é um a três anos. Os sintomas dessa doença podem impactar a qualidade de vida nas atividades diárias, causando comprometimento social, emocional e impactando a capacidade física desses pacientes. Atualmente, no rol da ANS, há disponível para pacientes idosos com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo (escore *Society of Thoracic Surgeons* <4%) a cirurgia para troca valvar (também denominada de cirurgia). No entanto, em alguns casos, os pacientes podem receber apenas o tratamento medicamentoso, não sendo elegíveis a cirurgia. A cirurgia, fornecida no contexto da saúde suplementar, é uma técnica invasiva, necessita de toracotomia e possui algumas limitações, inclusive em pacientes de risco cirúrgico baixo e intermediário. De fato, a cirurgia está associada a maior tempo de internação, maior risco de sangramento e de fibrilação atrial que outras intervenções disponíveis atualmente no mercado. A cirurgia também está relacionada a eventos adversos clínicos pós-operatórios e internações ainda maiores que os observados em pacientes não submetidos a cirurgia, o que leva a um ônus econômico na saúde. Neste cenário, pacientes idosos com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo (escore *Society of Thoracic Surgeons* <4%) apresentam necessidade médica não atendida no âmbito da saúde suplementar. Sendo assim, o manejo da doença com implante de válvula aórtica transcatheter (TAVI, do inglês *transcatheter aortic valve implantation*), um procedimento minimamente invasivo, no qual uma válvula substituta é introduzida por uma artéria após uma pequena incisão, é uma alternativa para o manejo de pacientes idosos com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo ou moderado.

Título/pergunta: TAVI é eficaz e seguro no tratamento de pacientes idosos com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo (escore *Society of Thoracic Surgeons* <4%) quando comparado ao tratamento medicamentoso e a cirurgia convencional?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes idosos com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo (escore *Society of Thoracic Surgeons* <4%).

Tecnologia: TAVI

Comparadores: cirurgia convencional.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente hospitalar.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): TAVI foi avaliado pelo *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) a fim de subsidiar uma decisão do governo australiano quanto à inclusão do procedimento na lista do *Medicare Benefits Schedule* (MBS). Após considerar as evidências disponíveis em relação à segurança, eficácia e custo-efetividade, o MSAC apoiou o financiamento pelo MBS de TAVI para pacientes com estenose aórtica grave sintomática com baixo risco cirúrgico. Em 2020, a *Health Quality Ontario*, sob a orientação do *Ontario Health Technology Advisory Committee*, recomendou o financiamento público de TAVI em adultos com estenose aórtica grave que apresentam risco cirúrgico baixo. Várias outras agências de avaliação de tecnologias em saúde avaliaram o tema, entre elas *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Health Information and Quality Authority* e *Norwegian Institute of Public Health*, e há um consenso de que a TAVI é benéfica para pacientes com estenose aórtica grave sintomática de risco cirúrgico baixo. Ademais, TAVI está em avaliação pela agência de ATS do Reino Unido. O *National Health Service* do Reino Unido recomenda que pacientes com estenose aórtica com baixo risco ou intermediário risco cirúrgico devem ser submetidos a TAVI desde que atendem aos critérios de inclusão. Esta posição do NHS visa aliviar as pressões sobre a capacidade dos sistemas locais de assistência aos pacientes, reduzindo filas de espera, demandando menor recursos humanos/profissionais de saúde.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida com busca até setembro de 2024 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase. Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados, especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas seis publicações, todas referentes a um ECR, sendo uma análise primária do estudo e cinco subanálises/análise de extensão que avaliaram o uso do TAVI em comparação à cirurgia convencional no tratamento dos pacientes idosos com estenose valvar aórtica grave com risco cirúrgico baixo (*Society of Thoracic Surgeons* <4% para risco baixo). Assim, no estudo PARTNER 3, TAVI demonstrou ter 46% menos risco de óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em 12 meses frente à cirurgia. No que se refere à qualidade de vida, também foi observada melhora em um mês após o procedimento, entre os pacientes que foram submetidos a TAVI. Além disso, TAVI alcançou melhores resultados para fibrilação atrial precoce e desfecho composto de óbito por qualquer causa ou acidente vascular cerebral (AVC) incapacitante em 24 meses entre os pacientes sem fibrilação atrial (HR: 0,62 [IC 95%: 0,41 a 0,94]).

Qualidade da evidência:

Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em 12 meses	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em 24 meses	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em cinco anos	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Óbito por qualquer causa em 30 dias	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Óbito por qualquer causa em 24 meses	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
AVC em 30 dias	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS em 30 dias	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

Considerações finais: Em resumo, a revisão sistemática demonstrou benefício clínico do TAVI frente a cirurgia em pacientes idosos com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo (escore *Society of Thoracic Surgeons* <4%).

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	6
Lista de tabelas.....	9
Lista de figuras	10
1. Contexto.....	11
1.1 Objetivo do parecer	11
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	12
2.1 Visão geral da doença	12
2.2 Etiologia	13
2.3 Epidemiologia	13
2.4 Manifestações clínicas e prognóstico	14
2.5 Impacto e carga da doença.....	16
2.6 Diagnóstico e classificação.....	19
2.7 Tratamento	25
2.8 Limitações do tratamento atual	28
3. Descrição da tecnologia proposta.....	31
3.1 Posicionamento no mercado atual.....	31
4. Evidências científicas.....	33
4.1 Questão do Estudo.....	33
4.1.1 Intervenção.....	33
4.1.2 População	34

4.1.3	Comparação.....	34
4.2	Estratégia de busca	34
4.2.1	Fontes de dados	34
4.2.2	Vocabulário controlado	35
4.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos	38
4.4	Seleção e extração	39
4.4.1	Avaliação do risco de viés.....	39
4.4.2	Qualidade da evidência	40
4.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	40
4.5.1	Descrição dos estudos selecionados	43
4.5.3	Resultados por desfechos.....	66
4.5.4	Análise do risco de viés	67
4.5.5	Análise da certeza da evidência	68
4.6	Evidências adicionais	70
4.7	Avaliações e Recomendações de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)	75
5.	Considerações finais.....	78
6.	Referências bibliográficas	80
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	96
	ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	97
	ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	100

Lista de siglas e abreviações

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVA	Área valvar aórtica
AVAI	Área valvar aórtica indexada à área da superfície corporal
AVC	Acidente vascular cerebral
DP	Desvio padrão
EAs	Eventos adversos
ECRs	Ensaio clínico randomizado
ESPAT	Excursão sistólica do plano anular tricúspide
EuroSCORE II	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life 5 dimensions 3-Level of Life</i>
FAPO	Fibrilação atrial ou flutter atrial pós-operatório
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KCCQ-OS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> - resumo geral
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde.
RA	Regurgitação aórtica
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
RS	Revisão sistemática
SF-36	<i>Short Form-36 Health Survey</i>
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
STS-PROM	<i>Society of Thoracic Surgeons-predicted risk of mortality</i>
TAVI	Implante de válvula aórtica transcater
TE	Teste ergométrico
VACB	Valvoplastia aórtica cateter-balão
Vmax	Velocidade aórtica máxima

Lista de tabelas

Tabela 1. Escores baseados em normas ¹ tanto de pacientes sintomáticos com estenose aórtica grave quanto da população holandesa geral.	17
Tabela 2. Regressão logística ajustada para variáveis estatisticamente significativas no <i>baseline</i> do modelo (variáveis confundidoras e comorbidades).....	18
Tabela 3. Diagnóstico de estenose aórtica.....	19
Tabela 4. Classificação de gravidade da estenose aórtica.	21
Tabela 5. Estágios da estenose aórtica.	22
Tabela 6. Considerações importantes para o uso de cada tipo de tratamento da estenose aórtica.	26
Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO.	33
Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca.	36
Tabela 9. Estratégias de busca.	38
Tabela 10. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	40
Tabela 11. Estudos incluídos para análise.....	42
Tabela 12. Resumo das características dos estudos incluídos (1).....	44
Tabela 13. Resumo das características dos estudos incluídos (2).....	45
Tabela 14. Características da população estudada no <i>baseline</i>	49
Tabela 15. Desfecho secundário.	53
Tabela 16. Desfecho primário em um e dois anos.....	58
Tabela 17. Desfechos secundários.	59
Tabela 18. Desfechos clínicos relevantes.....	63
Tabela 19. Resultados de TAVI <i>versus</i> cirurgia.....	66
Tabela 20. Classificação da qualidade de evidência.....	69
Tabela 21 Resultados de diferentes desfechos.....	71
Tabela 22. Composição do desfecho primário do Estudo RHEIA, 1 ano.	73
Tabela 23. Estudos excluídos e motivos.....	97

Lista de figuras

Figura 1. História natural da estenose aórtica.	15
Figura 2. Algoritmo para tomada de decisão na estenose aórtica.	25
Figura 3. Algoritmo de manejo de pacientes com estenose aórtica grave.....	27
Figura 4. Principais recomendações das diretrizes clínicas para o tratamento da estenose aórtica grave.....	32
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	41
Figura 6. Curva do tempo até a ocorrência do evento para o desfecho primário composto e seus componentes individuais.	52
Figura 7. Estado funcional e qualidade de vida em 30 dias e um ano.	54
Figura 8. Curva de tempo até a ocorrência do evento e estado de saúde doença-específico no grupo TAVI e no grupo cirurgia em dois anos.....	57
Figura 9. Risco ajustado de dois anos para o desfecho composto de óbito, AVC ou reinternação e os desfechos individuais.....	60
Figura 10. Incidência cumulativa e momento da FAPO após os procedimentos de TAVI ou cirurgia.....	62
Figura 11. Curva Kaplan-Meier para o desfecho primário e seus componentes.....	63
Figura 12. Desfechos de QVRS.	65
Figura 13. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>	68
Figura 14. TAVI com a plataforma SAPIEN 3 demonstrou superioridade à cirurgia no desfecho primário composto de morte, acidente vascular cerebral e re-hospitalização, 1 ano.	72

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Implante de válvula aórtica transcater (TAVI, do inglês *transcatheter aortic valve implantation*) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Pacientes com estenose valvar aórtica grave

Tratamento de pacientes com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo (escore *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality* [STS-PROM] <4%).

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do uso de TAVI no tratamento de pacientes com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo (escore STS-PROM <4%).

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

A estenose valvar aórtica é uma das doenças valvares e das doenças cardiovasculares mais frequentes. Acomete, com maior frequência, idosos e caracteriza-se pela obstrução do fluxo ventricular esquerdo e está associada a complicações sérias, baixa qualidade de vida e mortalidade precoce quando não tratada (1–3).

A estenose aórtica é um tipo de doença cardíaca valvar, a qual afeta a maneira como as válvulas cardíacas funcionam para regular o fluxo sanguíneo para dentro e para fora do coração, que se manifesta como estreitamento da abertura da válvula aórtica, resultando em redução do fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo para a aorta e para o resto do corpo (4).

Fisiopatologicamente, a estenose valvar aórtica leva a obstrução do ventrículo esquerdo, o que normalmente pode acarretar o aumento da pressão sistólica nesse espaço. A estenose aórtica também leva a aumento do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e redução da pressão aórtica. Assim, há aumento da pós-carga junto ao aumento da sobrecarga de volume nesse ventrículo, gerando aumento da massa do ventrículo esquerdo e, por fim, a sua disfunção e insuficiência. Com tudo isso, há um aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio associado a redução da perfusão miocárdica com o aumento do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, levando em última instância a maior deterioração da função de tal ventrículo pelo elevado consumo e redução do suprimento de oxigênio pelo miocárdio. (2)

Clinicamente, a doença tem um curso inicial assintomático que pode durar muitos anos até que se manifestem os sintomas, nesses casos, há aumento da mortalidade, principalmente se o paciente não é tratado. (1,2,5–7) A doença é classificada por níveis de gravidade que variam de leve a grave, sendo o estágio grave dividido em doença assintomática ou sintomática (8). Os pacientes com estenose valvar aórtica sintomática grave apresentam pior prognóstico, pois evoluem para óbito em poucos anos. Além disso, com o início dos sintomas, há aumento do risco de morte súbita. (9–12)

Trata-se, portanto, de uma condição degenerativa, associada a sintomas debilitantes e complicações como angina, síncope (desmaio) e insuficiência cardíaca (8), cujas manifestações levam a redução significativa da sobrevida, baixa qualidade de vida e altos custos assistenciais.

Até o momento não existe tratamento farmacológico que aumente a sobrevida dos pacientes alterando a história natural da doença, porém a substituição valvar pode aumentar a sobrevida em cinco anos em mais de 70% dos casos. (9–12)

2.2 Etiologia

As principais causas de estenose valvar aórtica são: febre reumática (presente em países de baixa e média renda, como o Brasil), doença degenerativa com calcificação da válvula aórtica tricúspide, válvula aórtica bicúspide, e estenose aórtica congênita. (13,14)

Diversos fatores contribuem para o risco de desenvolver a doença, porém os principais envolvem: idade avançada, sexo masculino, tabagismo, diabetes, dislipidemia, hipertensão e proteína C reativa. (1,15) Contudo, importante notar que a estenose aórtica é uma condição predominantemente relacionada à idade que resulta da deposição de cálcio nos folhetos da válvula aórtica.

Os fatores de risco são similares aos da doença aterosclerótica uma vez que se estabeleceu que a calcificação da válvula aórtica não é um processo passivo e sim resultado de um processo inflamatório ativo e proliferativo. (5) Na maioria dos pacientes, o tecido da válvula aórtica fica cicatrizado, inflamado ou espessado, pois o acúmulo de cálcio reduz a flexibilidade dos folhetos da válvula. Essa perda de flexibilidade reduz o fluxo sanguíneo através da válvula, dificultando o bombeamento do sangue. Esse processo degenerativo faz com que os músculos da parede da câmara cardíaca se estiquem e engrossem, colocando estresse no coração e levando a uma maior probabilidade de complicações cardiovasculares. Assim, a fisiopatologia da doença envolve disfunção endotelial, infiltração de células imunes, diferenciação osteoblástica e mielofibroblástica, e, em última instância, calcificação, sendo considerada de alta complexidade. (16)

2.3 Epidemiologia

Como mencionado, a estenose aórtica é uma doença que acomete preferencialmente idosos. (3) Nos últimos 20 anos, o envelhecimento da população resultou em um aumento considerável na prevalência global de doença valvar aórtica calcificada (17). Com o aumento da prevalência, observado mundialmente, as mortes devido à doença valvar aórtica calcificada aumentaram em

138% entre 1990 e 2019 (17), tornando-se uma das condições cardíacas valvulares mais comumente tratadas por especialistas cardíacos em países desenvolvidos (4).

Cerca de 25% das pessoas ≥ 65 anos têm esclerose aórtica, e em torno de 17% daquelas com esclerose aórtica irão progredir para a estenose aórtica ao longo da vida. Os tempos médios entre o diagnóstico da esclerose aórtica e o desenvolvimento de estenose aórtica moderada e grave são de seis e oito anos, respectivamente (18).

Uma revisão sistemática da literatura com meta-análise publicada em 2017 com dados mundiais, apontou que a prevalência da estenose aórtica aumenta com a idade. A prevalência agrupada da estenose aórtica em pacientes com idade entre 60 e 74 anos seria de 2,8% (intervalo de confiança [IC 95%]: 1,4 a 4,1), já na população com ≥ 75 anos, a prevalência seria estimada em 13,1% (IC 95%: 8,2 a 17,9). O estudo mostrou acometimento de cerca de 16,1 milhões de pacientes com estenose aórtica (IC 95%: 12,2 a 20,3) em 37 países de economia desenvolvida e estimou que dessa população, 3,2 milhões (IC 95%: 2,2 a 4,4) apresentariam doença grave. Desses, 378.890 (IC 95%: 205.130 a 610.210) pacientes teriam risco cirúrgico baixo, sendo elegíveis a TAVI. (19)

Da mesma forma, outra revisão sistemática da literatura com meta-análise, publicada em 2013, que utilizou dados mundiais, estimou que a prevalência agrupada em idosos (>75 anos) seria de 12,4% (IC 95%: 6,6% a 18,2%). Ainda nessa população, estimou-se uma prevalência de estenose aórtica grave de 3,4% (IC 95%: 1,1 a 5,7). (20)

Outra revisão sistemática multipaíses (que incluiu 26.402 pacientes) com meta-análise apontou que a taxa de incidência da estenose aórtica grave foi de 4,4% ao ano (IC 95%: 3,0-6,1%) entre indivíduos ≥ 65 anos de idade (21).

2.4 Manifestações clínicas e prognóstico

A estenose aórtica possui um curso prolongado e latente, que pode durar de dez a 20 anos. Nessa fase, a doença se apresenta de forma assintomática e a morbidade e mortalidade são baixas. (2,6)

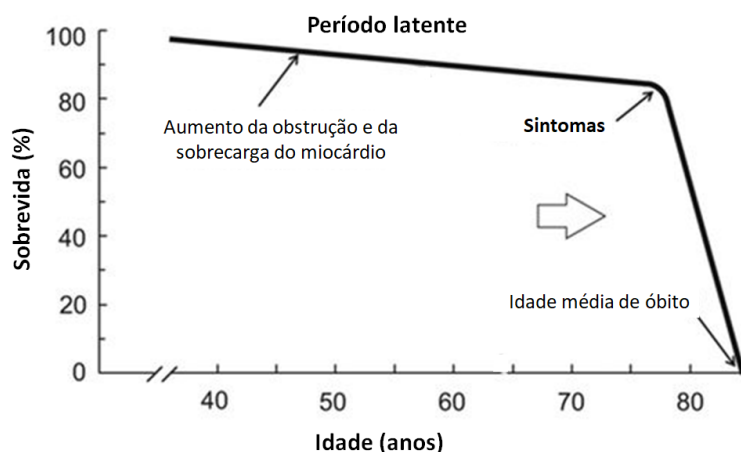
Os sintomas clássicos da estenose aórtica se manifestam entre 50 e 70 anos e acima de 70 anos em pacientes com estenose na válvula aórtica bicúspide e em pacientes com estenose na válvula tricúspide, respectivamente. Os sintomas da doença são dispneia de esforço ou fadiga, angina, síncope e insuficiência cardíaca. A partir do desenvolvimento desses sintomas, há aumento

progressivo do risco de morte súbita (taxa de 0,6% por paciente-ano para estenose aórtica grave (22) e da mortalidade dos pacientes quando não tratados. (1,2,6,7) De fato, a literatura aponta que em pacientes não submetidos a substituição da válvula aórtica, a sobrevida a partir do início dos sintomas é de apenas um a três anos (Figura 1) (2).

Na ausência de reposição valvar, a sobrevida de pacientes com a manifestação grave da doença foi relatada em aproximadamente 40% a 65% em um ano (23,24) e 5,1% em cinco anos (24). Embora as taxas de mortalidade sejam semelhantes para pacientes com estenose aórtica grave e moderada a grave (25), o risco de mortalidade é proporcional a gravidade da doença (25–28).

Em estudo conduzido na Austrália, observou-se que a mortalidade em cinco anos de homens e mulheres com válvulas aórticas normais foi de 32,1% e 26,1%, respectivamente. Para pacientes com estenose aórtica leve, as mortalidades foram de 40,9% e 35,9%, enquanto para aqueles com estenose aórtica grave a mortalidade em cinco anos foi de 52,2% e 55,3%. (29) Um estudo observacional em pacientes com estenose aórtica, observou que o risco de morte de pacientes com doença grave foi maior que aqueles com doença leve (*hazard ratio* [HR]: 3,66 [IC 95%: 2,52 a 5,31]) (30).

Figura 1. História natural da estenose aórtica.



Fonte: Bonow, 2015. (5)

Segundo registro norte-americano, a mortalidade cirúrgica da troca valvar aórtica isolada é de 3,2% e a taxa de complicação de acidente vascular cerebral (AVC) perioperatório é 1,5% e a de ventilação mecânica prolongada é 10,9%. (31) Dados brasileiros mostram piores resultados com letalidade intra-hospitalar de 13,9% em média, chegando a 20% para procedimentos com revascularização associada. (32)

O tratamento tardio também contribui para resultados adversos aos pacientes. Estudos relatam que as taxas de mortalidade para estenose aórtica grave variam de 2,7% a 14% enquanto os pacientes aguardam a cirurgia para reposição valvar (33)(34), ressaltando a importância do tratamento oportuno e da redução do tempo de espera. Notavelmente, a progressão da doença pode ser ainda mais insidiosa em pacientes com condições médicas ou anormalidades cardiovasculares que resultam em um risco cirúrgico elevado (35).

Como a prevalência de doença é maior em pacientes idosos, a presença de comorbidades que elevam o risco cirúrgico faz com que cerca de 30% dos idosos com indicação de troca valvar aórtica tenha o procedimento contraindicado. (36) Outra condição relevante em que a cirurgia de troca valvar aórtica é contraindicada é a aorta em porcelana em que a contraindicação não se dá por parâmetros clínicos, mas sim devido a anatomia desfavorável da válvula aórtica calcificada. (37)

2.5 Impacto e carga da doença

Como mencionado anteriormente, os principais sintomas da estenose aórtica são dispneia de esforço, angina, síncope e insuficiência cardíaca. É importante destacar que mesmo sintomas menores apresentam um importante impacto na qualidade da vida dos pacientes com estenose aórtica frente a pacientes saudáveis, não afetando apenas a capacidade física, mas também causando comprometimento social e emocional, além de repercutir de forma negativa nas atividades cotidianas. (38,39) Além disso, os casos de estenose aórtica vêm aumentando ao longo dos anos e é esperado que permaneça em ascensão, devido ao aumento de expectativa de vida, e a qualidade de vida é um aspecto relevante para esses pacientes. (40)

Pacientes com estenose aórtica grave sintomática apresentam qualidade de vida significativamente comprometida relacionada ao impacto físico, social e psicológico da doença (40–42). Os pacientes frequentemente sofrem de fadiga, palpitações ou falta de ar, mesmo em repouso (43). Muitos pacientes são classificados como classe funcional III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA), indicando que têm limitações importantes em sua capacidade de realizar atividades diárias (43). Pacientes de classe IV sofrem de insuficiência cardíaca em repouso e são incapazes de realizar qualquer atividade física sem desconforto; além disso, muitos estão acamados (43). Essas manifestações levam a reduções significativas na qualidade de vida.

Em estudo conduzido em pacientes holandeses com estenose aórtica grave, observou-se que as medidas resumos e a maioria dos domínios do instrumento *Short Form-36v2 Health Survey* (SF-36v2)⁵ foram significativamente menores para pacientes com estenose aórtica grave em todas as faixas etárias avaliadas quando comparado à população geral (Tabela 1). (39)

Tabela 1. Escores baseados em normas¹ tanto de pacientes sintomáticos com estenose aórtica grave quanto da população holandesa geral.

Domínios de saúde – média (DP)	Escore baseados em normas			Escore baseados em normas		
	Pacientes sintomáticos com estenose aórtica grave			População holandesa geral		
	41-60 anos (n=18)	61-70 anos (n=25)	>70 anos (n=86)	41-60 anos	61-70 anos	>70 anos
Componente físico	41,2 (9,9)	36,2 (9,7)	36,5 (9,8)	48,4	44,1	40,7
Componente mental	48,5 (9,9)	47,8 (10,2)	47,3 (12,7)	51,6	53,2	51,6
Função física	41,1 (10,1)	34,8 (10,1)	34,6 (11,6)	49,8	44,4	38,8
Papel físico	40,7 (10,5)	34,3 (10,9)	34,2 (11,1)	48,0	45,9	42,8
Dor corporal	48,1 (10,8)	46,7 (12,3)	45,4 (12,3)	48,4	47,9	46,9
Saúde geral	40,1 (8,1)	36,0 (8,6)	37,9 (9,0)	48,8	44,8	43,4
Vitalidade	47,9 (10,2)	47,0 (9,7)	45,9 (12,1)	53,6	53,2	50,4
Função social	43,5 (10,6)	41,6 (12,1)	42,9 (13,7)	50,0	49,3	46,4

Fonte: van Geldorp, 2013. (39) DP: desvio padrão. ¹ abordagem estatística utilizada para comparar o desempenho do grupo de interesse em relação ao grupo referência.

