

Insuficiência Tricúspide e Mortalidade em Pacientes Submetidos à Troca da Valva Aórtica Transcateter: Uma Revisão Sistemática e Metanálise

Tricuspid Regurgitation and Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis

Bruna Olandoski Erbano,¹ Nicolle Amboni Schio,² Renato Delascio Lopes,³ Tiago Costa Bignoto,⁴ Marcia Olandoski,² Raquel Silva Brito da Luz,⁴ Guilherme Dagostin de Carvalho,⁴ Lucas Henrique Olandoski Erbano,² Auristela Isabel de Oliveira Ramos,⁴ Fausto Feres,¹ José Rocha Faria Neto,² Cristina Pellegrino Baena,² Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira⁴

Programa de Pós-Graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia associado à Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil
Pontifícia Universidade Católica do Paraná,² Curitiba, PR – Brasil
Duke University Hospital,³ Durham, North Carolina – EUA
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A extensão do dano cardíaco associada à estenose aórtica tem importantes implicações prognósticas após a substituição da valva aórtica transcateter (TAVR). Contudo, ainda não está claro qual é o papel da insuficiência tricúspide (IT) nesse cenário clínico.

Objetivos: Explorar a associação entre IT e mortalidade em pacientes submetidos a TAVR e avaliar as alterações na gravidade da IT após a TAVR e sua relação com mortalidade de curto e médio prazo.

Métodos: Foram feitas pesquisas em bases de dados relevantes de artigos publicados do início até agosto de 2020. Dos 414 estudos triados, selecionamos 24 que relataram o grau de IT pré- ou pós-TAVR. O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas, e foram conduzidos modelos de metanálise de efeitos aleatórios (a um nível de significância de 5%).

Resultados: Dezesete estudos relataram associações entre IT pré-TAVR e mortalidade por todas as causas (> 45.000 participantes), e 13 avaliaram a gravidade da IT pós-TAVR (709 participantes). A IT basal moderada/grave foi associada a maior mortalidade por todas as causas em 30 dias [razão de risco (RR) 1,65; intervalo de confiança (IC) 95% 1,20-2,29] e 1,2 ano (RR 1,56; IC95% 1,31-1,84). Após a TAVR, 43% dos pacientes apresentaram redução de pelo menos um grau na IT (30 dias, IC95% 30-56%), que se sustentou em 12,5 meses em 44% dos participantes (IC95% 35-52%). A persistência de IT significativa foi associada a um aumento de duas vezes na mortalidade por todas as causas (RR 2,12; IC95% 1,53-2,92).

Conclusões: A IT significativa pré-TAVR está associada a maior mortalidade. Ainda que a gravidade da IT possa melhorar, a persistência de IT significativa após a TAVR está fortemente associada ao aumento da mortalidade. Nossos achados destacam a importância de uma avaliação detalhada da IT pré- e pós-TAVR e podem ajudar a identificar pacientes que possam se beneficiar de uma vigilância mais cuidadosa nesse cenário.

Palavras-chave: Substituição da Valva Aórtica Transcateter; Insuficiência da Valva Tricúspide; Mortalidade; Estenose da Valva Aórtica.

Abstract

Background: The extent of cardiac damage associated with aortic stenosis has important prognostic implications after transcatheter aortic valve replacement (TAVR). However, the role of tricuspid regurgitation (TR) in this clinical setting is still unclear.

Objectives: To explore the association between TR and mortality in patients undergoing TAVR and assess changes in TR severity post TAVR and its relationship with short and mid-term mortality.

Correspondência: Bruna Olandoski Erbano •

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Av. Dr. Dante Pazzanese, 500. CEP 04012-180, Vila Mariana, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: bruoeh@hotmail.com

Artigo recebido em 01/07/2022, revisado em 17/02/2023, aceito em 05/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220319>

Methods: Relevant databases were searched for articles published from inception until August 2020. Out of 414 screened studies, we selected 24 that reported the degree of TR pre or post TAVR. The primary outcome was all-cause mortality, and random effects meta-analysis models were conducted (at a significance level of 5%).

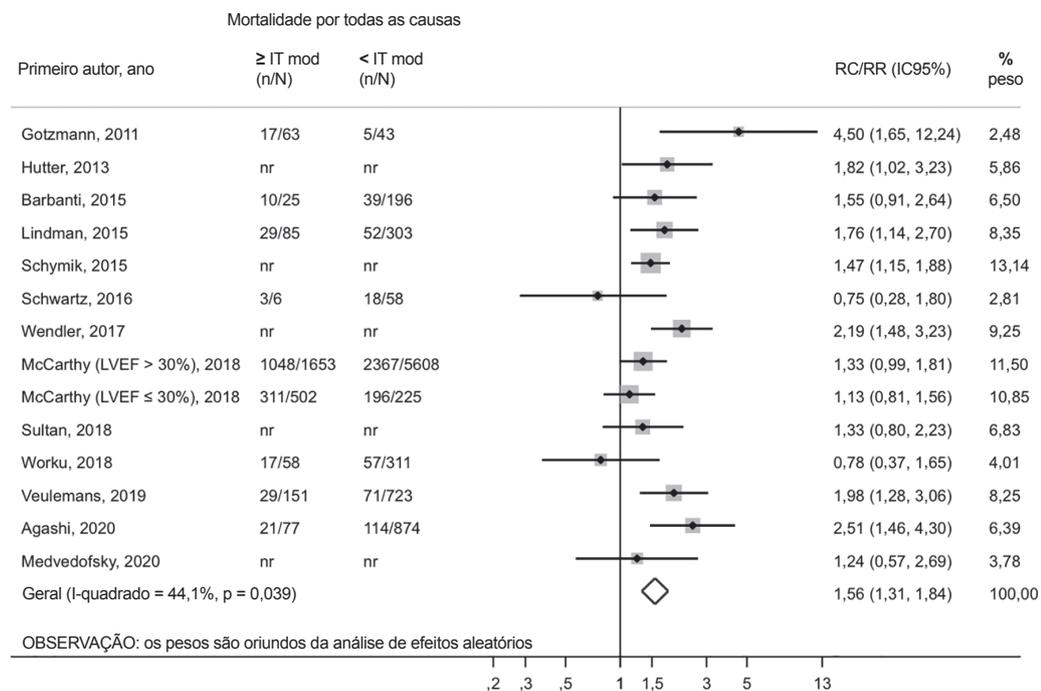
Results: Seventeen studies reported associations between pre-TAVR TR and all-cause mortality (> 45,000 participants) and thirteen assessed TR severity post TAVR (709 participants). Moderate/severe baseline TR was associated to higher all-cause mortality both at 30 days (HR 1.65; 95% CI, 1.20-2.29) and 1.2 years (HR 1.56; 95% CI, 1.31-1.84). After TAVR, 43% of patients presented a decrease of at least one grade in TR (30 days, 95% CI, 30-56%), sustained at 12.5 months in 44% of participants (95% CI, 35-52%). Persistence of significant TR was associated with a two-fold increase in all-cause mortality (HR 2.12; 95% CI, 1.53-2.92).

Conclusions: Significant TR pre TAVR is associated with higher mortality. Although TR severity may improve, the persistence of significant TR post TAVR is strongly associated with increased mortality. Our findings highlight the importance of a detailed assessment of TR pre and post TAVR and might help identify patients who may benefit from more careful surveillance in this scenario.

Keywords: Transcatheter Aortic Valve Replacement; Tricuspid Valve Insufficiency; Mortality; Aortic Valve Stenosis.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Insuficiência Tricúspide e Mortalidade em Pacientes Submetidos à Troca da Valva Aórtica Transcateter: Uma Revisão Sistemática e Metanálise



Arq Bras Cardiol. 2023; 120(7):e20220319

Introdução

Nas últimas duas décadas, a mortalidade após a substituição da valva aórtica transcaterter (TAVR) diminuiu.¹ Porém, nos 5 anos após a TAVR, taxa de mortalidade de quase 50% é atribuída a causas cardiovasculares.² Conforme descrito por Génereux et al.,³ a extensão do dano cardíaco secundário à estenose aórtica (EA) tem importantes implicações prognósticas após a substituição da valva aórtica (AVR). Em relação a isso, tem-se estudado extensivamente a associação da gravidade da insuficiência mitral (IM) e de maiores taxas de mortalidade após a TAVR.⁴ Contudo, em um subgrupo de

IM leve a moderada, a insuficiência tricúspide (IT) foi o fator proeminente associado a um pior prognóstico.⁵

Na verdade, a EA em conjunto com a IT moderada/ grave e/ou hipertensão pulmonar está associada a 21,3% da mortalidade por todas as causas em 1 ano, independentemente do tratamento da EA.³ Contudo, um grande registro chegou à conclusão que a IT só foi preditiva de morte após a TAVR em pacientes com mais de 30% de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE),⁶ o que significa que a interação entre essas valvopatias permanece incerta. Porém, sabe-se pouco sobre as alterações na gravidade da IT ao longo do tempo após a

TAVR. Os objetivos desta revisão sistemática e metanálise foram explorar a associação entre a IT e a mortalidade em pacientes submetidos a TAVR e avaliar as alterações na gravidade da IT após a TAVR e sua relação com mortalidade em curto e médio prazo.

Métodos

Estratégia de pesquisa

Este estudo foi conduzido de acordo com as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*/Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e metanálises),⁷ do MOOSE (*Meta-analyses of Observational Studies in Epidemiology*/Metanálises de estudos observacionais em epidemiologia)⁸ e da Cochrane⁹ e foi considerado isento de aprovação por um conselho de revisão institucional. Artigos relevantes foram pesquisados em cinco bases de dados eletrônicas (MEDLINE/PubMed, SCOPUS, EMBASE, Web of Science e LILACS) usando os seguintes termos em inglês: *TAVR OR AND tricuspid regurgitation AND prognosis/mortality (TAVR OU E IT E prognóstico/mortalidade)* (Material complementar 1). A busca foi realizada do início até agosto de 2020, sem restrições de idioma. A Figura 1 exibe o diagrama de fluxo do PRISMA. Dois pares de autores examinaram independentemente todos os títulos e resumos, e os registros relevantes foram selecionados para uma análise completa. As divergências foram resolvidas por consenso após consulta a um revisor sênior. As listas de referências dos artigos obtidos e revisões relevantes também foram triadas.

A estatística Kappa foi usada para determinar o grau de concordância entre os revisores.

Critérios de elegibilidade

Incluímos estudos que: (1) avaliaram pacientes com TAVR devido a EA; (2) relataram graus de IT por ecocardiografia (pré- ou pós-TAVR); (3) relataram mortalidade por todas as causas como desfecho primário, além de mortalidade cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca (ICa) como desfechos secundários, de acordo com o grau de IT. Excluímos estudos que: (1) incluíram exclusivamente pacientes com valva aórtica bicúspide e EA ou aqueles submetidos a procedimentos de valve-in-valve; (2) não avaliaram os graus de IT conforme recomendado pelas diretrizes de ecocardiografia;¹⁰ ou (3) apresentaram relatórios pouco claros sobre variáveis, desfechos de interesse ou desfechos combinados, impossibilitando a análise dos dados. Para a análise quantitativa, excluímos estudos que avaliaram exclusivamente populações de subgrupos que eram diferentes dos participantes da revisão. Em casos em que a mesma população de pacientes foi relatada em várias publicações, selecionamos o estudo com a maior amostra. Foram excluídos relatos de casos, resumos, revisões, editoriais e relatórios de conferências.

Extração de dados

Os dados foram coletados por três autores usando uma planilha de extração de dados predefinida (Material complementar 2), a qual incluía detalhes do estudo, dados

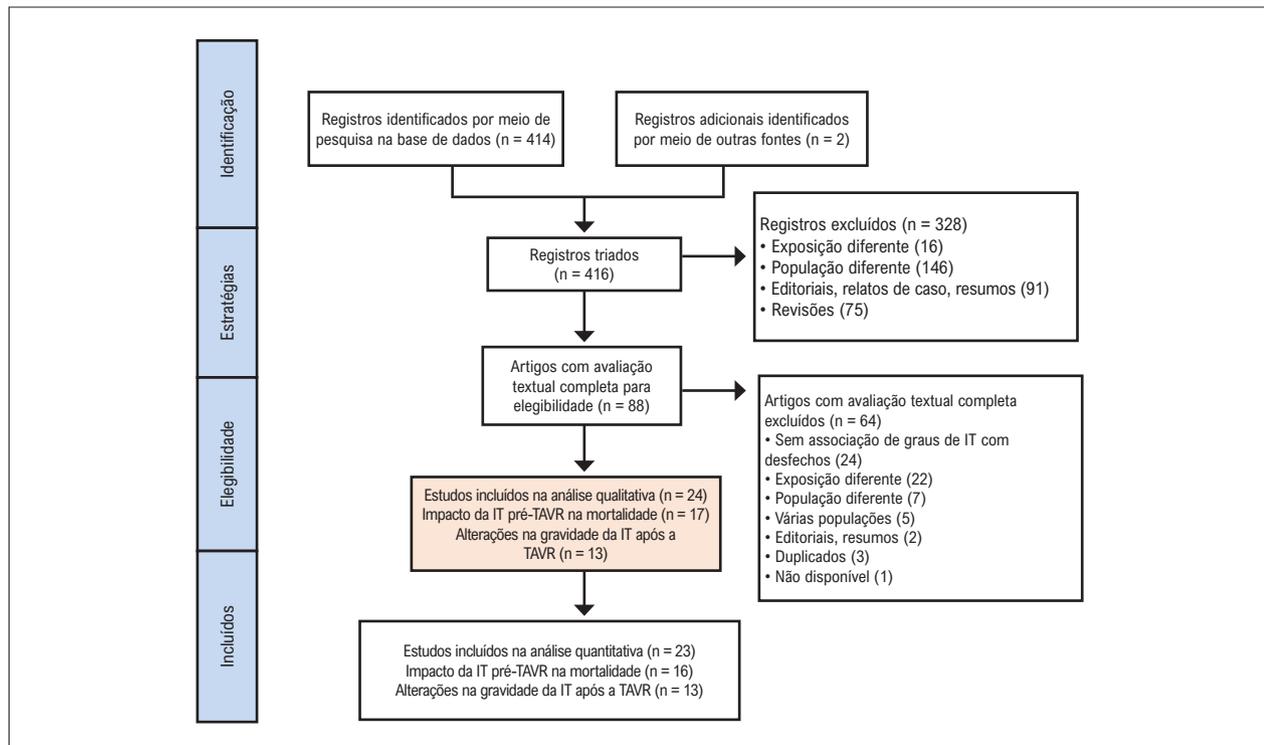


Figura 1 – Fluxograma do PRISMA. PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e metanálises). IT: insuficiência tricúspide; TAVR: substituição da valva aórtica transcatereter.

demográficos basais do paciente, características clínicas e ecocardiográficas e desfechos de interesse. As divergências foram resolvidas por consenso após consulta a um autor sênior. Caso as características basais do paciente estivessem separadas por grupos, sempre que possível, agrupamos os dados atribuíveis a toda a população usando a média e desvio padrão (DP).¹¹

Mortalidade e gravidade da IT

O desfecho primário foi definido como a incidência de mortalidade por todas as causas de acordo com os graus basais de IT. Os desfechos secundários incluíram mortalidade cardíaca e hospitalização por ICA. Os estudos foram separados entre seguimento de curto prazo (desfechos avaliados até a alta ou 30 dias após a TAVR) e seguimento de médio prazo (desfechos avaliados mais de 30 dias após a TAVR).

Os graus de IT avaliados por ecocardiografia foram classificados como ausente/mínimo, leve, moderada ou grave. Nossas análises primárias compararam graus de IT moderada/grave com graus de IT ausente/mínimo/leve. A associação de graus incrementais de IT e sobrevida também foi examinada por meio da comparação do risco de mortalidade por IT ausente/mínimo com IT leve, moderada e grave (análise secundária). Um estudo¹² comparou a IT grave com não grave, o que foi incluído na análise primária.

Para nossas análises adicionais, as melhoras no grau de IT foram definidas por alterações de pelo menos um grau desde a linha de base até o pós-TAVR. Metanálises também foram feitas separadamente por tempos de seguimento, e a mortalidade por todas as causas foi comparada entre pacientes cuja gravidade da IT melhorou após a TAVR e aqueles em que a IT piorou ou permaneceu inalterada.

Avaliações de qualidade e de risco de viés

A escala de Newcastle-Ottawa¹³ foi usada para avaliar o risco de viés. Dois revisores independentes classificaram os estudos como apresentando risco de viés baixo (nove estrelas), médio (sete ou oito estrelas) ou alto (seis ou menos estrelas). Todas as divergências foram resolvidas por consenso.

Análise estatística

Como apenas estudos observacionais foram incluídos, as estimativas agrupadas de mortalidade por todas as causas e intervalos de confiança (IC) de 95% dos estudos incluídos foram obtidas por metanálises de efeitos aleatórios (método DerSimonian e Laird, com as estimativas de heterogeneidade obtidas do método Mantel-Haenszel).⁹ Foram extraídos de cada estudo, a razão de chances (RC) mais amplamente ajustada ou (quando não disponível) não ajustada, a razão de risco (RR) e os IC95% associados. Caso as estimativas de risco não estivessem disponíveis, obtivemos os dados relevantes: entrando em contato com os autores; fazendo o cálculo manualmente com base nas informações disponíveis; ou calculando a RR não ajustada com base nas curvas de Kaplan-Meier publicadas.¹⁴ Presumimos que a RR e a RC se aproximavam da mesma medida de risco.⁹ Em um caso,⁶ a RR correspondente a IT ausente/leve vs. moderada/grave foi calculada com base na RR de outras comparações (IT

ausente/mínimo vs. leve, moderada e grave). As estimativas agrupadas das diferenças médias nas proporções pré- e pós-TAVR dos graus de IT moderada/grave foram calculadas para avaliar as mudanças na IT desde a linha de base até o seguimento. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada com a estatística I^2 e classificada como: < 25% indicava baixa heterogeneidade, e > 75% indicava alta heterogeneidade. As análises de sensibilidade foram realizadas por meio da análise *leave-one-out*, separando estimativas de risco ajustadas e não ajustadas. Análises de metarregressão foram usadas para testar covariáveis importantes para a influência de modificadores de efeito potencial. O viés de publicação foi avaliado pela simetria do gráfico de funil e pelo teste de Egger¹⁵ (o p-valor > 0,05 indicou que não havia viés significativo). Todas as análises foram realizadas usando o software estatístico Stata versão 14.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, EUA).

Resultados

Seleção de estudo

As buscas eletrônicas resultaram em 414 estudos não duplicados; e dois estudos adicionais foram selecionados manualmente. Após a avaliação do título e do resumo, 88 estudos foram selecionados para avaliação do texto completo [Kappa = 0,86 (IC95% 0,79-0,92)]. Por fim, 24 relatórios foram considerados elegíveis e foram incluídos em nossa revisão sistemática: 17 avaliando o impacto da IT basal na mortalidade por todas as causas após a TAVR^{5,6,12,16-29} e 13 na análise adicional.^{17,20,22-24,29-36} Para as análises quantitativas, excluímos um artigo,⁵ que avaliava um subgrupo específico de pacientes com IM leve a moderada, porque ele considerava uma população divergente com uma proporção provavelmente maior de pacientes com IT primária. Um resumo dos 17 estudos selecionados é apresentado na Tabela 1. Oito estudos relataram dados sobre desfechos de 30 dias, e 14 estudos relataram dados sobre seguimento de médio prazo (média de 1,2 ano).

População do estudo

Foram incluídos mais de 45.000 pacientes de aproximadamente 600 centros de saúde em todo o mundo. A idade média foi de $81,7 \pm 8,5$ anos, com 52% da população sendo do sexo feminino, e a pontuação média da Society of Thoracic Surgeons (STS) foi de $8,2 \pm 6,0$. Aproximadamente 22% dos pacientes apresentavam IT moderada ou grave na linha de base. As características clínicas e os parâmetros ecocardiográficos basais estão listados nas Tabelas 2 e 3.

Estimativas de risco e avaliações de viés

A maioria dos estudos relatou comparações padrão (IT ausente/leve vs. moderada/grave) para a mortalidade por todas as causas. Em estudos com seguimento de curto prazo, as análises de RC não ajustada foram as mais relatadas, enquanto as comparações ajustadas por RR foram relatadas principalmente por estudos com seguimento de médio prazo. Embora altamente variáveis entre os estudos, as covariáveis clínicas e ecocardiográficas [idade, sexo, STS/EuroSCORE, hipertensão, diabetes, fibrilação atrial (FA), classe funcional

Tabela 1 – Principais características dos estudos incluídos

Primeiro autor, ano (Nº. de ref.)	Região	Número de centros	Desenho do estudo	Período de inclusão	Nº. de participantes submetidos a TAVR	Tipo de valva (%)	Acesso transfemoral (%)	Gravidade da IT (%)	Seguimento	Mortalidade por todas as causas (%)*
Agasthi, 2020 (16)	EUA (Hospitais Mayo Clinic)	3	Retrospectivo	Janeiro de 2012 a Junho de 2017	954	BEV 745 (78) SEV 209 (22)	726 (76)	< mod = 877 (92) ≥ mod = 77 (8)	1 ano	135 (14)
Amat-santos, 2018 (5)	Espanha	6	Retrospectivo	Agosto de 2007 a Janeiro de 2015	813	BEV 194 (24) SEV 608 (76)	813 (100)	< 2 = 602 (74) ≥ 2 = 208 (26)	6 meses	84 (10)
Barbanti, 2015 (17)	Canadá	1	Retrospectivo	Janeiro de 2007 a Agosto de 2012	518	BEV 483 (93) SEV 35 (7)	343 (66)	< mod = 439 (85) ≥ mod = 79 (15)	30 dias e 2 anos	118 (23)
Barvalia, 2017 (18)	EUA (New Jersey)	1	Retrospectivo	2012 a 2015	460	BEV 280 (61) SEV 180 (39)	330 (72)	Leve = 352 (76) Moderada = 32 (7) Grave = 43 (9)	30 dias	25 (5)
Gotzmann, 2011 (19)	Alemanha (Bochum)	1	Prospectivo	Junho de 2008 a Setembro de 2010	145	SEV 145 (100)	140 (96)	Leve = 43 (30) Moderada = 46 (32) Grave = 17 (12)	6 meses	23 (16)
Hutter, 2013 (20)	Alemanha (Munique)	1	Prospectivo	Junho de 2007 a Agosto de 2009	268	BEV 74 (28) SEV 194 (72)	194 (72)	< mod = 197 (78) ≥ mod = 54 (21)	30 dias e 2 anos	108 (40)†
Kjonas, 2019 (21)	Noruega	2	Prospectivo	Fevereiro de 2010 a Junho de 2013	218	BEV 170 (78) SEV 48 (22)	122 (56)	< mod = 168 (77) ≥ mod = 45 (21)	30 dias	19 (9)
Lindman, 2015 (22)	EUA e Canadá	57	Prospectivo	Dezembro de 2011 a Novembro de 2013	507	BEV 507 (100)	507 (100)	Leve = 372 (73) Moderada = 117 (23) Grave = 18 (3)	1 ano	112 (22)
McCarthy, 2018 (6)	EUA (Registro do STS)	365	Retrospectivo	Novembro de 2011 a Março de 2015	34.576	nr	nr	Ausente/ mínimo = 6.772 (19) Leve = 19.393 (56) Moderada = 6.687 (19) Grave = 1.724 (5)	Intra-hospitalar e 1 ano	3.993 (11)

Medvedofsky, 2020 (12)	EUA (Washington)	1	Retrospectivo	Maio de 2007 a Março de 2014	334	nr	nr	Não grave = 329 (98) Grave = 5 (2)	1 ano	80 (24)
Omar, 2020 (23)	EUA (Flórida)	1	Retrospectivo	Agosto de 2014 a Janeiro de 2017	174	BEV 76 (44) SEV 98 (56)	166 (95)	Leve = 124 (71) Moderada = 34 (19) Grave = 16 (9)	Intra-hospitalar	13 (7)
Schwartz, 2016 (24)	Israel	1	Retrospectivo	Março de 2009 a Junho de 2014	519	nr	nr	Leve = 460 (89) Moderada = 44 (8) Grave = 15 (3)	30 dias e 1,5 ± 1,17 anos	108 (21)
Schymik, 2015 (25)	Multicêntrico (17 países)	99	Prospectivo	Julho de 2010 a Novembro de 2011	2.688	BEV 2.688 (100)	1.685 (62)	< mod = 2.089 (85) ≥ mod = 343 (14)	1 ano	515 (19)
Sultan, 2018 (26)	EUA (Pittsburgh)	1	Retrospectivo	Julho de 2011 a Janeiro de 2016	457	BEV 369 (80) SEV 87 (20)	337 (74)	< mod = 387 (85) ≥ mod = 70 (15)	23 ± 14 meses	103 (22)
Veulemans, 2019 (27)	Alemanha (Düsseldorf)	1	Retrospectivo	2009 a 2018	874	nr	737 (84)	< mod = 723 (83) ≥ mod = 151 (17)	1 ano	100 (11)
Wendler, 2017 (28)	Europa	80	Prospectivo	Julho de 2014 a Outubro de 2015	1.946	BEV 1.946 (100)	1.694 (87)	< mod = 1.470 (89) ≥ mod = 180 (11)	1 ano	245 (13)
Worku, 2018 (29)	EUA (New York)	1	Prospectivo	2009 a 2014	369	BEV 359 (97) SEV 10 (3)	230 (62)	Leve = 311 (84) Moderada = 28 (7) Grave = 30 (8)	30 dias e 610 dias (média)	74 (20)

Os valores são média ± DP ou n (%). Todos os estudos consideraram valores < 0,05 para indicar a significância estatística. BEV: valva aórtica transcaterter expansível por balão; mod: insuficiência tricúspide moderada; N°.: número; nr: não relatado; ref.: referência; IT: insuficiência tricúspide; SEV: valva aórtica transcaterter autoexpansível; TAVR: substituição da valva aórtica transcaterter. * Taxa de mortalidade por todas as causas relatada no seguimento mais longo. † Mortalidade por todas as causas em 1 ano de seguimento.

da New York Heart Association (NYHA), FEVE, IM e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)] foram incluídas nos modelos (Tabela complementar 1). O risco geral de viés foi baixo ou moderado em todos os estudos, com exceção de um⁵ [Kappa = 0,72 (IC95% 0,54-0,89)] (Tabela complementar 2).

Análise primária: IT ausente/leve vs. IT moderada/grave

Aos 30 dias após a TAVR, a IT moderada/grave foi associada a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas quando comparada a IT ausente/leve (RR 1,65; IC95% 1,20-2,29; I² = 25,7%; p = 0,224). Após um

seguimento médio de 1,2 ano, a análise agrupada de 14 estudos também revelou que graus mais altos de IT foram associados a um pior prognóstico (RR 1,56; IC95% 1,31-1,84; I² = 44,1%; p = 0,039) (Figuras 2 e 3).

Na análise de sensibilidade *leave-one-out*, as taxas de risco variaram de 1,20-3,0 (curto prazo) e 1,26-1,92 (médio prazo), indicando que a estimativa agrupada era robusta e não influenciada por um único estudo. A análise de subgrupo mostrou menos heterogeneidade [I² = 0%; p = 0,489 (não ajustado) e I² = 39,6%; p = 0,094 (ajustado)] quando os estudos foram agrupados de acordo com estimativas de risco univariadas/multivariadas.

Tabela 2 – Características clínicas dos pacientes incluídos

Primeiro autor, ano (N°. de ref.)	N°. de participantes submetidos a TAVR	Idade (anos)	Feminino (%)	Escore STS†	HT (%)	DM (%)	DAC (%)	AVC/AIT (%)	FA (%)	Marca-passo (%)	Classe funcional do
											NYHA III/IV (%)
Agasthi, 2020 (16)	954	80,9 ± 8,7	392 (41)	8,2 ± 5,2	810 (85)	337 (35)	226 (27)‡	91 (9)	410 (43)	149 (16)	720 (75)
Amat-santos, 2018 (5)	813	81 ± 7	522 (64)	6,9 ± 5,1	660 (82)	306 (38)	327 (41)	nr	201 (27)	nr	431 (72)
Barbanti, 2015 (17)	518	81,5 ± 8,4	233 (45)	8,3 ± 5,2	402 (78)	156 (30)	173 (33)‡	76 (15)	198 (38)	86 (17)	449 (87)
Barvalia, 2017 (18)	460	81,7 ± 8	251 (55)	7,6 ± 4,8	426 (97)	185 (40)	384 (84)	nr	nr	nr	nr
Gotzmann, 2011 (19)	145	79,1 ± 6,4	nr	EuroSCORE logístico‡: 21 ± 16,2	127 (88)	nr	nr	nr	nr	nr	138 (95)
Hutter, 2013 (20)	268	80,9 ± 6,5	167 (62)	6,3 ± 4,2	nr	nr	142 (53)	36 (13)	62 (23)	nr	268 (100)
Kjonas, 2019 (21)	218	81,8 ± 7,1	98 (45)	5,6 ± 4,0	148 (68)	62 (28)	82 (38)‡	52 (24)	100 (46)	nr	187 (86)
Lindman, 2015 (22)	507	84,6 ± 8,5	253 (50)	10,5 ± 5,5	458 (90)	178 (35)	322 (63)	nr	186 (37)	96 (19)	242 (48)§
McCarthy, 2018 (6)	34.576	81,7 ± 8,8	16.844 (49)	8,3 ± 6,0	30.737 (89)	12.842 (37)	23.873 (69)	4.240 (12)	14.199 (41)	5.702 (16)	28.129 (81)
Medvedofsky, 2020 (12)	334	83 ± 8,0	197 (59)	9,2 ± 5	314 (94)	110 (33)	63 (19)‡	41 (13)	0 (0)	0 (0)	283 (88)
Omar, 2020 (23)	174	83,5 [78,4–88,0]	84 (48)	7,3 [4,7–13,6]	159 (91)	59 (34)	80 (46)‡	18 (10)	75 (43)	nr	158 (91)
Schwartz, 2016 (24)	519	85,6 ± 6	296 (57)	EuroSCORE‡: 20,5 ± 14	452 (87)	182 (35)	311 (60)	nr	85 (16)	54 (10)	483 (93)
Schymik, 2015 (25)	2.688	81,4 ± 6,6	1.550 (58)	7,9 ± 6,6	2.175 (81)	791 (29)	1.188 (44)	345 (13)	685 (26)	304 (11)	2.057 (77)
Sultan, 2018 (26)	457	84,0 [52,0–97,0]	222 (49)	7,8 (1,0–38,0)	408 (89)	177 (39)	171 (37)‡	nr	206 (45)	nr	444 (97)
Veulemans, 2019 (27)	874	80,5 ± 6,1	469 (54)	6,8 ± 6,6	819 (94)	283 (32)	645 (74)	174 (20)	285 (33)	112 (13)	616 (70)

Wendler, 2017 (28)	1.946	81,5 ± 6,7	934 (48)	EuroSCORE logístico†: 13,96 [8,97, 22,78] – TF 17,83 [11,40, 29,25] – não TF	1.591 (82)	575 (29)	1.002 (51)	376 (19)	424 (23)	230 (12)	1.378 (73)
Worku, 2018 (29)	369	86,4	193 (52)	9,8	325 (88)	122 (33)	74 (20)‡	82 (22)	142 (39)	67 (18)	234 (63)

Os valores são média ± DP ou mediana (mín-máx) ou [intervalo interquartil] ou n (%). AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes mellitus; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; FA: fibrilação atrial; HT: hipertensão; N°.: número; nr: não relatado; NYHA: New York Heart Association; ref.: referência; STS: Society of Thoracic Surgeons; TAVR: substituição da valva aórtica transcaterter; TF: acesso transfemoral; † STS e EuroSCORE são algoritmos baseados na presença de doenças coexistentes para prever a mortalidade operatória em 30 dias. ‡ Caso não claramente declarado, consideramos como evidência de DAC os pacientes com infarto do miocárdio (IM) prévio. § Incluiu apenas pacientes NYHA IV.

Tabela 3 – Características ecocardiográficas dos pacientes incluídos

Primeiro autor, ano (N°. de ref.)	FEVE média (%)	Gradiente médio (mmHg)	AVA média (cm ²)	PSAP	IM mod/grave (%)	Disfunção do VD (%)
Agasthi, 2020 (16)	57,1 ± 13,1	43,2 ± 13,6	0,87 ± 0,33	42,3 ± 14,4†	46 (5)	nr
Amat-santos, 2018 (5)	60 [52-70] – IT < 2 60 [50-65] – IT ≥ 2	47 [39-56] – IT < 2 44 [36-59] – IT ≥ 2	0,62 [0,5-0,8] – IT < 2 0,64 [0,5-0,8] – IT ≥ 2	47,2 ± 16,8 – IT < 2 49,8 ± 16,6 – IT ≥ 2	303 (40)	ESPAT: 21 [19-23] – IT < 2 20 [17-22] – IT ≥ 2
Barbanti, 2015 (17)	53,9 ± 13,9	42,2 ± 16,3	0,7 ± 0,4	43,7 ± 17,8	208 (40)	DDGVD: 39,9 ± 7,3
Barvalia, 2017 (18)	50,9 ± 14,9	47,6 ± 15,5	0,67 ± 0,24	nr	80 (17)	nr
Gotzmann, 2011 (19)	55,8 ± 12,2	46,6 ± 13,7	nr	91 (63) – PSAP > 25 mmHg	83 (57)	nr
Hutter, 2013 (20)	44 (16) – FEVE < 35%	48,7 ± 16,7	0,64 ± 0,18	62 (23) – PSAP > 60	60 (22)	45 (17)
Kjonas, 2019 (21)	110 (50) – FEVE ≥ 50% 79 (36) – FEVE 31-49% 23 (10) – FEVE ≤ 30%	51,6 ± 14,8	0,63 ± 0,2	21 (10) – PSAP > 60	45 (21)	ESPAT: 1,6 ± 0,5
Lindman, 2015 (22)	51,2 ± 12,6	45,5 ± 13,7	0,34 ± 0,09*	40 (32-52) – ausente/leve IT 44 (35-58) – IT mod 43 (30-52) – IT grave	147 (29)	162 (34)
McCarthy, 2018 (6)	53,2 ± 14,1	44,2 ± 15,0	nr	46,2 ± 15,0†	10183 (29)	nr

Medvedofsky, 2020 (12)	53 ± 14	49 ± 13	0,44 ± 0,09	45 ± 16	4 (1)	63 (19)
Omar, 2020 (23)	57,5 [43-65]	42 ± 15	0,69 ± 0,2	46,0 ± 15,3†	nr	nr
Schwartz, 2016 (24)	56,3 ± 9	46,9 ± 15	0,71 ± 0,18	42,5 ± 15	109 (21)	84 (16)
Schymik, 2015 (25)	54,4 ± 12,5	47,6 ± 16,2	0,7 ± 0,2	44,9 ± 14,9	519 (20)	nr
Sultan, 2018 (26)	53,9 ± 13,4	48,0 ± 15,4	0,63 ± 0,18	44,1 ± 16,8	55 (12)	DDGVD < 16: 139 (30)
Veulemans, 2019 (27)	51,4 ± 12,5	37,0 ± 16,4	0,7 ± 0,2	510 (58) – PSAP ≥ 25 mmHg	155 (18)	nr
Wendler, 2017 (28)	100 (6) – FEVE < 30%	44,1 ± 16,0	0,73 ± 0,210	nr	249 (14)	nr
Worku, 2018 (29)	51,6	45,6	0,7	59,4	78 (21)	31 (8)

Os valores são média ± DP ou mediana (mín-máx) ou [intervalo interquartil] ou n (%). AVA: área da valva aórtica; DDGVD: diâmetro diastólico final do ventrículo direito; ESPAT: excursão sistólica do plano anular tricúspide; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; mod: insuficiência tricúspide moderada; nr: não relatado; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; ref.: referência; IM: insuficiência mitral; IT: insuficiência tricúspide; VD: ventrículo direito. * Área da valva aórtica indexada à superfície corporal. † Na ausência da PSAP, foi relatada a pressão sistólica do VD.

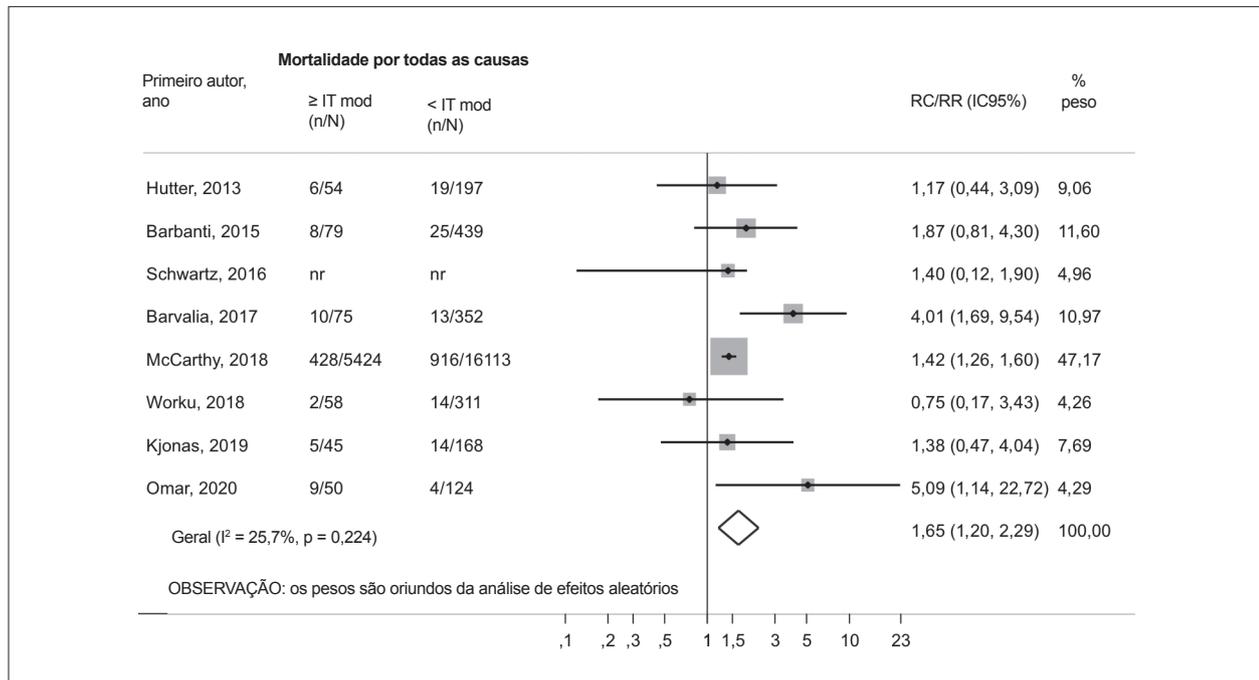


Figura 2 – Gráfico de floresta comparando a mortalidade por todas as causas (30 dias) entre pacientes com graus basais de IT ausente/leve e moderada/grave. IC: intervalo de confiança; mod: insuficiência tricúspide moderada; RC: razão de chances; RR: razão de risco; IT: insuficiência tricúspide.

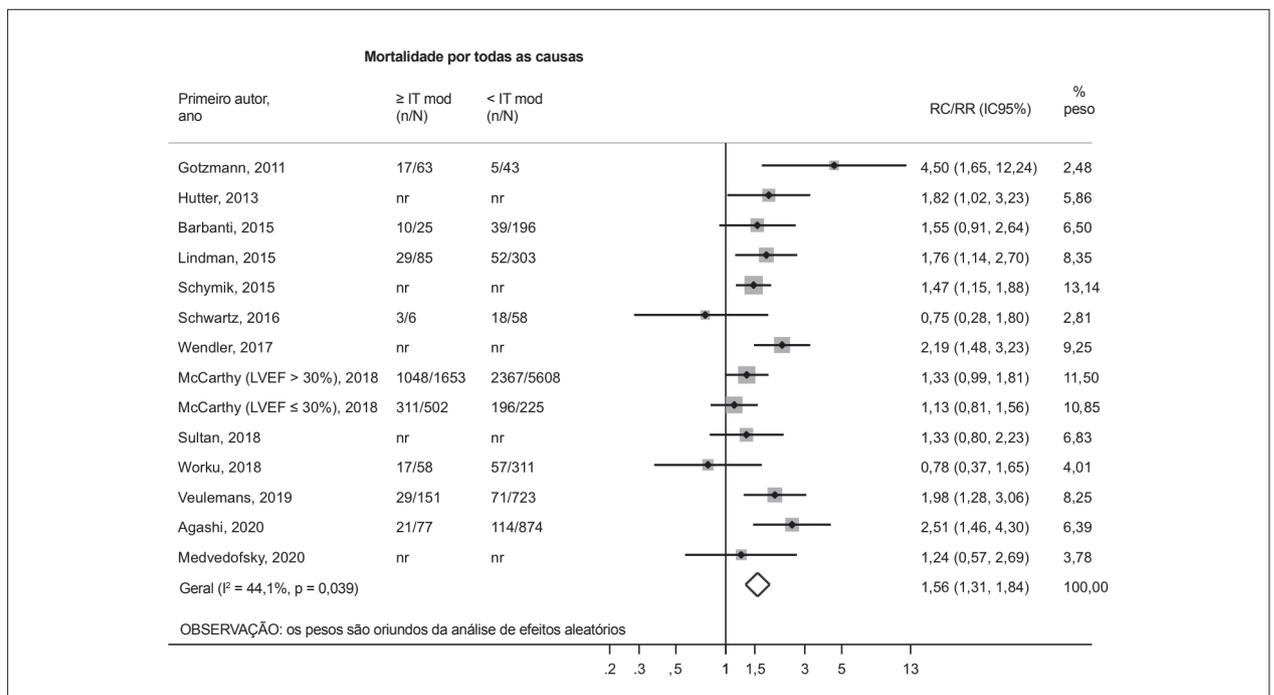


Figura 3 – Gráfico de floresta comparando a mortalidade por todas as causas (1,2 ano) entre pacientes com graus basais de IT ausente/leve e moderada/grave. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: intervalo de confiança; mod: insuficiência tricúspide moderada; RC: razão de chances; RR: razão de risco; IT: insuficiência tricúspide.

A análise de metarregressão revelou que a proporção de pacientes com IT significativa em cada estudo não alterou a associação entre a IT e a mortalidade por todas as causas ($p = 0,676$). Essas análises revelaram a ausência de vies de publicação, ou seja, gráficos de funil simétricos e $p > 0,05$ para todos os testes de regressão linear de Egger (Figuras complementares 1–3).

Análise secundária: mortalidade e gravidade da IT

No curto prazo, não observamos diferenças estatisticamente significativas na mortalidade por todas as causas entre pacientes com IT moderada e aqueles com IT ausente/leve (RR 4,14; IC95% 0,73-23,45), apesar da alta heterogeneidade ($I^2 = 93,1\%$; $p < 0,001$). No entanto, a IT grave foi associada a um aumento de 83% na mortalidade quando comparada à IT ausente/leve (RR 1,83; IC95% 1,47-2,28; $I^2 = 0\%$; $p = 0,380$) (Figura 4).

A médio prazo (média de 318 dias), ao comparar pacientes com IT ausente/mínimo com aqueles com IT leve (RR 0,88; IC95% 0,77-1,00) e IT moderada (RR 1,17; IC95% 0,91-1,51), não foram observadas diferenças nas taxas de risco de mortalidade. Porém, a IT grave foi associada a um risco significativamente aumentado de mortalidade por todas as causas quando comparada à IT ausente/mínimo (RR 1,57; IC95% 1,05-2,36), embora com heterogeneidade moderada ($I^2 = 66,1\%$; $p = 0,031$) (Figura 5).

Outros desfechos

Os detalhes sobre a mortalidade cardiovascular e re-hospitalização por ICa são mostrados na Tabela complementar

3. Em geral, as estimativas de risco mais alto de desfechos foram observadas em indivíduos com graus de IT mais altos.

Análises adicionais: alterações na gravidade da IT após a TAVR

Trze estudos^{17,20,22-24,29-36} somando 709 pacientes relataram graus de IT pré- e pós-TAVR. Os detalhes dos estudos e as características dos pacientes são mostrados na Tabela complementar 4. Com exceção de dois estudos^{31,35} (que avaliaram apenas graus de IT graves), todos os outros relataram mudanças nos graus de IT moderada/grave pós-TAVR. Oito estudos reavaliaram os graus de IT no curto prazo (até 30 dias), e oito estudos revisaram os graus de IT após 30 dias (média = 12,5 meses).

No dia 30 após a TAVR, a gravidade da IT diminuiu em pelo menos um grau em 43% dos pacientes (IC95% 0,30-0,56; $I^2 = 85,6\%$; $p < 0,001$). Em um seguimento médio de 12,5 meses, 44% dos pacientes apresentaram melhora nos graus de IT após a TAVR (IC95% 0,35-0,52; $I^2 = 61,6\%$; $p = 0,01$) (Figuras 6 e 7). As análises de metarregressão revelaram que as melhorias nos graus da IT (a curto e médio prazo) não foram influenciadas pela proporção de pacientes com FA ou disfunção do ventrículo direito (VD) ou pelos valores de PSAP ($p > 0,05$ para todos).

Na análise agrupada, a persistência dos graus de IT moderada/grave após um seguimento médio de 21 meses pós-TAVR foi associada à mortalidade por todas as causas (RR 2,12; IC95% 1,53-2,92; $I^2 = 0\%$, $p = 0,901$) (Figura 8). Não foi detectada nenhuma alteração significativa no

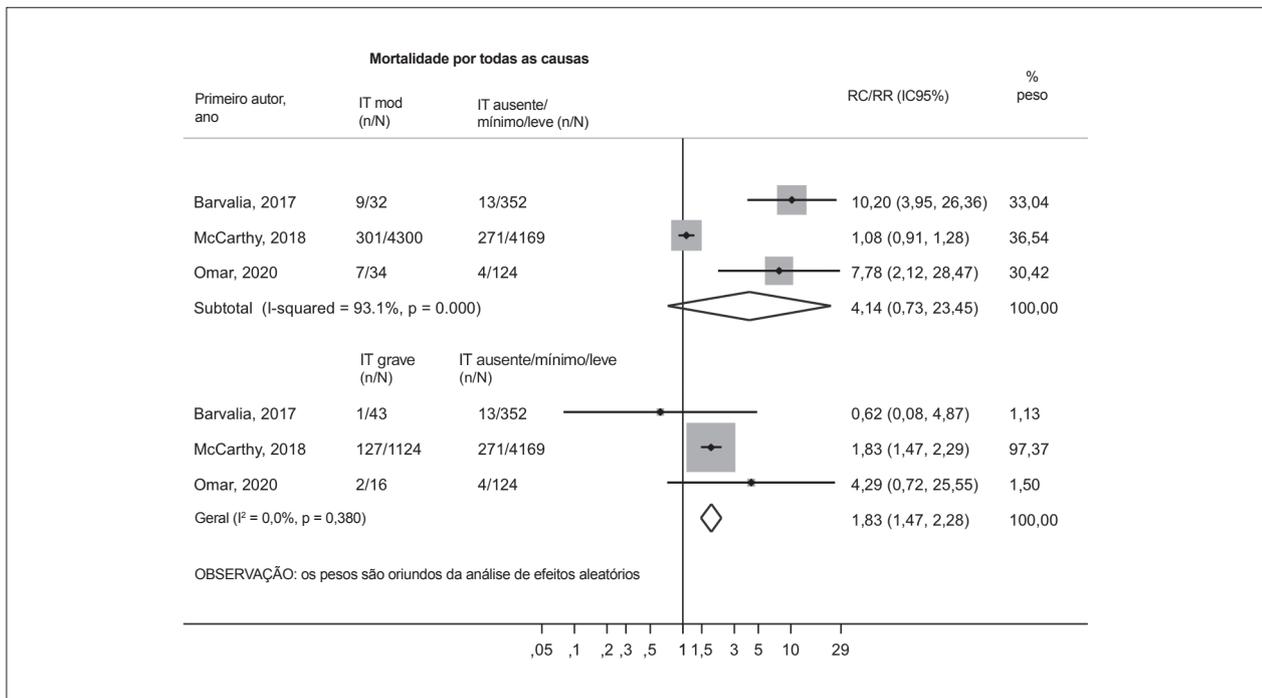


Figura 4 – Gráfico de floresta comparando a mortalidade por todas as causas (30 dias) em pacientes com graus crescentes de IT. IC: intervalo de confiança; mod: insuficiência tricúspide moderada; RC: razão de chances; RR: razão de risco; IT: insuficiência tricúspide.

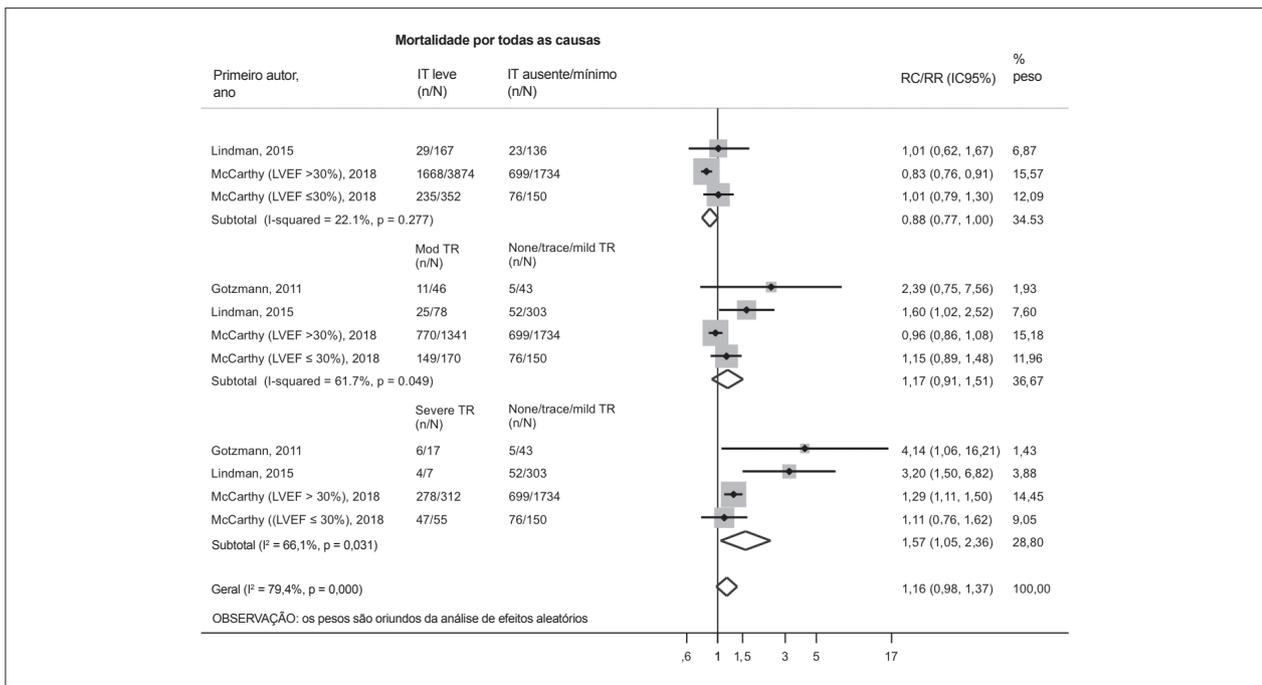


Figura 5 – Gráfico de floresta comparando a mortalidade por todas as causas (318 dias) em pacientes com graus crescentes de IT. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: intervalo de confiança; mod: insuficiência tricúspide moderada; RC: razão de chances; RR: razão de risco; IT: insuficiência tricúspide.

tamanho de efeito geral após a realização de uma análise de sensibilidade leave-one-out, e não foi registrada nenhuma evidência de viés de publicação entre os estudos (Figuras complementares 4 e 5).

Discussão

Esta metanálise com 23 estudos incluindo mais de 45.000 pacientes e avaliando a associação entre IT e desfechos clínicos após a TAVR tem três achados principais. Primeiro,

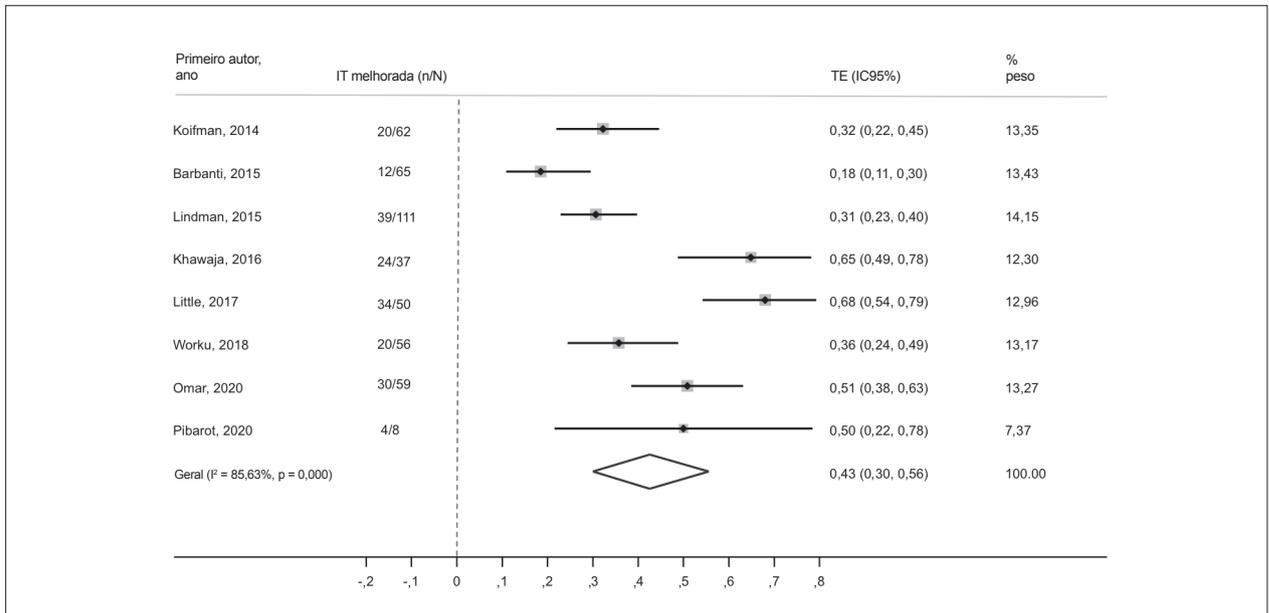


Figura 6 – Alterações nos graus de IT moderada/grave 30 dias pós-TAVR. IC: intervalo de confiança; IT: insuficiência tricúspide; TE: tamanho do efeito.

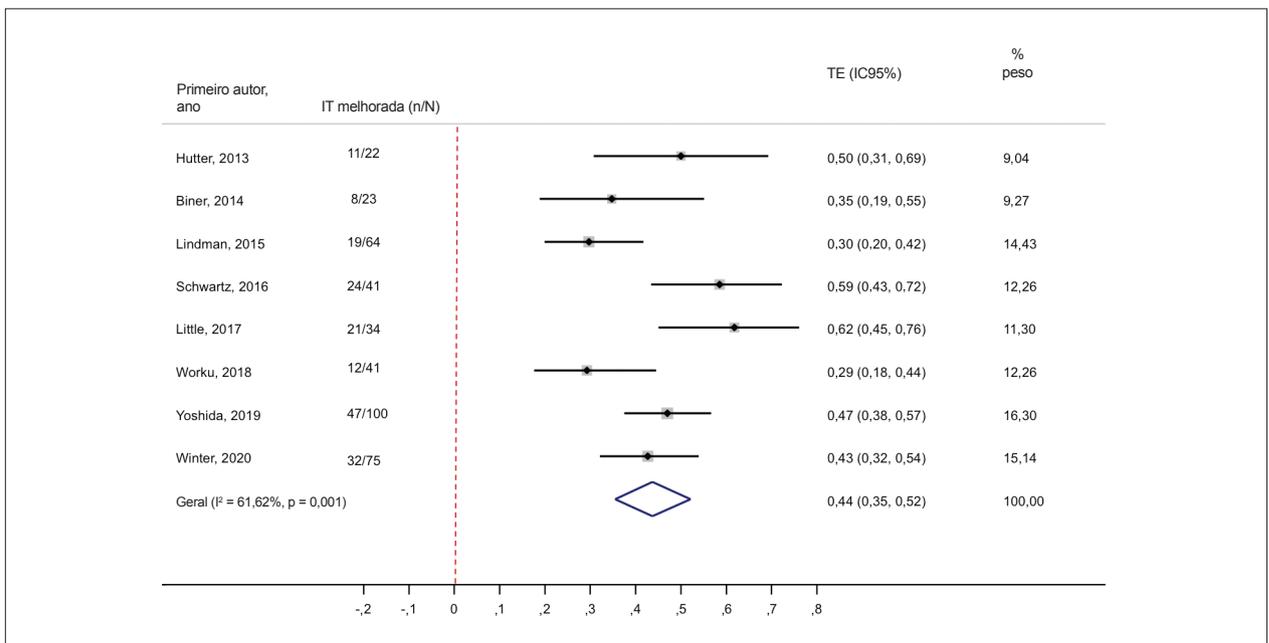


Figura 7 – Alterações nos graus de IT moderada/grave em médio prazo pós-TAVR. IC: intervalo de confiança; IT: insuficiência tricúspide; TE: tamanho do efeito.

a IT moderada ou grave na linha de base foi associada ao aumento da mortalidade por todas as causas, tanto em 30 dias quanto no médio prazo (1,2 ano); segundo, observou-se um gradiente entre a gravidade da IT e a mortalidade. Pacientes com IT grave tiveram pelo menos 57% de aumento no risco de morte no médio prazo (318 dias) quando comparados àqueles com IT ausente/mínimo. Em terceiro lugar, após a TAVR, a gravidade da IT melhorou em pelo menos um grau em > 40% dos pacientes. Pacientes sem melhora quanto à gravidade da IT após o procedimento

apresentaram piores desfechos. Nossos resultados confirmam os principais achados de metanálises semelhantes nesse campo.³⁷⁻³⁹ De forma exclusiva, além de incluirmos dados de um registro recente e amplo da STS,⁶ avaliamos a associação entre alteração do grau de IT e mortalidade subsequente e demonstramos um gradiente com a maior mortalidade observada entre os pacientes com IT grave. Por fim, também analisamos as alterações na gravidade da IT após a TAVR e a associação entre IT significativa persistente e a sobrevida.

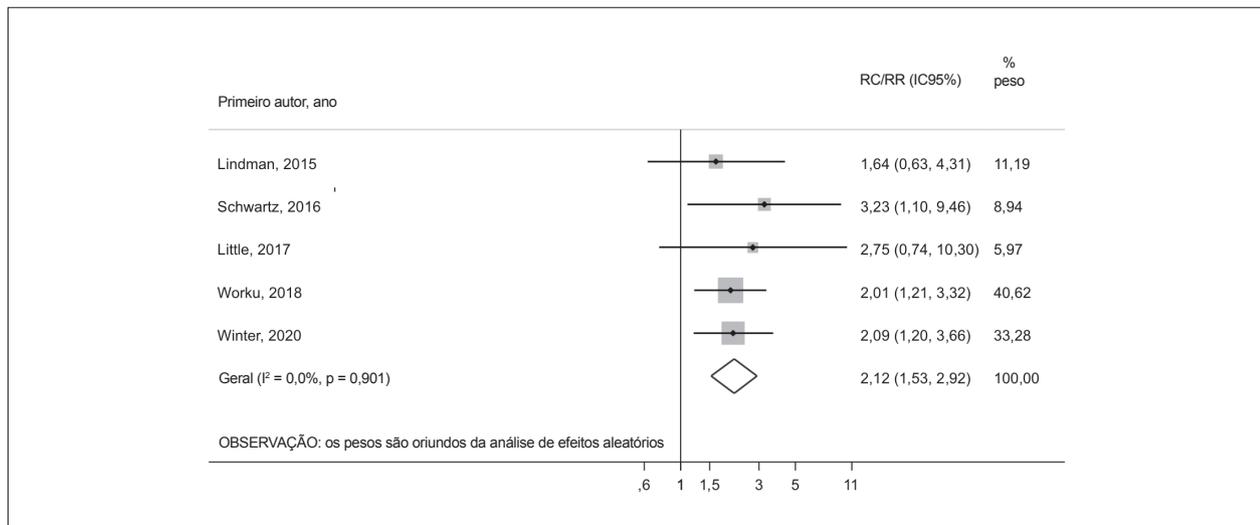


Figura 8 – Gráfico de floresta comparando a mortalidade por todas as causas entre pacientes com persistência e melhora dos graus de IT pós-TAVR. IC: intervalo de confiança; RC: razão de chances; RR: razão de risco.

A relação entre IT concomitante e o prognóstico recebeu pouca atenção em estudos tradicionais de TAVR, com achados controversos sendo descritos. Embora vários relatos^{18,19,28} tenham sugerido aumento da mortalidade quando IT significativa foi detectada pré-procedimento, outros observaram que essa associação não era mais significativa após o ajuste multivariado^{20,21,24,25,29} ou que existia apenas quando a IT significativa persistia após a TAVR,^{22,24,29,36} independentemente da gravidade basal da IT.²² Ainda que os pacientes com IT moderada/grave tenham apresentado mais comorbidades e maiores riscos,^{6,17,20,22,24,29} depois de agrupar os resultados de todos os ajustes multivariados, na nossa metanálise, a presença de IT significativa permaneceu relacionada a um pior prognóstico após a TAVR.

Ainda não está claro se a IT representa um marcador substituto de doença tardia ou um fator de risco em si. A relação independente entre a IT e um pior prognóstico após a TAVR foi relatada em cenários de FEVE maior que 30 a 40%^{6,17} ou com graus menores de IM,^{5,22} possivelmente apontando para mecanismos orgânicos de IT não passíveis de AVR.²⁹ De forma controversa, uma análise de subgrupo feita por Gotzmann et al.¹⁹ sugeriu que a etiologia subjacente da IT (orgânica ou funcional) não teve impacto incremental na mortalidade por todas as causas pós-TAVR. Embora não possamos garantir, uma vez que 44% dos pacientes com IT melhoraram em pelo menos um grau após a TAVR, é razoável supor que, na nossa metanálise, um número significativo de etiologias da IT foi secundário. Além disso, observamos mais do que o dobro de risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com IT moderada/grave persistente após a TAVR.

Hipertensão pulmonar sustentada,^{24,29} FA,^{24,29} diâmetro do anel tricúspide²⁴ e dilatação do VD²⁹ são os principais fatores associados à não melhora da IT após a TAVR. A relação com a disfunção do VD é controversa,^{24,29} porque, talvez, a dilatação do VD reflita melhor a cronicidade e a gravidade da sobrecarga do VD do que a função ventricular.²² Talvez, mais importante

do que a quantificação isolada dos parâmetros, seja a avaliação conjunta do acoplamento ventrículo direito-artéria pulmonar, integrando o desempenho da unidade à direita.^{26,40} Em nossa análise de metarregressão, as melhorias nos graus de IT não foram influenciadas pela proporção de pacientes com FA, disfunção do VD ou pelos valores da PSAP, mas vários critérios e métodos foram usados para definir essas variáveis.

Reconhecer a associação da IT e o pior prognóstico pós-TAVR ajuda no manejo clínico e influencia as decisões da equipe de cardiologia. A seleção apropriada do paciente é crucial para o sucesso do procedimento⁴¹⁻⁴³ e, até o momento, além da FEVE reduzida, não há recomendações sobre a importância das consequências cardíacas anatômicas ou funcionais da EA como um componente do algoritmo de decisão para AVR.³ Nossos achados reforçam a necessidade de uma avaliação cuidadosa da IT antes da TAVR, incluindo melhores estratificações de risco que possam identificar subgrupos de pacientes nos quais seja esperado que a evolução clínica pós-TAVR seja pior. Essas recomendações evitam a futilidade relacionada à TAVR, a qual pode influenciar tanto a qualidade de vida quanto os custos com saúde.⁵

Como o uso da TAVR está aumentando rapidamente, são obrigatórias as avaliações dos benefícios antecipados de tratamentos cirúrgicos para doenças multivalvares.^{6,22,24} Para os candidatos à cirurgia, a inclusão de um reparo tricúspide à AVR cirúrgica (SAVR) de coração aberto pode levar a melhores desfechos do que a TAVR sem tratamento da IT ou posterior reparo cirúrgico isolado da IT.^{5,6,22} É interessante notar que, embora as diretrizes atuais forneçam recomendações de classe I para anuloplastia da valva tricúspide nesse cenário,⁴¹⁻⁴³ os desfechos da cirurgia tricúspide podem não ser os ideais.⁴⁴ Além disso, para a IT secundária à disfunção do VD, o reparo da valva tricúspide pode, potencialmente, precipitar a insuficiência VD grave secundária ao aumento da pós-carga do VD e, nesse caso, a TAVR pode ser preferível, em detrimento à SAVR.²⁹ Por todos os motivos mencionados, a estratificação de risco adequada, a avaliação cuidadosa da

valva tricúspide e os fatores associados que podem prever a persistência de IT corroboram a decisão por TAVR em relação à SAVR e podem levar a estratégias alternativas de tratamento transcatheter da IT, que devem ser testadas em estudos prospectivos randomizados.

Limitações do estudo

Em primeiro lugar, como este estudo se tratou de uma revisão sistemática e metanálise de estudos não randomizados, ele trouxe consigo as limitações inerentes da pesquisa observacional, apesar do rigor metodológico robusto e das análises de sensibilidade. Em segundo lugar, o número relativamente baixo de estudos limitou a análise de desfechos diferentes da mortalidade por todas as causas. Em terceiro lugar, a análise do grau de IT foi totalmente dependente de ecocardiogramas e, embora a maioria dos estudos realizasse avaliações de IT de acordo com as diretrizes padrão, alguns publicaram dados relatados no local.^{6,25} Em quarto lugar, reunir os graus de IT moderada e grave em um só grupo pode ter reunido pacientes com prognósticos diferentes. Por isso, avaliamos o risco incremental de cada grau de IT adicional e mostramos uma relação do tipo “dose-resposta” com a sobrevida. Além disso, é interessante ressaltar que, recentemente, foi proposta uma nova classificação para a IT,⁴⁵ pois foi demonstrado que, mesmo em pacientes com IT significativa, a mortalidade aumenta à medida que a IT se torna maciça ou torrencial.⁴⁶ Portanto, em estudos futuros, também deve ser realizada uma análise que reestruture pacientes com IT grave.

Apesar das limitações, a ampla coorte do nosso estudo e os achados robustos sugerem a necessidade de futuros ensaios clínicos randomizados dedicados a avaliar o impacto da IT no prognóstico da TAVR, incluindo a investigação de fatores relacionados à persistência da IT após a TAVR, o que, conforme demonstrado aqui, está associada a desfechos adversos.

Conclusões

A presença de IT significativa pré-TAVR está associada a maior mortalidade. Ainda que, geralmente, a gravidade da

IT melhora pós-TAVR, a persistência de IT significativa está fortemente associada ao aumento da mortalidade. Nossos achados destacam a importância da IT pré- e pós-TAVR e podem ajudar a identificar pacientes que possam se beneficiar de uma vigilância mais cuidadosa nesse cenário clínico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Erbano BO, Bignoto TC, Faria Neto JR, Baena CP, Siqueira DAA; Obtenção de dados: Erbano BO, Schio NA, Olandoski M, Luz RSB, Carvalho GD, Erbano LHO, Faria Neto JR, Baena CP, Siqueira DAA; Análise e interpretação dos dados: Erbano BO, Schio NA, Lopes RD, Bignoto TC, Olandoski M, Luz RSB, Carvalho GD, Erbano LHO, Ramos AIO, Feres F, Faria Neto JR, Baena CP, Siqueira DAA; Análise estatística: Erbano BO, Olandoski M, Faria Neto JR, Baena CP; Redação do manuscrito: Erbano BO, Lopes RD, Luz RSB, Carvalho GD, Erbano LHO, Faria Neto JR, Baena CP, Siqueira DAA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Erbano BO, Lopes RD, Bignoto TC, Olandoski M, Erbano LHO, Ramos AIO, Feres F, Faria Neto JR, Baena CP, Siqueira DAA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Bruna Olandoski Erbano pelo Universidade de São Paulo / Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) in Germany: More than 100,000 Procedures and Now the Standard of Care for the Elderly. *EuroIntervention*. 2019;14(15):e1549-e1552. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01010.
2. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-Year Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement or Surgical Aortic Valve Replacement for High Surgical Risk Patients with Aortic Stenosis (PARTNER 1): A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477-84. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7.
3. Génèreux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, et al. Staging Classification of Aortic Stenosis Based on the Extent of Cardiac Damage. *Eur Heart J*. 2017;38(45):3351-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehx381.
4. Chakravarty T, Van Belle E, Jilalhiawi H, Noheria A, Testa L, Bedogni F, et al. Meta-Analysis of the Impact of Mitral Regurgitation on Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):942-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.022.
5. Amat-Santos IJ, Castrodeza J, Nombela-Franco L, Muñoz-García AJ, Gutiérrez-Ibanes E, de la Torre Hernández JM, et al. Tricuspid but not Mitral Regurgitation Determines Mortality After TAVI in Patients with Nonsevere Mitral Regurgitation. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(5):357-64. doi: 10.1016/j.rec.2017.08.019.
6. McCarthy FH, Vemulapalli S, Li Z, Thourani V, Matsouka RA, Desai ND, et al. Association of Tricuspid Regurgitation With Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: A Report from The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(4):1121-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.11.018.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Open Med*. 2009;3(3):e123-30.

8. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. *Meta-Analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. JAMA.* 2000;283(15):2008-12. doi: 10.1001/jama.283.15.2008.
9. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated Guidance for Trusted Systematic Reviews: A New Edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:ED000142. doi: 10.1002/14651858.ED000142.
10. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):303-71. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.007.
11. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2nd Ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
12. Medvedofsky D, Koifman E, Jarrett H, Miyoshi T, Rogers T, Ben-Dor I, et al. Association of Right Ventricular Longitudinal Strain with Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(4):452-60. doi: 10.1016/j.echo.2019.11.014.
13. Stang A. Critical Evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the Assessment of the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603-5. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z.
14. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical Methods for Incorporating Summary Time-To-Event Data Into Meta-Analysis. *Trials.* 2007;8:16. doi: 10.1186/1745-6215-8-16.
15. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629.
16. Agasthi P, Pujari SH, Mookadam F, Venepally NR, Ashraf H, Fortuin FD, et al. Resting Cardiac Efficiency Affects Survival Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;21(11):1327-33. doi: 10.1016/j.carrev.2020.04.015.
17. Barbanti M, Binder RK, Dvir D, Tan J, Freeman M, Thompson CR, et al. Prevalence and Impact of Preoperative Moderate/Severe Tricuspid Regurgitation on Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(4):677-84. doi: 10.1002/ccd.25512.
18. Barvalia M, Tayal R, Cohen M, Amor MM, Tcharaia L, Chen C, et al. Impact of Tricuspid Valve Regurgitation on Early Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Heart Valve Dis.* 2017;26(4):380-385.
19. Gotzmann M, Pljakic A, Bojara W, Lindstaedt M, Ewers A, Germing A, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients with Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis-Predictors of Mortality and Poor Treatment Response. *Am Heart J.* 2011;162(2):238-245.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2011.05.011.
20. Hutter A, Bleiziffer S, Richter V, Opitz A, Hettich I, Mazzitelli D, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients with Concomitant Mitral and Tricuspid Regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(1):77-84. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.08.030.
21. Kjøns D, Dahle G, Schirmer H, Malm S, Eidet J, Aaberge L, et al. Predictors of Early Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Open Heart.* 2019;6(1):e000936. doi: 10.1136/openhrt-2018-000936.
22. Lindman BR, Maniar HS, Jaber WA, Lerakis S, Mack MJ, Suri RM, et al. Effect of Tricuspid Regurgitation and the Right Heart on Survival after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights from the Placement of Aortic Transcatheter Valves II Inoperable Cohort. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(4):e002073. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002073.
23. Omar S, Aneni E, Escolar E, Mihos CG, Xydas S, LaPietra A, et al. Tricuspid Regurgitation and In-Hospital Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Thorac Dis.* 2020;12(5):2963-2970. doi: 10.21037/jtd.2020.02.10.
24. Schwartz LA, Rozenbaum Z, Ghantous E, Kramarj J, Biner S, Ghermezi M, et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction and Tricuspid Regurgitation on Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):36-46. doi: 10.1016/j.echo.2016.08.016.
25. Schymik G, Lefèvre T, Bartorelli AL, Rubino P, Treede H, Walther T, et al. European Experience with the Second-Generation Edwards SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve in Patients with Severe Aortic Stenosis: 1-Year Outcomes from the SOURCE XT Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(5):657-69. doi: 10.1016/j.jcin.2014.10.026.
26. Sultan I, Cardounel A, Abdelkarim I, Kilic A, Althouse AD, Sharbaugh MS, et al. Right Ventricle to Pulmonary Artery Coupling in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Heart.* 2019;105(2):117-21. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313385.
27. Veulemans V, Polzin A, Maier O, Klein K, Wolff G, Hellhammer K, et al. Prediction of One-Year Mortality Based upon A New Staged Mortality Risk Model in Patients with Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Valve Replacement. *J Clin Med.* 2019;8(10):1642. doi: 10.3390/jcm8101642.
28. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Neumann FJ, et al. SOURCE 3: 1-Year Outcomes Post-Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Latest Generation of the Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2717-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx294.
29. Worku B, Valovska MT, Elmously A, Kampaktsis P, Castillo C, Wong SC, et al. Predictors of Persistent Tricuspid Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Baseline Tricuspid Regurgitation. *Innovations.* 2018;13(3):190-9. doi: 10.1097/IMI.0000000000000504.
30. Biner S, Michowitz Y, Leshem-Rubinow E, Topilsky Y, Ben-Assa E, Shimiaie J, et al. Hemodynamic Impact and Outcome of Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):132-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.09.030.
31. Khawaja MZ, Williams R, Hung J, Arri S, Asress KN, Bolter K, et al. Impact of Preprocedural Mitral Regurgitation Upon Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Severe Aortic Stenosis. *Heart.* 2014;100(22):1799-803. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305775.
32. Koifman E, Didier R, Patel N, Jerusalem Z, Kiramijyan S, Ben-Dor I, et al. Impact of Right Ventricular Function on Outcome of Severe Aortic Stenosis Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am Heart J.* 2017;184:141-7. doi: 10.1016/j.ahj.2016.09.018.
33. Little SH, Popma JJ, Kleiman NS, Deeb GM, Gleason TG, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Mitral or Tricuspid Regurgitation at Extreme Risk for Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(5):1991-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.11.108.
34. Pibarot P, Salaun E, Dahou A, Avenatti E, Guzzetti E, Annabi MS, et al. Echocardiographic Results of Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: The PARTNER 3 Trial. *Circulation.* 2020;141(19):1527-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044574.
35. Winter MP, Bartko PE, Krickl A, Gatterer C, Donà C, Nitsche C, et al. Adaptive Development of Concomitant Secondary Mitral and Tricuspid Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(9):1045-53. doi: 10.1093/ehjci/jeaa106.
36. Yoshida J, Ikenaga H, Hayashi A, Yamaguchi S, Nagaura T, Rader F, et al. Predictors and Outcomes of Persistent Tricuspid Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2019;124(5):772-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.066.
37. Fan J, Liu X, Yu L, Sun Y, Jaiswal S, Zhu Q, et al. Impact of Tricuspid Regurgitation and Right Ventricular Dysfunction on Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cardiol.* 2019;42(1):206-12. doi: 10.1002/clc.23126.
38. Prasitlumkum N, Kittipibul V, Tokavanich N, Kewcharoen J, Rattanawong P, Angsubhakorn N, et al. Baseline Significant Tricuspid Regurgitation is Associated with Higher Mortality in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Systemic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Med.* 2019;20(7):477-86. doi: 10.2459/JCM.0000000000000807.

39. Takagi H, Hari Y, Kawai N, Ando T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Impact of Concurrent Tricuspid Regurgitation on Mortality after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(5):946-53. doi: 10.1002/ccd.27948.
40. Cavalcante JL, Simon MA, Chan SY. Comprehensive Right-Sided Assessment for Transcatheter Aortic Valve Replacement Risk Stratification: Time for a Change. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(1):47-51. doi: 10.1016/j.echo.2016.11.006.
41. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e1195. doi: 10.1161/CIR.0000000000000503.
42. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
43. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIC, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 suppl 2):1-34. doi: 10.5935/abc.20180007.
44. Ejiófor JI, Neely RC, Yammine M, McGurk S, Kaneko T, Leacche M, et al. Surgical Outcomes of Isolated Tricuspid Valve Procedures: Repair versus Replacement. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(3):214-22. doi: 10.21037/acs.2017.05.02.
45. Hahn RT, Zamorano JL. The Need for a New Tricuspid Regurgitation Grading Scheme. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1342-3. doi: 10.1093/ehjci/jex139.
46. Fortuni F, Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, De Ferrari GM, Knuuti J, et al. Prognostic Implications of a Novel Algorithm to Grade Secondary Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(6):1085-95. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.12.011.

***Material suplementar**

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons