

# COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



janeiro 2022

## Aortic Valve Replacement versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial



**Autor do Comentário ao Artigo Científico:** Afonso Félix de Oliveira, MSc  
Assistente Hospitalar de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental  
Fellow da Unidade de Intervenção Cardiovascular do Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental  
Cardiologista, Hospital da Luz, Luz Saúde

**Autores do Artigo Original:** Marko Banovic, Svetozar Putnik, Martin Penicka, Gheorghe Doros, Marek A. Deja, Radka Kockova, Martin Kotrc, Sigita Glaveckaite, Hrvoje Gasparovic, Nikola Pavlovic, Lazar Velicki, Stefano Salizzoni, Wojtek Wojakowski, Guy Van Camp, Serge D. Nikolic, Bernard Lung, and Jozef Bartunek and on behalf of the AVATAR-trial investigators

**Localização do artigo (DOI):** 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639

### Objetivo do ensaio clínico:

O ensaio AVATAR-trial liderado por Marko Banovic (University Clinical Center of Serbia) e por Jozef Bartunek (Cardiovascular Center, OLV Hospital, Belgium) pretendeu comparar o tratamento cirúrgico de substituição valvular aórtica com estratégia conservadora watchful waiting em doentes assintomáticos com estenose aórtica grave (Banovic et al., 2021).

### Take-home messages:

- Em doentes assintomáticos com estenose aórtica grave e fração de ejeção preservada, o ensaio AVATAR mostrou que uma estratégia de intervenção cirúrgica precoce reduz um resultado composto de mortalidade global, enfarte, AVC e internamentos urgentes por insuficiência cardíaca (IC). A diferença residiu sobretudo na mortalidade global e nos internamentos por IC.

- Embora a conclusão seja concordante com resultados de estudos prévios, o ensaio apresenta limitações importantes que condicionam a validade dos resultados permanecendo a questão em aberto. O número de doentes e de eventos é demasiado baixo para eliminar os riscos de um resultado falso-positivo e falso-negativo.



## Contextualização do AVATAR-trial:

A indicação para intervenção valvular aórtica por cirurgia (SAVR) ou técnica percutânea (TAVI) em doentes com estenose aórtica grave, fração de ejeção preservada e que se encontrem sintomáticos encontra-se bem estabelecida nas orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia (Vahanian et al., 2021) e no American College of Cardiology (Otto et al., 2021).

Classicamente, a história natural da estenose aórtica grave como doença crónica apresenta um período pré-sintomático cujo prognóstico na ausência de tratamento é intermédio entre a estenose aórtica moderada e a estenose aórtica grave sintomática (Genereux et al., 2016). A melhor estratégia terapêutica em doentes assintomáticos permanece no centro do debate (Lindman et al., 2020), sobretudo numa era em que o risco cirúrgico é cada vez menor.

Estudos observacionais sugeriram melhores resultados com intervenção cirúrgica precoce neste contexto quando comparado com estratégia conservadora, embora o risco de enviesamento seja considerável (Campo et al., 2019). Recentemente, o ensaio clínico RECOVERY realizado na Coreia do Sul e com um pequeno número de doentes incluído (Kang et al., 2020), concluiu que a intervenção precoce obteve menor taxa do resultado composto de mortalidade cirúrgica e cardiovascular do que a estratégia conservadora. O RECOVERY trial apresentava como principais limitações a sua pequena dimensão, a maioria dos doentes terem válvula bicúspide e a elegibilidade ser definida de acordo com as guidelines do ACC de 1998 - gradiente transvalvular médio de 50mmHg, velocidade de pico > 4.5m/s e área valvular de 0.75cm<sup>2</sup> (Bonow et al., 1998).

Assim, o ensaio AVATAR estudou a eficácia de intervenção cirúrgica em doentes assintomáticos com estenose aórtica grave e fração de ejeção preservada definidos de acordo com as orientações clínicas internacionais em vigor (Banovic et al., 2021).