Um estudo observacional conduzido na Espanha, entre 2014 e 2018, que comparou a qualidade de vida por meio do questionário SF-36v2 em indivíduos sem estenose aórtica (n=221) e com estenose aórtica (n=221) reportou que, ocorreu uma piora significativa na qualidade de vida em

⁵Questionário composto por 36 itens que englobam oito componentes (capacidade funcional, estado de saúde, dor, aspectos físicos, aspectos emocionais, aspectos sociais, vitalidade e saúde mental). Seu escore varia de zero a 100, com maiores valores indicando melhores estados de saúde. Ainda, o SF-36 possui duas medidas resumo, o componente físico e o componente mental. (152)

todas as escalas do questionário entre os pacientes com a doença, corroborando os achados anteriores (Tabela 2). (40)

Tabela 2. Regressão logística ajustada para variáveis estatisticamente significativas no *baseline* do modelo (variáveis confundidoras e comorbidades).

Domínios de saúde	OR ajustado (IC 95%)	p-valor
Capacidade funcional	0,90 (0,88 a 0,93)	<0,001
Aspectos físicos	0,76 (0,69 a 0,83)	<0,001
Dor corporal	0,95 (0,92 a 0,97)	<0,001
Saúde geral	0,89 (0,86 a 0,93)	<0,001
Vitalidade	0,94 (0,92 a 0,97)	<0,001
Aspectos sociais	0,91 (0,88 a 0,94)	<0,001
Aspectos emocionais	0,86 (0,80 a 0,93)	<0,001
Saúde mental	0,93 (0,91 a 0,96)	<0,001
Componente físico	0,89 (0,86 a 0,93)	<0,001
Componente mental	0,90 (0,87 a 0,94)	<0,001

Fonte: Baena, 2023. (40) AVC: acidente vascular cerebral; OR: *odds ratio*. Variáveis ajustadas: idade, hemoglobina, tabagismo, hipercolesterolemia, baixas concentrações de HDL, AVC, estenose carótida e insuficiência renal crônica.

Além disso, um estudo de TAVI em pacientes com risco cirúrgico intermediário descobriu que a pontuação média do componente físico do *Short Form-36* (SF-36) basal era cerca de 1,5 desvios-padrão abaixo do da população dos EUA (44).

Ainda, a estenose aórtica também gera importante impacto econômico, pois os pacientes que recebem tratamento médico ou substituição cirúrgica da válvula aórtica para estenose aórtica incorrem em custos substanciais no fim da vida. Em estudo conduzido nos Estados Unidos, em pacientes com estenose aórtica sintomática grave, com dados de 2001 a 2008, a média do custo por paciente por ano de vida foi de 29.278 USD, enquanto o custo total em cinco anos por paciente foi de 63.844 USD. (24)

Em um estudo com beneficiários do Medicare, a despesa médica anual de pacientes que receberam tratamento médico foi de aproximadamente US\$ 30.000 por paciente, sendo que o gasto médio com assistência foi 3,4 vezes maior do que a média dos beneficiários (24). Entre os pacientes submetidos à reposição cirúrgica de válvula aórtica, os custos totais com assistência à saúde foram de US\$ 112.758 por paciente em um período de cinco anos, totalizando um ônus de aproximadamente US\$ 3,4 bilhões para todos os pacientes que fizeram o procedimento em 2003 (45).

Um estudo conduzido na Austrália entre 2003 e 2017 avaliou os custos da mortalidade prematura associada a estenose aórtica para a sociedade, cujos valores foram de 629 milhões de AUD para homens e de 735 milhões de AUD para mulheres. (29)

2.6 Diagnóstico e classificação

Segundo as recomendações das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias, publicadas em 2020, o diagnóstico da estenose aórtica deve considerar exame físico, eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma, ecocardiograma sob estresse com dobutamina, tomografia computadorizada de tórax multidetectora e estudo hemodinâmico. É importante destacar que tais testes também são utilizados para definir a gravidade da doença e orientar o tratamento (Tabela 3). (46)

Tabela 3. Diagnóstico de estenose aórtica.

Característica de estenose aórtica importante	
Exame físico	<ul style="list-style-type: none">• Pulso <i>Parvus et Tardus</i>• Sopro sistólico ejetivo com pico telessistólico• Hipofonese de B2• Hipofonese de B1• Fenômeno de <i>Gallavardin</i>• Desdobramento paradoxal de B2 ou B2 única
Eletrocardiograma	<ul style="list-style-type: none">• Sobrecarga de câmaras esquerdas• Alteração de repolarização ventricular (padrão <i>Strain</i>)
Radiografia de tórax	<ul style="list-style-type: none">• Índice cardiotorácico pode ser normal• Sinais de congestão pulmonar
Ecocardiograma	<ul style="list-style-type: none">• $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$• $AVA \text{ indexada} \leq 0,6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$• Gradiente VE/Aorta $\geq 40 \text{ mmHg}$

	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade máxima do jato aórtico $\geq 4,0$ m/s • Razão das velocidades de fluxo entre a via de saída do VE e valva aórtica $< 0,25$
Ecocardiograma sob estresse com dobutamina	<ul style="list-style-type: none"> • Indicado para avaliação de gravidade anatômica em pacientes com EAo de baixo fluxo, baixo gradiente com FEVE reduzida, definida como: $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ com $FEVE < 50\%$ e gradiente médio VE/Aorta $< 40 \text{ mmHg}^*$ • Na presença de reserva contrátil (aumento $\geq 20\%$ do volume sistólico ejetado e/ou aumento $> 10 \text{ mmHg}$ no gradiente médio VE/Aorta), pacientes com redução ou manutenção da AVA no pico do estresse possuem EAo importante (se aceita aumento da AVA de até $0,2 \text{ cm}^2$ como critério de manutenção da AVA). Pacientes com aumento da AVA $\geq 0,3 \text{ cm}^2$ são definidos como portadores de EAo moderada (EAo pseudo-importante) • Na ausência da reserva contrátil, devemos corroborar a gravidade anatômica com o escore de cálcio valvar pela tomografia de tórax
Tomografia computadorizada de tórax multidetectora	<ul style="list-style-type: none"> • Escore de cálcio valvar aórtico acima de 1.300 AU para mulheres e 2000 AU para homens reforça possibilidade de valvopatia importante
Estudo hemodinâmico	<ul style="list-style-type: none"> • Gradiente VE/Aorta (pico) $\geq 50 \text{ mmHg}$
Situação especial	<ul style="list-style-type: none"> • EA de baixo fluxo, baixo gradiente com FEVE preservada ("paradoxal"), definida como: $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ com $FEVE > 50\%$ e gradiente médio VE/Aorta $< 40 \text{ mmHg}^*$. Nestes casos devemos ter os seguintes parâmetros para definição da EA importante: <ul style="list-style-type: none"> ○ AVA indexada $\leq 0,6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ ○ Escore de cálcio valvar aórtico elevado ○ Pressão arterial sistólica $\leq 140 \text{ mmHg}$ ○ Volume ejetado indexado $< 35 \text{ mL/m}^2$ • Paciente com todos os parâmetros acima, porém com volume ejetado indexado normal ($> 35 \text{ mL/m}^2$) são definidos com EA normofluxo baixo-gradiente. Tal entidade foi recentemente descrita, as evidências são escassas e tais pacientes aparentam ter benefício com a intervenção valvar quando sintomáticos

Fonte: Tarasoutchi, 2020. (46) AVA: área valvar aórtica; VE: ventrículo esquerdo; EA: estenose aórtica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Segundo o *guideline* da *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) publicado em 2021 (8), a estenose aórtica pode ser classificada por níveis de gravidade que variam de leve a grave (Tabela 4). Ainda, os pacientes são classificados em estágios da doença, com o estágio A contemplando pacientes sob risco de estenose aórtica, o estágio B contemplando pacientes com obstrução hemodinâmica progressiva, estágio C pacientes com doença assintomática grave e o estágio D pacientes com doença sintomática (Tabela 5). Cada um desses estágios considera a anatomia e a função valvar, a hemodinâmica da válvula, a carga de sintomas dos pacientes, a vascularização e a velocidade do jato aórtico. A doença grave é observada nos estágios C e D. (8)

Tabela 4. Classificação de gravidade da estenose aórtica.

Gravidade	Velocidade do jato aórtico (m/s)	Gradiente médio (mm Hg)
Leve	2,0 a 2,9	< 20
Moderada	3 a 3,9	20 a 39
Grave	≥ 4	≥40

Fonte: Otto, 2021. (8)

A estenose aórtica sintomática grave pode ser confirmada pela presença de sintomas (como: dispneia, angina, síncope, insuficiência cardíaca), folhetos valvares gravemente calcificados com abertura reduzida, velocidade do jato (V_{max}) ≥ 4 m/s e gradiente médio ≥ 40 mm Hg. Variações na hemodinâmica valvar e a presença de outros sintomas são usadas para subclassificar a doença sintomática grave (8).

Tabela 5. Estágios da estenose aórtica.

Estágio	Definição	Anatomia valvar	Hemodinâmica valvar	Consequências hemodinâmicas	Sintomas
A	Em risco de estenose aórtica	<ul style="list-style-type: none"> Válvula aórtica bicúspide (ou outra anomalia valvar congênita) Esclerose valvar aórtica 	Vmáxi aórtica < 2 m/s com movimento normal	Nenhuma	Nenhum
B	Estenose aórtica progressiva	<ul style="list-style-type: none"> Leve a moderada calcificação do folheto de uma bicúspide ou folheto valvar com alguma redução sistólica ou Alterações reumáticas da válvula com fusão comissural 	<ul style="list-style-type: none"> Estenose aórtica leve Estenose aórtica moderada 	<ul style="list-style-type: none"> Disfunção diastólica precoce do ventrículo esquerdo pode estar presente FEVE normal 	Nenhum
C: estenose aórtica grave assintomática					
C1	Estenose aórtica grave assintomática	Calcificação grave de folheto ou estenose congênita com abertura de folheto gravemente reduzida	<ul style="list-style-type: none"> Vmáxi aórtica ≥ 4 m/s ou AVA tipicamente $\leq 1,0$ cm² (ou AVAi $\leq 0,6$ cm²/m²) Estenose aórtica muito grave com Vmáxi aórtica ≥ 5 m/s ou gradiente médio de pressão ≥ 60 mm Hg 	<ul style="list-style-type: none"> Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo Hipertrofia leve do ventrículo esquerdo FEVE normal 	Nenhum: teste de esforço físico é razoável para confirmar a ausência de sintoma
C2	Estenose aórtica grave assintomática com disfunção do ventrículo esquerdo	Calcificação grave do folheto ou estenose congênita com abertura do folheto gravemente reduzida	<ul style="list-style-type: none"> Vmáxi aórtica ≥ 4 m/s ou AVA tipicamente $\leq 1,0$ cm² (ou AVAi $\leq 0,6$ cm²/m²) 	FEVE < 50%	Nenhum

D: estenose aórtica grave sintomática

D1	Estenose aórtica sintomática grave de alto gradiente	Calcificação grave do folheto ou estenose congênita com abertura do folheto gravemente reduzida	<ul style="list-style-type: none"> • Vmáxi aórtica ≥ 4 m/s • AVA tipicamente $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ (ou AVAi $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) mas pode ser maior com estenose aórtica e regurgitação aórtica combinadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo • Hipertrofia do ventrículo esquerdo • Hipertensão pulmonar pode estar presente 	<ul style="list-style-type: none"> • Dispneia devido a exercício ou tolerância reduzida ao exercício • Angina devido a exercício • Síncope ou pré-síncope devido a exercício
D2	Estenose aórtica grave sintomática com baixo fluxo/baixo gradiente e FEVE reduzida	Calcificação grave do folheto com movimento do folheto gravemente reduzido	<ul style="list-style-type: none"> • AVA $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ com • Estresse ecocardiográfico por dobutamina demonstrando AVA $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ com Vmáxi aórtica ≥ 4 m/s em qualquer taxa de fluxo 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo • Hipertrofia do ventrículo esquerdo • FEVE $< 50\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência cardíaca • Angina • Síncope e pré-síncope
D3	Estenose aórtica grave sintomática com baixo gradiente e FEVE normal ou estenose aórtica grave com baixo fluxo paradoxal	Calcificação grave do folheto com movimento do folheto gravemente reduzido	<ul style="list-style-type: none"> • AVA $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ com Vmáxi aórtica < 4 m/s ou gradiente médio de pressão < 40 mm Hg • AVA indexada $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e • Índice de volume do curso $< 35 \text{ mL} / \text{m}^2$ • Mensurado quando o paciente é normotenso (pressão sanguínea sistólica < 140 mm Hg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento relativo da espessura da parede de ventrículo esquerdo • Pequena câmara do ventrículo esquerdo com volume de curso baixo • Preenchimento diastólico restrito • FEVE $\geq 50\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência cardíaca • Angina • Síncope e pré-síncope

Fonte: Otto, 2021. (8) AVA: área valvar aórtica; AVAi: área valvar aórtica indexada à área da superfície corporal; Vmax: velocidade aórtica máxima; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Risco cirúrgico

Pacientes com estenose aórtica grave sintomática são classificados como inoperáveis ou com alto, intermediário ou baixo risco cirúrgico segundo algoritmos de risco e o julgamento da equipe médica.

O escore de risco de mortalidade previsto da *Society of Thoracic Surgeons (STS-PROM)* (47) e o *Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Log EuroSCORE ou Log ES)* (48) são dois instrumentos comumente usados para avaliar o risco cirúrgico de um paciente e sua adequação para reposição de válvula aórtica por abordagens cirúrgicas e transcater. Mais recentemente, o EuroSCORE II foi desenvolvido para refletir um conjunto de práticas mais atuais e baseadas em evidências em cirurgia cardíaca (49,50).

Embora esses sejam instrumentos disponíveis para classificar o risco cirúrgico em pacientes com estenose aórtica, eles têm limitações quanto à identificação de pacientes adequados a TAVI. Assim, o julgamento clínico deve ser usado em conjunto com as avaliações quantitativas para estabelecer se os pacientes estão em risco cirúrgico elevado (51). A abordagem permite que equipes multidisciplinares considerem fatores de risco que não estão contemplados nos escores supracitados, STS-PROM, Log ES e EuroSCORE II, mas são comumente observados na prática clínica.

A ACC (*American College of Cardiology*) e a STS (*Society of Thoracic Surgeons*) também desenvolveram uma ferramenta, a Calculadora de Risco de Mortalidade Intra-hospitalar TAVI, que fornece orientação sobre o risco de TAVI para um determinado paciente (52). A ferramenta considera idade, sexo, raça e características do paciente antes do procedimento (função renal, estado de acuidade) para derivar o risco ajustado de mortalidade intra-hospitalar associado à realização de TAVI.

Nas diretrizes atualizadas da ACC/AHA de 2020, tanto a cirurgia quanto à TAVI são opções recomendadas para pacientes com estenose aórtica quando o risco cirúrgico não é alto ou proibitivo (8). As diretrizes enfatizam ainda que a tomada de decisão deve ser individualizada com base em fatores intrínsecos do paciente que afetam à longevidade ou a qualidade de vida.

CONFIDENCIAL

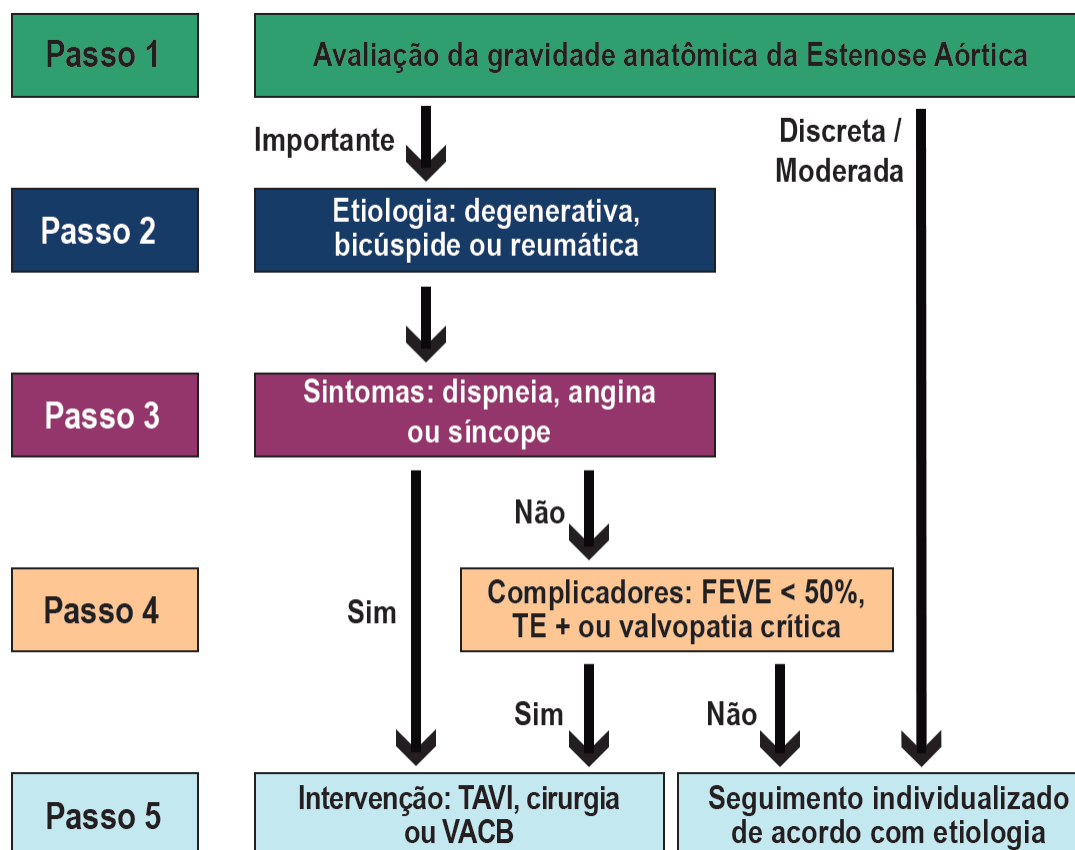
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

2.7 Tratamento

Diretrizes Brasileiras de Valvopatias - 2020

As Diretrizes Brasileiras de Valvopatias, publicadas em 2020, apresentam um algoritmo baseado em diretrizes nacionais e internacionais e dividido por passos desde a avaliação da gravidade até o tratamento. Assim, os tratamentos recomendados são TAVI, cirurgia ou valvoplastia aórtica cateter-balão (VACB) (Figura 2 e Tabela 6). (46)

Figura 2. Algoritmo para tomada de decisão na estenose aórtica.



Fonte: Tarasoutchi, 2020. (46) FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TE: teste ergométrico; TAVI: implante de válvula aórtica transcaterter; VACB: valvoplastia aórtica cateter-balão.

Tabela 6. Considerações importantes para o uso de cada tipo de tratamento da estenose aórtica.

Tipo	Considerações
Cirurgia de troca valvar aórtica*	<ul style="list-style-type: none"> • Primeira escolha para pacientes com menos de 70 anos sem contraindicação ou risco cirúrgico elevado* • Pode ser indicada em pacientes com risco intermediário ou idosos com baixo risco a depender da decisão do <i>Heart Team</i> e da disponibilidade do procedimento transcater
TAVI	<ul style="list-style-type: none"> • É necessária avaliação do <i>Heart Team</i> institucional • Via transfemoral é a preferencial • Primeira escolha em pacientes com risco cirúrgico proibitivo, contraindicações à cirurgia convencional, fragilidade ou risco intermediário • Ampliada indicação para pacientes de baixo risco cirúrgico (STS < 4%, EuroSCORE II < 4% ou EuroSCORE logístico < 10%) * • Acesso transfemoral aparenta ser melhor que a cirurgia para esses pacientes • Existe uma carência de dados sobre TAVI em pacientes < 70 anos e sobre a durabilidade da prótese • Assim, pacientes com baixo risco, idade < 70 anos e sem outras indicações específicas para TAVI, tal procedimento deve ser evitado • A angiotomografia de aorta é o exame de escolha para avaliação do acesso a ser utilizado, do tamanho da válvula, tipo de válvula, factibilidade do procedimento e predição de possíveis complicações. • Contraindicada para pacientes com expectativa de vida estimada menor que 12 meses
VACB	<ul style="list-style-type: none"> • “Ponte terapêutica” para procedimentos definitivos (cirurgia ou TAVI) em pacientes com instabilidade hemodinâmica ou sintomas avançados • Palição nos casos com contraindicações definitivas à cirurgia convencional e TAVI.

Fonte: Tarasoutchi, 2020. (46) TAVI: implante de válvula aórtica transcater; VACB: valvoplastia aórtica cateter-balão; STS: *Society of Thoracic Surgeons*. *As diretrizes europeias e norte-americanas atuais são categóricas na indicação preferencial da TAVI em detrimento da cirurgia para pacientes inoperáveis, frágeis e/ou de alto risco cirúrgico (avaliados pelos escores STS e EuroSCORE II). Entretanto, após a publicação de tais diretrizes, quatro trabalhos comparando TAVI à cirurgia em pacientes de baixo risco cirúrgico foram publicados. A meta-análise de tais estudos demonstrou redução de mortalidade em 1 ano a favor da TAVI transfemoral. Tais resultados sugerem que a TAVI transfemoral deva ser o tratamento preferencial nestes pacientes. Entretanto, um ponto de atenção é a média etária de 75,4 anos e a carência de estudos sobre a durabilidade a longo prazo de tais próteses. Em pacientes de baixo risco, e estendendo para o risco intermediário, devemos evitar o procedimento em pacientes com menos de 70 anos de idade até que mais dados sobre a durabilidade das próteses sejam publicados.

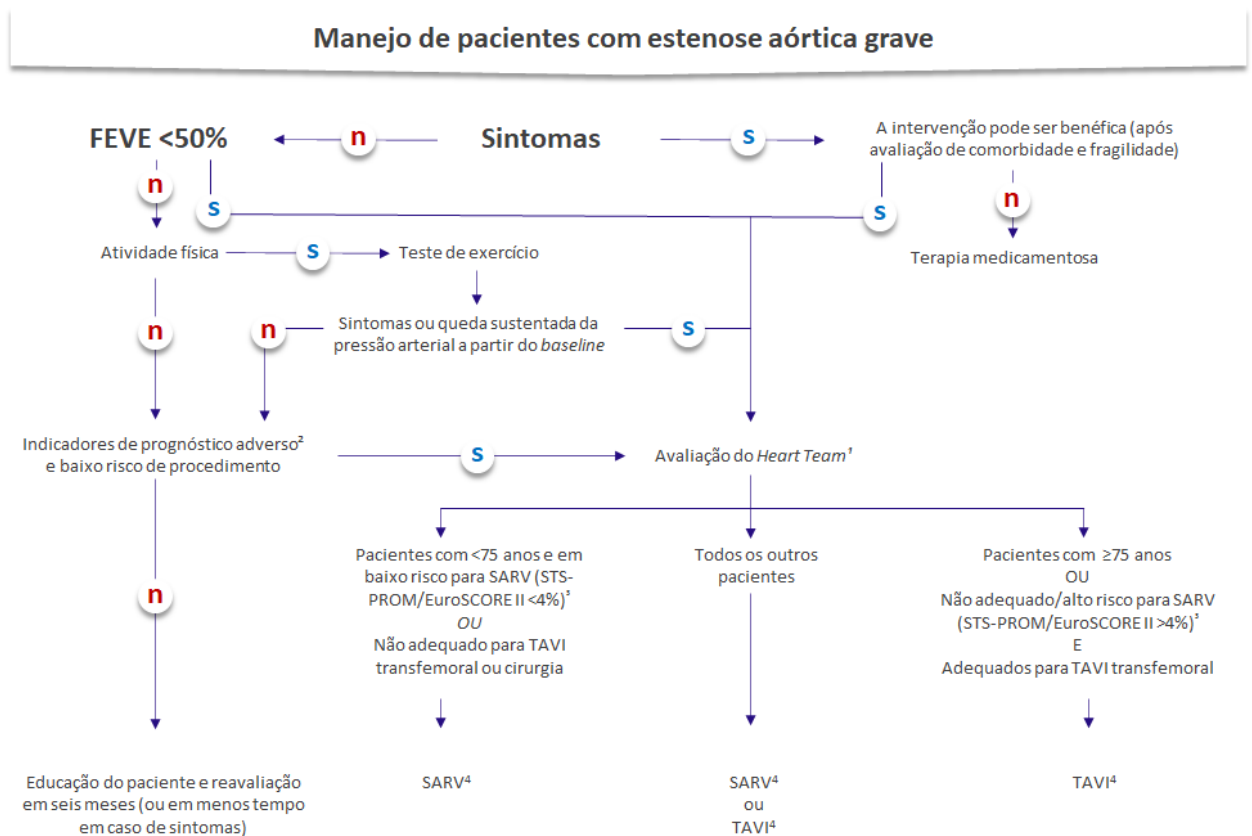
European Society of Cardiology (ESC)/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) – 2021

O *guideline* da ESC/EACTS (2021) indica intervenções para pacientes sintomáticos e que podem se beneficiar e para aqueles sintomáticos que após teste de exercício apresentaram sintomas ou queda sustentada na pressão arterial. Após avaliação do *Heart Team*, considerando de forma cautelosa e individual a condição clínica e anatômica dos pacientes, e o tipo de procedimento,

tais pacientes podem ser indicados para uso de TAVI ou substituição cirúrgica da válvula aórtica (cirurgia). Para pacientes com <75 anos e em baixo risco para cirurgia (*Society of Thoracic Surgeons -predicted risk of mortality* [STS-PROM]/ *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* [EuroSCORE II] <4%) ou não adequados para TAVI transfemoral e elegíveis para cirurgia, recomenda-se a cirurgia. Para pacientes mais idosos (≥75 anos) ou não adequados/alto risco para cirurgia (STS-PROM/EuroSCORE II >4%) e adequados para TAVI transfemoral, recomenda-se TAVI. Para todos os outros pacientes, recomenda-se TAVI ou cirurgia (Figura 3). (53)

Ainda, esse documento sinaliza que nenhuma terapia medicamentosa é capaz de alterar o curso da estenose aórtica ou sua progressão. Ainda, pacientes com insuficiência cardíaca devem receber tratamento de acordo com as recomendações para a doença, assim como a hipertensão coexistente. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina é considerado seguro para estenose aórtica e podem levar a benefícios para o miocárdio antes do início do surgimento dos sintomas e após intervenção com cirurgia ou TAVI. Os antitrombóticos podem ser utilizados após procedimento. (53)

Figura 3. Algoritmo de manejo de pacientes com estenose aórtica grave.



Fonte: Vahanian, 2022. (53) TAVI: implante de válvula aórtica transcater; STS-PROM: *Society of Thoracic Surgeons -predicted risk of mortality*; EuroSCORE II: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; SARV substituição cirúrgica da válvula aórtica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. ¹A avaliação do *Heart Team* deve ser cuidadosa e considerar fatores clínicos, anatômicos e de cada procedimento, e sua recomendação deve ser discutida com o paciente que deve realizar uma decisão informada sobre o tratamento. ²Características adversas de acordo com avaliação clínica, de imagem e/ou de biomarcadores. ³Se adequado de acordo com fatores clínicos, anatômicos e de cada procedimento.

Perspective to 2020 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/ AHA) Guideline for the Management of patients With Valvular Heart Disease

Tanto cirurgia quanto TAVI são abordagens eficazes para troca valvar em adultos de 65 a 80 anos de idade (8). Os pacientes de estudos randomizados de TAVI versus cirurgia apresentaram EA grave gradiente alto (estágio D1). TAVI tem um risco de mortalidade ligeiramente menor e está associado a um menor tempo de internação hospitalar, retorno mais rápido às atividades normais, menor risco de Fibrilação atrial transitória ou permanente, menos sangramento e menos dor do que cirurgia. Por outro lado, cirurgia está associada a um menor risco de regurgitação paravalvar, menor necessidade de reintervenção valvar e menor necessidade de marca-passo permanente. Quando a escolha entre cirurgia ou TAVI é feita em um paciente entre 65 e 80 anos de idade, outros fatores, como acesso vascular, comorbidades cardíacas e não cardíacas que afetam o risco de qualquer abordagem, estado funcional esperado e sobrevida, e a preferências do paciente devem ser considerados (8).

TAVI é um procedimento seguro e eficaz para o tratamento da EA sintomática grave em todos os adultos, independentemente do risco cirúrgico estimado. A taxa de mortalidade para TAVI transfemoral é menor do que para cirurgia convencional de substituição da válvula aórtica, com um HR de 0,88 e um IC de 95% de 0,78 a 0,99 em uma meta-análise de estudos clínicos randomizados. TAVI também está associado a um menor risco de acidente vascular cerebral (HR: 0,81; IC 95%: 0,68-0,98; P = 0,028), sangramento maior e FA, bem como menor tempo de internação hospitalar, menos dor e maior rapidez para retornar às atividades normais (8).

2.8 Limitações do tratamento atual

Apesar do início indolente, a estenose valvar aórtica apresenta um prognóstico ruim desde o início dos sintomas, com sobrevida de apenas um a três anos. (2) No passado, a cirurgia foi considerada o tratamento padrão para estenose aórtica grave. Porém, nos últimos anos, uma

outra tecnologia alternativa foi desenvolvida, a TAVI, de início, utilizada como primeira linha para os pacientes com estenose valvar aórtica grave e risco cirúrgico alto. Com o aprimoramento da tecnologia durante o passar dos anos, TAVI passou a ser utilizada também para os pacientes com baixo risco cirúrgico. (54–56)

Atualmente, a cirurgia multivalvar ou cirurgia convencional é a alternativa para os pacientes com estenose aórtica grave de baixo risco cirúrgico no contexto da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). (57) Entretanto, esse tipo de intervenção é mais invasivo, necessitando de toracotomia, e apresentando algumas limitações, inclusive em pacientes de risco cirúrgico baixo. De fato, a cirurgia está associada a maior período de hospitalização, maior risco de sangramento e de fibrilação atrial que outras intervenções disponíveis no mercado. (58) A cirurgia também está associada a eventos adversos (EAs) clínicos pós-operatórios e hospitalizações ainda maiores que os observados em pacientes não submetidos a cirurgia. (59) Esse tipo de evento, leva a maior consumo de recursos em saúde.

É importante destacar que outra possibilidade de tratamento desses pacientes, seria a terapia medicamentosa. Entretanto, *guidelines* internacionais apontam que não há medicamentos capazes de mudar a história natural da estenose aórtica. (53)

Assim, há uma necessidade de um tratamento menos invasivo para pacientes com estenose aórtica grave de risco cirúrgico baixo, que leve a menor período de hospitalização, a menor risco de sangramento, além de ser capaz de mudar o curso da doença.

Nesse contexto, a TAVI, já se consagrando como a opção terapêutica minimamente invasiva, com implante de uma bioprótese aórtica através de cateteres, tem apresentado resultados mais sólidos que a colocam como alternativa terapêutica neste grupo de pacientes portadores de estenose aórtica considerados de risco cirúrgico baixo. (60) Atualmente, a TAVI é um tratamento coberto pela ANS somente para pacientes com estenose aórtica grave, com ≥ 75 anos, sintomáticos, com expectativa de vida > 1 ano, inoperáveis ou com alto risco cirúrgico, definido como score STS $> 8\%$ ou EuroSCORE logístico $> 20\%$. (57) Nessa avaliação, TAVI foi considerado um procedimento eficaz frente à cirurgia convencional. (61)

Importante notar que o tratamento para estenose aórtica sintomática grave tem por objetivo: melhorar os sintomas, minimizar as complicações relacionadas à doença, manter ou melhorar a qualidade de vida e a funcionalidade, e prolongar a sobrevida (35).

Um estudo retrospectivo que abordou os objetivos terapêuticos em pacientes com estenose aórtica grave apontou que ser capaz de realizar uma atividade específica foi o resultado preferido mais comum (48%) quando os pacientes consideraram se submeter à TAVI (62). Outros resultados preferidos incluíram manter a independência (30%), reduzir/eliminar a dor ou os sintomas (15%) e permanecer vivo (7%).

Esses resultados sugerem que a TAVI pode ser preferível à cirurgia convencional, pois os pacientes que recebem TAVI apresentam melhorias mais precoces na qualidade de vida, nos sintomas e no estado funcional e, portanto, podem retornar às suas atividades diárias mais cedo.

Assim, TAVI apresenta-se como uma alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes com estenose aórtica grave de risco cirúrgico baixo (escore STS-PROM <4%) no contexto da ANS.

3. Descrição da tecnologia proposta

TAVI é uma técnica para o tratamento de pacientes com estenose aórtica grave, que foi conduzida pela primeira vez em 2002. (63,64) Trata-se de um procedimento minimamente invasivo através do qual uma válvula substituta é introduzida por uma artéria após uma pequena incisão. Por isso, uma cirurgia não é necessária. (65) O principal objetivo do procedimento é possibilitar a restauração da função valvar aórtica através de um procedimento minimamente invasivo, evitando o uso da circulação extracorpórea, esternotomia mediana e pinçamento aórtico. (66)

O implante pode ser realizado através da via retrógrada, habitualmente pela artéria femoral (via transfemoral). Outros acessos arteriais têm sido progressivamente explorados com sucesso, como a via subclávia ou transaórtica direta. Também, a via anterógrada através da região apical do ventrículo esquerdo (via transapical) pode ser utilizada naqueles sem possibilidade de acesso vascular. (67,68) A técnica mais utilizada é a via transfemoral. (69) Existem algumas limitações associadas ao procedimento, dentre elas as vasculares, que podem contribuir para um pior prognóstico dos pacientes como por exemplo: grande tortuosidade na aorta e artérias ilíacas, e femorais estreitas ou muito envolvidas por aterosclerose. Estes aspectos podem dificultar o procedimento, aumentando incidência de complicações embólicas distais. Placas em excesso na aorta ascendente também aumentam a morbidade, podendo promover embolização cerebral. (69) A via transapical costuma ser reservada para aqueles pacientes que apresentam vasculopatia periférica importante. (66,70,71) Diversos estudos demonstram a importância da curva de aprendizado da técnica, com crescimento da taxa de sucesso do procedimento de 80% para mais de 95% nos últimos anos. (72)

A TAVI é realizada sob orientação fluoroscópica, em uma sala de hemodinâmica. Pode ser realizada por cardiologistas intervencionistas ou por cirurgiões cardíacos habilitados (66) .

3.1 Posicionamento no mercado atual

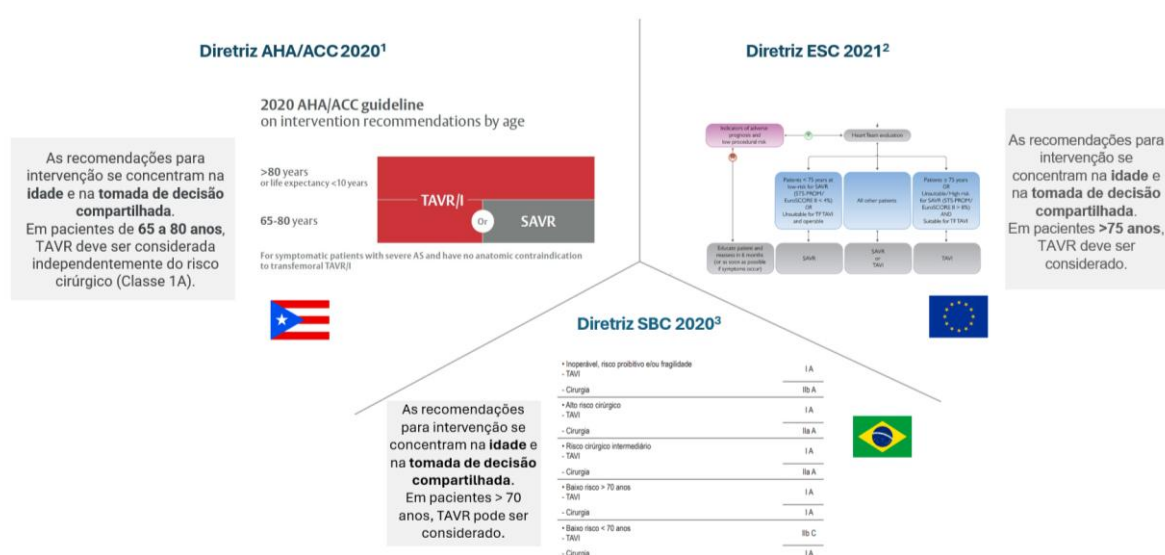
O *guideline* nacional, Brasil, recomenda TAVI para pacientes com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo com idade de 70 anos ou superior. (46)

Com relação aos *guidelines* internacionais, há o Europeu e o Americano.

O *guideline* internacional europeu, ESC – *European Society of Cardiology*, em todos os pacientes com 75 anos ou mais que possuem estenose valvar aórtica grave independente do risco cirúrgico, a intervenção transcater TAVI é recomendado. (53).

No Estados Unidos, as recomendações do *American College of Cardiology* foram revisadas e publicadas na Revista *Circulation* em fevereiro de 2021. A partir da avaliação do *Heart Team* e da preferência do paciente, pacientes a partir de 65 anos de idade são elegíveis para a realização do implante valvar via transcater – TAVI.

Figura 4. Principais recomendações das diretrizes clínicas para o tratamento da estenose aórtica grave



Fonte: Elaboração própria.

¹Otto, CM et al. JACC 2021; ²Vahanian, A et al. Eur. Heart J. 2022; ³Tarasoutchi, F et al. Arq. Bras. Cardiol. 2020.

4. Evidências científicas

4.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 7).

Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo ¹ .
I - Intervenção	TAVI, via SAPIEN 3.
C - Comparação	SAVR (cirurgia convencional).
O - Desfechos	óbito, AVC, fibrilação atrial, tempo de internação e rehospitalização. Eventos adversos (EA). QVRS.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. ¹escore STS-PROM <4%. QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; SAVR: substituição cirúrgica da válvula aórtica, do inglês *Surgical Aortic Valve Replacement*; STS-PROM: *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality*; AVC: acidente vascular cerebral.

Pergunta: TAVI via SAPIEN 3 é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo (escore STS-PROM <4%) quando comparado a cirurgia convencional (SAVR)?

4.1.1 Intervenção

Implante transcater (percutâneo) de valva aórtica (TAVI) via SAPIEN-3.

Considerando as características gerais dos dispositivos médicos e os rápidos avanços tecnológicos e processuais com TAVI, os dados clínicos da SAPIEN 3 devem ser considerados, pois a plataforma SAPIEN apresenta uma base de evidências consolidada. As baixas taxas de mortalidade e de complicações encontradas com a válvula SAPIEN 3 tornaram-na a terapia de escolha para pacientes inoperáveis e de alto risco, expandindo-se também para populações de risco intermediário e baixo. O arcabouço de avaliação clínica da plataforma SAPIEN está entre os programas mais abrangentes e rigorosos conduzidos até o momento para um dispositivo

médico, um fato que deve ser considerado ao revisar as evidências científicas da tecnologia em saúde.

4.1.2 População

Pacientes com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo (escore STS-PROM <4%).

4.1.3 Comparação

Cirurgia convencional.

Atualmente, no contexto da ANS, há disponível para pacientes com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo (escore STS-PROM <4% para risco baixo) o uso de cirurgia multivalvar (também denominada cirurgia convencional ou cirurgia). (57) Por esse motivo, tal procedimento foi considerado como o comparador.

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram TAVI sistema SAPIEN 3 em pacientes com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo. As buscas eletrônicas foram realizadas até setembro de 2024 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® acadêmico e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH, Emtree foram utilizados para cada base de dados especificamente, quando aplicáveis (Tabela 8). Não foram utilizadas restrições de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 9.

Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro ECR + RS
PUBMED	(("Aortic Valve Stenosis"[Mesh] OR "Aortic Valve Stenosis") AND ("severe"))	("Transcatheter Aortic Valve Replacement"[Mesh] OR "Transcatheter Aortic Valve Implantation")	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))
LILACS	("Aortic Valve Stenosis" OR "estenose valvar aórtica" OR "Estenosis de la Válvula Aórtica")	("Transcatheter Aortic Valve Replacement" OR "Substituição da Valva Aórtica Transcateter" OR "Reemplazo de la Válvula Aórtica Transcatéter" OR "Transcatheter Aortic Valve Implantation" OR "Implante transcateter de válvula aórtica")	-
BIBLIOTECA COCHRANE (revisões sistemáticas)	#1 MeSH descriptor: [Aortic Valve Stenosis] explode all trees	#2 MeSH descriptor: [Transcatheter Aortic Valve Replacement] explode all trees #3 "Transcatheter Aortic Valve Implantation" #4 #2 OR #3	-

EMBASE	('aortic valve stenosis'/exp)	('transcatheter aortic valve implantation'/exp OR 'transcatheter aortic valve replacement')	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')
---------------	-------------------------------	--	---

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: revisão sistemática.

Tabela 9. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ BUSCA SENSIBILIZADA ECR+RS

((("Aortic Valve Stenosis"[Mesh] OR "Aortic Valve Stenosis") AND ("severe")) AND (("Transcatheter Aortic Valve Replacement"[Mesh] OR "Transcatheter Aortic Valve Implantation")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt] OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt] OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt] OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 2.615 títulos.

LILACS

▪ BUSCA SIMPLES

((("Aortic Valve Stenosis" OR "estenose valvar aórtica" OR "Estenosis de la Válvula Aórtica")) AND (("Transcatheter Aortic Valve Replacement" OR "Substituição da Valva Aórtica Transcateter" OR "Reemplazo de la Válvula Aórtica Transcatéter" OR "Transcatheter Aortic Valve Implantation" OR "Implante transcater de válvula aórtica"))

Resultados: 161 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

- #1 MeSH descriptor: [Aortic Valve Stenosis] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Transcatheter Aortic Valve Replacement] explode all trees
- #3 "Transcatheter Aortic Valve Implantation"
- #4 #2 OR #3
- #5 #1 AND #4

Resultados: 1 título (revisão completa).

EMBASE

▪ BUSCA SENSIBILIZADA ECR+RS

('aortic valve stenosis'/exp) AND ('transcatheter aortic valve implantation'/exp OR 'transcatheter aortic valve replacement') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

Resultados: 418 títulos.

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs;
- Incluindo pacientes com estenose valvar aórtica grave de risco cirúrgico baixo (*score* STS-PROM <4%) em uso de TAVI (SAPIEN 3);
- Em comparação direta ou indireta com cirurgia convencional.

Não foram selecionados: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

4.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo considerados títulos e resumos na primeira e o texto completo na segunda. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Estas tabelas também são apresentadas como um resumo dos resultados. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

4.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (73), os estudos incluídos na presente revisão foram analisados de acordo com a ferramenta adequada e recomendada para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 10).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

Tabela 10. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (74)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (75)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

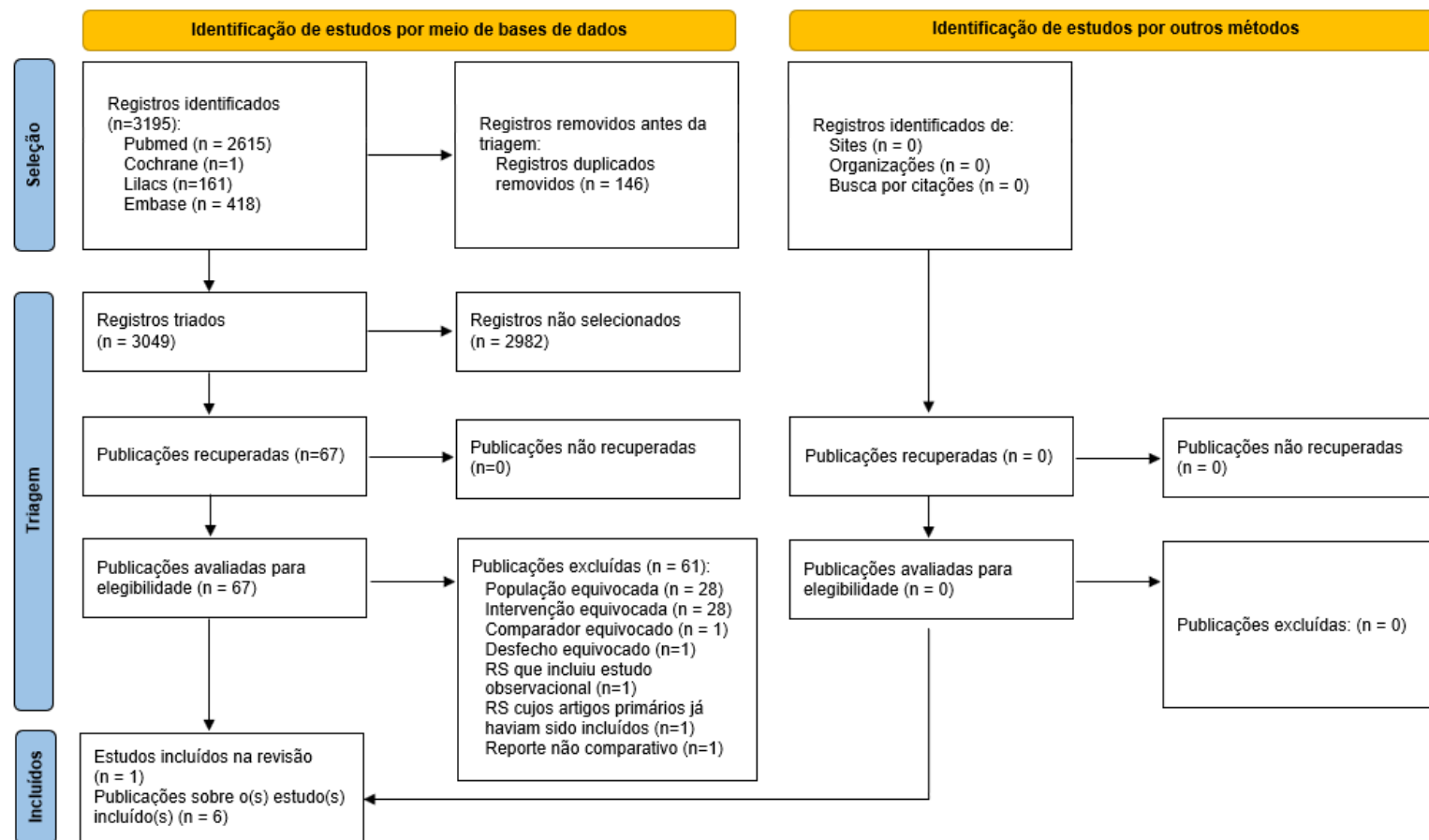
4.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (73), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da confiança no conjunto das evidências foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

4.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 3.195 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 67 citações para leitura na íntegra. Dessas, seis citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 5 e Tabela 11).

Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: elaboração própria, com base na publicação Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

Tabela 11. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Baron <i>et al.</i>	<i>Journal of the American College of Cardiology Foundation</i>	2019	(76)
Mack <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2019	(77)
Leon <i>et al.</i>	<i>Journal of the American College of Cardiology</i>	2021	(78)
Shahim <i>et al.</i>	<i>Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions</i>	2021	(79)
Shahim <i>et al.</i>	<i>The American Journal of Cardiology</i>	2021	(80)
Mack <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2023	(81)

Fonte: elaboração própria.

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

4.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídas seis publicações, sendo um ECR (estudo PARTNER 3), duas análises de extensão e três subanálises, todas relativas ao estudo PARTNER 3. O ECR avaliou o uso do TAVI sistema SAPIEN 3 em comparação à cirurgia convencional no tratamento dos pacientes com estenose valvar aórtica grave com risco cirúrgico baixo (STS-PROM <4%). Os desfechos avaliados foram óbito, AVC ou rehospitalização em 12 meses, óbito por qualquer causa em 30 dias, óbito por qualquer causa ou AVC incapacitante em 24 meses, AVC em 30 dias e QVRS em 30 dias. As subanálises reportaram resultados de subgrupos, óbito por qualquer causa em 24 meses, óbito, AVC ou rehospitalização em 24 meses e cinco anos, incidência de fibrilação atrial ou fibrilação atrial ou *flutter* atrial pós-operatório (FAPO). (76–82)

Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 12 e na Tabela 13.



CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

Tabela 12. Resumo das características dos estudos incluídos (1).

Autor, data	Mack, 2019 (77)	Baron, 2019 (76)	Leon, 2021 (78)
Locais de condução do estudo	71 centros nos Estados Unidos, Austrália, Canadá, Japão e Nova Zelândia	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)
Fontes de financiamento	<i>Edwards Lifesciences</i>	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)
Desenho	ECR aberto, multicêntrico (estudo PARTNER 3)	Subanálise de Mack <i>et al.</i> , 2019 (77) - estado de saúde	Análise de Mack <i>et al.</i> , 2019 (77) - extensão de dois anos
População	Pacientes idosos com estenose valvar aórtica grave com baixo risco cirúrgico de óbito.	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)
Intervenção e comparadores	TAVI (n= 503) Cirurgia (n= 497)	TAVI (n= 494) Cirurgia (n= 449)	TAVI (n= 496) Cirurgia (n= 454)
Desfechos principais	Óbito, AVC ou rehospitalização em 12 meses, óbito por qualquer causa em 30 dias, AVC em 30 dias e QVRS em 30 dias	QVRS em 30 dias	Óbito, AVC ou rehospitalização em 24 meses, óbito por qualquer causa em 24 meses, Óbito por qualquer causa ou AVC incapacitante em 24 meses
Resultados	<p><u>Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em 12 meses – TAVI versus cirurgia</u></p> <p>HR (IC 95%): 0,54 (0,37 a 0,79)</p> <p>p-valor= 0,001</p> <p><u>Óbito por qualquer causa em 30 dias, %</u></p> <p>TAVI: 0,4</p> <p>Cirurgia: 1,1</p>	<p><u>QVRS em 30 dias, mensurada pelo KCCQ-OS, diferença média ajustada (IC 95%) - TAVI versus cirurgia</u></p> <p><u>16 (14,2 a 17,8)</u></p> <p>p-valor<0,001</p> <p><u>QVRS em 30 dias, mensurada pelo SF-36, diferença média ajustada (IC 95%) - TAVI versus cirurgia</u></p>	<p><u>Óbito por qualquer causa ou AVC incapacitante em 24 meses - TAVI versus cirurgia</u></p> <p>HR (IC 95%): 0,78 (0,39 a 1,55)</p> <p>p-valor= 0,47</p> <p><u>Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em 12 meses - TAVI versus cirurgia</u></p> <p>HR (IC 95%): 0,52 (0,35 a 0,76)</p> <p>p-valor<0,001</p>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

Autor, data	Mack, 2019 (77)	Baron, 2019 (76)	Leon, 2021 (78)
	HR: 0,37 (IC 95%: 0,07 a 1,88)	<u>Componente físico</u>	<u>Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em 24 meses - TAVI versus cirurgia</u>
		7,7 (6,8 a 8,6)	HR (IC 95%): 0,63 (0,45 a 0,88)
	<u>AVC em 30 dias, %</u>	p-valor<0,001	p-valor=0,007
	TAVI: 0,6	<u>Componente mental</u>	
	Cirurgia: 2,4	4,1 (3,1 a 5,1)	
	HR: 0,25 (IC 95%: 0,07 a 0,88)	p-valor<0,001	<u>Óbito por qualquer causa em 24 meses - TAVI versus cirurgia</u>
	p-valor= 0,02		HR (IC 95%): 0,75 (0,35 a 1,63)
	<u>QVRS em 30 dias mensurada pelo KCCQ, variação a partir do baseline</u>	<u>QVRS em 30 dias, mensurada pelo EQ-5D-3L, diferença média ajustada (IC 95%) - TAVI versus cirurgia</u>	p-valor= 0,47
	TAVI: 18,5 (DP: 0,83)	0,07 (0,06 a 0,07)	<u>QVRS em 30 dias mensurada pelo KCCQ,</u>
	Cirurgia: 2,5 (DP: 1,05)	p-valor<0,001	TAVI apresentou resultados melhores (p-valor<0,001)

Fonte: elaboração própria. AVC: acidente vascular cerebral; DP: desvio padrão; EQ-5D-3L: *European Quality of Life 5 dimensions 3-Level of Life*; FAPO: fibrilação atrial ou flutter atrial pós-operatório; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; SF-36: *Short Form-36 Health Survey*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; TAVI: Implante de válvula aórtica transcater.

Tabela 13. Resumo das características dos estudos incluídos (2).

Autor, data	Shahim, 2021a (80)	Shahim, 2021b (79)	Mack, 2023 (81)
Locais de condução do estudo	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)

Autor, data	Shahim, 2021a (80)	Shahim, 2021b (79)	Mack, 2023 (81)
Fontes de financiamento	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)
Desenho	Análise de subgrupo dos pacientes com e sem fibrilação atrial prévia incluídos no PARTNER 3(77)	Análise da incidência de fibrilação atrial e FAPO do PARTNER 3(77)	Análise de extensão de cinco anos do PARTNER 3(77)
População	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)	Idem ao Mack <i>et al.</i> , 2019 (77)
Intervenção e comparadores	TAVI (n= 496), sendo 80 com fibrilação atrial prévia Cirurgia (n= 452), sendo 88 com fibrilação atrial prévia	TAVI (n= 415) Cirurgia (n= 366)	TAVI (n= 496) Cirurgia (n= 454)
Desfechos principais	Óbito por qualquer causa em 24 meses	Incidência de fibrilação atrial ou FAPO	Óbito, AVC ou rehospitalização em cinco anos, óbito por qualquer causa em cinco anos, AVC em cinco anos e QVRS em cinco anos
Resultados	<p><u>Óbito por qualquer causa ou AVC incapacitante em 24 meses, HR (IC 95%) - TAVI versus cirurgia</u></p> <p><u>Com fibrilação atrial prévia</u></p> <p>0,78 (0,38 a 1,60)</p> <p><u>Sem fibrilação atrial prévia</u></p> <p>0,62 (0,41 a 0,94)</p> <p><u>Óbito por qualquer causa em 24 meses, HR (IC 95%) - TAVI versus cirurgia</u></p> <p><u>Com fibrilação atrial prévia</u></p> <p>0,67 (0,00 a 4,79)</p> <p><u>Sem fibrilação atrial prévia</u></p> <p>0,81 (0,33 a 1,95)</p>	<p><u>FAPO precoce</u></p> <p>TAVI: 4,3%</p> <p>Cirurgia: 36,6%</p> <p>p-valor < 0,0001</p> <p><u>FAPO alta hospitalar, n</u></p> <p>TAVI: 14</p> <p>Cirurgia: 95</p>	<p><u>Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em cinco anos - TAVI versus cirurgia</u></p> <p>HR (IC 95%): 0,79 (0,61 a 1,02)</p> <p>p-valor= 0,07</p> <p><u>Óbito por qualquer causa</u></p> <p>HR (IC 95%): 1,23 (0,79 a 1,90)</p> <p><u>AVC</u></p> <p>HR (IC 95%): 0,87 (0,51 a 1,48)</p> <p><u>QVRS – escore KCCQ-OS</u></p>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

Autor, data	Shahim, 2021a (80)	Shahim, 2021b (79)	Mack, 2023 (81)
			TAVI: 86,2
			Cirurgia: 85,9

Fonte: elaboração própria. AVC: acidente vascular cerebral; DP: desvio padrão; FAPO: fibrilação atrial ou *flutter* atrial pós-operatório; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; TAVI: Implante de válvula aórtica transcaterter.



CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

PARTNER 3 (NCT02675114)

Mack, 2019 – análise primária

Mack *et al.*, 2019 (77), conduziram um ECR multicêntrico com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do TAVI por acesso transfemoral, com válvula de terceira geração balão-expansível (sistema SAPIEN 3) em comparação à cirurgia convencional de substituição da válvula aórtica em pacientes com estenose aórtica grave de baixo risco cirúrgico.

Foram incluídos pacientes com estenose valvar aórtica grave calcificada com baixo risco cirúrgico (risco previsto de óbito <4% em 30 dias após cirurgia segundo o *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality* (STS-PROM) score). Os pacientes também deveriam apresentar área da válvula aórtica $\leq 1 \text{ cm}^2$ ou índice $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e um gradiente médio ≥ 40 mmHg ou velocidade do jato da válvula aórtica $\geq 4,0$ m/segundo avaliação ecocardiográfica transtorácica. Além disso, foi exigida a classe funcional NYHA ≥ 2 , teste de tolerância de exercício físico que demonstrasse capacidade limitada, resposta de pressão sanguínea anormal ou arritmia ou FEV <50% em assintomáticos. Foram excluídos pacientes que tiveram infarto agudo do miocárdio 30 dias antes do tratamento, alguns problemas congênitos na válvula, doença valvar múltipla, já possuir válvula mecânica ou bioprotética, doença arterial coronariana complexa, disfunção ventricular <30%, trombose, contraindicação para anticoagulação, insuficiência renal, expectativa de vida <24 meses devido a algumas doenças específicas, endocardite (180 dias antes do procedimento) e IMC > 50 kg/m². Pacientes frágeis clinicamente (determinados pelo time de cardiologistas), com valvas aórtias bicúspide ou com características anatômicas que aumentassem o risco de complicações associadas à TAVI e à cirurgia também foram excluídos.

A randomização foi realizada na proporção de 1:1 por sistema eletrônico de blocos e estratificada pelo local, com alocação para os grupos TAVI e cirurgia.

O desfecho primário composto foi um desfecho composto que mensurou a incidência de óbito por qualquer causa, AVC ou reinternação em um ano. Os desfechos secundários foram AVC, ocorrência de óbito ou AVC (mensurado de forma composta), fibrilação atrial iniciada em até 30 dias após o procedimento, tempo de hospitalização e resposta terapêutica inadequada,

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

mensurada em 30 dias de forma composta por óbito ou baixa pontuação geral no *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*⁶ (KCCQ), que mensura limitação física e bem-estar.

Também foram analisadas alterações na classe funcional segundo a *New York Heart Association* (NYHA), na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e na pontuação geral do KCCQ.

Mil pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 503 foram randomizados para o grupo TAVI e 497 para o grupo cirurgia. Após randomização, alguns pacientes foram excluídos ou saíram do estudo por diversos motivos (7 no grupo TAVI e 43 no grupo cirurgia), de modo que a população tratada foi constituída de 496 pacientes no grupo TAVI e 454 pacientes no grupo cirurgia. As características foram balanceadas entre os grupos no *baseline* (Tabela 14), com exceção da classe III ou IV da classificação de funcionalidade NYHA (p-valor<0,05), com uma proporção maior no grupo TAVI (31.2% vs. 23.8%), indicando maior proporção de pacientes dispneicos e com comprometimento cardíaco no grupo TAVI. No grupo cirurgia, uma maior porcentagem de procedimentos cirúrgicos concomitantes foi realizada (26,4% vs. 7,9%; p-valor<0,001), entre os quais revascularização coronariana (12,8% no grupo cirurgia vs. 6,5% no grupo TAVI).

Tabela 14. Características da população estudada no *baseline*.

Características*	TAVI (n = 496)	Cirurgia (n = 454)
Idade (anos)	73,3 ± 5,8	73,6 ± 6,1
Homens – n (%)	335 (67,5)	323 (71,1)
Etnia não branca – n (%) †	38 (7,7)	45 (9,9)
Índice de massa corporal ‡	30,7 ± 5,5	30,3 ± 5,1
Pontuação STS§	1,9±0,7	1,9±0,6
Pontuação EuroSCORE II¶	1,5±1,2	1,5±0,9
NYHA Classe III ou IV — n (%)	155 (31,2)	108 (23,8)

⁶ Ferramenta usada para avaliar a qualidade de vida, mede a percepção do paciente sobre seus sintomas, limitações funcionais, qualidade de vida e a evolução da doença. As perguntas são agrupadas em domínios como sintomas, limitações funcionais, qualidade de vida e saúde geral. A pontuação total varia de 0 a 100, sendo que valores mais altos indicam melhor qualidade de vida, menos limitações físicas e maior sensação de bem-estar. Para o desfecho em questão, considerou-se baixa pontuação no KCCQ um score < 45 ou uma redução da pontuação KCCQ ≥ 10 em 30 dias. Isso porque uma pontuação < 45 sugere um padrão de qualidade de vida ruim, com sintomas significativos e limitações funcionais importantes. A diminuição da pontuação do KCCQ ≥ 10 indica uma deterioração significativa no estado funcional e na qualidade de vida do paciente.

Doença arterial coronária — n/ total (%)	137/494 (27,7)	127/454 (28,0)
Infarto do miocárdio prévio — n/total (%)	28/495 (5,7)	26/452 (5,8)
AVC prévio — n/total (%)	17/496 (3,4)	23/453 (5,1)
Doença carotídea — n/total (%)	61/481 (12,7)	50/442 (11,3)
Doença vascular periférica — n/total (%)	34/494 (6,9)	33/453 (7,3)
DPOC — n/total (%)	25/495 (5,1)	28/454 (6,2)
Creatinina >2 mg/dl — n (%)	1 (0,2)	1 (0,2)
Diabetes — n/total (%)	155/496 (31,2)	137/453 (30,2)
Fibrilação atrial — n/total (%)	78/496 (15,7)	85/453 (18,8)
Marcapasso permanente — n (%)	12 (2,4)	13 (2,9)
Bloqueio de ramo esquerdo — n/total (%)	15/495 (3,0)	15/453 (3,3)
Bloqueio de ramo direito — n/total (%)	51/495 (10,3)	62/453 (13,7)
Fragilidade — n/total (%)**	0/495	0/453
Hipertensão pulmonar — n/total (%)	23/495 (4,6)	24/454 (5,3)
Área da válvula aórtica — cm ²	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2
Gradiente da válvula aórtica — mmHg	49,4 ± 12,8	48,3 ± 11,8
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo — %	65,7 ± 9,0	66,2 ± 8,6
Regurgitação moderada ou grave — n/total (%)		
Aórtica	19/484 (3,9)	11/446 (2,5)
Mitral	6/477 (1,3)	14/437 (3,2)
Tricúspide	8/473 (1,7)	10/430 (2,3)
Perímetro anular sistólico na TC — mm	78,1 ± 6,9	78,6 ± 7,2
Área anular sistólica na TC — mm ²	473,5 ± 83,3	479,6 ± 87,6

Fonte: Mack, 2019. (77)

*Médias ± DP. Não houve diferenças significativas entre os grupos nas características basais, exceto para a classe III ou IV da New York Heart Association (NYHA) (P < 0,05). Dados sobre a área da válvula aórtica estavam disponíveis para 459 pacientes no grupo TAVR e 424 pacientes no grupo cirúrgico; gradiente da válvula aórtica para 484 e 442,

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

respectivamente; fração de ejeção do ventrículo esquerdo para 472 e 436; e perímetro e área anular sistólico na tomografia computadorizada (TC) para 486 e 441.

†Etnia foi auto-declarado pelo paciente; ‡ O índice de massa corporal é o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. § As pontuações do *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality* (STS-PROM) variam de 0 a 100%, com pontuações mais altas indicando um risco maior de morte dentro de 30 dias após o procedimento. O STS-PROM usa um algoritmo que é baseado na presença de doenças coexistentes para prever a mortalidade operatória em 30 dias. A pontuação do STS-PROM é igual à mortalidade prevista expressa como porcentagem. Menos de 5% dos pacientes no qual o algoritmo STS-PROM foi baseado tiveram pontuação para mortalidade operatória prevista de mais de 10%.

¶As pontuações do *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE) II variam de 0 a 100, com pontuações mais altas indicando um risco maior de morte dentro de 30 dias após o procedimento.

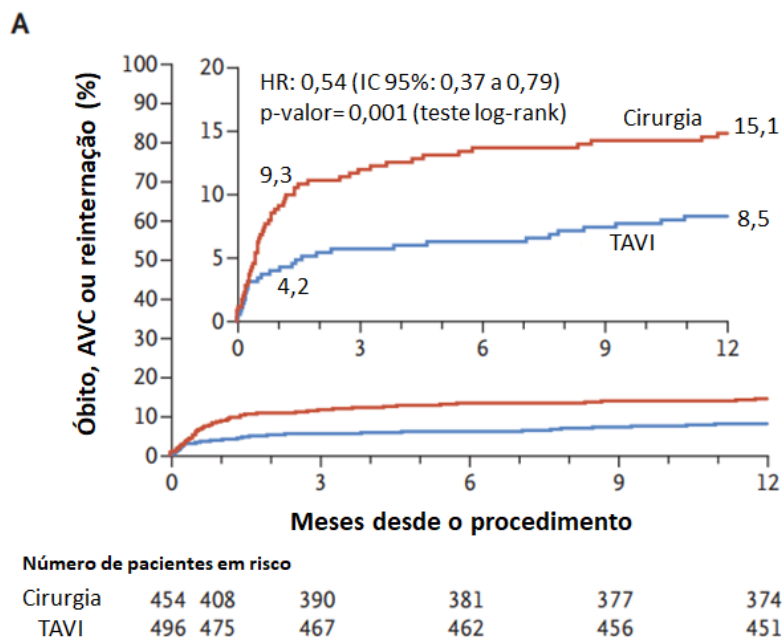
||Para converter os valores de creatinina em micromoles por litro, multiplique por 88,4.

**A fragilidade foi definida como a presença de três ou mais dos seguintes critérios: força de preensão de menos de 18 kg, tempo do teste de caminhada de 5 metros de mais de 6 segundos, concentração de albumina sérica de menos de 3,5 g por decilitro e pontuação total do *Katz Activities of Daily Living* ≤ 4 (cujas pontuações variam de 0 a 6 e pontuações mais altas indicam maior independência na realização das atividades da vida diária).

Seis óbitos ocorreram durante a internação, sendo quatro no grupo cirurgia e dois no grupo TAVI. O tempo mediano entre a randomização e o procedimento foi de 11 dias. Ao final de um ano, havia dados de 98,4% dos pacientes referentes ao desfecho primário. Esse foi observado em 15,1% dos pacientes no grupo cirurgia (n= 68) e 8,5% no grupo TAVI (n= 42). O desfecho mostrou não apenas que TAVI foi não inferior ao procedimento cirúrgico quanto superior a ele, com diferença absoluta entre o grupo TAVI e cirurgia de -6,6% (IC 95%: -10,8 a -2,5; p-valor<0,001 para não inferioridade) e *hazard ratio* de 0,54 (HR: 0,54 [IC 95%: 0,37 a 0,79]; p-valor=0,001 para superioridade). O resultado denotou que o grupo TAVI teve 46% menos risco de ocorrência do desfecho primário que o grupo controle (cirurgia) (Figura 6).

Os resultados das análises de sensibilidade do desfecho primário considerando a população com intenção de tratar e a imputação múltipla de dados ausentes foram consistentes com os observados na análise primária, assim como os resultados das análises envolvendo pacientes que foram submetidos à revascularização ou outros procedimentos concomitantes e aqueles que não foram.

Figura 6. Curva do tempo até a ocorrência do evento para o desfecho primário composto e seus componentes individuais.



Fonte: Mack, 2019. (77) AVC: acidente vascular cerebral; IC: intervalo de confiança; TAVI: implante de válvula aórtica transcaterter; HR: *hazard ratio*.

Para os desfechos secundários foi realizado o teste hierárquico pré-especificado⁷, para controlar o erro tipo I. A mediana de tempo de internação foi de 3 dias (IQR: 2 a 3) para o grupo TAVI e 7 dias (IQR: 6 a 8) para o grupo da cirurgia ($P < 0,001$). Em 30 dias, houve menor incidência dos desfechos secundários com TAVR do que com cirurgia: acidente vascular cerebral: 0,6% vs. 2,4%; HR: 0,25; IC95%: 0,07 a 0,88; $P = 0,02$; taxa de morte ou acidente vascular cerebral: 1,0% vs. 3,3%; HR: 0,30; IC95%: 0,11 a 0,83; $P = 0,01$; nova fibrilação atrial: 5,0% vs. 39,5%; HR: 0,10; IC95%: 0,06 a 0,16; $P < 0,001$; resposta terapêutica inadequada em 30 dias (morte ou uma pontuação baixa no KCCQ): 3,9% vs. 30,6%, $P < 0,001$.

Todos os resultados foram significativamente melhores para o grupo TAVI que para o grupo comparador (Tabela 15), inclusive quando realizado imputação múltipla para dados ausentes. Em 1 ano, a taxa de morte ou acidente vascular cerebral incapacitante foi de 1,0% no grupo TAVR em comparação a 2,9% no grupo de cirurgia (HR: 0,34; IC95%, 0,12 a 0,97).

⁷ O teste é utilizado para testar uma série de hipóteses de maneira sequencial e controlada. No estudo ele foi utilizado para controlar as múltiplas comparações realizadas.

Tabela 15. Desfecho secundário.

Desfechos	TAVI (n = 496)	Cirurgia (n = 454)	TAVI versus Cirurgia (IC 95%)†	p- valor‡
Nova fibrilação atrial em 30 dias - n/n total, (%)§¶	21/417 (5,0)	145/369 (39,5)	0,10 (0,06 a 0,16)	<0,001
Tempo de internação - mediana nº de dias (IQR)	3,0 (2,0 a 3,0)	7,0 (6,0 a 8,0)	-4,0 (-4,0 a -3,0)	<0,001
Óbito por qualquer causa, AVC ou reinternação em um ano — n (%)§	42 (8,5)	68 (15,1)	0,54 (0,37 a 0,79)	0,001
Óbito, Pontuação KCCQ <45 ou diminuição da pontuação KCCQ ≥10 pontos em 30 dias — n/n total (%)	19/492 (3,9)	133/435 (30,6)	-26,7 (-31,4 a -22,1)	<0,001
Óbito ou AVC em 30 dias — n (%)§	5 (1,0)	15 (3,3)	0,30 (0,11 a 0,83)	0,01
AVC em 30 dias — n (%)§	3 (0,6)	11 (2,4)	0,25 (0,07 a 0,88)	0,02
Óbito por qualquer causa em 30 dias - n (%)	2 (0,4)	5 (1,1)	0,37 (0,07 a 1,88)	-

Fonte: Mack, 2019. (77) IC: intervalo de confiança; IQR: amplitude interquartil; NYHA: *New York Heart Association*; TAVI: implante de válvula aórtica transcater; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; HR: *hazard ratio*.
 *Os principais desfechos secundários foram testados em uma ordem hierárquica pré-especificada através do método de *gatekeeping* para controlar múltiplas comparações. † Para os primeiro, terceiro, quinto e sexto desfechos, o valor é referente a HR. Para o segundo desfecho, o valor é a diferença nas medianas estimadas com o uso da técnica de *bootstrap*. Para o quarto desfecho, o valor é a diferença de proporções e é apresentado em pontos percentuais ‡ Para o primeiro, o quinto e sexto desfecho, o p-valor foi baseado no log-rank. Para o segundo desfecho o p-valor foi baseado no teste de Wilcoxon rank-sum. Para o quarto desfecho, o p-valor foi calculado através do teste de Fisher. § As porcentagens são estimativas de Kaplan–Meier. ¶ Pacientes com história de fibrilação atrial foram excluídos da análise. || A faixa de pontuação do resumo geral do KCCQ varia de 0 a 100, com altas pontuações indicando poucas limitações físicas e maior sensação de bem-estar. KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

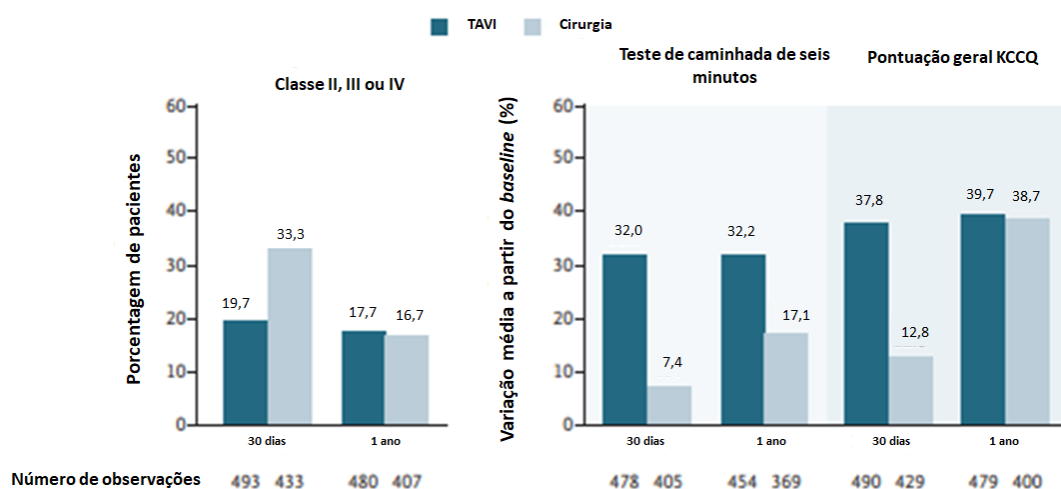
Para a maioria dos desfechos de segurança (inclui complicações vasculares importantes e implante de marca-passo) mensurados em 30 dias, não foi observado diferença entre os grupos. No grupo cirurgia, 24,5% dos pacientes apresentaram sangramento importante ou risco de óbito, no grupo TAVI foram 3,6% dos pacientes (HR: 0,12 [IC 95%: 0,07 a 0,21]).

A porcentagem de pacientes que recebeu alta hospitalar foi de 95,8% no grupo TAVR em comparação a 73,1% no grupo cirurgia.

Em 1 ano, a porcentagem de pacientes com sangramento grave ou ameaçador vida foi de 3,6% no grupo TAVR em comparação a 24,5% no grupo cirurgia (HR: 0,12; IC95%, 0,07 a 0,21).

Variação em relação ao *baseline* para a classe NYHA, o teste de caminhada de seis minutos e a pontuação do KCCQ em 30 dias e um ano são apresentados na Figura 7. Ressalta-se que para o KCCQ foi necessário realizar a imputação múltipla de dados ausentes.

Figura 7. Estado funcional e qualidade de vida em 30 dias e um ano.



Fonte: Mack, 2019. (77) TAVI: implante de válvula aórtica transcaterter; NYHA: *New York Heart Association*; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*. Classe NYHA e teste de caminhada de seis minutos mensuram o estado funcional e a pontuação do KCCQ mensura qualidade de vida.

Não houve episódios de trombose valvar associados a eventos clínicos. A porcentagem de pacientes com regurgitação paravalvar moderada ou grave não diferiu significativamente entre os grupos (0,8% e 0% em 30 dias; 0,6% e 0,5% em 1 ano).

Os autores concluíram que, para pacientes com estenose aórtica grave com baixo risco de morte durante procedimento cirúrgico, TAVI apresentou melhores resultados no desfecho principal comparado ao grupo que foi submetido a cirurgia convencional.

Ademais, os resultados dos desfechos secundários, que foram ajustados para comparações múltiplas, mostraram que a TAVR foi associada a uma menor taxa de fibrilação atrial recente (com início em 30 dias), menor índice de hospitalização e menor risco de resultado terapêutico inadequado (morte ou pontuação baixa no KCCQ) em 30 dias do que a cirurgia. Os pacientes que

foram submetidos à TAVR tiveram melhoras mais rápidas na classe funcional NYHA, no teste de caminhada de 6 minutos e na pontuação KCCQ do que aqueles submetidos à cirurgia.

Baron, 2019 – subanálise de avaliação do estado de saúde

Baron *et al.*, 2019 (76) conduziram uma subanálise do PARTNER 3 (77) com o objetivo de avaliar o estado inicial e tardio de saúde dos pacientes com estenose aórtica grave com baixo risco cirúrgico, em um, seis e doze meses.

Dos 950 pacientes incluídos no estudo pivotal, 943 possuíam informações referentes ao estado de saúde, sendo 494 no grupo TAVI e 449 no grupo da cirurgia. O desfecho principal foi QVRS mensurada através do KCCQ, sendo que o estado genérico de saúde foi mensurado através do SF-36 e do EQ-5D-3L.

Especificamente para a comparação entre grupos, observou-se que pacientes do grupo TAVI demonstraram uma melhora significativa na pontuação KCCQ-OS no período de um mês comparado à cirurgia (diferença média ajustada de 16 pontos [IC 95%: 14,2 a 17,8]; p-valor <0,001). O benefício do TAVI em relação a cirurgia foi mantido ao longo do tempo, em seis meses (diferença média ajustada de 2,6 pontos; IC 95%: 1,0 a 4,3; p-valor = 0,002) e em doze meses (diferença média ajustada de 1,8 pontos; IC 95%: 0,1 a 3,5 [p-valor = 0,033]).

Benefícios associados ao TAVI referente ao estado geral da saúde em um mês (diferença média ajustada na pontuação geral do componente físico do SF-36: 7,7 pontos [IC 95%: 6,8 a 8,6]; diferença média ajustada na pontuação geral do componente mental do SF-36: 4,1 pontos [IC 95%: 3,1 a 5,1]; diferença média ajustada na pontuação do EQ-5D-3L: 0,07 pontos [IC 95%: 0,06 a 0,09]; p-valor<0,001 para todos). As medidas do estado geral da saúde em seis e doze meses foram similares entre os grupos.

A quantidade de pacientes que alcançaram desfecho favorável ou excelente em seis meses foi maior no grupo TAVI (favorável: 95,2% e excelente: 90,3%) comparado à cirurgia (favorável: 91,5% e excelente: 85,3%) (p-valor [favorável]= 0,028 e p-valor [excelente] = 0,029).).

Portanto, conclui-se que, em 30 dias os resultados do estado geral de saúde mensurado por três ferramentas (KCCQ, SF-36 e EQ-5D-3L) foi melhor entre os pacientes que receberam TAVI em comparação aos pacientes que receberam cirurgia.

Leon, 2021 – análise de dois anos com novas definições de deterioração valvar hemodinâmica e falha da válvula bioprótese

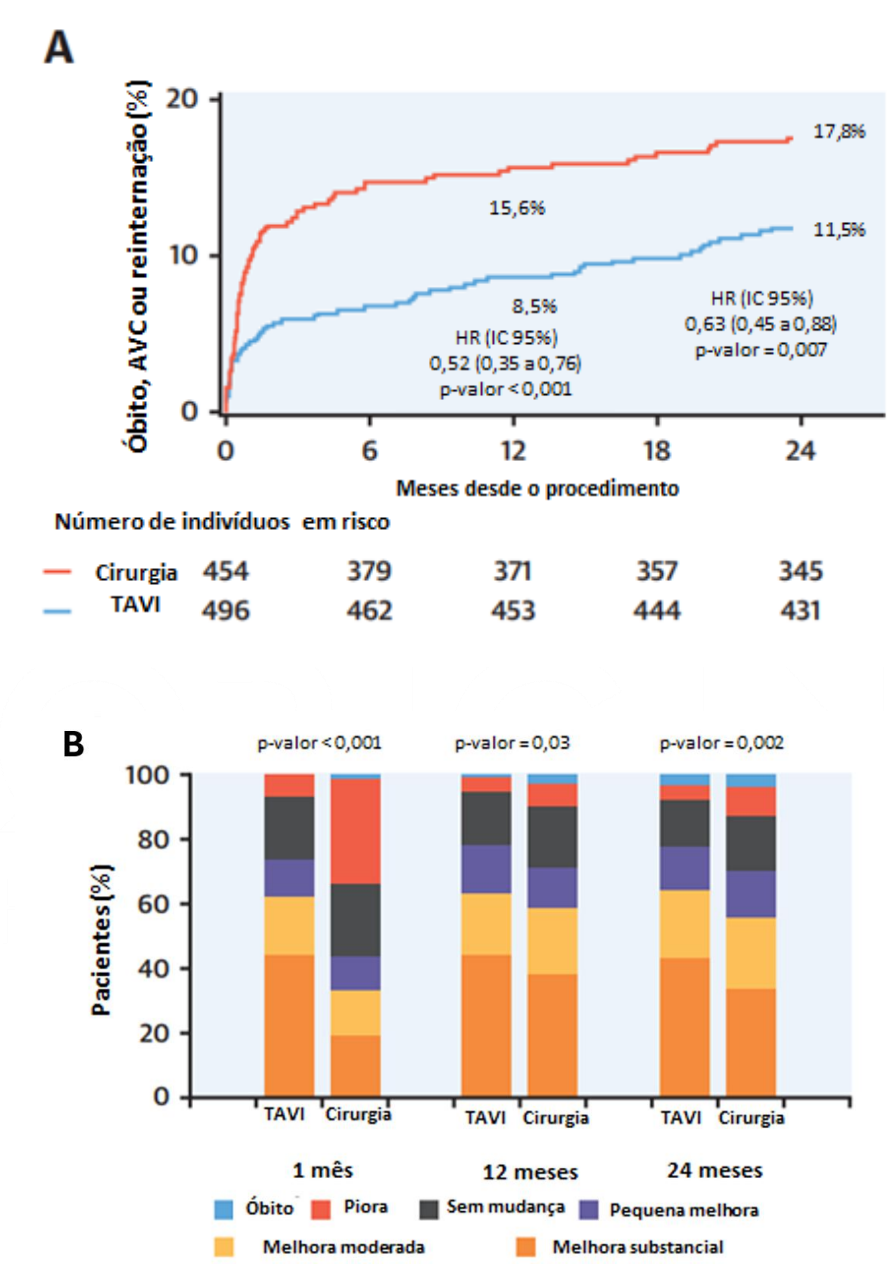
Leon *et al.*, 2021 (78) realizaram uma análise de dois anos do estudo PARTNER 3 (77) com o objetivo de reportar os desfechos clínicos em um e dois anos usando novas definições padronizadas de deterioração valvar hemodinâmica e falha da válvula bioprótese.

Foram incluídos nesta análise 950 pacientes, sendo 496 no grupo TAVI e 454 no grupo da cirurgia.

Em dois anos, o desfecho composto de óbito por qualquer causa, AVC ou reinternação cardiovascular ocorreu em 17,4% dos pacientes do grupo cirurgia (n= 78 pacientes) e 11,5% dos pacientes no grupo TAVI (n= 57 pacientes; HR: 0,63 [IC95%: 0,45 a 0,88]; p-valor = 0,007). O resultado de *win ratio* foi consistente com a análise primária (*win ratio*: 1,59 [IC95%: 1,13 a 2,23]; p-valor = 0,008), apontando que TAVI foi significativamente superior a cirurgia no desfecho primário. O resultado da sensibilidade usando a imputação dos dados faltantes foi satisfatório. A sobrevida livre de evento foi maior no grupo TAVI que no grupo cirurgia (TAVI: 670 dias vs. cirurgia: 622 dias; p-valor < 0,001).

Os resultados do desfecho primário são apresentados na Tabela 16 e na Figura 8.

Figura 8. Curva de tempo até a ocorrência do evento e estado de saúde doença-específico no grupo TAVI e no grupo cirurgia em dois anos



Fonte: Leon, 2021. (78) AVC: acidente vascular cerebral; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; TAVI: implante de válvula aórtica transcater.

Tabela 16. Desfecho primário em um e dois anos

Variável	Kaplan Meier (um ano)				Kaplan Meier (dois anos)			
	TAVI (n=496)	Cirurgia (n=454)	HR (IC 95%)	p-valor	TAVI (n=454)	Cirurgia (n=496)	HR (IC 95%)	p-valor
Óbito, AVC ou reinternação*	42 (8,5)	70 (15,6)	0,52 (0,35 a 0,76)	<0,001	57 (11,5)	78 (17,4)	0,63 (0,45 a 0,88)	0,007
Óbito	5 (1,0)	11 (2,5)	0,41 (0,14 a 1,17)	0,08	12 (2,5)	14 (3,2)	0,75 (0,35 a 1,63)	0,47
Cardiovascular	4 (0,8)	9 (2,0)	0,40 (0,12 a 1,30)	0,11	8 (1,6)	12 (2,7)	0,59 (0,24 a 1,44)	0,24
Não cardiovascular	1 (0,2)	2 (0,5)	0,44 (0,04 a 4,86)	0,49	4(0,8)	2 (0,5)	1,74 (0,32 a 9,50)	0,52
AVC	6 (1,2)	15 (3,3)	0,36 (0,14 a 0,92)	0,03	12 (2,5)	16 (3,6)	0,66 (0,31 a 1,40)	0,28
Incapacitante	1 (0,2)	5 (1,1)	0,18 (0,02 a 1,53)	0,08	4 (0,8)	5 (1,1)	0,71 (0,19 a 2,63)	0,60
Não incapacitante	5 (1,0)	10 (2,2)	0,45 (0,15,1,31)	0,13	8 (1,6)	11 (2,5)	0,65 (0,26 a 1,61)	0,34
Acidente isquêmico transitório	5 (1,0)	5 (1,1)	0,88 (0,26 a 3,05)	0,85	5 (1,0)	7 (1,6)	0,63 (0,02 a 1,98)	0,42
Óbito ou AVC incapacitante	5 (1,0)	14 (3,1)	0,32 (0,11 a 0,89)	0,02	15 (3,1)	17 (3,8)	0,78 (0,39 a 1,55)	0,47
Reinternação*	36 (7,3)	50 (11,3)	0,63 (0,41 a 0,97)	0,04	42 (8,5)	55 (12,5)	0,67 (0,45 a 1,00)	0,046

Fonte: Leon, 2021. (78) Valores da tabela são reportados como n (%) de acordo com a estimativa Kaplan Meier. O p-valor é baseado no teste log-Rank. *Reinternação relacionada ao procedimento ou válvula e incluem insuficiência cardíaca. AVC: acidente vascular cerebral; IC: intervalo de confiança; TAVI: implante de válvula aórtica transcaterter; HR: *hazard ratio*.

Os desfechos secundários até dois anos estão descritos na Tabela 17. Poucas mudanças entre o primeiro e o segundo ano ocorreram nos grupos, quando analisado os principais desfechos secundários (reintervenção da válvula aórtica e endocardite). A ocorrência de nova fibrilação atrial (TAVI: 7,9% e cirurgia: 41,8%; p-valor<0,001) foi significativamente menor no grupo TAVI que no grupo cirurgia.

Tabela 17. Desfechos secundários.

Variável	Kaplan Meier (um ano)			Kaplan Meier (dois anos)		
	TAVI (n=496)	Cirurgia (n=454)	p-valor	TAVI (n=454)	Cirurgia (n=496)	p-valor
Infarto agudo do miocárdio	6 (1,2)	10 (2,2)	0,23	9 (1,8)	12 (2,7)	0,36
Nova fibrilação atrial	30 (7,2)	150 (40,9)	<0,001	33 (7,9)	153 (41,8)	<0,001
Novo implante de marca-passo (incluindo <i>baseline</i>)	38 (7,9)	25 (5,8)	0,18	44 (9,1)	30 (7,0)	0,21
Novo implante de marca-passo (incluindo <i>baseline</i>)	38 (7,7)	25 (5,6)	0,18	44 (8,9)	30 (6,8)	0,20
Bloqueio de ramo direito (incluindo <i>baseline</i>)	98 (20,4)	35 (8,0)	<0,001	100 (20,8)	42 (9,7)	<0,001
Bloqueio de ramo direito (incluindo <i>baseline</i>)	98 (19,8)	35 (7,7)	<0,001	100 (20,2)	42 (9,4)	<0,001
Obstrução coronariana	1 (0,2)	3 (0,7)	0,28	1 (0,2)	3 (0,7)	0,28
Reintervenção da válvula aórtica	3 (0,6)	2 (0,5)	0,76	4 (0,8)	4 (0,9)	0,85
Endocardite	1 (0,2)	2 (0,5)	0,49	1 (0,2)	4 (0,9)	0,13
Trombose da válvula aórtica*	5 (1,0)	1 (0,2)	0,13	13 (2,6)	3 (0,7)	0,02

Fonte: Leon, 2021. (78) Valores da tabela são reportados como n (%) de acordo com a estimativa Kaplan Meier. O p-valor é baseado no teste log-Rank. *Trombose valvar de acordo com critério *Valve Academic Research Consortium*. TAVI: implante de válvula aórtica transcater.

Com relação à avaliação da qualidade de vida por meio do KCCQ-OS, os dois grupos apresentaram melhora em relação ao *baseline*. Quando foi adicionado óbito no desfecho de qualidade de vida em escala ordinal, o grupo TAVI foi melhor que a cirurgia em todos os períodos analisados (um mês, um ano e dois anos).

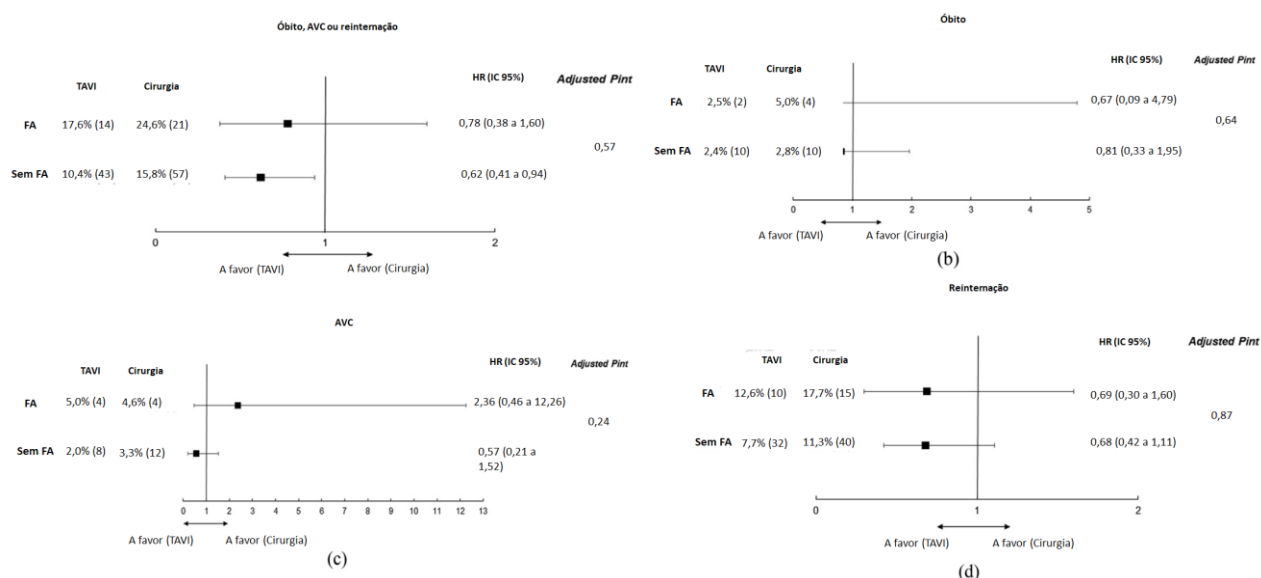
Shahim, 2021a – análise de subgrupo de pacientes com ou sem fibrilação atrial prévia

Shahim *et al.*, 2021a (80) conduziram uma análise de dois anos do estudo PARTNER 3 (77) com o objetivo de avaliar o subgrupo de pacientes com fibrilação atrial prévia e pacientes que não apresentavam fibrilação atrial prévia submetidas ao TAVI ou a cirurgia.

Entre 948 pacientes incluídos na análise, 47,7% pertenceram ao grupo cirurgia (n= 452) e 52,3% ao grupo TAVI (n= 496). Sendo que 168 pacientes tiveram histórico de fibrilação atrial, dos quais 16,1% pertenciam ao grupo TAVI (n= 80/496) e 19,5% ao grupo cirurgia (n= 88/ 452).

No subgrupo de pacientes com histórico de fibrilação atrial, não foi observada diferença significativa entre TAVI e cirurgia em nenhum dos desfechos avaliados. Ainda, para pacientes sem histórico de fibrilação atrial, apenas o desfecho composto de óbito, AVC ou reinternação favoreceu significativamente o uso de TAVI frente ao comparador. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas para os demais desfechos nesse subgrupo (Figura 9).

Figura 9. Risco ajustado de dois anos para o desfecho composto de óbito, AVC ou reinternação e os desfechos individuais.



Fonte: Shahim, 2021a. (80) AVC: acidente vascular cerebral; FA: fibrilação atrial; HR: *hazard ratio*; TAVI: implante de válvula aórtica transcaterter; IC: intervalo de confiança. (a): desfecho composto de óbito, AVC ou reinternação; (b): óbito; (c): AVC; (d): reinternação.

Shahim, 2021b – subanálise da incidência de fibrilação atrial ou *flutter* atrial pós-operatório

Shahim *et al.*, 2021b (79) conduziram uma subanálise do estudo PARTNER 3 (77) com o objetivo de determinar a incidência e o impacto da fibrilação atrial ou *flutter* atrial pós-operatório (FAPO) em pacientes com estenose valvar aórtica grave de baixo risco de óbito submetidos ao TAVI ou cirurgia.

Os pacientes com histórico de fibrilação ou *flutter* foram excluídos da análise. A categorização da FAPO se deu em três grupos: FAPO precoce (qualquer fibrilação atrial que aconteceu durante a internação ou pré-alta); FAPO tardia (qualquer fibrilação atrial que aconteceu após alta e até um ano depois da alta); ou qualquer/ambas (precoce e tardia). Todos os pacientes foram acompanhados por dois anos. Foram incluídos na análise 781 pacientes, sendo 366 (46,9%) do grupo da cirurgia e 415 (53,1%) do grupo TAVI.

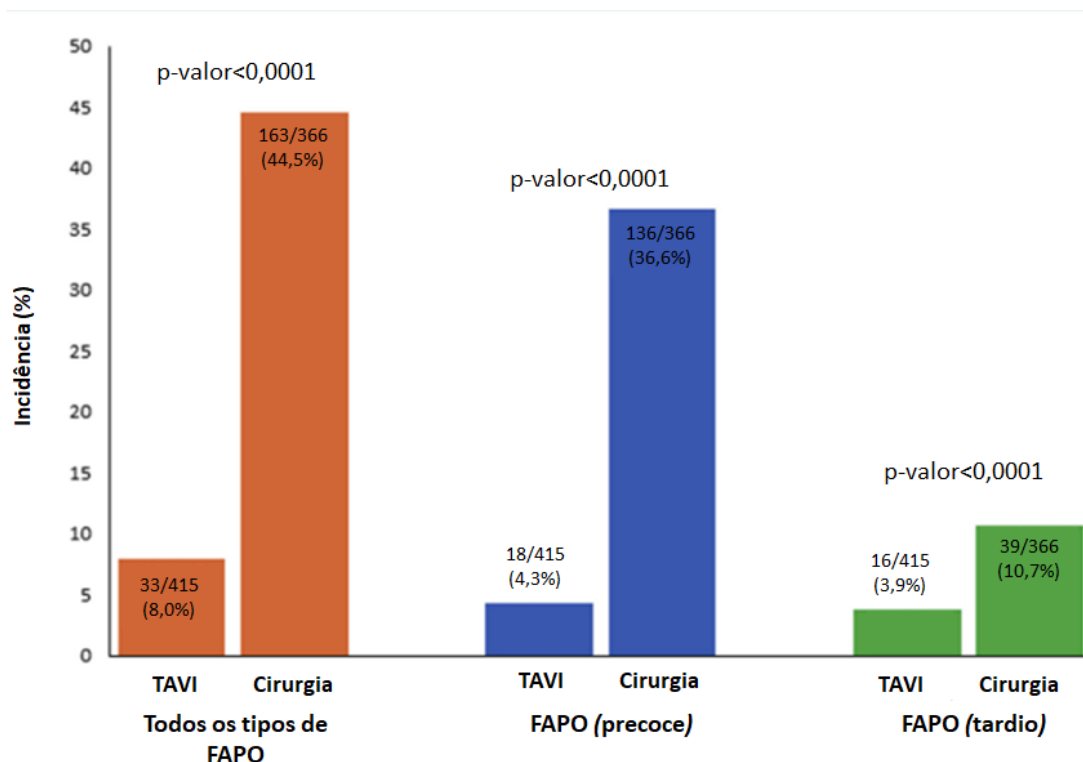
Na Figura 10, estão representadas as três modalidades de FAPO e a incidência. Após as intervenções, 19,5% dos pacientes (n= 152/781) apresentaram FAPO precoce, de forma que a proporção de pacientes com FAPO foi significativamente menor no grupo TAVI (4,3% dos pacientes; n= 18) que no grupo cirurgia (36,6% pacientes; n= 134; p-valor < 0,0001). A FAPO precoce ocorreu em um intervalo médio de 2,34 dias (DP: 1,81 dias) após intervenções (TAVI e cirurgia). Na alta hospitalar, a condição de FAPO precoce foi resolvida em 83,2% pacientes (n= 109 de 131 pacientes), dos quais 14 estavam no grupo TAVI e 95 no grupo da cirurgia. Em um ano, 7% dos pacientes (55 de 781 pacientes) apresentaram FAPO tardia (sendo 3,8% no grupo TAVI e 10,4% no grupo cirurgia; p-valor < 0,0001).

Outros desfechos foram avaliados com a população total do estudo, mas sem análise comparativa entre os dois grupos de tratamento; dessa forma, não foram abordados nesta descrição.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

Figura 10. Incidência cumulativa e momento da FAPO após os procedimentos de TAVI ou cirurgia.



Fonte: Shahim, 2021b. (79) TAVI: implante de válvula aórtica transcater; FAPO: fibrilação atrial ou *flutter* atrial pós-operatório.

Conclui-se que o grupo cirurgia apresentou uma maior frequência de FAPO (todas as categorias) frente ao grupo TAVI.

Mack, 2023 – análise de extensão de cinco anos

Mack *et al.*, 2023 (81) realizaram uma análise do estudo PARTNER 3 (77) com o objetivo de reportar os desfechos clínicos e do estado de saúde em cinco anos.

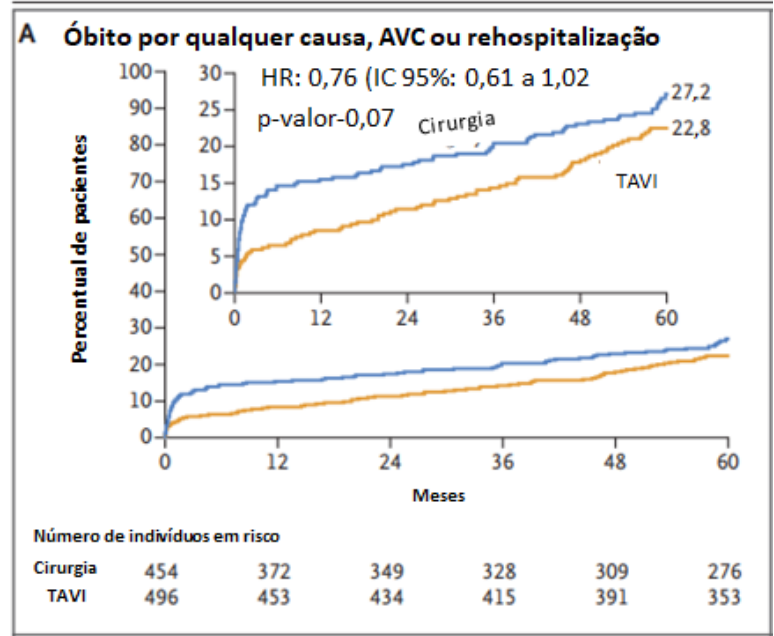
Foram incluídos nesta análise 950 pacientes, sendo 496 no grupo TAVI e 454 no grupo da cirurgia.

Em cinco anos, o desfecho composto de óbito por qualquer causa, AVC ou reinternação cardiovascular ocorreu em 27,2% dos pacientes do grupo cirurgia (n= 117 pacientes) e 22,8% dos pacientes no grupo TAVI (n= 111 pacientes; HR: 0,79 [IC95%: 0,61 a 1,02]; p-valor = 0,07)

(Figura 11). O resultado de *win ratio* foi consistente com a análise primária (*win ratio*: 1,17 [IC 95%: 0,90 a 1,15]; p-valor = 0,25). O resultado da sensibilidade usando a imputação dos dados faltantes foi satisfatório. A tempo médio de sobrevida livre de evento foi maior nos pacientes do grupo TAVI comparado à cirurgia, com diferença de 103 dias (IC 95%: 26 a 180).

Os componentes do desfecho primário são apresentados na Tabela 18. A mortalidade em cinco anos foi 10,2% e 9,0%, nos grupos TAVI e cirurgia, respectivamente, quando a atualização de informação do status vital dos pacientes foi incluído.

Figura 11. Curva Kaplan-Meier para o desfecho primário e seus componentes.



Fonte: Mack, 2023. (81) TAVI: implante de válvula aórtica transcater; AVC: acidente vascular cerebral; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Tabela 18. Desfechos clínicos relevantes.

Desfecho	Baseline até cinco anos			Um ano até cinco anos		
	TAVI (n=496)	Cirurgia (n=454)	HR (IC 95%)	TAVI (n=454)	Cirurgia (n=427)	HR (IC 95%)
Óbito, AVC ou reinternação†	111 (22,8)	117 (27,2)	0,79 (0,61 a 1,02)‡	69 (15,7)	47 (13,7)	1,17 (0,81 a 1,70)

Desfecho	Baseline até cinco anos			Um ano até cinco anos		
	TAVI (n=496)	Cirurgia (n=454)	HR (IC 95%)	TAVI (n=454)	Cirurgia (n=427)	HR (IC 95%)
Óbito	48 (10,0)	34 (8,2)	1,23 (0,79 a 1,90)§	43 (9,1)	23 (5,9)	1,61 (0,97 a 2,67)
Cardiovascular	26 (5,5)	21 (5,1)	1,08 (0,61 a 1,92)§	22 (4,7)	12 (3,1)	1,58 (0,78 a 3,19)
Não cardiovascular	22 (4,8)	13 (3,3)	1,46 (0,74 a 2,90)§	21 (4,6)	11 (2,8)	1,64 (0,79 a 3,41)
AVC	27 (5,8)	27 (6,4)	0,87 (0,51 a 1,48)	21 (4,6)	12 (3,2)	1,49 (0,73 a 3,02)
Incapacitante	13 (2,9)	11 (2,7)	1,03 (0,46 a 2,30)	12 (2,7)	6 (1,6)	1,73 (0,65 a 4,61)
Não incapacitante	15 (3,2)	16 (3,7)	0,82 (0,40 a 1,65)	10 (2,2)	6 (1,5)	1,41 (0,51 a 3,89)
Óbito ou AVC incapacitante	55 (11,5)	41 (9,8)	1,17 (0,78 a 1,75)§	50 (10,6)	27 (6,9)	1,60 (1,00 a 2,55)
Reinternação†	65 (13,7)	74 (17,4)	0,75 (0,54 a 1,05)	29 (6,9)	24 (6,9)	0,98 (0,57 a 1,69)
Reintervenção valvar aórtica	12 (2,6)	12 (3,0)	0,86 (0,39 a 1,92)	9 (2,0)	10 (2,6)	0,77 (0,31 a 1,90)
Endocardite	6 (1,3)	8 (2,0)	0,65 (0,23 a 1,87)	5 (1,1)	6 (1,5)	0,72 (0,22 a 2,35)
Trombose valvar¶	12 (2,5)	1 (0,2)	10,52 (1,37 a 80,93)	10 (2,1)	1 (0,2)	8,72 (1,12 a 68,12)
Fibrilação atrial precoce **	55 (13,7)	155 (42,4)	0,25 (0,19 a 0,34)	21 (6,0)	5 (2,6)	2,30 (0,87 a 6,10)
Novo marca-passo **	63 (13,5)	43 (10,4)	1,33 (0,90 a 1,96)	25 (6,1)	18 (4,9)	1,22 (0,67 a 2,24)
Sangramento grave	49 (10,2)	64 (14,8)	0,65 (0,45 a 0,95)	25 (5,6)	18 (5,1)	1,15 (0,63 a 2,11)
Infarto agudo do miocárdio	10 (2,1)	18 (4,4)	0,48 (0,22 a 1,05)	6 (1,3)	10 (2,6)	0,51 (0,19 a 1,41)
Revascularização	17 (3,7)	25 (6,0)	0,59 (0,32 a 1,09)	12 (2,7)	12 (3,2)	0,85 (0,38 a 1,88)
Intervenção coronariana percutânea	16 (3,5)	20 (4,9)	0,69 (0,36 a 1,34)	11 (2,5)	12 (3,2)	0,78 (0,35 a 1,78)
Revascularização do miocárdio	2 (0,5)	5 (1,1)	0,36 (0,07 a 1,85)	1 (0,2)	0	-

Fonte: Mack, 2023. (81) TAVI: implante de válvula aórtica transcater; AVC: acidente vascular cerebral; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*. †Rehospitalização foi definida como relacionada a válvula, procedimento ou insuficiência cardíaca.

‡De acordo com o plano de análise estatística, a análise dos dois desfechos primários compostos envolveu a diferença de estimativas Kaplan-Meier entre o grupo TAVI e o grupo cirurgia, calculadas com base no teste de Wald (diferença: -4,3% [IC 95%: -9,9 a 1,3]; p-valor=0,07.

§As seguintes OR com IC 95% foram calculadas para os desfechos que mostraram evidências de não proporcionalidade de riscos do *baseline* até cinco anos (OR para óbito por qualquer causa: 1,24 [IC 95%: 0,79 a 1,97]; OR para óbito por causas cardiovasculares: 1,08 [IC 95%: 0,60 a 1,95]; OR para óbito por causas não cardiovasculares: 1,48 [IC 95%: 0,74 a 2,97]; OR para óbito ou AVC incapacitante: 1,18 [IC 95%: 0,77 a 1,81].

¶Trombose valvar foi adjudicada de acordo com o critério do *Valve Academic Research Consortium 3*.

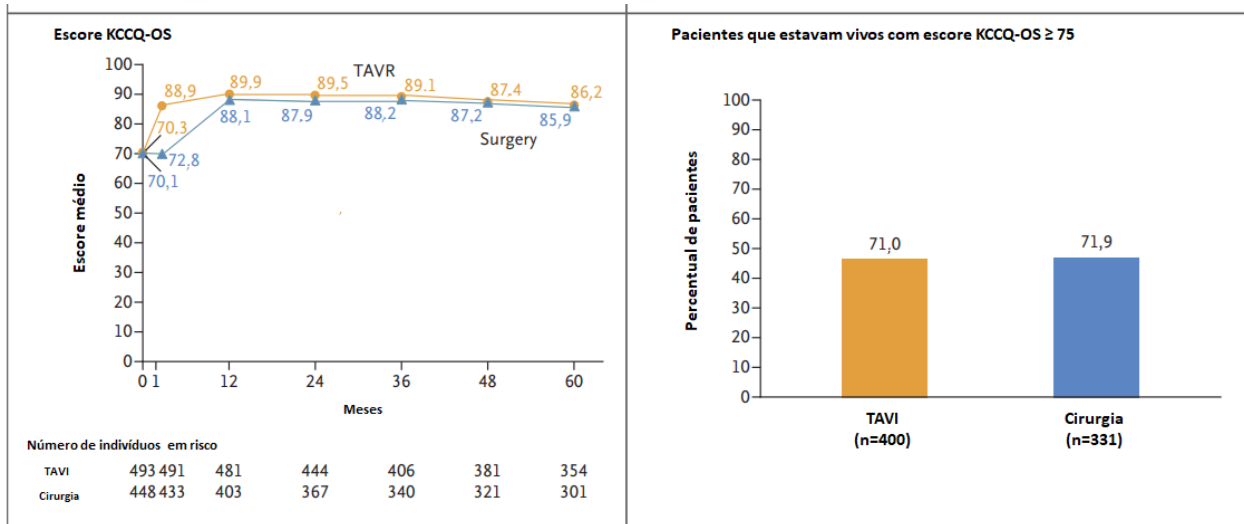
||O desfecho foi reportado pelo centro de pesquisa. Sangramento grave incluiu eventos que levaram a óbito ou EAs graves

**Essas categorias excluíram pacientes que possuíam fibrilação atrial e marca-passo no *baseline*.

A fibrilação atrial precoce ocorreu em 13,7% e 42,4% dos pacientes do grupo TAVI e cirurgia, respectivamente.

Desfechos funcionais parecem ser similares nos dois grupos, entre os pacientes vivos 84,6% do grupo TAVI e 86% do grupo cirurgia tinham insuficiência cardíaca classe I e II da NYHA. A QVRS foi mensurada por meio do KCCQ-OS e os escores do estado geral de saúde foram 86,2 e 85,9, nos grupos TAVI e cirurgia, respectivamente (Figura 12).

Figura 12. Desfechos de QVRS.



Fonte: Mack, 2023. (81) TAVI: implante de válvula aórtica transcater; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; KCCQ-OS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - resumo geral.

Os autores concluíram que, em cinco anos de seguimento, a incidência do desfecho primário composto foi semelhante entre os pacientes com estenose aórtica grave e sintomática de baixo risco cirúrgico que foram submetidos a TAVI ou cirurgia.

4.5.3 Resultados por desfechos

Os principais resultados encontrados são apresentados na Tabela 19.

Tabela 19. Resultados de TAVI *versus* cirurgia.

Desfechos	Resultados - TAVI <i>versus</i> cirurgia
Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização	12 meses: HR: 0,54 (IC 95%: 0,37 a 0,79); p-valor= 0,001 24 meses: HR: 0,63 (IC 95%: 0,45 a 0,88); p-valor=0,007 Cinco anos: HR: 0,79 (IC 95%: 0,61 a 1,02); p-valor= 0,07
Óbito por qualquer causa	30 dias: HR: 0,37 (IC 95%: 0,07 a 1,88) 24 meses: HR: 0,75 (IC 95%: 0,35 a 1,63); p-valor= 0,47 Cinco anos: HR: 1,23 (IC 95%: 0,79 a 1,90)
AVC	30 dias: HR: 0,25 (IC 95%: 0,07 a 0,88); p-valor= 0,02 Cinco anos: HR: 0,87 (IC 95%: 0,51 a 1,48)
QVRS	<u>KCCQ</u> 30 dias (variação a partir do <i>baseline</i>): TAVI: 18,5 (DP: 0,83); Cirurgia: 2,5 (DP: 1,05) 30 dias (diferença média ajustada): 16 (IC 95%: 14,2 a 17,8); p-valor< 0,001 Cinco anos (escore total): TAVI: 86,2 e Cirurgia: 85,9 <u>SF-36</u> 30 dias (diferença média ajustada): componente físico: 7,7 (IC 95%: 6,8 a 8,6); p-valor< 0,001 e componente mental: 4,1 (IC 95%: 3,1 a 5,1); p-valor< 0,001 <u>EQ-5D-3L</u> 30 dias (diferença média ajustada): 0,07 (IC 95%: 0,06 a 0,07)
Óbito por qualquer causa ou AVC incapacitante	24 meses: HR: 0,78 (IC 95%: 0,39 a 1,55); p-valor= 0,47

Fonte: elaboração própria. AVC: acidente vascular cerebral; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; SF-36: *Short Form-36 Health Survey*; EQ-5D-3L: *European Quality of Life 5 dimensions 3-Level of Life*; DP: Desvio padrão; HR: *hazard ratio*.

4.5.4 Análise do risco de viés




A análise de risco de viés do ECR utilizou a ferramenta RoB 2.0 (75), que, conforme apresentado na Figura 13, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo em risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

O ECR PARTNER 3 (77) apresentou algumas preocupações para os desfechos: óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em 12 meses, 24 meses e cinco anos, óbito por qualquer causa em 30 dias e 24 meses e AVC em 30 dias. Embora a natureza da intervenção e do comparador impeça o cegamento dos pacientes e pesquisadores, os avaliadores são passíveis de cegamento. Ainda que o estudo não apresente informações a esse respeito (ocultação dos avaliadores), os desfechos supracitados são duros e não estão sujeitos a interpretação subjetiva. Por esse motivo, o domínio da mensuração do desfecho não foi afetado. A falta de ocultação, principalmente dos avaliadores, sobre a alocação dos pacientes teve influência limitada na mensuração dos referidos desfechos. Como o domínio do processo de randomização leva em consideração o sigilo na alocação dos pacientes, condição necessária para que o risco de viés seja avaliado como baixo e que, no caso não era possível devido à natureza da tecnologia, o domínio incorreu em risco de viés para os desfechos referidos.

Em relação à QVRS, o risco de viés geral foi alto. Além de algumas preocupações no domínio processo de randomização, por ser um desfecho subjetivo, é mais passível de influências pelas percepções individuais. Dessa forma, apresentou no domínio da mensuração do desfecho algumas preocupações. Além disso, a perda de seguimento reduziu o número de avaliações, apresentando alto risco de viés no domínio dados faltantes do desfecho.

Figura 13. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

PARTNER 3	TAVI	Cirurgia convencional	Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização (12 meses)	1	!	+	+	+	+	!
PARTNER 3	TAVI	Cirurgia convencional	Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização (24 meses)	1	!	+	+	+	+	!
PARTNER 3	TAVI	Cirurgia convencional	Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização (cinco anos)	1	!	+	+	+	+	!
PARTNER 3	TAVI	Cirurgia convencional	AVC (30 dias)	1	!	+	+	+	+	!
PARTNER 3	TAVI	Cirurgia convencional	Óbito por qualquer causa (30 dias)	1	!	+	+	+	+	!
PARTNER 3	TAVI	Cirurgia convencional	Óbito por qualquer causa (24 meses)	1	!	+	+	+	+	!
PARTNER 3	TAVI	Cirurgia convencional	QVRS (30 dias)	1	!	+	-	!	+	-

 Low risk
 Some concerns
 High risk

D1 Randomisation process
D2 Deviations from the intended interventions
D3 Missing outcome data
D4 Measurement of the outcome
D5 Selection of the reported result

Fonte: ROB2.0 Development Group, 2019. (75)

Importante considerar que dispositivos médicos estão associados a características específicas que não são encontradas com medicamentos, como treinamento do operador, habilidade, experiência e curva de aprendizado, necessidade de infraestrutura específica e inovação incremental ao longo do tempo (83,84). Devido a essas características, os dispositivos são frequentemente menos passíveis de avaliação em ensaios clínicos randomizados ou em estudos secundários, como as revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, tidos como os melhores estudos na pirâmide de hierarquia de evidências. Como resultado, a base de evidências que dá suporte a esses produtos é por muitas vezes considerada mais fraca que a dos produtos farmacêuticos (85). E essa questão impacta diretamente a avaliação de tecnologias em saúde de dispositivos médicos.

4.5.5 Análise da certeza da evidência

A certeza no conjunto das evidências avaliada pelo GRADE indica alta confiança nas estimativas de tamanho do efeito dos desfechos óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em 12 e 24 meses e AVC em 30 dias. Em contrapartida, para os desfechos óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em cinco anos, óbito por qualquer causa em 30 dias e 24 meses e QVRS, a aplicação da abordagem GRADE indica confiança moderada. Houve *downgrade* para os

desfechos óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em cinco anos e óbito por qualquer causa em 30 dias e 24 meses devido à imprecisão. E a QVRS foi rebaixada devido ao alto risco de viés.

Os resultados são apresentados na Tabela 20. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 4.

Tabela 20. Classificação da qualidade de evidência.

Desfecho	Classificação
Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em 12 meses	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em 24 meses	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Óbito por qualquer causa, AVC ou rehospitalização em cinco anos	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
AVC em 30 dias	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Óbito por qualquer causa em 30 dias	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Óbito por qualquer causa em 24 meses	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS em 30 dias	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. AVC: acidente vascular cerebral; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

4.6 Evidências adicionais

Durante o processo de seleção, foi encontrada uma *Network Meta-análise* (NMA) comparando diferentes intervenções para estenose da válvula aórtica, contudo não específica para a de baixo risco cirúrgico. O estudo não atendeu a PICO (por não ser restrito à população de interesse), mas foi considerado apenas como fonte de informação adicional sobre a eficácia de TAVI comparado à cirurgia convencional.

Dogosh, 2022 – Revisão sistemática com meta-análise que inclui estudo observacional

Dogosh *et al.*, 2022 (86), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de comparar a eficácia/efetividade entre diferentes dispositivos de TAVI e cirurgia convencional.

Para tal, foram conduzidas buscas nas bases MEDLINE, Pubmed, Ovid e Embase. Foram incluídos artigos de ECRs e estudos observacionais conduzidos em pacientes com estenose valvar aórtica grave que avaliaram cirurgia e diferentes válvulas (Acurate neo, Corevalve, EvolutPRO, Portico, SAPIEN-3, SAPIENXT/SAPIEN). Os desfechos avaliados foram: mortalidade por qualquer causa, mortalidade cardiovascular, AVC, sangramento, complicações vasculares, insuficiência renal aguda, implantação de marca-passo, rehospitalização, fibrilação atrial, regurgitação aórtica, endocardite, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca classe III/IV NYHA e reintervenção; todos os dispositivos foram comparados à cirurgia.

Para a comparação entre as duas intervenções, utilizou-se a geração de um modelo de comparação de tratamentos misto. Foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios hierárquicos bayesianos com um modelo de gráfico acíclico direcionado para análise de Monte Carlo de cadeia de Markov. A direção dos resultados foi confirmada com um modelo de inconsistência, utilizado como análise de sensibilidade.

Assim, foram identificadas 4.421 publicações, sendo 26 incluídas na meta-análise em rede, totalizando 42.105 pacientes. A meta-análise incluiu estudos observacionais e ECRs. No que se refere aos resultados, será apresentado apenas o resultado relacionado ao SAPIEN-3 e a cirurgia.

Assim, em relação aos desfechos, o dispositivo SAPIEN-3 se apresentou significativamente superior a cirurgia em cinco desfechos, estatisticamente igual em oito desfechos e estatisticamente inferior em apenas um desfecho (Tabela 21).

Tabela 21 Resultados de diferentes desfechos.

Desfechos	TAVI <i>versus</i> cirurgia – OR (IC 95%)
Mortalidade por qualquer causa	0,53 (0,31 a 0,91)
Mortalidade cardiovascular	0,53 (0,15 a 1,90)
AVC	0,58 (0,33 a 1,00)
Sangramento	0,18 (0,07 a 0,49)
Complicações vasculares	3,59 (0,56 a 30,52)
Insuficiência renal aguda	0,39 (0,09 a 1,95)
Implantação de marca-passo	1,65 (0,78 a 3,49)
Rehospitalização	0,66 (0,45 a 0,97)
Fibrilação atrial	0,12 (0,05 a 0,27)
Regurgitação aórtica	2,98 (1,09 a 8,42)
Endocardite	0,70 (0,12 a 5,48)
Infarto agudo do miocárdio	0,32 (0,11 a 0,91)
Insuficiência cardíaca classe III/IV NYHA	0,72 (0,18 a 3,12)
Reintervenção	0,61 (0,12 a 3,17)

Fonte: Dogosh, 2022. (86) AVC: acidente vascular cerebral; IC: intervalo de confiança; NYHA: *New York Heart Association*; OR: *odds ratio*; TAVI: implante de válvula aórtica transcater. Valores em negrito indicam significância estatística.

Os autores concluíram que, novas gerações de TAVI apresentam uma maior segurança e eficácia, como é o caso do SAPIEN-3, que foi superior a cirurgia em relação à mortalidade por qualquer causa e à redução de eventos adversos importantes: AVC, insuficiência renal aguda e rehospitalização, apesar de inferior em termos de regurgitação aórtica, nos resultados combinados de estudos observacionais (mundo real) e ECR.

TAVI para o tratamento valvar aórtico na população feminina – Estudo RHEIA

O estudo RHEIA reportou que mulheres que tiveram um implante de válvula aórtica transcater (TAVI) tiveram melhores resultados do que aquelas que fizeram cirurgia convencional.

O estudo RHEIA representa um marco significativo no avanço da atenção à saúde feminina, especialmente em áreas em que as diferenças biológicas e sociais entre os gêneros podem impactar a eficácia e a segurança dos tratamentos médicos (87).

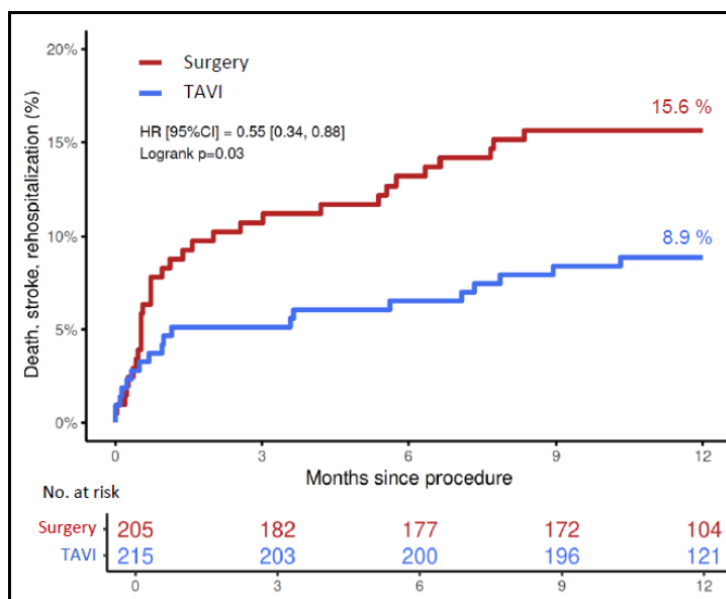
O estudo foi iniciado pelo pesquisador Prof. Hélène Eltchaninoff e pelo Dr. Didier Tchétché. RHEIA é o primeiro e único ensaio clínico randomizado com população 100% feminina, comparando a intervenção TAVI e Cirurgia convencional (peito aberto). O ensaio clínico randomizado foi realizado na Europa em 48 locais e teve a participação de 443 pacientes do sexo feminino (87).

Os resultados foram apresentados no último Congresso *ESC-European Society of Cardiology 2024* (88). Os pesquisadores encontraram resultados superiores para mulheres que receberam a plataforma transcater SAPIEN 3 em comparação à cirurgia no desfecho primário composto de morte, acidente vascular cerebral, rehospitalização em 1 ano, independentemente do risco cirúrgico.

Embora os braços transcater e cirúrgico tenham alcançado resultados notáveis, o TAVI com a plataforma SAPIEN 3 proporcionou um benefício significativo para o desfecho primário, duração da internação, pacientes com alta diretamente para casa e medidas iniciais de qualidade de vida (88):

- Menos de 1% de mortalidade e menos de 1% de AVC incapacitante em 1 ano;
- Menos de 5% tiveram necessidade de rehospitalização em 1 ano;
- Mais de 90% dos pacientes receberam alta diretamente para casa;
- Quatro dias de duração mediana da internação (LOS);
- Benefícios clinicamente relevantes da qualidade de vida do TAVI sustentados em 1 ano (+20,7 pacientes) (88).

Figura 14. TAVI com a plataforma SAPIEN 3 demonstrou superioridade à cirurgia no desfecho primário composto de morte, acidente vascular cerebral e rehospitalização, 1 ano.



Fonte: Congresso ESC 2024 - Disponível em: <https://esc365.escardio.org/presentation/289155#aboutSpeaker>

Tabela 22. Composição do desfecho primário do Estudo RHEIA, 1 ano.

Componentes do desfecho primário, mensurado em 1 ano	TAVI (n=215)	Cirurgia (n=205)	p- valor
Morte	2 (0,9%)	4 (2,0%)	0,44
Morte cardíaca	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1,00
Morte não cardíaca	1 (0,5%)	3 (1,5%)	0,36
AVC	7 (3,3%)	6 (3,0%)	1,00
AVC incapacitante	2 (0,9%)	3 (1,5%)	0,68
Rehospitalização relacionada à valvula, ao procedimento, piora de ICC	10 (4,8%)	23 (11,4%)	0,02

Fonte: Congresso ESC 2024 - Disponível em: <https://esc365.escardio.org/presentation/289155#aboutSpeaker>

AVC: acidente vascular cerebral, ICC: insuficiência cardíaca congestiva

Tanto o TAVI quanto o SAVR demonstraram baixas taxas de morte e AVC em 1 ano. A diferença no desfecho primário está sendo impulsionada pelo delta na rehospitalização em 1 ano (88).

Os benefícios evidenciados pelos desfechos clínicos do estudo refletem outros diferenciais importantes das pacientes que se submeteram à intervenção com TAVI:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

- **Menor permanência no hospital** – mulheres que receberam TAVI ficaram no hospital por quatro dias, em comparação com nove dias para aquelas que passaram por cirurgia.
- **Maior probabilidade de retornar diretamente para casa** – nove em cada dez mulheres que fizeram TAVI estavam bem o suficiente para receber alta do hospital para sua casa ou para uma unidade de autocuidado, em vez de uma casa de repouso, em comparação com apenas metade das que fizeram cirurgia.
- **Retorno mais rápido à vida diária** – após 30 dias, mulheres que fizeram TAVI tiveram pontuações mais altas em um questionário de qualidade de vida em comparação com aquelas que fizeram cirurgia, indicando que elas tinham mais probabilidade de se sentir bem, conseguir socializar e fazer suas atividades habituais (88).

O sucesso notável do grupo com TAVI suporta o tratamento da estenose aórtica em pacientes do sexo feminino com a plataforma SAPIEN 3 como terapia preferencial. Além disso, os resultados do estudo RHEIA ilustram a importância da seleção da válvula para mulheres submetidas à substituição da válvula aórtica – especialmente aquelas com anéis pequenos – para preservar suas opções para um futuro procedimento “*valve-in-valve*”, garantindo o gerenciamento de sua doença ao longo da vida (88).

4.7 Avaliações e Recomendações de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)

TAVI está sendo avaliado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), agência de ATS do Reino Unido, para o manejo de pacientes com estenose aórtica. (89) Importante destacar que, segundo o *guideline* do NICE as pressões nas filas de cirurgia cardíaca poderiam ser reduzidas com o uso de TAVI em pacientes de risco intermediário/baixo risco. A decisão entre o uso das duas tecnologias (cirurgia ou TAVI) deve ser tomada após avaliação de uma equipe multidisciplinar e discussão com paciente. (90)

De acordo com *National Health Service* do Reino Unido, pacientes com estenose aórtica com baixo risco ou intermediário risco cirúrgico devem ser submetidos a TAVI nos seguintes casos: anatomia do paciente for favorável e o paciente apresentar idade de 80 anos ou superior; ou caso apresente comorbidades que podem influenciar na recuperação, a idade deve ser de ao menos 70 anos. (91)

O órgão francês, *Haute Autorité de Santé* (HAS), avaliou o uso de TAVI em pacientes de baixo risco cirúrgico e recomendou que pacientes com estenose aórtica sintomática grave, com pontuação STS <4%, que tenham mais de 65 anos, com um orifício tricúspide e que tenham anatomia favorável para acesso transfemoral, sem indicação para cirurgia de válvula mitral ou coronária, podem ser submetidos a TAVI após a elegibilidade ser determinada por uma equipe multidisciplinar de médicos (92).

Em 2021, TAVI foi avaliado pelo *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) a fim de subsidiar uma decisão do governo australiano quanto à inclusão do procedimento na lista do *Medicare Benefits Schedule* (MBS). Após considerar as evidências disponíveis em relação à segurança, eficácia e custo-efetividade, o MSAC apoiou o financiamento pelo MBS de TAVI para pacientes com estenose aórtica grave sintomática com baixo risco cirúrgico. O comitê baseou sua decisão na comprovação de segurança, eficácia e custo-efetividade em comparação à cirurgia convencional de coração aberto (substituição cirúrgica da válvula aórtica - SAVR). O MSAC já havia aceitado que TAVI é um procedimento seguro, eficaz e tem melhor custo-efetividade que a SAVR no curto prazo. E considerou que no longo prazo provavelmente será tão seguro e eficaz quanto à cirurgia. Ademais, ponderou que há um processo robusto em vigor para que equipes cardíacas especializadas façam a melhor escolha entre TAVI e SAVR, dependendo das necessidades e dos fatores de risco dos pacientes (93,94).

TAVI também foi avaliado em 2021 pelo *Norwegian Institute of Public Health* para população de interesse (pacientes de baixo risco cirúrgico). A avaliação apontou benefício da TAVI frente à cirurgia convencional no tocante a mortalidade por todas as causas e AVC incapacitante por até dois anos. A análise de custo-utilidade indicou que TAVI foi marginalmente mais eficaz (eficácia incremental: 0,05 QALYs) e menos dispendioso (economia de NOK 35.000) que à cirurgia convencional. E a análise de impacto orçamentário apontou que a introdução de procedimento para pacientes de baixo risco provavelmente teria impacto neutro no curto prazo; contudo, os custos com a expansão da capacidade assistencial não foram contabilizados na avaliação (95).

Na Irlanda, o *Health Information and Quality Authority* avaliou o tema e concluiu que TAVI deve estar disponível para pacientes com 70 anos ou mais com estenose aórtica sintomática grave com baixo risco cirúrgico e intermediário. Segundo o órgão, as evidências clínicas atuais sugerem que TAVI não é menos eficaz do que cirurgia convencional em termos de mortalidade cardíaca e por todas as causas. TAVI está associado a um menor tempo de internação hospitalar e proporciona ganhos adicionais em termos de qualidade de vida relacionada à saúde em curto prazo para o paciente. Comparado à cirurgia convencional, TAVI é considerada uma opção de tratamento econômica para pacientes com 70 anos ou mais e baixo risco cirúrgico. O impacto orçamentário estimado em cinco anos para extensão da TAVI para incluir aproximadamente 100 pacientes com risco cirúrgico baixo e intermediário provavelmente será neutro. O maior uso de TAVI como alternativa a cirurgia convencional resultará em menor tempo de internação hospitalar e menor demanda por leitos de unidade de terapia intensiva (UTI) e tempo cirúrgico, o que pode liberar recursos para atender outras demandas hospitalares e em outras partes do sistema (96).

A custo-efetividade do TAVI para o tratamento da estenose aórtica sintomática grave em pacientes com risco cirúrgico alto, intermediário e baixo foi avaliada pelo *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) por meio de uma revisão sistemática sobre o tema. Embora muitos estudos tenham apontado que TAVI foi dominante (menos custoso e gerou mais QALYs) ou custo-efetivo em relação à SAVR, outros sugeriram a não custo-efetividade do procedimento. A maioria das avaliações econômicas que sugeriram que TAVI não foi custo-efetivo ou foi dominado pela SAVR foram publicadas antes de 2014, já a maioria dos estudos publicados a partir de 2018 sugeriram que TAVI foi custo-efetivo ou dominante em relação à SAVR, especialmente em pacientes com risco cirúrgico intermediário e baixo. Tais resultados sugerem melhora da custo-efetividade do procedimento ao longo do tempo. Importante notar que avaliações econômicas mais antigas incluíram, em seus modelos econômicos, dados de

dispositivos TAVI de primeira geração. E esses dados podem não refletir a eficácia e a custo-efetividade dos sistemas mais novos (como a SAPIEN 3, por exemplo). Ademais, a via de acesso, os custos do procedimento e despesas relacionadas (acompanhamento pós-operatório e hospitalização, por exemplo) e as características dos pacientes selecionados para tratamento também foram apontados pela agência de ATS do Canadá como fatores que podem interferir na relação de custo-efetividade do procedimento (97).

Em 2020, a *Health Quality Ontario*, sob a orientação do *Ontario Health Technology Advisory Committee*, recomendou o financiamento público de TAVI em adultos com estenose aórtica grave que apresentam risco cirúrgico baixo (98). O documento cita que considerando as evidências sobre qualidade de vida (curto prazo), acidente vascular cerebral e mortalidade, e a experiência vivida por pacientes com estenose aórtica e seus cuidadores, a maioria dos que apresentam baixo risco cirúrgico provavelmente escolheria o implante transcaterter da válvula aórtica em vez da substituição cirúrgica (o tratamento convencional nesta população de pacientes) (98).

Rumi e colaboradores (2003) avaliaram a heterogeneidade dos relatórios de ATS publicados sobre o uso de TAVI em pacientes com estenose aórtica grave com baixo risco cirúrgico. No geral, a análise mostrou que as recomendações finais foram positivas para o uso de TAVI em pacientes de baixo risco, com custo-efetividade favorável ou dominante para TAVI versus cirurgia convencional de peito aberto. No entanto, foram identificadas fontes de heterogeneidade no tocante aos tipos de estudos incluídos, a geração de dispositivos considerada, ao método usado para avaliação de qualidade das evidências disponíveis (incluindo se o GRADE foi usado) e as fontes de dados utilizadas nas análises de eficácia, segurança e custo-efetividade (99). Tais observações vão ao encontro do que foi apontado pelo CADTH, conforme supracitado, na sua revisão sistemática sobre o tema.

5. Considerações finais

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso de TAVI, via sistema SAPIEN 3 em relação ao tratamento cirúrgico convencional nos pacientes com estenose valvar aórtica grave com baixo risco cirúrgico (STS-PROM <4%). Ao final da busca e da seleção, foram incluídas seis publicações, sendo um ECR e cinco subanálises/análise de extensão. (76–82)

No ECR PARTNER 3, o desfecho primário composto foi incidência de óbito por qualquer causa, AVC ou reinternação em um ano e observou-se que TAVI alcançou os critérios de não inferioridade e superioridade frente à cirurgia, com diferença absoluta entre grupos de -6,6 pontos percentuais (IC 95%: -10,8 a -2,5; p-valor<0,001 para não inferioridade) e 46% menos risco de ocorrência do desfecho primário, mostrando-se superior à cirurgia convencional (HR: 0,54 [IC 95%: 0,37 a 0,79]; p-valor=0,001). (77) Ainda, em 30 dias, o uso de TAVI proporcionou redução do tempo de internação, de nova fibrilação atrial, óbito ou AVC (avaliados conjuntamente) e AVC. (77) Na análise de extensão, o resultado superior de TAVI foi consistente com a análise primária. Em dois anos, o desfecho óbito por qualquer causa, AVC ou reinternação foi menos incidente nos pacientes que utilizaram TAVI (p-valor=0,007) em comparação aos pacientes que realizaram cirurgia, mantendo a superioridade de TAVI frente à cirurgia convencional. (77)

É importante destacar que o subgrupo de pacientes sem fibrilação atrial prévia obteve maior vantagem com o uso de TAVI em comparação à cirurgia, no qual os pacientes do grupo TAVI apresentaram 38% menos risco de óbito por qualquer causa ou AVC incapacitante em 24 meses em comparação à cirurgia. (80) Os desfechos de FAPO, foram estatisticamente mais incidentes entre os pacientes do grupo cirurgia (44,5%) *versus* TAVI (8,0%); p-valor<0,0001. (79)

Outro importante desfecho avaliado foi gravidade da doença mensurada pela classificação NYHA, no *baseline* uma proporção significativa maior de pacientes apresentou NYHA III ou IV no grupo TAVI, ou seja, mais pacientes no grupo TAVI (31,2%) apresentavam a doença com sintomas moderados a grave em comparação ao grupo cirurgia (23,8%). Contudo, após 30 dias dos procedimentos, a proporção diminuiu para 19,7% no grupo TAVI com a classificação II, III ou IV e aumentou para 33,3% no grupo da cirurgia. Assim, mesmo que no grupo TAVI inicialmente os pacientes tenham sido mais graves que no grupo controle, a TAVI foi capaz de reduzir essa diferença na proporção de gravidade entre os grupos.

Ademais, a análise de QVRS, mensurada utilizando três questionários, apontou que os pacientes que foram submetidos à TAVI apresentaram melhores escores de QVRS frente aos pacientes submetidos a cirurgia, corroborando os resultados positivos de eficácia da TAVI. (77) Os desfechos de segurança em 30 dias foram similares entre os grupos, contudo o sangramento com risco de óbito foi maior no grupo da cirurgia (24,5%) em relação ao grupo TAVI (3,6%). Diante dos resultados apresentados, conclui-se que o uso de tecnologia proposta (TAVI) demonstrou ser eficaz e segura, além de apresentar bons resultados na melhora da QVRS dos pacientes, representando uma opção minimamente invasiva de tratamento para os pacientes com estenose valvar aórtica grave, de risco cirúrgico baixo.

Considerando várias das recomendações de agências e órgãos de avaliação de tecnologias em saúde, há um consenso de que a TAVI é benéfica para pacientes com estenose aórtica grave sintomática de risco cirúrgico baixo. E, em publicações recentes, as autoridades de ATS recomendam TAVI para todas as categorias de risco cirúrgico.

Em maio de 2019, a EuroPCR divulgou uma declaração que listou os benefícios clínicos e a otimização de recursos da TAVI frente à cirurgia convencional em todas as categorias de risco cirúrgico e observou que "a diferenciação entre TAVI e a cirurgia convencional não deve mais ser guiada pelo risco cirúrgico, mas sim pelas características anatômicas e clínicas dos pacientes" (100). A recomendação foi divulgada após a publicação dos dados do PARTNER 3 e outros estudos e destacou a melhor uso dos recursos ao adotar uma intervenção que não necessita de anestesia geral, que exige menor período de hospitalização e necessita de menos serviços de reabilitação (100). Da mesma forma, no início de 2020, a *Blue Cross Blue Shield Association* observou que as evidências são suficientes para determinar que a TAVI proporciona melhora significativa na saúde (*in the net health outcome*) dos indivíduos com estenose aórtica grave sintomática em todas as categorias de risco cirúrgico (101).

6. Referências bibliográficas

1. Sawaya F, Liff D, Stewart J, Lerakis S, Babaliaros V, Lerakis S. Aortic Stenosis: A Contemporary Review. *Am J Med Sci*. 2012 Jun;343(6):490–6.
2. Pujari SH, Agasthi P. Aortic Stenosis. *StatPearls*. 2022.
3. Lindman BR, Patel JN. Multimorbidity in Older Adults with Aortic Stenosis. *Clin Geriatr Med*. 2016 May;32(2):305–14.
4. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231–43.
5. Bonow RO, Greenland P. Population-Wide Trends in Aortic Stenosis Incidence and Outcomes. *Circulation*. 2015 Mar;131(11):969–71.
6. Adams HSL, Ashokkumar S, Newcomb A, MacIsaac AI, Whitbourn RJ, Palmer S. Contemporary review of severe aortic stenosis. *Intern Med J*. 2019 Mar;49(3):297–305.
7. Rezende MO, Santos NSS dos, Andrade AA, Francischini MS, Targino DVD, Souza CS, et al. Clinical Characteristics and Mid-Term follow-up of Elderly Patients with Severe Aortic Stenosis not Eligible for TAVI. *Int J Cardiovasc Sci*. 2021 Jul;
8. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb;143(5):e72–227.
9. Diegoli H, Alves MRD, Okumura LM, Kroll C, Silveira D, Furlan LHP. Implante Valvar Transcateter em Pacientes com Estenose Valvar Aórtica: Uma Overview de Revisões Sistemáticas e Metanálise Incluindo Múltiplas Populações. *Arq Bras Cardiol*. 2023 Jul;120(7).
10. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk. *Circulation*. 2019 Jun;139(24):2714–23.
11. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural History of Very Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2010 Jan;121(1):151–6.

12. Follador W, Mendoza CF, Gonçalves J, Sartori L, Ferreira C. Estenose valvular aórtica e o uso de TAVI: revisão narrativa das evidências publicadas e avaliação básica de custos. J Bras Econ da Saúde. 2018 Apr;10(1):36–44.
13. Storstein O. ETIOLOGY OF AORTIC VALVULAR DISEASE. Acta Med Scand. 1969 Jan;185(1–6):17–20.
14. Otto CM. VALVE DISEASE: Timing of aortic valve surgery. Heart. 2000 Aug;84(2):211–8.
15. Yan AT, Koh M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2017 Mar;69(12):1523–32.
16. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, Niepmann ST, Zietzer A, Adam M, et al. Aortic Valve Stenosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020 Apr;40(4):885–900.
17. Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, Carapetis J, Chen M, Enriquez-Sarano M, et al. Global epidemiology of valvular heart disease. Nat Rev Cardiol. 2021 Dec;18(12):853–64.
18. Cosmi JE, Kort S, Tunick P a, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with “benign” aortic valve thickening. Arch Intern Med. 2002;162(20):2345–7.
19. De Sciscio P, Brubert J, De Sciscio M, Serrani M, Stasiak J, Moggridge GD. Quantifying the Shift Toward Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017 Jun;10(6).
20. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic Stenosis in the Elderly. J Am Coll Cardiol. 2013 Sep;62(11):1002–12.
21. Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, et al. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. Eur Heart J. 2018 Jul;39(28):2635–42.
22. Minners J, Rossebo A, Chambers JB, Gohlke-Baerwolf C, Neumann F-J, Wachtell K, et al. Sudden cardiac death in asymptomatic patients with aortic stenosis. Heart. 2020 Nov;106(21):1646–50.
23. Dvir D, Sagie A, Porat E, Assali A, Shapira Y, Vaknin-Assa H, et al. Clinical profile and outcome of patients with severe aortic stenosis at high surgical risk: single-center

- prospective evaluation according to treatment assignment. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2013 Apr;81(5):871–81.
24. Clark MA, Arnold S V, 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 Sep;5(5):697–704.
 25. Généreux P, Sharma RP, Cubeddu RJ, Aaron L, Abdelfattah OM, Koulogiannis KP, et al. The Mortality Burden of Untreated Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Nov;82(22):2101–9.
 26. Strange G, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, et al. Poor Long-Term Survival in Patients With Moderate Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Oct;74(15):1851–63.
 27. Strom JB, Playford D, Stewart S, Li S, Shen C, Xu J, et al. Increasing risk of mortality across the spectrum of aortic stenosis is independent of comorbidity & treatment: An international, parallel cohort study of 248,464 patients. *PLoS One*. 2022;17(7):e0268580.
 28. Solomon MD, Tabada G, Sung SH, Allen A, Mishell JM, Rassi AN, et al. Physician assessment of aortic stenosis severity, quantitative parameters, and long-term outcomes: Results from the KP-VALVE project. *Am Heart J*. 2023 Dec;266:32–47.
 29. Stewart S, Afoakwah C, Chan Y-K, Strom JB, Playford D, Strange GA. Counting the cost of premature mortality with progressively worse aortic stenosis in Australia: a clinical cohort study. *Lancet Heal Longev*. 2022 Sep;3(9):e599–606.
 30. Coisne A, Montaigne D, Aghezzaf S, Ridon H, Mouton S, Richardson M, et al. Association of Mortality With Aortic Stenosis Severity in Outpatients. *JAMA Cardiol*. 2021 Dec;6(12):1424.
 31. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 2—Isolated Valve Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jul;88(1):S23–42.
 32. Caneo LF, Jatene MB, Riso AA, Tanamati C, Penha J, Moreira LF, et al. Avaliação do tratamento cirúrgico da cardiopatia congênita em pacientes com idade superior a 16 anos. *Arq Bras Cardiol*. 2012 May;98(5):390–7.

33. Malaisrie SC, McDonald E, Kruse J, Li Z, McGee ECJ, Abicht TO, et al. Mortality while waiting for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2014 Nov;98(5):1561–4.
34. Bhattacharyya S, Lloyd G. Mortality whilst waiting for intervention in symptomatic severe aortic stenosis. Vol. 6, *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes.* England; 2020. p. 89–90.
35. Kodali SK, Velagapudi P, Hahn RT, Abbott D, Leon MB. Valvular Heart Disease in Patients ≥ 80 Years of Age. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May;71(18):2058–72.
36. Iung 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.
37. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Porcelain Aorta. *Circulation.* 2015 Mar;131(9):827–36.
38. Horrocks J, Closs J, Astin F. Quality of life in older adults with aortic stenosis: A narrative review. *Int J Older People Nurs.* 2014;9(3):227–46.
39. van Geldorp MWA. Quality of life among patients with severe aortic stenosis. *Netherlands Hear J.* 2013;21(1):28–35.
40. Gracia Baena JM, Marsal Mora JR, Llorca Cardeñosa S, Calaf Vall I, Zielonka M, Godoy P. Impact of severe aortic stenosis on quality of life. *PLoS One.* 2023;18(6):e0287508.
41. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Thourani VH, Williams M, Zajarias A, et al. Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol.* 2012 Aug;60(6):548–58.
42. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Leon MB, Smith CR, Svensson LG, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011 Nov;124(18):1964–72.
43. Association. TCC of the NYH. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, (Little, Brown & Co., Boston, Mass, 1994).
44. Baron SJ, Arnold S V, Wang K, Magnuson EA, Chinnakondepali K, Makkar R, et al. Health Status Benefits of Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With

- Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk: Results From the PARTNER 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017 Aug;2(8):837–45.
45. Clark MA, Duhay FG, Thompson AK, Keyes MJ, Svensson LG, Bonow RO, et al. Clinical and economic outcomes after surgical aortic valve replacement in Medicare patients. *Risk Manag Healthc Policy.* 2012;5:117–26.
 46. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos Al de O, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):720–75.
 47. O’Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jul;88(1 Suppl):S23–42.
 48. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM. The logistic EuroSCORE. Vol. 24, *European heart journal.* England; 2003. p. 881–2.
 49. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg.* 2016 Aug;102(2):573–9.
 50. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg.* 2012 Apr;41(4):734–5.
 51. Vahanian A, Otto CM. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2010 Feb;31(4):416–23.
 52. ACC/STS. American College of Cardiology and The Society of Thoracic Surgeons. TAVR In[1]hospital Mortality Risk Calculator.
 53. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb;43(7):561–632.
 54. Haussig S, Linke A. Patient selection for TAVI 2015 - TAVI in low-risk patients: fact or fiction? *EuroIntervention.* 2015 Sep;14(W):W86–91.
 55. Banovic MD, Nikolic SD. Treatment Strategies in Symptomatic Intermediate, Low-Risk,

- and Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis. *Curr Probl Cardiol.* 2018 Aug;43(8):335–54.
56. Petronio AS, Capranzano P, Barbato E, Piazza N, Baumbach A, Haude M, et al. Current status of transcatheter valve therapy in Europe: results from an EAPCI survey. *EuroIntervention.* 2016 Sep;12(7):890–5.
 57. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. 2021.
 58. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V, Devji T, Chang Y, Bala MM, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016 Sep;i5130.
 59. Auensen A, Hussain AI, Bendz B, Aaberge L, Falk RS, Walle-Hansen MM, et al. Morbidity outcomes after surgical aortic valve replacement. *Open Hear.* 2017 Apr;4(1):e000588.
 60. Braghiroli J, Kapoor K, Thielhelm TP, Ferreira T, Cohen MG. Transcatheter aortic valve replacement in low risk patients: a review of PARTNER 3 and Evolut low risk trials. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020 Feb;10(1):59–71.
 61. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - Implante de valva aórtica transcateter para estenose aórtica grave em pacientes de alto risco ou inoperáveis. 2020. p. 77.
 62. Coylewright M, Palmer R, O'Neill ES, Robb JF, Fried TR. Patient-defined goals for the treatment of severe aortic stenosis: a qualitative analysis. *Heal Expect an Int J public Particip Heal care Heal policy.* 2016 Oct;19(5):1036–43.
 63. Díez JG. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): the hype and the hope. *Texas Hear Inst J.* 2013;40(3):298–301.
 64. Clayton B, Morgan-Hughes G, Roobottom C. Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): A review. *Br J Radiol.* 2014;87(1033).
 65. Merkel S, Eikermann M, Neugebauer EA, von Bandemer S. The transcatheter aortic valve implementation (TAVI)—a qualitative approach to the implementation and diffusion of a minimally invasive surgical procedure. *Implement Sci.* 2015 Dec;10(1):140.

66. Gaia DF, Palma JH, Souza JAM De, Guilhen JCS, Telis A, Fischer CH, et al. Implante transapical de endoprótese valvada balão-expansível em posição aórtica sem circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):233–8.
67. Ewe SH, Delgado V, Ng ACT, Antoni ML, van der Kley F, Marsan NA, et al. Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Transfemoral Versus Transapical Approach. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(4):1244–51.
68. Chodór P, Wilczek K, Przybylski R, Krasoń M, Głowacki J, Niklewski T, et al. Immediate and 6-month outcomes of transapical and transfemoral Edwards-Sapien prosthesis implantation in patients with aortic stenosis. *Kardiol Pol.* 2010;68(10):1124–31.
69. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97:1–67.
70. Webb JG, Altwegg L, Masson J-B, Al Bugami S, Al Ali A, Boone R a. A new transcatheter aortic valve and percutaneous valve delivery system. *J Am Coll Cardiol.* 2009 May;53(20):1855–8.
71. Gaia DF, Palma JH, Ferreira CBND, Souza JAM De, Gimenes MV, Macedo MT, et al. Implante transcateter de valva aórtica: resultados atuais do desenvolvimento e implante de um nova prótese brasileira. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26(3):338–47.
72. Smith CR, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Eng J Med.* 2011;364(23):2187–98.
73. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
74. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;
75. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 72 p.
76. Baron SJ, Magnuson EA, Lu M, Wang K, Chinnakondepalli K, Mack M, et al. Health Status

After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec;74(23):2833–42.

77. 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 May;380(18):1695–705.
78. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar;77(9):1149–61.
79. Shahim B, Malaisrie SC, George I, Thourani VH, Biviano AB, Russo M, et al. Postoperative Atrial Fibrillation or Flutter Following Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Jul;14(14):1565–74.
80. Shahim B, Malaisrie SC, George I, Thourani VH, Biviano AB, Russo MJ, et al. Atrial Fibrillation and Outcomes After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement (from the PARTNER 3 Trial). *Am J Cardiol*. 2021 Jun;148:116–23.
81. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Pibarot P, Hahn RT, Genereux P, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years. *N Engl J Med*. 2023 Nov;389(21):1949–60.
82. Pibarot P, Salaun E, Dahou A, Avenatti E, Guzzetti E, Annabi M-S, et al. Echocardiographic Results of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *Circulation*. 2020 May;141(19):1527–37.
83. Tarricone, R., Torbica, A. & Drummond M. Challenges in the Assessment of Medical Devices: The MedtechTA Project. *Heal Econ*. 26(Suppl 1):5–12.
84. Tarricone, R., Callea, G., Ogorevc, M. & Prevotnik Rupel V. Improving the Methods for the Economic Evaluation of Medical Devices. *Heal Econ*. 2017;26(Suppl 1):70–92.
85. Ciani, O., Wilcher, B., van Giessen, A. & Taylor RS. Linking the Regulatory and Reimbursement Processes for Medical Devices: The Need for Integrated Assessments. *Heal Econ*. 2017;26(Suppl 1):13-29.
86. Dogosh A, Adawi A, El Nasasra A, Cafri C, Barrett O, Tsaban G, et al. Comparison of Transcatheter Aortic Valve Implantation Devices in Aortic Stenosis: A Network Meta-

Analysis of 42,105 Patients. J Clin Med. 2022 Sep;11(18):5299.

87. Eltchaninoff H, Bonaros N, Prendergast B, Nietlispach F, Vasa-Nicotera M, Chieffo A, et al. Rationale and design of a prospective, randomized, controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of transcatheter heart valve replacement in female patients with severe symptomatic aortic stenosis requiring aortic valve intervention (R. Am Heart J [Internet]. 2020;228:27–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.016>
88. S. Windecker JB. The results of the RHEIA Trial. In: Aortic stenosis in females: the impact of the RHEIA trial on clinical practice [Internet]. p. Satellite Symposium. Available from: <https://esc365.escardio.org/session/44322>
89. National institute for health and care (NICE). Transcatheter heart valves for transcatheter aortic valve implantation in people with aortic stenosis: Late stage assessment. 2024.
90. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Heart valve disease presenting in adults: investigation and management. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021.
91. National Health Service (NHS). Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) and Surgical Aortic Valve Replacement (SAVR) for symptomatic, severe aortic stenosis (adults) to support elective performance. National Health Service (NHS); 2023.
92. Haute Autorité de Santé. SAPIEN 3 MODÈLE 9600 TFX bioprothese valvulaire aortique avec systeme de mise en place EDWARDS COMMANDER™. [Internet]. 2021. Available from: [https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS6294_EDWARDS_SAPIEN3_16_03_2021_\(6294\)_avis.pdf](https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS6294_EDWARDS_SAPIEN3_16_03_2021_(6294)_avis.pdf).
93. Australian Government MSAC. Public Summary Document Application No. 1635 – Transcatheter aortic valve implantation via transfemoral delivery using the balloon-expandable valve system for patients at low risk for surgery [Internet]. 2021. Available from: <https://www.msac.gov.au/applications/1635>
94. Australian Government MSAC. Public Summary Document Application 1640 - Transcatheter aortic valve implantation via transfemoral delivery for patients at low risk for surgery [Internet]. 2021. Available from:

<https://www.msac.gov.au/applications/1640>

95. Himmels JPW, Flottorp S, Stoinska-Schneider A, Kvist BCF RB. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) versus surgical aortic valve replacement (SAVR) for patients with severe aortic stenosis and low surgical risk and across surgical risk groups: a health technology assessment. Report 2021. Oslo: Norwegian Institute of Public Health. 2021.
96. Health Information and Quality Authority. Health Technology Assessment of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with severe symptomatic aortic stenosis at low and intermediate risk of surgical complications. 2019; Available from: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2019-12/TAVI_HTA.pdf. Accessed June 2020.
97. Calvin Young JH. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis: Rapid Review. CADTH Health Technology Review. Can J Heal Technol [Internet]. 1(7). Available from: <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/rc1367/196>
98. Health Quality Ontario. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis at Low Surgical Risk: Recommendation. [Internet]. November. 2020. Available from: <https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/recommendation-transcatheteraortic-valve-implantation-low-surgical-risk-en.pdf>. Accessed: September, 2021.
99. Rumi, F., Fortunato, A., Antonini, D., Siviero, L. & Cicchetti A. Analysis of heterogeneity of the different health technology assessment reports produced on the transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic valve stenosis at low surgical risk. Front Cardiovasc Med. 2023;10(1204520).
100. Windecker S. EuroPCR 2019 Press Release: PCR STATEMENT on evolving indications for transcatheter aortic valve implantation. 2019;21 May 2019.
101. Blue Cross Blue Shield Association ES. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis. 2020;February, 2020.
102. Nielsen HHM, Klaaborg KE, Nissen H, Terp K, Mortensen PE, Kjeldsen BJ, et al. A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the

STACCATO trial. *EuroIntervention*. 2012;8(3):383–9.

103. Thyregod HGH, Steinbrüchel 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.
104. 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 Apr;374(17):1609–20.
105. Rex CE, Heiberg J, Klaaborg K-E, Hjortdal VE. Health-related quality-of-life after transapical transcatheter aortic valve implantation. *Scand Cardiovasc J*. 2016 Nov;50(5–6):377–82.
106. Søndergaard L, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016 Jun;9(6).
107. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Ngo TA, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. No clinical effect of prosthesis–patient mismatch after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate- and low-risk patients with severe aortic valve stenosis at mid-term follow-up: an analysis from the NOTION trial. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2016 Oct;50(4):721–8.
108. Garg A, Rao S V, Visveswaran G, Agrawal S, Sharma A, Garg L, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Valve Replacement in Low-Intermediate Surgical Risk Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invasive Cardiol*. 2017 Jun;29(6):209–16.
109. Grønlykke L, Ihlemann N, Ngo AT, Thyregod HGH, Kjaergaard J, Korshin A, et al. Measures of right ventricular function after transcatheter versus surgical aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Nov;ivw350.
110. Jørgensen TH, Thyregod HGH, Tarp JB, Svendsen JH, Søndergaard L. Temporal changes of new-onset atrial fibrillation in patients randomized to surgical or transcatheter aortic valve replacement. *Int J Cardiol*. 2017 May;234:16–21.

111. Khan SU, Lone AN, Saleem MA, Kaluski E. Transcatheter vs surgical aortic-valve replacement in low- to intermediate-surgical-risk candidates: A meta-analysis and systematic review. *Clin Cardiol*. 2017 Nov;40(11):974–81.
112. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 Apr;376(14):1321–31.
113. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Feldman DN, Owan T, Kakouros N, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients: Evidence from a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Sep;90(3):504–15.
114. Tam DY, Vo TX, Wijeyesundera HC, Ko DT, Rocha RV, Friedrich J, et al. Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Low-Intermediate Risk Patients: A Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017 Sep;33(9):1171–9.
115. Chen S, Redfors B, Ben-Yehuda O, Crowley A, Greason KL, Alu MC, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Prior Cardiac Surgery in the Randomized PARTNER 2A Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Nov;11(21):2207–16.
116. Durko AP, Reardon MJ, Kleiman NS, Popma JJ, Van Mieghem NM, Gleason TG, et al. Neurological Complications After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct;72(18):2109–19.
117. Ngo A, Hassager C, Thyregod HGH, Søndergaard L, Olsen PS, Steinbrüchel D, et al. Differences in left ventricular remodelling in patients with aortic stenosis treated with transcatheter aortic valve replacement with corevalve prostheses compared to surgery with porcine or bovine biological prostheses. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan;19(1):39–46.
118. Serruys PW, Modolo R, Reardon M, Miyazaki Y, Windecker S, Popma J, et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. *EuroIntervention*. 2018 Oct;14(8):877–83.
119. Thourani VH, Forcillo J, Szeto WY, Kodali SK, Blackstone EH, Lowry AM, et al. Outcomes in 937 Intermediate-Risk Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement in PARTNER-2A. *Ann Thorac Surg*. 2018 May;105(5):1322–9.
120. Ando T, Ashraf S, Villablanca P, Kuno T, Pahuja M, Shokr M, et al. Meta-Analysis of

Effectiveness and Safety of Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-to-Intermediate Surgical Risk Cohort. *Am J Cardiol.* 2019 Aug;124(4):580–5.

121. Fang F, Tang J, Zhao Y, He J, Xu P, Faramand A. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients at low and intermediate risk: A risk specific meta-analysis of randomized controlled trials. Deo S, editor. *PLoS One.* 2019 Sep;14(9):e0221922.
122. Kheiri B, Osman M, Abubakar H, Subahi A, Chahine A, Ahmed S, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk surgical patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2019 Oct;20(10):838–42.
123. Kolkailah AA, Doukky R, Pelletier MP, Volgman AS, Kaneko T, Nabhan AF. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis in people with low surgical risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Dec;
124. Kolte D, Vlahakes GJ, Palacios IF, Sakhuja R, Passeri JJ, Inglessis I, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep;74(12):1532–40.
125. 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 May;380(18):1706–15.
126. Reardon MJ, Heijmen RH, Van Mieghem NM, Williams MR, Yakubov SJ, Watson D, et al. Comparison of Outcomes After Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement Among Patients at Intermediate Operative Risk With a History of Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA Cardiol.* 2019 Aug;4(8):810.
127. Sørensgaard L, Ihlemann N, Capodanno D, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Feb;73(5):546–53.
128. Al-Abdoun A, Upadhrasta S, Fashanu O, Elias H, Zhao D, Hasan RK, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2020 Apr;21(4):461–6.
129. Anantha-Narayanan M, Kandasamy VV, Reddy YN, Megaly M, Baskaran J, Pershad A, et

- al. Low-Risk Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement – An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2020 Apr;21(4):441–52.
130. Greason KL, Blackstone EH, Rajeswaran J, Lowry AM, Svensson LG, Webb JG, et al. Inter- and intrasite variability of mortality and stroke for sites performing both surgical and transcatheter aortic valve replacement for aortic valve stenosis in intermediate-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Apr;159(4):1233-1244.e4.
 131. Hofer F, Hengstenberg C, Goliasch G, Grygier M, Mascherbauer J, Siller-Matula JM. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Res Cardiol*. 2020 Jun;109(6):761–75.
 132. Kolkailah AA, Doukky R, Pelletier MP, Volgman AS, Kaneko T, Nabhan AF. Cochrane corner: transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis in people with low surgical risk. *Heart*. 2020 Jul;106(14):1043–5.
 133. Koshy AN, Murphy A, Farouque O, Horrigan M, Yudi MB. Outcomes of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *Hear Lung Circ*. 2020 Oct;29(10):1527–33.
 134. Ler A, Ying YJ, Sazzad F, Choong AMTL, Kofidis T. Structural durability of early-generation Transcatheter aortic valve replacement valves compared with surgical aortic valve replacement valves in heart valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2020 Dec;15(1):127.
 135. Levett JY, Windle SB, Filion KB, Brunetti VC, Eisenberg MJ. Meta-Analysis of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low Surgical Risk Patients. *Am J Cardiol*. 2020 Apr;125(8):1230–8.
 136. Luthra S, Leiva-Juárez MM, Ohri SK. Surgical vs transfemoral aortic valve replacement in low-risk patients: An updated meta-analysis of trial and registry data. *J Card Surg*. 2020 Sep;35(9):2264–74.
 137. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020 Feb;382(9):799–809.

138. Van Mieghem NM, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Serruys PW, Windecker S, et al. Complete 2-Year Results Confirm Bayesian Analysis of the SURTAVI Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020 Feb;13(3):323–31.
139. Cremer PC, Wang TKM, Rodriguez LL, Lindman BR, Zhang Y, Zajarias A, et al. Incidence and Clinical Significance of Worsening Tricuspid Regurgitation Following Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement: Analysis From the PARTNER IIA Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021 Aug;14(8).
140. Jørgensen TH, Thyregod HGH, Ihlemann N, Nissen H, Petursson P, Kjeldsen BJ, et al. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2021 Aug;42(30):2912–9.
141. Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, Rovin JD, Mumtaz M, Gada H, et al. 2-Year Outcomes After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Mar;79(9):882–96.
142. Lam KY, Reardon MJ, Yakubov SJ, Modine T, Fremes S, Tonino PAL, et al. Surgical Sutureless and Sutured Aortic Valve Replacement in Low-risk Patients. *Ann Thorac Surg.* 2022 Feb;113(2):616–22.
143. Magro PL, Sousa-Uva M. In low-risk patients aged >70–75 with severe aortic stenosis, is transcatheter superior to surgical aortic valve replacement in terms of reported cardiovascular composite outcomes and survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022 Jan;34(1):40–4.
144. Merhi WM, Heiser J, Deeb GM, Yakubov SJ, Lim DS, Bladergroen M, et al. Outcomes in Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis (from the Evolut Low Risk Trial). *Am J Cardiol.* 2022 Apr;168:110–6.
145. Van Mieghem NM, Deeb GM, Søndergaard L, Grube E, Windecker S, Gada H, et al. Self-expanding Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *JAMA Cardiol.* 2022 Oct;7(10):1000.
146. Akinmolayemi O, Ozdemir D, Pibarot P, Zhao Y, Leipsic J, Douglas PS, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics of Flow-Based Classification Following Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve in PARTNER Trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023

Jan;16(1):1–9.

147. Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, Gada H, Mumtaz MA, Ramlawi B, et al. 3-Year Outcomes After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023 May;81(17):1663–74.
148. Rodés-Cabau J, Ribeiro HB, Mohammadi S, Serra V, Al-Atassi T, Iñiguez A, et al. Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis and Small Aortic Annulus: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2024 Feb;149(9):644–55.
149. Thourani VH, Abbas AE, Ternacle J, Hahn RT, Makkar R, Kodali SK, et al. Patient-Prosthesis Mismatch After Surgical Aortic Valve Replacement: Analysis of the PARTNER Trials. *Ann Thorac Surg*. 2024 Jun;117(6):1164–71.
150. Thyregod HGH, Jørgensen TH, Ihlemann N, Steinbrüchel DA, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial. *Eur Heart J*. 2024 Apr;45(13):1116–24.
151. Zahr F, Ramlawi B, Reardon MJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Song HK, et al. 3-Year Outcomes From the Evolut Low Risk TAVR Bicuspid Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024 Jul;17(14):1667–75.
152. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Vol. 39, *Revista Brasileira De Reumatologia*. 1999. p. 143–50.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.



ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na Tabela 23 abaixo.

Tabela 23. Estudos excluídos e motivos

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Nielsen <i>et al.</i>	2012	(102)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
2. Thyregod <i>et al.</i>	2015	(103)	População não está de acordo com a PICO
3. Leon <i>et al.</i>	2016	(104)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
4. Rex <i>et al.</i>	2016	(105)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
5. Siemieniuk <i>et al.</i>	2016	(58)	População não está de acordo com a PICO
6. Søndergaard <i>et al.</i>	2016	(106)	População não está de acordo com a PICO
7. Thyregod <i>et al.</i>	2016	(107)	População não está de acordo com a PICO
8. Baron <i>et al.</i>	2017	(44)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
9. Garg <i>et al.</i>	2017	(108)	População não está de acordo com a PICO
10. Grønlykke <i>et al.</i>	2017	(109)	População não está de acordo com a PICO
11. Jørgensen <i>et al.</i>	2017	(110)	População não está de acordo com a PICO
12. Khan <i>et al.</i>	2017	(111)	População não está de acordo com a PICO
13. Reardon <i>et al.</i>	2017	(112)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
14. Sardar <i>et al.</i>	2017	(113)	Revisão sistemática com artigos incluídos na íntegra
15. Tam <i>et al.</i>	2017	(114)	População não está de acordo com a PICO
16. Chen <i>et al.</i>	2018	(115)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
17. Durko <i>et al.</i>	2018	(116)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
18. Ngo <i>et al.</i>	2018	(117)	População não está de acordo com a PICO
19. Serruys <i>et al.</i>	2018	(118)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
20. Thourani <i>et al.</i>	2018	(119)	Intervenção não está de acordo com a PICO
21. Ando <i>et al.</i>	2019	(120)	População não está de acordo com a PICO
22. Baron <i>et al.</i>	2019	(76)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
23. Fang <i>et al.</i>	2019	(121)	População não está de acordo com a PICO
24. Kheiri <i>et al.</i>	2019	(122)	População não está de acordo com a PICO
25. Kolkailah <i>et al.</i>	2019	(123)	População não está de acordo com a PICO
26. Kolte <i>et al.</i>	2019	(124)	População não está de acordo com a PICO
27. Mack <i>et al.</i>	2019	(77)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
28. Popma <i>et al.</i>	2019	(125)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
29. Reardon <i>et al.</i>	2019	(126)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
30. Søndergaard <i>et al.</i>	2019	(127)	População não está de acordo com a PICO
31. Thyregod <i>et al.</i>	2019	(10)	População não está de acordo com a PICO
32. Al-Abdoun <i>et al.</i>	2020	(128)	População não está de acordo com a PICO
33. Anantha <i>et al.</i>	2020	(129)	População não está de acordo com a PICO
34. Greason <i>et al.</i>	2020	(130)	Não há comparação intervenção e comparador
35. Hofer <i>et al.</i>	2020	(131)	População não está de acordo com a PICO
36. Kolkailah <i>et al.</i>	2020	(132)	População não está de acordo com a PICO
37. Koshy <i>et al.</i>	2020	(133)	População não está de acordo com a PICO
38. Ler <i>et al.</i>	2020	(134)	População não está de acordo com a PICO
39. Levett <i>et al.</i>	2020	(135)	População não está de acordo com a PICO
40. Luthra <i>et al.</i>	2020	(136)	População não está de acordo com a PICO
41. Makkar <i>et al.</i>	2020	(137)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
42. Pibarot <i>et al.</i>	2020	(82)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
43. Van Mieghem <i>et al.</i>	2020	(138)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
44. Cremer <i>et al.</i>	2021	(139)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
45. Jørgensen <i>et al.</i>	2021	(140)	População não está de acordo com a PICO
46. Leon <i>et al.</i>	2021	(78)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
47. Shahim <i>et al.</i>	2021	(80)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
48. Shahim <i>et al.</i>	2021	(79)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
49. Dogosh <i>et al.</i>	2022	(86)	Revisão sistemática com meta-análise que inclui estudo observacional
50. Forrest <i>et al.</i>	2022	(141)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
51. Lam <i>et al.</i>	2022	(142)	Comparador não está de acordo com a PICO
52. Magro <i>et al.</i>	2022	(143)	População não está de acordo com a PICO
53. Merhi <i>et al.</i>	2022	(144)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
54. Van Mieghem <i>et al.</i>	2022	(145)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
55. Akinmolayemi <i>et al.</i>	2023	(146)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é só o dispositivo SAPIEN-3, é o resultado de diversos dispositivos)
56. Forrest <i>et al.</i>	2023	(147)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
57. Rodés-Cabau <i>et al.</i>	2024	(148)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)
58. Thourani <i>et al.</i>	2024	(149)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é só o dispositivo SAPIEN-3, é o resultado de diversos dispositivos)
59. Thyregod <i>et al.</i>	2024	(150)	População não está de acordo com a PICO
60. Zahr <i>et al.</i>	2024	(151)	Intervenção não está de acordo com a PICO (não é o dispositivo SAPIEN-3)

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés¹	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	TAVI	Cirurgia convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Óbito por qualquer causa, AVC ou hospitalização em 12 meses											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	42/496 (8.5%)	68/454 (15.0%)	HR 0.54 (0.37 a 0.79)	66 menos por 1.000 (92 menos a 29 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Óbito por qualquer causa, AVC ou hospitalização em 24 meses											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	57/496 (11.5%)	78/454 (17.2%)	HR 0.63 (0.45 a 0.88)	60 menos por 1.000 (90 menos a 19 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Óbito por qualquer causa, AVC ou hospitalização em cinco anos											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave²	nenhum	111/496 (22.4%)	117/454 (25.8%)	HR 0.79 (0.61 a 1.02)	48 menos por 1.000 (91 menos a 4 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés¹	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	TAVI	Cirurgia convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
AVC em 30 dias											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	3/496 (0.6%)	11/454 (2.4%)	HR 0.25 (0.07 a 0.88)	18 menos por 1.000 (23 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Óbito por qualquer causa em 30 dias											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave²	nenhum	2/496 (0.4%)	5/454 (1.1%)	HR 0.37 (0.07 a 1,88)	7 menos por 1.000 (10 menos a 10 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
Óbito por qualquer causa em 24 meses											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave²	nenhum	12/496 (2.4%)	14/454 (3.1%)	HR 0.75 (0.35 a 1.63)	8 menos por 1.000 (20 menos a 19 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
QVRS (KCCQ)											

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés ¹	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	TAVI	Cirurgia convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Diferença média ayyuyuujustada em 30 dias: 16 (IC 95%: 14,2 a 17,8) p-valor < 0,001				⊕⊕⊕○ Moderada

Fonte: elaboração própria. AVC: acidente vascular cerebral; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; HR: *hazard ratio*; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*

¹ Apesar de ter apresentado algumas preocupações na avaliação do RoB 2.0, o risco de viés não foi rebaixado por terem sido desfechos duros. A QVRS por ser um desfecho subjetivo e por ter apresentado perda de seguimento, foi classificada com alto risco de viés.

² Amplo intervalo de confiança.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Edwards Lifesciences.