## População do ensaio clínico e aleatorização:

O ensaio clínico foi conduzido a nível internacional e multicêntrico, sendo um estudo da iniciativa do investigador. Participaram 9 centros de 7 países (Bélgica, Republica Checa, Itália, Croácia, Lituânia, Polónia e Sérvia). Apesar do carácter multicêntrico, 115 dos 157 doentes incluídos foram alistados num único centro o que constitui também uma importante limitação.

O ensaio avaliou 197 doentes tendo sido incluídos na aleatorização 157 doentes. Os critérios de inclusão eram idade superior a 18 anos e estenose aórtica grave como definida pelas guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2012 (Vahanian et al., 2012). Os principais critérios de exclusão foram a presença de sintomas - dispneia, síncope ou angina de esforço - FEVE < 50%, estenose aórtica crítica (Velocidade de pico > 5.5m/s em repouso), insuficiência aórtica >3 e aneurisma da raiz ou aorta ascendente > 5cm. Os doentes com fibrilhação auricular (independentemente do tipo), doença respiratória grave ou esperança de vida inferior a 3 anos também foram excluídos.



Todos os doentes avaliados foram submetidos a prova de esforço para a avaliação de sintomas, sendo considerada positiva na presença de queda da pressão arterial sistólica  $> 20\text{mmHg}$  durante o esforço, na presença de sintomas atribuíveis a estenose aórtica ou com evidência de alterações isquémicas no ECG durante o esforço. A prova foi considerada positiva em 14 dos 197 doentes avaliados o que levou à sua não inclusão.

Os doentes determinados como elegíveis foram aleatorizados 1:1 para o grupo de substituição valvular cirúrgica imediata (a realizar em 8 semanas após a aleatorização) ou estratégia conservadora que consiste em terapêutica médica e intervenção cirúrgica apenas na presença de sintomas, diminuição da fração de ejeção para  $< 50\%$  ou progressão de doença ( $>0.3\text{m/s}$  de aumento de velocidade pico/ano). A aleatorização foi realizada através de plataforma web-based, estratificada por centro utilizando blocos de tamanho variável para a alocação de doentes.

#### **Endpoints, seguimento clínico e ocultação:**

O endpoint primário consistiu num endpoint composto de tempo até evento de mortalidade global, enfarte agudo do miocárdio, AVC e hospitalização urgente por IC com necessidade de terapêutica endovenosa com diuréticos ou inotrópicos (Banovic et al., 2016). Entre os endpoints secundários, destaca-se a avaliação de mortalidade operatória, ocorrência de eventos tromboembólicos, tempo até morte e tempo até hospitalização por IC.

Os doentes foram seguidos com visitas presenciais a cada 6 meses. Na presença de um evento, os registos clínicos foram revistos pela Data and Safety Monitoring Board (DSMB) e os endpoints adjudicados. Dada a natureza da intervenção, nem os doentes nem os investigadores são cegos para a intervenção realizada. É referido no protocolo que a DSMB desempenhou o seu papel sem ocultação face à intervenção realizada. Teria sido possível ocultar a aleatorização para a DSMB e a sua não realização constitui um ponto negativo na metodologia seguida.

#### **Análise estatística:**

O ensaio clínico foi desenhado como um ensaio limitado por eventos, tendo sido projectado para um poder estatístico de 80% e um nível alpha de 5%, assumindo uma taxa de eventos de 9% aos 12 meses no grupo controlo e um risco relativo de 38,8% com a intervenção cirúrgica. Seriam necessários 35 eventos do endpoint primário e um total de 312 doentes aleatorizados para atingir o poder estatístico nestes pressupostos (Banovic et al., 2021).

A análise do endpoint primário foi realizada através de curvas de Kaplan-Meier, método de log-rank para comparação entre grupos e a regressão de Cox proportional-hazards para análise multivariada. Considerou-se neste comentário apenas a análise intention-to-treat, embora tenham sido realizadas análises de sensibilidade para o endpoint primário.



Um valor p inferior a 5% foi considerado como estatisticamente significativo. Não foi realizado qualquer ajuste para testes múltiplos pelo que os endpoints secundários devem apenas ser considerados como geradores de hipótese.

## Resultados:

### Características basais e intervenção realizada

Entre 2015 e 2020 foram aleatorizados 157 doentes - 78 na estratégia cirúrgica e 79 na estratégia conservadora -, idade média de 67 anos, 57% do sexo masculino e um risco de mortalidade cirúrgica estimado em 1.7% (score STS). A etiologia de estenose aórtica foi degenerativa em 84.7% dos casos, bicúspide em 14.0% e reumática em 1.3%.

Relativamente às características basais, os doentes aleatorizados para a estratégia conservadora apresentavam uma idade mediana de 69 anos (IQR 64-74.5) superior à do grupo de intervenção cirúrgica 68 anos (IQR 63-73). No restante, as características encontravam-se relativamente bem distribuídas.

Entre os doentes aleatorizados para o grupo de intervenção cirúrgica precoce, 6 doentes (7.6%) não realizaram intervenção cirúrgica. 53% doentes foram tratados com prótese mecânica e 47% com prótese biológica. A mediana do tempo até cirurgia foi de 55 dias (IQR 36-79).

Entre os doentes aleatorizados para a estratégia conservadora, 25 doentes (31,7%) foram submetidos a cirurgia de substituição valvular aórtica durante o seguimento, sendo a a mediana do tempo até cirurgia de 400 dias (IQR 191-619).

Em 9 destes doentes a cirurgia ocorreu após a verificação do endpoint primário de hospitalização por insuficiência cardíaca.

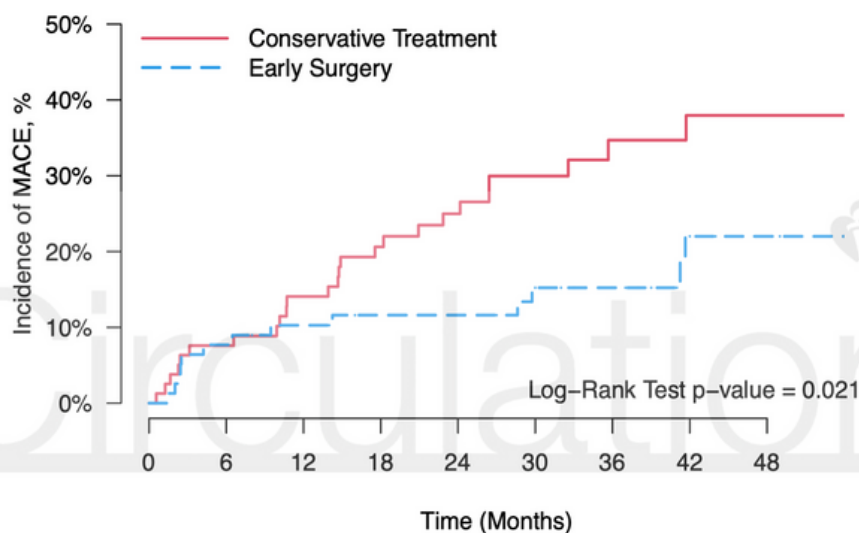
### Endpoint primário

O ensaio terminou o recrutamento quando se obtiveram os 35 eventos pré-especificados. O seguimento mediano foi de 28 meses no grupo de intervenção cirúrgica e de 32 meses no grupo conservador. Um doente no grupo de intervenção cirúrgica foi perdido para seguimento, sendo censurado na data do último contacto.

Durante o seguimento, numa análise intention-to-treat, registaram-se 13 eventos (15.2%) no grupo de intervenção cirúrgica e 26 (34.7%) no grupo de estratégia conservadora com um hazard ratio de 0.46 (IC95% 0.23-0.90 , p=0.02). A diferença entre grupos este sobretudo relacionada com a mortalidade global - 9 na estratégia cirúrgica e 16 na estratégia conservadora - e com as admissões por insuficiência cardíaca - 1 na estratégia cirúrgica e 7 na estratégia conservadora.

É importante sublinhar que não se observaram diferenças entre grupos na mortalidade cardiovascular com 7 eventos em cada braço. A diferença numérica na mortalidade global emerge assim à custa de mortalidade não-cardiovascular no braço de estratégia conservadora. Estes factos são preocupantes dada a reduzida dimensão da amostra porque podem traduzir um resultado falso positivo.

A mortalidade cirúrgica foi equivalente entre grupos com 1 evento em cada braço aos 30 dias. Morte súbita ocorreu em 6 doentes na estratégia conservadora e 3 doentes na estratégia cirúrgica. Não existiu qualquer diferença estatisticamente significativa entre grupos no que respeita aos endpoints secundários.



PRIMARY ENDPOINT (all cause death + MACE)	Group	
	Conservative	Early surgery
All cause death	16	9
Heart failure	7	1
AMI	2	1
Stroke	1	2
Total	26	13

#### Patients, n

Conservative Treat.	79	73	66	59	49	36	25	19	12
Early Surgery	78	72	68	63	56	46	38	23	13

**Figura 1.** Endpoint primário de mortalidade global, enfarte, AVC e hospitalização por insuficiência cardíaca. Curva de Kaplan-Meier e tabela de frequência de eventos. Adaptado de Banovic et al., 2021.

#### Análise crítica do ensaio:

O ensaio AVATAR, apesar das várias limitações metodológicas que deixam algumas reservas às conclusões, constitui um dado a favor da intervenção cirúrgica precoce em doentes com estenose aórtica grave e fração de ejeção do VE preservada que se encontrem assintomáticos.

O ensaio demonstrou que os doentes aleatorizados para estratégia cirúrgica tiveram um risco relativo de 46% (IC95% 0.23-0.90) para mortalidade global, enfarte, AVC ou internamento urgente por insuficiência cardíaca. A diferença emergiu sobretudo pela diferença entre mortalidade global e insuficiência cardíaca.



O que torna este estudo relevante para o tema é o facto de ser aleatorizado. A aleatorização é essencial para eliminar o viés de seleção de doentes e estabelecer a eficácia de determinada medida. No entanto, a aleatorização não é suficiente para que se obtenham resultados robustos e as limitações metodológicas do ensaio não permitem que se encerre em definitivo a discussão.

As principais limitações são o tamanho muito reduzido da amostra, a não ocultação da intervenção pelo comité de adjudicação, a maioria dos doentes ser proveniente de um único centro e a utilização de mortalidade global no endpoint primário.

A reduzida dimensão da amostra é um problema transversal a vários ensaios clínicos do universo da Cardiologia de Intervenção. A raiz deste problema reside em dois fatores. Por um lado, os investigadores tendem a sobrestimar a eficácia das intervenções e a taxa de eventos - neste caso assumiu-se um HR de 0.38 que é improvável à luz da literatura - e por outro lado limitações financeiras e desenhos complexos limitam a inclusão de doentes.

O número reduzido de eventos - 36 no endpoint primário em ambos os braços - reduz o poder estatístico do ensaio. Neste exemplo, e uma vez que o ensaio é positivo, o risco é de estarmos na presença de um resultado falso positivo. Na presença de uma reduzida amostra, eventos aleatórios completamente alheios à intervenção podem distribuir-se de forma assimétrica e influenciar o resultado. De forma interessante, os autores referem que na estratégia conservadora existiram 3 mortes por COVID enquanto que na estratégia cirúrgica não houve qualquer morte por COVID.

A utilização da mortalidade global ao invés da mortalidade cardiovascular acentua o risco de um resultado falso-positivo na presença de uma amostra reduzida e com poucos eventos. Ora vejamos, é improvável e pouco plausível que a substituição valvular aórtica afecte a mortalidade global sem afectar a mortalidade cardiovascular (precisamente o que aconteceu neste ensaio). Todavia, os eventos aleatórios não-relacionados com a intervenção alteram mais provavelmente a mortalidade global do que a mortalidade cardiovascular.

Tratando-se de um ensaio cirúrgico, a ocultação do doente e do investigador assume-se como impossível. No entanto, é possível considerar a ocultação do comité de adjudicação de eventos - neste caso a DSMB - o que não foi realizado neste ensaio. Tal facto torna mais frágil a avaliação do endpoint de internamento por insuficiência cardíaca.

A maioria dos doentes incluídos 115/157 (73.2%) foi proveniente de um único centro. Esta conduta apresenta riscos significativos para a validade externa do ensaio, sobretudo num ensaio de cariz cirúrgico e sem ocultação.



A conclusão do ensaio é globalmente concordante com a conclusão do ensaio RECOVERY (Kang et al., 2020) de que a cirurgia precoce em doentes assintomáticos pode ser favorável. No entanto, a população dos ensaios é distinta, ambos pecam pela reduzida dimensão da amostra, e o endpoint primário é diferente - morte operatória ou cardiovascular no RECOVERY e mortalidade global, enfarte, AVC e internamento por insuficiência cardíaca no AVATAR. É plausível que a cirurgia precoce no contexto de baixo risco cirúrgico contemporâneo, numa doença progressiva como a estenose aórtica grave, possa ser vantajosa. No entanto, permanece por demonstrar qual a eficácia de tal intervenção num ensaio de dimensões adequadas, com um espectro mais alargado de risco clínico e cirúrgico.

Este ensaio apresentado no congresso da American Heart Association 2021 e publicado na Circulation mostra-nos também que é possível desenvolvermos ensaios clínicos relevantes, da iniciativa do investigador e multicêntricos com origem em Portugal e liderados por centros Portugueses.

## Conclusão

O ensaio AVATAR conclui que a intervenção cirúrgica precoce em doentes assintomáticos com estenose aórtica grave foi eficaz na redução de um resultado composto de mortalidade global, enfarte, AVC e internamento por insuficiência cardíaca.

Importantes limitações metodológicas condicionam a validade das conclusões permanecendo a questão em aberto. Contudo, a conclusão do ensaio é concordante com estudos não-observacionais prévios e com o ensaio RECOVERY recentemente publicado no mesmo contexto.

Ensaio clínicos de maiores dimensões estão em curso para responder a esta importante questão clínica (p.e. EASY-AS, NCT04204915, <https://beta.clinicaltrials.gov/>).

## Bibliografia

Banovic, M., lung, B., Bartunek, J., Asanin, M., Beleslin, B., Biocina, B., . . . Putnik, S. (2016). Rationale and design of the Aortic Valve replAcemenT versus conservative treatment in Asymptomatic severe aortic stenosis (AVATAR trial): A randomized multicenter controlled event-driven trial. *Am Heart J*, 174, 147-153. doi:10.1016/j.ahj.2016.02.001



- Banovic, M., Putnik, S., Penicka, M., Doros, G., Deja, M. A., Kockova, R., . . . investigators, A. V.-t. (2021). Aortic Valve ReplAcemenT versus Conservative Treatment in Asymptomatic SeveRe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation*. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639
- Bonow, R. O., Carabello, B., de Leon, A. C., Jr., Edmunds, L. H., Jr., Fedderly, B. J., Freed, M. D., . . . Smith, S. C., Jr. (1998). Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation*, 98(18), 1949-1984. doi:10.1161/01.cir.98.18.1949
- Campo, J., Tsoiris, A., Kruse, J., Karim, A., Andrei, A. C., Liu, M., . . . Malaisrie, S. C. (2019). Prognosis of Severe Asymptomatic Aortic Stenosis With and Without Surgery. *Ann Thorac Surg*, 108(1), 74-79. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.01.031
- Genereux, P., Stone, G. W., O'Gara, P. T., Marquis-Gravel, G., Redfors, B., Giustino, G., . . . Leon, M. B. (2016). Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 67(19), 2263-2288. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.057
- Kang, D. H., Park, S. J., Lee, S. A., Lee, S., Kim, D. H., Kim, H. K., . . . Park, S. W. (2020). Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med*, 382(2), 111-119. doi:10.1056/NEJMoa1912846
- Lindman, B. R., Dweck, M. R., Lancellotti, P., Genereux, P., Pierard, L. A., O'Gara, P. T., & Bonow, R. O. (2020). Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Evolving Concepts in Timing of Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*, 13(2 Pt 1), 481-493. doi:10.1016/j.jcmg.2019.01.036
- Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Gentile, F., . . . Toly, C. (2021). 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 143(5), e35-e71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932
- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., . . . European Association for Cardio-Thoracic, S. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42(4), S1-44. doi:10.1093/ejcts/ezs455
- Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., . . . Group, E. S. C. S. D. (2021). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehab395