

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

Efetividade e Custo do Tratamento Invasivo da
Estenose Valvar Aórtica

Alexandre Pereira Tognon

Orientador: Profa. Dra. Carisi Anne Polanczyk

Porto Alegre, Novembro de 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

Efetividade e Custo do Tratamento Invasivo da
Estenose Valvar Aórtica

Alexandre Pereira Tognon

Orientador: Profa. Dra. Carisi Anne Polanczyk

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.

2016

CIP - Catalogação na Publicação

Tognon, Alexandre Pereira
Efetividade e Custo do Tratamento Invasivo da
Estenose Valvar Aórtica / Alexandre Pereira Tognon. --
2016.
141 f.

Orientador: Carísi Anne Polanczyk.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. estenose da valva aórtica. 2. implante de
prótese de valva cardíaca. I. Polanczyk, Carísi Anne,
orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Álvaro Vigo, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Dra. Jeruza Lavanholi Neyeloff Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio
Grande do Sul.

Prof. Dr. Valter Correia de Lima, Programa de Pós-graduação em
Cardiologia, Universidade Federal de São Paulo.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT	9
APRESENTAÇÃO.....	11
INTRODUÇÃO.....	12
REVISÃO DA LITERATURA	14
1. Envelhecimento populacional no Brasil.....	14
2. Doença valvar aórtica: prevalência e história natural da doença.....	15
3. Tratamento da estenose valvar aórtica.....	16
4. Substituição valvar transcaterter.....	20
4.1. <i>Substituição valvar transcaterter vs. tratamento clínico em pacientes com estenose aórtica inoperáveis</i>	21
Estudo PARTNER.....	21
Análise de custo-efetividade	23
CoreValve US Pivotal Trial – Extremo Risco.....	25
4.2. <i>Substituição valvar transcaterter vs. cirurgia de troca valvar em pacientes de alto risco cirúrgico</i>	27
Análise de custo-efetividade	29
CoreValve US Pivotal Trial – Alto Risco.....	32
Estudo CHOICE	35
4.3. <i>Substituição valvar transcaterter vs. cirurgia de troca valvar em pacientes de risco cirúrgico moderado</i>	37

4.4. <i>Dados observacionais e principais registros nacionais</i>	38
Estudo ADVANCE.....	41
4.5. <i>Diretrizes vigentes</i>	43
4.6. <i>Outros estudos de custo-efetividade</i>	44
5. Perfuração ventricular esquerda após substituição valvar aórtica transcateter	46
6. Necessidade de avaliação da incorporação de nova tecnologia na realidade local	48
OBJETIVOS	49
<i>Objetivo geral</i>	49
<i>Objetivos específicos</i>	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ARTIGO 1.....	66
<i>Efetividade e custo do tratamento invasivo da estenose valvar aórtica em âmbito hospitalar</i>	66
ARTIGO 2.....	103
<i>Perfuração do ventrículo esquerdo no Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter (RIBAC)</i>	103
ARTIGO 3.....	122
Alcoolização septal para tratamento da miocardiopatia hipertrófica assimétrica previamente ao implante transcateter de valva aórtica (TAVI).....	122
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	134
ANEXO – Aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa.....	137

ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC – Acidente vascular cerebral;

EuroSCORE – *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*;

GARY – *German Aortic Valve Registry*;

HR – *Hazard Ratio*;

IC95% – Intervalo de confiança de 95%;

NYHA – *New York Heart Association*;

PARTNER – *Placement of AoRtic TraNscathetER Valves*;

QALY – *Quality Adjusted Life Years*;

RIBAC – Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter;

RR – Risco Relativo;

SBHCI – Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista;

STS – *Society of Thoracic Surgeons*;

STS/ACC TVT – *Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology
Transcatheter Valve Therapy*;

SURTAVI – *Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve
Implantation*;

SUS – Sistema Único de Saúde;

TAVI – *Transcatheter Aortic Valve Implantation*;

TAVR – *Transcatheter Aortic Valve Replacement*.

RESUMO

O expressivo número de brasileiros que necessitam correção anatômica da estenose valvar aórtica acentuada e que não realizam cirurgia de substituição valvar devido ao risco proibitivo justifica a necessidade de investigação, tanto da efetividade no cenário clínico real quanto dos custos impostos ao Sistema Único de Saúde e aos planos de saúde suplementar brasileiros pela incorporação do implante transcater de valva aórtica, que tem se demonstrado efetivo mas oneroso, internacionalmente. No primeiro artigo da tese, avaliaram-se os desfechos intra-hospitalares, a sobrevida e o reembolso pela internação hospitalar de 41 pacientes com idade média de $78,7 \pm 6,3$ anos, estenose valvar aórtica acentuada, com recusa cirúrgica e decisão multidisciplinar por tratamento transcater entre outubro de 2010 e outubro de 2015. Os sujeitos foram seguidos prospectivamente por um período mediano de 15,2 (4,5 – 25,6) meses e a sobrevida estimada em 1 e 2 anos foi de 73,2% e 64,1%, respectivamente. Identificou-se que hipertensão pulmonar e revascularização miocárdica cirúrgica prévia estavam independentemente associadas à menor sobrevida. O valor mediano reembolsado pelos pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde foi R\$ 108.634,34 (101.051,05 – 127.255,27) e R\$ 115.126,77 (94.603,21 – 132.603,01) para aqueles internados por planos de saúde suplementar ou particulares, sendo o respectivo valor mediano reembolsado pela prótese valvar de R\$ 82.000,00 (82.000,00 – 95.450,00) e 84.050,00 (75.000,00 – 92.400,00). Em um grupo de 585 procedimentos de troca valvar aórtica cirúrgica em indivíduos com idade ≥ 60 anos, realizados entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015 na mesma instituição, a mortalidade intra-hospitalar estava associada à idade e foi de 5,9% naqueles com idade entre 60 e 70 anos, 10,8% entre 70 e 80 anos e de 22,2% ≥ 80 anos. O reembolso mediano foi de R\$ 14.035,96 (11.956,11 – 16.644,90) para os internados pelo Sistema único de Saúde e R\$ 20.273,97 (15.358,03 – 32.815,49) pelos planos de saúde suplementar ou

particulares. No segundo artigo da tese, identificou-se que do total de 819 pacientes consecutivamente incluídos no Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter entre janeiro de 2008 e outubro de 2015, 15 (1,8%) sofreram perfuração do ventrículo esquerdo. Os pacientes que apresentaram perfuração eram mais idosos ($85,4 \pm 6,3$ vs. $81,5 \pm 7,3$ anos, $p=0,038$), predominantemente mulheres (80,0% vs. 50,5%, $p=0,024$), apresentavam maior fração de ejeção ($67,3 \pm 7,8\%$ vs. $58,6 \pm 15,0\%$, $p=0,001$), menor massa ventricular esquerda ($203,9 \pm 47,1\text{g}$ vs. $247,6 \pm 78,7\text{g}$, $p=0,039$) e menor altura do tronco da coronária esquerda ($11,2 \pm 5,4\text{mm}$ vs. $14,0 \pm 3,3\text{mm}$, $p=0,034$). Os preditores independentes de perfuração do ventrículo esquerdo foram idade e fração de ejeção. No terceiro artigo, descreve-se um caso de ablação septal para tratamento de miocardiopatia hipertrófica obstrutiva assimétrica para posterior implante transcater de valva aórtica, sugerindo que esta seja uma estratégia factível quando da concomitância dessas duas condições. Em conclusão, os desfechos do tratamento transcater da estenose valvar aórtica acentuada em pacientes inoperáveis são compatíveis com aqueles do cenário idealizado dos ensaios clínicos randomizados, apesar de estarem associados a custos maiores que os anteriormente estimados por painéis de especialistas. O tratamento cirúrgico, por sua vez, apresentou mortalidade maior que aquela idealizada ou relatada como usual. A hipercinesia do ventrículo esquerdo pode favorecer o trauma determinado pelo guia metálico, posicionado em seu interior para realização do procedimento, estando a fração de ejeção independentemente associada à chance de perfuração. Ainda, a ablação septal por álcool eletiva, anterior ao implante transcater da valva aórtica, é uma abordagem factível para pacientes com hipertrofia ventricular esquerda assimétrica obstrutiva associada à estenose valvar aórtica.

Palavras-chave: estenose da valva aórtica; implante de prótese de valva cardíaca.

ABSTRACT

The expressive number of Brazilians who require an anatomic correction for severe aortic valve stenosis and who do not undergo valvar replacement surgery due to prohibitive risk justifies the need to investigate both the effectiveness in the real clinical scenario and the costs imposed to the Public Health System and the Supplementary Health System for the incorporation of the transcatheter aortic valve implantation, which has been shown to be effective but onerous, internationally. In the first article of the thesis, the in-hospital outcomes, long-term survival and reimbursement for 41 patients, with a mean age of 78.7 \pm 6.3 years, severe aortic valve stenosis, with surgical refusal and multidisciplinary decision for transcatheter treatment, between October 2010 and October 2015 are described. Subjects were prospectively followed for a median period of 15.2 (4.5 - 25.6) months and the estimated survival at 1 and 2 years was 73.2% and 64.1%, respectively. It was identified that pulmonary hypertension and previous coronary artery bypass grafting were independently associated with lower survival. Median reimbursed values by the Public Health System was R\$ 108,634.34 (101,051.05 - 127,255.27) and by supplementary health plans was R\$ 115,126.77 (94,603.21 - 132,603.01). The respective median values reimbursed for the valve prosthesis was R\$ 82,000.00 (82,000.00 - 95,450.00) and 84,050.00 (75,000.00 - 92,400.00). In a group of 585 surgical aortic valve replacement procedures in subjects aged \geq 60 years, performed between January 2010 and December 2015 in the same institution, in-hospital mortality was associated with age and was 5.9% in those with age between 60 and 70 years, 10.8% between 70 and 80 years and 22.2% in \geq 80 years. The median reimbursement was R\$ 14,035.96 (11,956.11 - 16,644.90) for those hospitalized by the Public Health System and R\$ 20,273.97 (15,358.03 - 32,815.49) by supplementary or private health plans. In the second article of the thesis, it was identified that of the total of 819 patients consecutively included in the

Brazilian Registry of Aortic Bioprosthesis Implantation by Catheter (RIBAC) between January 2008 and October 2015, 15 (1.8%) suffered perforation of the left ventricle. Patients with perforation were older (85.4 ± 6.3 vs. 81.5 ± 7.3 years, $p=0.038$), predominantly women (80.0% vs. 50.5%, $p=0.024$), had a higher ejection fraction ($67.3 \pm 7.8\%$ vs. $58.6 \pm 15.0\%$, $p=0.001$), lower left ventricular mass (203.9 ± 47.1 g vs. 247.6 ± 78.7 g, $p=0.039$) and shorter distance between the aortic annulus and the left main coronary artery ostium (11.2 ± 5.4 mm vs. 14.0 ± 3.3 mm, $p=0.034$). The independent predictors of left ventricular perforation were age and ejection fraction. In the third article, a case of septal ablation was described for the treatment of asymmetric obstructive hypertrophic cardiomyopathy for posterior transcatheter aortic valve implantation, suggesting that this is a feasible strategy when these two conditions are concomitant. In conclusion, the outcomes of transcatheter treatment of severe aortic stenosis in inoperable patients are compatible with those in the ideal scenario of randomized clinical trials, although they are associated with higher costs than previously estimated by expert panels. Surgical treatment, on the other hand, presented higher mortality than that idealized or reported as usual. The left ventricle hyperkinesia may favor the trauma determined by the metallic guide, positioned inside it to perform the procedure, the ejection fraction being independently associated with the chance of perforation. Furthermore, elective alcohol septal ablation, prior to transcatheter aortic valve implantation, is a feasible approach for patients with obstructive asymmetric left ventricular hypertrophy associated with aortic valve stenosis.

Key words: Aortic Valve Stenosis; Heart Valve Prosthesis Implantation.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Efetividade e Custo do Tratamento Invasivo da Estenose Valvar Aórtica”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 24 de novembro de 2016. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigos
3. Conclusões e Considerações Finais.

INTRODUÇÃO

A população brasileira vem envelhecendo, no processo de transição demográfica e epidemiológica (IBGE, 2009; Schmidt et al, 2011). Especialmente em idosos, a doença valvar aórtica apresenta maiores prevalências, sendo a história natural da doença caracterizada por elevada mortalidade e qualidade de vida comprometida (Otto et al, 1999; Topol & Teirstein, 2011; Mann et al, 2014).

A cirurgia de substituição valvar é o tratamento convencional para esta condição, mas está sujeita a complicações, de modo que muitos pacientes não são operados em função de seu elevado risco (Mack et al, 2013).

No Brasil, o custo real da substituição valvar é desconhecido, especialmente se considerado o manejo de complicações. O reembolso pelo SUS, por sua vez, é anedoticamente dito como aquém do custo real da internação. O procedimento transcater é uma alternativa relativamente recente, porém com custo aparentemente maior e evolução tardia pouco conhecida, especialmente no contexto brasileiro.

As avaliações de custo-efetividade para tratamento da estenose aórtica são relativamente recentes e contraditórias. O procedimento transcater, comparado ao manejo clínico, em pacientes inoperáveis, parece atrativo em diferentes cenários avaliados com diferentes metodologias. A relação de custo-efetividade na comparação entre procedimento transcater e cirurgia convencional depende, principalmente, do custo da cirurgia em cada circunstância (Mabin et al, 2014; Indraratna et al, 2014; Redekop, 2014; Fairbairn et al, 2013; Orlando et al, 2013; Boothroyd et al, 2013; Gada et al, 2012, Osnabrugge et al, 2013).

Muitos dos relatos na literatura provem de ensaios clínicos randomizados realizados nos Estados Unidos e em países Europeus. Há de se salientar, no entanto, que,

de uma forma geral, os resultados de ensaios clínicos randomizados podem não refletir a prática clínica em todos contextos (Velentgas et al, 2013).

Nesse sentido, é necessário que se avalie dados oriundos da prática local brasileira para conhecer o real impacto sobre custos e efetividade destes procedimentos em pacientes com doença valvar aórtica.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Envelhecimento populacional no Brasil

O Brasil apresenta um acelerado processo de envelhecimento, com transformações profundas na composição etária de sua população. Estima-se que o grupo etário de 60 anos ou mais duplique, em termos absolutos, no período de 2000 a 2020, ao passar de 13,9 para 28,3 milhões, elevando-se, em 2050, para 64 milhões. Nesse ano, os idosos representarão 28,8% contra 13,1% de crianças e adolescentes no total da população (IBGE, 2009).

Além das modificações demográficas, o país tem passado por mudanças no perfil epidemiológico da população, com alterações relevantes no quadro de morbimortalidade. As doenças infectocontagiosas, que representavam 40% das mortes registradas no país em 1950, hoje são responsáveis por menos de 10%. O oposto ocorreu em relação às doenças cardiovasculares que, em 1950, eram causa de 12% das mortes e, atualmente, representam mais de 40%. Em menos de 50 anos, o Brasil passou de um perfil de mortalidade típico de uma população jovem para um caracterizado por enfermidades complexas e mais onerosas, próprias das faixas etárias mais avançadas (IBGE, 2009).

Esforços têm sido empregados para diminuir a carga das doenças crônicas no país. No entanto, ainda que a mortalidade por doenças cardiovasculares quando ajustada para a idade venha diminuindo ao longo dos anos no Brasil, a mortalidade cardiovascular brasileira permanece elevada. A Organização Mundial da Saúde estima que a mortalidade atribuível às doenças cardiovasculares no Brasil, mesmo quando ajustada para a distribuição etária (286 por 100.000 pessoas), só é ultrapassada na América do Sul pela Guiana e pelo Suriname, sendo muito maior que a relatada por outros países (179 por

100.000 para os EUA, 175 por 100.000 para o Reino Unido e 200 por 100.000 para Portugal) (Schmidt et al, 2011).

Além disso, as doenças cardiovasculares geram o maior custo referente a internações hospitalares no Sistema Único de Saúde. Em 2007, 27,4% das internações de indivíduos de 60 anos ou mais foram causadas por doenças cardiovasculares, sendo a insuficiência cardíaca congestiva a causa mais comum de internação hospitalar. Em pessoas acima de 80 anos, insuficiência cardíaca congestiva é causa de 27% das internações em mulheres e 33% em homens (Schmidt et al, 2011).

A ampliação do número de idosos e a maior utilização do sistema de saúde, consequências do maior tempo de vida e das múltiplas patologias crônicas, configuram-se como grandes desafios para o sistema de saúde, demandando ações e políticas adicionais e oportunas, especialmente aquelas que fornecem atenção custo-efetiva a condições crônicas, bem como avaliação de novas tecnologias em saúde.

2. Doença valvar aórtica: prevalência e história natural da doença

A estenose aórtica é a doença valvar cardíaca mais frequente em idosos e suas causas compartilham mecanismos similares aos da aterosclerose e da doença arterial coronariana, sendo que seus fatores de risco incluem idade avançada, sexo masculino, hiperlipidemia e inflamação (Supino et al, 2006).

O maior estudo de base populacional que investigou a prevalência de estenose valvar foi realizado há mais de 20 anos. No *Cardiovascular Health Study*, em que 5.201 homens e mulheres com 65 anos ou mais de idade foram examinados por ecocardiografia, selecionados aleatoriamente em 4 comunidades americanas, identificados pelo cadastro no *Medicare*, entre 1989 e 1990, 26% dos participantes tinham esclerose aórtica e 2% estenose aórtica definida. Maiores prevalências foram observadas em faixa etária mais

elevada, sendo esclerose presente em 20% dos indivíduos de 65–75 anos, em 35% naqueles de 75–85 anos e 48% naqueles com mais de 85 anos de idade. Para as mesmas faixas etárias, a prevalência de estenose aórtica foi de 1–3%, 2–4% e 4% (Carabello & Paulus, 2009). Esses indivíduos foram seguidos por um tempo médio de 5 anos. Aqueles com estenose valvar, comparados aos sem anormalidades valvares, apresentaram maior mortalidade geral (41,3% vs 14,9%) e mortalidade cardiovascular (19,6% vs 6,1%), bem como maior ocorrência de novos eventos cardiovasculares, sendo eles infarto do miocárdio (11,3% vs 6,0%), angina (24,3% vs 11,0%), insuficiência cardíaca congestiva (24,7% vs 8,9%), acidente vascular cerebral (11,6% vs 6,3%) (Otto et al, 1999).

O mau prognóstico clínico para indivíduos com estenose aórtica sintomática foi também descrito em outros estudos. Em um centro universitário nos Estados Unidos foram investigados, retrospectivamente, prontuários médicos de pacientes submetidos à ecocardiografia entre 1993 e 2003, sendo identificados 740 pacientes com estenose aórtica de grau acentuado, definida por uma área valvar de 0,8 cm² ou menor. Destes, 453 não foram submetidos à cirurgia de troca valvar por razões diversas, sendo tratados conservadoramente, apenas com medicamentos. As taxas de mortalidade em 1 e 5 anos foram de 40% e 68% respectivamente (Varadarajan et al, 2006).

3. Tratamento da estenose valvar aórtica

A cirurgia de troca valvar aórtica é o tratamento de escolha para estenose aórtica grave sintomática, aliviando sintomas e melhorando a sobrevida (Nishimura et al, 2014). O tratamento cirúrgico apresenta uma mortalidade de 3% a 4% mas tanto a mortalidade quanto as taxas de complicações associadas aumentam com a idade e tornam-se significativamente maiores quando a cirurgia é realizada em caráter de urgência e quando comorbidades como doença arterial coronariana, disfunção sistólica ventricular esquerda,

doença renal crônica, doença pulmonar e diabetes estão presentes. Dados do *Medicare* da última década indicam que a mortalidade em 30 dias após cirurgia de troca valvar em pacientes com 65 anos ou mais nos Estados Unidos diminuiu, de 7,6 % em 1999 para 4,2% em 2011, com a queda mais acentuada em pacientes com 85 anos ou mais, nos quais a mortalidade em 30 dias diminuiu de 12,3% para 5,8% (O'Brien et al, 2009; Barreto-Filho et al, 2013; Mann et al, 2014).

Ressalta-se que indivíduos com comorbidades apresentam taxas de mortalidade e de complicações pós-operatórias realmente maiores. Embora o risco cirúrgico seja menor de 1% para um indivíduo com 55 anos sem nenhuma outra condição médica, a mortalidade cirúrgica predita aumenta para 7% para uma mulher com 85 anos de idade com hipertensão e doença coronariana e excede 24% para um homem com 80 anos com doença coronariana, cirurgia cardíaca prévia e doença renal crônica (Otto et al, 2006). Esses estão dentre os motivos pelos quais um terço dos indivíduos com doença valvar não sejam encaminhados à cirurgia ficando, portanto, sujeitos à história natural da doença (Iung et al, 2003; Iung et al, 2005).

Quanto à mortalidade em longo prazo, uma análise retrospectiva foi realizada sobre 2.791 pacientes submetidos ao procedimento de troca valvar entre 1990 e 2002 no Canadá. Destes, 132 tinham mais de 80 anos de idade, sendo a mortalidade em 10 anos estimada em 62% para esta faixa etária e de 32% naqueles mais jovens (Chukwuemeka et al, 2006).

O conceito de que determinados pacientes seriam idosos demais ou de muito alto risco para o tratamento cirúrgico e que a eles cabia apenas o tratamento conservador tem mudado desde o advento da valvoplastia aórtica por balão, em 1986 (Crieber et al, 1986), a medida que as populações foram envelhecendo e as técnicas se desenvolveram. A idade avançada não é mais considerada como contraindicação cirúrgica por si só e pacientes

antes considerados muito idosos (octagenários e nonagenários) podem ser operados contanto que não apresentem comorbidades físicas e psicológicas significativas (Kohl et al, 2001; Bridges et al, 2003; Chukwuemeka et al, 2006). De 1994 a 2001, a proporção de pacientes com idade superior a 90 anos submetidos à cirurgia cardíaca dobrou (Bridges et al, 2003) e, com o passar do tempo, indivíduos com disfunção ventricular esquerda também tem sido tratados cirurgicamente com mais frequência (Connolly et al, 2000; Tarantini et al, 2003; Vaquette et al, 2005; Topol & Teirstein, 2011).

A valvoplastia por balão foi introduzida no final da década de 80, proporcionando melhora imediata dos sintomas, da hemodinâmica e da função ventricular esquerda, apesar de os resultados a médio e longo prazo não serem encorajadores (O'Neill et al, 1991; NHLBI Baloon Valvuloplasty Registry, 1991). Atualmente, no entanto, é considerada como uma abordagem paliativa, indicada especialmente para pacientes com idade muito avançada, doença arterial coronariana concomitante e outras comorbidades, utilizada na maioria das vezes em pacientes recusados para cirurgia ou, em um terço dos casos, como procedimento ponte para cirurgia, uma vez que permite obter resultados hemodinâmicos otimizados e reduz a incidência de complicações em pacientes de alto risco (Agatiello et al, 2006). O sucesso do procedimento é definido como um aumento de 100% na área valvar aórtica, sendo esta um determinante do prognóstico (O'Neill et al, 1991; Litvack et al, 1988; Liberman et al, 1995). Apesar dos avanços técnicos e dos materiais empregados, a reestenose continua sendo um aspecto limitante da valvoplastia por balão, podendo ocorrer dentre horas e dias após a dilatação devido à retração elástica, ou após vários meses por mecanismos multifatoriais, incluindo o processo degenerativo original, reação cicatricial e ossificação (Feldman et al, 1993; Van den Brand et al, 1992). Em pacientes com sintomas recorrentes, a valvoplastia por balão pode ser repetida, usualmente em intervalo de 12 a 24 meses, e as dilatações podem ser realizadas de forma

seriada (Koning et al, 1992; Agarwal et al, 2005). Em alguns casos, como já mencionado, podem servir como ponte para substituição valvar cirúrgica ou implante transcaterter (Topol & Teirstein, 2011).

Do entusiasmo inicial da década de 90 em relação à valvoplastia por balão como uma possível alternativa à troca valvar aórtica cirúrgica em adultos, o papel dessa terapia permanece controverso, limitado pela reestenose, descrita em 80% dos pacientes no seguimento de 6 a 12 meses (Otto et al, 1994), proporcionando benefício temporário em relação aos sintomas, no melhor dos cenários moderado em relação à mortalidade e com taxas de complicações relativamente altas (Topol & Teirstein, 2011). Especialmente para adultos com estenose aórtica calcificada, o uso da valvoplastia por balão tem sido limitado (Iung et al, 2003; Topol & Teirstein, 2011).

Assim, o implante de valva aórtica por cateter foi introduzido como tratamento para pacientes com estenose aórtica acentuada que, devido ao seu perfil de risco, não eram candidatos à cirurgia (Crieber et al, 2002). O implante de valva aórtica por cateter proporciona uma possibilidade terapêutica para esses pacientes que, até então, estavam sujeitos à história natural da doença tratada conservadoramente, uma vez que se acreditava que o risco operatório suplantava os potenciais benefícios oferecidos pela cirurgia de substituição valvar aórtica. Os dados dos primeiros registros têm demonstrado melhora hemodinâmica significativa sem reestenose, exibindo potencial como opção terapêutica para pacientes que até recentemente então eram deixados sem tratamento (Topol & Teirstein, 2011).

4. Substituição valvar transcater

Nos primeiros cinco anos após aprovação para uso clínico, mais de 34.000 procedimentos de substituição valvar transcater foram realizados em 11 países na Europa (Mylotte et al, 2013) e mais de 10.000 foram realizados nos Estados Unidos, sendo a maioria realizada utilizando apenas dois tipos de próteses (Tuzcu & Kapadia, 2014).

Estes dois sistemas distintos de próteses valvares para implante transcater passaram por uma série de melhorias, mas suas características fundamentais permanecem inalteradas. Um dispositivo é uma valva expansível por balão (SAPIEN, Edwards Lifesciences), confeccionada com pericárdio bovino e montada em um stent cilíndrico relativamente curto. O outro é uma valva auto-expansível (CoreValve, Medtronic), confeccionada com pericárdio suíno montada em um stent de nitinol (Tuzcu & Kapadia, 2014).

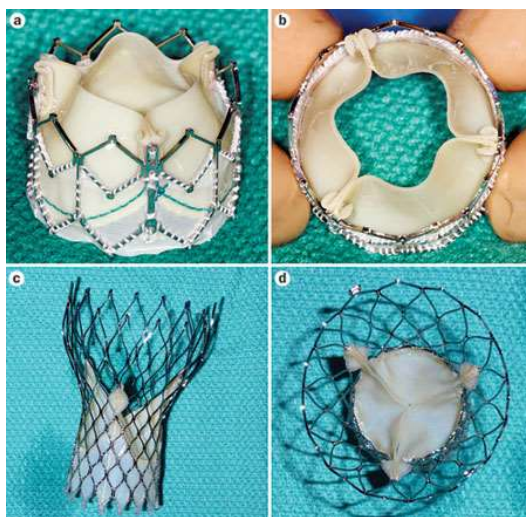


Figura 1 – Principais dispositivos para substituição valvar transcater. a,b: SAPIEN (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA); c,d: CoreValve (Medtronic CV Luxembourg S.a.r.l., Luxembourg) (Rodés-Cabau, 2011)

Desde a aprovação para uso clínico nos Estados Unidos e Europa, foram realizados ensaios clínicos robustos com o sistema expansível por balão da Edwards, para pacientes de alto risco cirúrgico (estudo PARTNER coorte A) e inoperáveis (estudo PARTNER coorte B), e com o sistema auto-expansível da Medtronic (*CoreValve US Pivotal Trial High Risk Study* e *Extreme Risk Study*). Mais recentemente os dois tipos de sistema valvar para implante transcater foram comparados diretamente no ensaio clínico CHOICE. Além disso, a efetividade da substituição valvar transcater tem sido descrita em sua aplicação no “mundo real” pelo estudo multicêntrico ADVANCE e vários registros nacionais, como o alemão GARY, o americano STS/ACC TVT, o brasileiro RIBAC e a iniciativa europeia que reúne os procedimentos de 10 países (*Sentinel Pilot Registry*). Seus principais resultados serão descritos a seguir.

4.1. Substituição valvar transcater vs. tratamento clínico em pacientes com estenose aórtica inoperáveis

Estudo PARTNER

No ensaio clínico randomizado PARTNER – *Placement of AoRtic TraNscathetER Valves – Cohort B*, realizado em 21 centros (sendo 17 nos Estados Unidos), 358 pacientes com estenose aórtica severa sintomática (definida como área valvar aórtica $<0,8 \text{ cm}^2$, com gradiente valvar aórtico médio $\geq 40 \text{ mmHg}$ ou $V_{\text{max}} \geq 4.0 \text{ m/s}$, com insuficiência cardíaca classe funcional (*New York Heart Association, NYHA*) II, III ou IV, com contraindicação para substituição cirúrgica (por apresentarem mortalidade prevista de 50% ou mais até 30 dias após cirurgia ou condição irreversível grave) foram

aleatoriamente alocados para tratamento clínico (incluindo possibilidade de valvoplastia aórtica por balão) ou substituição valvar transfemoral. Dos 179 randomizados para tratamento controle, 150 (83,8%) foram submetidos à valvoplastia por balão e, embora pelo menos dois cirurgiões tivessem que na inclusão do estudo concordar que os pacientes não eram candidatos à cirurgia, já inicialmente 12 (9,5%) foram submetidos à cirurgia de troca valvar e, embora randomizados para grupo controle, 4 (2,2%) realizaram substituição valvar transcâter (Leon et al, 2010; Makkar et al, 2012).

Embora muitos pacientes apresentassem escore STS relativamente baixo (sendo a média do escore da *Society of Thoracic Surgeons* – STS – de $11,6 \pm 6,0\%$), condições coexistentes contribuíram para a determinação dos cirurgiões de que os pacientes não eram candidatos à cirurgia, incluindo aorta extensamente calcificada (aorta em porcelana) (15,1%), deformidade da parede torácica ou efeitos deletérios de irradiação da parede torácica (13,1%), insuficiência respiratória dependente de oxigênio (23,5%) e fragilidade tal como determinado pelos cirurgiões de acordo com critérios pré-estabelecidos (23,1%) (Makkar et al, 2012).

No seguimento de 30 dias após o procedimento, pacientes submetidos à substituição valvar aórtica transcâter apresentaram maior incidência de acidente vascular cerebral (5,0% vs. 1,1%, $p=0,06$) e de complicações vasculares maiores (16,2% vs. 1,1%, $p<0,001$) (Leon et al, 2010). Ainda assim, em um ano de seguimento, a substituição valvar transcâter foi associada com redução da mortalidade (30,7% vs. 50,7%, HR=0,55, IC 95% 0,40 – 0,74) e do desfecho composto de morte ou re-hospitalização (42,5% vs. 71,6%, HR=0,46, IC 95% 0,35 – 0,59). Além disso, em 1 ano, a taxa de sintomas cardíacos importantes (NYHA classes III ou IV) foi menor entre os pacientes que haviam sido submetidos a substituição valvar transcâter que entre aqueles que receberam a terapia padrão (25,2% vs. 58,0%, $P <0,001$) (Leon et al, 2010).

Em 2 anos de seguimento, a mortalidade foi de 43,3% no grupo substituição valvar transcater e 68,0% no grupo terapia padrão ($p < 0,001$), HR=0,56 (IC95% 0,43–0,73), a mortalidade cardíaca foi de 31,0% e 62,4% ($p < 0,001$), HR=0,44 (IC95% 0,32–0,60), e a taxa de re-hospitalização foi de 35,0% e 72,5% ($p < 0,001$), HR=0,41 (IC95% 0,30–0,58). No entanto, confirmando achados pós-operatórios de 30 dias, a taxa de acidente vascular cerebral em 2 anos foi mais elevada após substituição transcater do que com terapia padrão (13,8% vs 5,5%, $p = 0,01$) (Makkar et al, 2012).

Em 5 anos, apenas seis pacientes do grupo controle estavam vivos, dos quais cinco foram submetidos ao tratamento de substituição valvar aórtica fora do estudo. A mortalidade por todas as causas em 5 anos foi de 71,8% no grupo randomizado ao implante transcater da valva aórtica e de 93,6% no grupo randomizado ao tratamento padrão (HR = 0,50, IC95% 0,39 – 0,65; $p < 0,0001$). O risco de acidente vascular cerebral em 5 anos foi de 16,0% no grupo transcater e de 18,2% no grupo controle (HR = 1,39, IC95% 0,62 – 3,11; $p = 0,555$). Dado que a mortalidade no grupo tratamento padrão era muito alta e que obviamente os pacientes necessitam estar vivos para sofrer um acidente vascular cerebral, foi realizada uma análise de riscos competitivos para a mortalidade e acidente vascular cerebral, que confirmou que não havia nenhum risco persistente de acidente vascular cerebral associado com o implante transcater (Kapadia et al, 2015).

Análise de custo-efetividade

Os dados de 1 ano de seguimento da coorte B do estudo PARTNER sobre a sobrevida, qualidade de vida e custos de utilização de recursos médicos e hospitalares foram utilizados para projetar a expectativa de vida ajustada para qualidade e estimar a relação de custo-efetividade incremental da substituição valvar transcater em

comparação ao tratamento clínico a partir de uma perspectiva do sistema de saúde americano (Reynolds et al, 2012).

Para mensurar custos, foram registrados a duração do procedimento e contagens dos principais materiais utilizados. Os preços unitários foram determinados pelos custos médios de aquisição de uma amostra de hospitais norte-americanos, sendo US \$ 30.000 para o sistema de valva da Edwards, Sapiens. Custos da hospitalização foram calculados a partir do faturamento hospitalar, que estava disponível para 121 pacientes. Para aqueles sem dados de faturamento, os custos foram estimados utilizando modelos de regressão linear ($R^2=0,84$), considerando tempo de internação em unidade de terapia intensiva e não-intensiva, ocorrência de complicações e morte. Informações sobre re-internações hospitalares foram coletadas em visitas de seguimento regulares (1, 6 e 12 meses). Os custos de internações posteriores foram calculados a partir de dados de faturamento, quando disponíveis (54% das internações). Quando não disponíveis (principalmente por admissão em outros hospitais, fora dos centros em estudo), a média de reembolsos para cada grupo de diagnósticos, ajustado para gravidade (*Medicare Severity-Adjusted Diagnosis-Related Group*), foi utilizada como indicador dos custos com hospitalização. Foi estimado que os honorários médicos para procedimento transcaterter fossem semelhantes ao previsto para cirurgia de troca valvar, de acordo com a tabela de preços *Medicare*, incluindo um cirurgião e um assistente. Além disso, foram incluídos honorários médicos para anestesia (com base na duração do procedimento) e ecocardiografia transesofágica durante o procedimento. Honorários médicos para a consulta inicial e cuidados diários durante o restante do período de internação inicial também foram obtidos a partir do *Medicare*. Foram também considerados custos com atendimento ambulatorial, hospitalar e de reabilitação, relatados nas visitas de seguimento, com base nas taxas de reembolso do *Medicare*. Custos para além do tempo

do estudo foram baseados nos últimos seis meses de seguimento e projetados para o tempo estimado de sobrevida (Reynolds et al, 2012).

Como resultado, para os pacientes submetidos à substituição valvar transcaterter, os custos médios para o procedimento inicial e internação foram de US\$42.806 e \$78.542, respectivamente. Comparado ao tratamento clínico, os custos de seguimento de 12 meses foram menores para pacientes submetidos ao procedimento transcaterter (\$29.289 vs. \$53.621) em função de menor necessidade de re-internações, mas não o suficiente para compensar os custos iniciais do procedimento, resultando em um maior gasto total em 1 ano (\$106.076 vs. \$53.621). Estima-se que o procedimento transcaterter favoreceria um ganho na expectativa de vida de 1,6 anos (1,3 anos de vida ajustados para qualidade) a um custo incremental de \$79.837, resultando em uma relação de custo-efetividade incremental de \$ 50.200 por ano de vida ganho ou \$61.889 por ano de vida ajustado pela qualidade. Estes resultados mantiveram-se estáveis em análises de sensibilidade. Os autores sugerem que este custo esteja dentro da faixa de valores aceitos para tecnologias cardiovasculares (Reynolds et al, 2012).

Salienta-se que, de antemão, seria esperada uma relação de custo-efetividade relativamente elevada, dado que, se os pacientes viverem mais, terão mais tempo para acumular custos médicos com acompanhamento de sua maior expectativa de vida (Hlatky & Simons, 2012).

CoreValve US Pivotal Trial – Extremo Risco

Os investigadores CoreValve realizaram um estudo multicêntrico, prospectivo, não randomizado, para avaliar a efetividade do implante transcaterter da valva auto-expansível em pacientes com estenose aórtica grave sintomática com riscos proibitivos para a cirurgia (Popma et al, 2014). O desfecho primário foi composto de mortalidade por

todas as causas ou acidente vascular cerebral em 12 meses, que foi comparado com a expectativa de desempenho pré-especificada de 43%, estimada a partir de duas fontes: metanálise de 7 estudos de valvoplastia aórtica por balão (42,7%, IC95%: 34,0–51,4%) e com base no menor limite do IC95% no braço de terapia padrão dos pacientes inoperáveis no estudo PARTNER – Coorte B (43%).

Foram incluídos pacientes com sintomas classe II ou superior (NYHA) e estenose aórtica grave (definida como uma área valvar aórtica $\leq 0,8 \text{ cm}^2$ ou índice valvar $\leq 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ aórtica, e um gradiente valvar $>40 \text{ mmHg}$ ou $V_{\text{max}} >4,0 \text{ m/s}$ em repouso ou de estresse com dobutamina se a fração de ejeção ventricular esquerda $<50\%$). Os pacientes foram considerados de risco extremo por dois cirurgiões cardíacos e um cardiologista intervencionista, que estimaram risco de $\geq 50\%$ para a mortalidade ou morbidade irreversível em 30 dias se submetidos à cirurgia.

Um total de 41 centros nos Estados Unidos recrutaram 506 pacientes, dos quais 489 foram submetidos à tentativa de implante transcater com o CoreValve. Os pacientes eram idosos ($83,2 \pm 8,7$ anos) e acentuadamente sintomáticos (91,8% apresentavam classe NYHA III ou IV). O escore STS era de $10,3 \pm 5,5\%$, sendo $>15\%$ em 17,2% dos pacientes. O EuroSCORE era de $22,6 \pm 17,1\%$. Pré-dilatação com balão foi realizada em 98,4% e pós-dilatação após o procedimento transcater foi realizado em 20,8%. História de fibrilação atrial esteve presente em 46,8% dos pacientes.

A mortalidade por todas as causas ou acidente vascular cerebral em 12 meses foi de 26%, bastante abaixo da estimativa de risco pré-estabelecida de 43% ($p < 0,01$).

A taxa de eventos em 30 dias e 12 meses, respectivamente, foram de 8,4% e 24,3% para mortalidade e 2,3% e 4,3% para acidente vascular cerebral. Foram observadas melhorias significativas na classe de sintomas, status funcional e medidas ecocardiográficas.

Em 30 dias após o procedimento transcater foram observados hemorragia importante (12,7%), complicações vasculares maiores (8,2%) e necessidade de colocação de marca-passo definitivo (21,6%). A frequência de regurgitação aórtica paravalvar moderada ou grave foi menor em 12 meses após o implante (4,2%) do que na alta (10,7%).

O fato de o estudo não ser randomizado é uma limitação justificada pelos autores em função da não comparabilidade com tratamento clínico (*lack of continued clinical equipoise*), como descrito anteriormente pelo estudo PARTNER. Os autores ainda ressaltam que sendo a substituição valvar transcater um procedimento relativamente novo para todos os centros participantes no estudo, melhores resultados poderiam ser esperados com maior experiência na seleção dos pacientes e na técnica do operador.

4.2. Substituição valvar transcater vs. cirurgia de troca valvar em pacientes de alto risco cirúrgico

Estudo PARTNER

No ensaio clínico randomizado PARTNER – *Cohort A*, realizado em 25 centros (22 nos Estados Unidos), pacientes com estenose aórtica acentuada sintomática (definida como área valvar aórtica $<0,8 \text{ cm}^2$, com gradiente valvar aórtico médio $\geq 40 \text{ mmHg}$ ou $V_{\text{max}} \geq 4,0 \text{ m/s}$, com classe de sintomas NYHA II, III ou IV), considerados de alto risco para complicações operatórias (com escore de risco STS de 10% ou superior, ou pela presença de condições que estariam associadas com um risco previsto de morte em 30 dias após a cirurgia de 15% ou superior), foram aleatoriamente alocados para tratamento cirúrgico de troca valvar (n=351) ou substituição valvar transcater transfemoral (n=244)

ou transapical (n=104). Dos 699 pacientes randomizados, 38 indivíduos alocados para cirurgia não foram submetidos ao procedimento, por razões que incluíram recusa (n=17) e retirada do estudo (n=11), enquanto que apenas 4 alocados para troca valvar transcater não foram submetidos ao procedimento (apenas 1 por recusa, nenhum retirado do estudo) (Smith et al, 2011; Kodali et al, 2012).

Neste estudo, os indivíduos incluídos eram idosos (idade média de $84,1 \pm 6,6$ anos), com sintomas cardíacos graves (94,1% tinham NYHA classe III ou IV) e condições coexistentes frequentes (75,5% tinham histórico de doença arterial coronariana, 43,0% histórico de cirurgia de revascularização coronária, 42,4% doença vascular periférica, 43,3% doença pulmonar, e 41,3% diabetes). O risco avaliado pelo STS score foi de $11,8 \pm 3,4\%$ (Kodali et al, 2012).

Em 30 dias após o procedimento, a mortalidade foi de 3,4% no grupo randomizado para procedimento transcater e 6,5% no grupo cirúrgico ($p = 0,07$) e, em 1 ano, 24,2% e 26,8% ($p=0,44$), respectivamente. O grupo transcater apresentou mais frequentemente complicações vasculares maiores [11,0% vs. 3,2%, em 30 dias ($p<0,001$), e 11,3% vs. 3,5% em 1 ano ($p<0,001$)] e, embora sem significância estatística, maior incidência de acidente vascular cerebral [3,8% vs. 2,1%, em 30 dias ($p=0,20$), e 5,1% vs. 2,4%, em 1 ano ($p=0,07$)]. No entanto, eventos adversos foram mais frequentes após a substituição cirúrgica, incluindo sangramento maior (9,3% vs. 19,5%, $p<0,001$) e nova fibrilação atrial (8,6% vs. 16,0%, $p=0,006$). Os pacientes do grupo transcater tiveram tempo de permanência na unidade de terapia intensiva significativamente mais curto (3 vs. 5 dias, $p < 0,001$). O estudo não teve poder estatístico suficiente para chegar a conclusões sólidas com relação a subgrupos específicos de pacientes, incluindo diferenças no resultado entre os procedimentos transapical e transfemoral (Smith et al, 2011).

Em 2 anos de seguimento, a mortalidade também não foi diferente entre os grupos transcater e cirúrgico (33,9% vs. 35,0%, HR=0,90, IC95% 0,71–1,15). Não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de acidente vascular cerebral (7,7% vs. 4,9%, p=0,17; HR = 1,22, IC95% 0,67–2,23). O grupo transcater apresentou mais frequentemente complicações vasculares maiores (11,6% vs. 3,8%, p<0,001), enquanto que o grupo cirúrgico apresentou maior ocorrência de sangramento maior (29,5% vs. 19%, p=0,002). A melhoria na área valvar observada logo após os procedimentos foi mantida após 2 anos e não diferente entre os dois grupos (p=0,54). A regurgitação paravalvar moderada ou severa foi mais frequente após implante transcater (6,9% vs. 0,9%, p<0,001) e esteve associada com mortalidade (regurgitação leve/moderada/severa vs. nenhuma/traço: HR = 2,11; IC95% 1,43–3,10) (Kodali et al, 2012).

Aos 5 anos pós-procedimento, a mortalidade continuou similar entre os grupos de substituição valvar por implante transcater e cirúrgico (67,8% vs. 62,4%, respectivamente, HR = 1,04, IC95% 0,86–1,24, p = 0,76). Regurgitação aórtica moderada ou grave foi mais frequente no grupo transcater (14% vs. 1%, p <0,0001) e foi preditora de óbito no grupo transcater (p = 0,003) (Mack et al, 2015).

Análise de custo-efetividade

Os investigadores do estudo PARTNER também realizaram uma análise econômica, com base no custo, qualidade de vida e dados de sobrevivência coletados na coorte A, em que os pacientes com estenose aórtica grave de alto risco cirúrgico foram randomizados para substituição valvar transcater ou cirurgia de troca valvar. Custos acumulados em 12 meses e anos de vida salvos ajustados para qualidade (QALY) foram

comparados separadamente para o procedimento transcater transfemoral e transapical (Reynolds et al, 2012).

Os custos foram determinados utilizando uma combinação de dados de faturamento hospitalar e contabilidade de recursos. Foram registrados a duração do procedimento e contagens dos principais itens utilizados, tais como próteses, cateteres, balões de valvoplastia e dispositivos vasculares. Os preços unitários foram determinados pelos custos médios de aquisição de uma amostra de hospitais norte-americanos, sendo US \$30.000 para o sistema de valva da Edwards Sapiens e \$5.277 para uma valva aórtica padrão. Foi considerado custo de sala de cateterismo para o procedimento transcater e sala cirúrgica para a troca valvar. Despesas adicionais incluíram custos de pessoal não-médico e suprimentos em geral necessários para cada procedimento. Custos do restante da hospitalização foram calculados a partir de contas hospitalares, que estavam disponíveis para 525 indivíduos (80%). Para admissões sem dados disponíveis de faturamento (n=132), os custos do restante da hospitalização foram estimados utilizando modelos de regressão linear, derivados de indivíduos com dados completos de faturamento, separadamente para os grupos procedimento transcater e cirurgia ($R^2=0,83$ e $0,78$, respectivamente), considerando tempo de internação em unidade de terapia intensiva e não-intensiva, ocorrência de hemorragia intra-hospitalar e morte, dentre outras complicações. Informações sobre re-internações hospitalares foram coletadas em visitas de seguimento regulares (1, 6 e 12 meses). Os custos de internações posteriores foram calculados a partir de dados de faturamento, quando disponíveis (65% das internações). Quando as contas não estavam disponíveis (principalmente por admissão em outros hospitais, fora dos centros em estudo), a média de reembolsos para cada grupo de diagnósticos, ajustado para gravidade (*Medicare Severity-Adjusted Diagnosis-Related Group*), foi utilizada como indicador dos custos com hospitalização. Partiu-se do

pressuposto de que os honorários médicos para cirurgia e procedimentos transcater seriam idênticos e atribuiu-se esses custos utilizando as taxas de reembolso para cirurgia da tabela de preços Medicare, incluindo um cirurgião e um assistente. Além disso, foram incluídos honorários médicos para anestesia cardíaca (com base na duração do procedimento) e ecocardiografia transesofágica intra-operatória. Honorários médicos para a consulta inicial e cuidados diários durante o restante do período de internação também foram obtidos a partir do Medicare. Em análises de sensibilidade, foram considerados custos médicos para internações posteriores com base em um percentual fixo dos custos hospitalares para cada admissão (variando de 10% a 30%). Foram também considerados custos com atendimento ambulatorial, relatados nas visitas de seguimento, baseados nas taxas de reembolso do Medicare (Reynolds et al, 2012).

Como resultado, embora os custos em 12 meses e QALY foram semelhantes entre substituição transcater e cirurgia na população em geral, houve diferenças importantes quando os resultados foram estratificados pelo tipo de procedimento transcater. Aqueles submetidos ao procedimento transfemoral apresentaram custos ligeiramente inferiores e QALY ligeiramente superiores, de tal forma que se tornou economicamente dominante em relação à cirurgia no caso base e economicamente atraente (relação custo-efetividade incremental $< \$50.000 / \text{QALY}$), em 70,9% das réplicas geradas via simulação (*bootstrap*). Em pacientes submetidos ao procedimento percutâneo transapical, os custos em 12 meses foram substancialmente maiores que a cirurgia, enquanto QALY tendeu a ser menor, tal que foi economicamente dominado pela cirurgia no caso base e economicamente atraente em apenas 7,1% das repetições. Para o estrato transfemoral, os resultados indicam um ganho de 0,068 QALYs e redução de custos de US\$ 1.250 por paciente. Para o transapical, os resultados indicam uma "perda" de 0,070 QALYs e um aumento líquido de custos de US\$ 9.906. A escolha entre a abordagem transfemoral e

transapical foi determinada por características anatômicas dos pacientes o que impossibilita uma comparação direta dos resultados. Cabe ressaltar que a relação de custo-efetividade observada deve-se em grande parte ao menor custo e duração da internação, sendo que este compensa o maior custo do dispositivo valvar percutâneo. O tempo de internação total para o procedimento transfemoral e cirurgia, respectivamente, foi de $10,2 \pm 11,1$ vs. $16,4 \pm 13,9$ dias ($p < 0,001$), em unidade de terapia intensiva foi $3,3 \pm 6,0$ vs. $5,6 \pm 6,7$ ($p < 0,001$), em unidade não intensiva foi de $6,9 \pm 7,8$ vs. $10,8 \pm 10,2$ ($p < 0,001$) e pós procedimento de $7,4 \pm 10,0$ vs. $13,5 \pm 12,1$ ($p < 0,001$) (Reynolds et al, 2012).

Como conclusão, os autores sugerem que o procedimento percutâneo é estratégia economicamente atraente em comparação à cirurgia para os pacientes adequados para o acesso transfemoral e que estudos futuros são necessários para determinar se maior experiência na realização do procedimento irá melhorar ainda mais sua relação de custo-efetividade (Reynolds et al, 2012).

Ressalvas foram feitas quanto à suposição de que o procedimento percutâneo é realizado em sala de cateterismo e não em sala cirúrgica, o que pode não ser aplicável em centros onde o procedimento é realizado em salas híbridas, como também que o tempo de internação observado pode não ser o mesmo em outros contextos, e que avaliações econômicas em outros países seriam necessárias para que a boa relação de custo-efetividade observada no PARTNER fosse confirmada (Cao et al, 2013).

CoreValve US Pivotal Trial – Alto Risco

Pacientes com estenose aórtica grave (definida como uma área valvar aórtica $\leq 0,8$ cm² ou índice valvar aórtico $\leq 0,5$ cm²/m², com gradiente valvar aórtico médio > 40 mm Hg ou velocidade máxima $> 4,0$ m/s) e sintomas de insuficiência aórtica classe II ou

superior pela NNYHA, considerados de alto risco cirúrgico (definido por dois cirurgiões cardíacos e um cardiologista intervencionista a um risco em 30 dias após a cirurgia de morte $\geq 15\%$ e de morte ou complicações irreversíveis $< 50\%$) foram randomizados, em 45 centros nos Estados Unidos, para substituição valvar transcaterter com prótese auto-expansível (Medtronic Corevalve) ou cirurgia de troca valvar (Adams et al, 2014).

Após o procedimento, todos os pacientes submetidos à cirurgia receberam aspirina ($\geq 81\text{mg}/\text{dia}$) por tempo indeterminado, incluindo aqueles em tratamento com varfarina, enquanto que os pacientes submetidos ao procedimento percutâneo receberam, além da aspirina ($\geq 81\text{mg}/\text{dia}$), clopidogrel ($75\text{ mg}/\text{dia}$) antes do procedimento e durante 3 meses após, seguido de monoterapia de aspirina ou clopidogrel em mesma dose por tempo indeterminado. Em casos que varfarina foi indicada por outras razões, não foi prescrito clopidogrel.

Dos 795 pacientes randomizados no estudo, 48 não foram submetidos ao tratamento atribuído (percutâneo: $n=4$; cirurgia: $n=44$), sendo a principal razão o paciente retirar seu consentimento (percutâneo: $n=1$; cirurgia: $n=31$). Em 323 pacientes o procedimento percutâneo foi realizado por via femoral.

A mortalidade em 30 dias após a cirurgia foi de $4,5\%$ (comparada a $3,3\%$ após procedimento percutâneo), menor do que a taxa estimada para inclusão no estudo ($\geq 15\%$), sugerindo que a população do ensaio possa ter sido de menor risco do que se pretendia. A mortalidade prevista pelo escore STS ($7,4\%$) e EuroSCORE (18%) foi similar entre os grupos.

Na análise por intenção de tratar, a mortalidade em 1 ano foi de $13,9\%$ no grupo percutâneo, em comparação com $18,7\%$ no grupo cirúrgico (redução absoluta de risco: $4,8\%$; $p < 0,001$ para não inferioridade, $p = 0,04$ para superioridade). Os resultados foram similares na análise “como tratados” ($14,2\%$ vs. $19,1\%$), com redução absoluta de risco

de 4,9% ($p < 0,001$ para não inferioridade, $p = 0,04$ para superioridade), HR = 0,70 (IC95% 0,50–0,97) (Adams et al, 2014).

Em 1 ano, complicações vasculares (6,2% vs. 2,0%, $p = 0,004$), implantes de marca-passo permanente (22,3% vs. 11,3%, $p < 0,001$) e regurgitação paravalvar moderada ou grave (6,1% vs. 0,5%, $p < 0,001$) foram significativamente mais frequentes no grupo percutâneo do que no cirúrgico. Houve cinco casos de perfuração cardíaca no grupo percutâneo e nenhum no cirúrgico. No entanto, sangramento (36,7% vs. 29,5%, $p = 0,03$), lesão renal aguda (15,1% vs. 6,0%, $p < 0,001$) e início ou agravamento de fibrilação atrial (32,7% vs. 15,9%, $p < 0,001$) foram significativamente mais comuns no grupo cirúrgico do que no percutâneo (Adams et al, 2014).

A incidência de acidente vascular cerebral em 30 dias foi de 4,9% e 6,2% ($p = 0,46$) nos grupos percutâneo e cirúrgico, respectivamente, e de 8,8% e 12,6% em 1 ano ($p = 0,10$), HR = 0,69 (IC95% 0,44–1,09) (Adams et al, 2014). Essa incidência de AVC para o grupo controle (cirurgia) foi mais elevada do que a observada no estudo PARTNER coorte A. Uma possível explicação seria que a ocorrência de AVC foi investigada prospectivamente no estudo CoreValve e retrospectivamente no PARTNER (Mearns, 2014).

Em 3 anos, pacientes submetidos ao implante transcater, comparados aos submetidos à cirurgia, apresentaram menor taxa de mortalidade (32,9% vs. 39,1%; $p = 0,068$), acidente vascular cerebral (12,6% vs. 19,0%; $p = 0,034$), e eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares maiores (40,2% vs. 47,9%; $p = 0,025$). Também, aos 3 anos, características hemodinâmicas da valva aórtica eram melhores nos pacientes submetidos a TAVI (gradiente valvar aórtico de $7,62 \pm 3,57$ mm Hg vs. $11,40 \pm 6,81$ mm Hg; $p < 0,001$), embora regurgitação aórtica residual moderada ou grave tenha sido maior

nesses pacientes, quando comparados à cirurgia (6,8 % vs. 0,0; $p < 0,001$) (Deeb et al, 2016).

Estudo CHOICE

O estudo CHOICE foi um ensaio clínico randomizado comparando o sistema valvar expansível por balão da Edwards (SAPIEN XT) com o sistema valvar auto-expansível da Medtronic (CoreValve), em 5 centros na Alemanha que possuíam experiência no implante dos dois sistemas valvares. Foram incluídos 241 pacientes com estenose aórtica grave (definida como área valvar aórtica de $\leq 1 \text{ cm}^2$ ou indexada $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, e classe de sintomas NYHA ≥ 2), com alto risco de substituição valvar cirúrgica (definido como >75 anos, logistic EuroSCORE $\geq 20\%$, STS score $\geq 10\%$, ou outras contra-indicações para a cirurgia convencional) e com adequação anatômica para implante dos dispositivos (definida como anel valvar aórtico nativo de 20 a 27mm de diâmetro) e acesso vascular transfemoral. Foram excluídos pacientes com bioprótese aórtica preexistente, instabilidade hemodinâmica, história de endocardite, expectativa de vida inferior a 12 meses devido a comorbidades, úlcera péptica ativa ou sangramento gastrointestinal nos últimos três meses, hipersensibilidade ou contra-indicação à aspirina, heparina ou clopidogrel, infecção ativa necessitando tratamento com antibiótico ou cirurgia eletiva planejada que justifica-se a interrupção de tienopiridinas durante os primeiros três meses (Abdel-Wahab et al, 2014).

Os grupos randomizados foram bem equilibrados em relação às características basais, com exceção ao sexo (43,0% eram homens no grupo de valva expansível por balão vs. 28,3% no grupo auto-expansível, $p=0,02$). A maioria dos pacientes eram acentuadamente sintomáticos (classe NYHA III ou IV em 81,2% vs. 81,7%,

respectivamente), apresentando alto risco cirúrgico pelo EuroSCORE logístico (21,5 IC95%: 19,2–23,8 vs. 22,1 IC95%: 19,5–24,8) e um risco intermediário pelo escore STS (5,6 IC95%: 5,0–6,1 vs. 6,2 IC95%: 5,5–6,9) (Abdel-Wahab et al, 2014).

O desfecho "sucesso do dispositivo" foi composto de sucesso no acesso vascular e no implante do dispositivo, posição correta do dispositivo, desempenho pretendido da valva sem regurgitação moderada ou grave e apenas uma valva implantada na localização anatômica correta. Os desfechos foram adjudicados por um comitê de desfechos cego para o grupo de tratamento designado.

O implante do sistema valvar expansível por balão resultou em um sucesso maior do que o dispositivo auto-expansível, 95,9% vs. 77,5% (RR=1,24 IC95%: 1,12–1,37, $p<0,001$), sendo menor a frequência de regurgitação valvar moderada ou grave (4,1% vs. 18,3%; RR=0,23, IC95% 0,09–0,58, $p=0,03$) e a necessidade de implantar mais de uma valva (0,8% vs. 5,8%, $p=0,03$). O uso de marca-passo foi significativamente maior no grupo do dispositivo CoreValve (37,6% vs. 17,3%, $p=0,001$), sendo muito mais frequentes em ambos os grupos do que nos ensaios clínicos previamente descritos. Pré-dilatação por balão foi realizada em todos os procedimentos de valva expansível por balão e em 88,3% dos procedimentos de valva auto-expansível. Pós-dilatação foi menos frequentemente realizada no grupo de valva expansível por balão (19,8% vs. 49,2%, $P<0,001$) (Abdel-Wahab et al, 2014).

Não houve diferença em 30 dias entre os sistemas expansível por balão ou auto-expansível para mortalidade (4,1% vs. 5,1%, RR=0,81 IC95%: 0,25–2,57), mortalidade cardiovascular (4,1% vs. 4,3%, RR=0,97 IC95%: 0,29–3,25) e acidente vascular cerebral (5,8% vs. 2,6%, RR=2,26 IC95%: 0,60–8,52). As taxas de complicações não foram diferentes entre os grupos, de modo que o desfecho composto “segurança” em 30 dias (mortalidade por todas as causas, acidente vascular cerebral, sangramento com risco de

vida ou incapacitante, lesão renal aguda grave, incluindo a terapia de substituição renal, infarto do miocárdio, complicações vasculares, e necessidade de novo procedimento relacionado a disfunção valvar) também foi comparável entre os grupos (18,2% vs. 23,1%; RR = 0,79 IC95% 0,48–1,30) (Abdel-Wahab et al, 2014).

Em 1 ano, as taxas de mortalidade (17,4% vs. 12,8%; RR = 1,35; IC95% 0,73–2,50; p = 0,37) e mortalidade por causas cardiovasculares (12,4% vs. 9,4%; RR = 1,32; IC95% 0,63-2,75; p = 0,54) não foram estatisticamente diferentes entre os dispositivos expansível por balão e auto-expansível, respectivamente. Da mesma forma, a ocorrência de acidente vascular cerebral (9,1% vs. 3,4%; RR = 2,66; IC 95% 0,87–8,12; p = 0,11) e hospitalização por insuficiência cardíaca (7,4% vs. 12,8%; RR = 0,58; IC95% 0,26–1,27; p = 0,19) não diferiram de forma estatisticamente significativa entre os grupos (Abdel-Wahab et al, 2015).

4.3. Substituição valvar transcaterter vs. cirurgia de troca valvar em pacientes de risco cirúrgico moderado

No PARTNER 2 (Leon et al, 2016), 2032 pacientes com estenose aórtica grave considerados de risco intermediário por equipe multidisciplinar (com escore de risco STS de pelo menos 4% ou de menor escore mas com comorbidades importantes) foram randomizados, em 57 centros, para implante valvar transcaterter usando o sistema de balão expansível SAPIEN XT (Edwards Lifesciences) ou substituição valvar cirúrgica. O desfecho primário foi definido como morte por qualquer causa ou acidente vascular cerebral incapacitante em 2 anos. Como resultado, as taxas do desfecho primário foram semelhantes entre as intervenções (19,3% no grupo transcaterter e 21,1% no grupo

cirurgia, HR=0,89, IC95% 0,73-1,09, p=0,25). Mais especificamente, nos grupos transcater e cirurgia, respectivamente, a mortalidade geral em 30 dias foi de 3,9% vs. 4,1%, em 1 ano foi de 12,3 vs. 12,9% e em 2 anos foi de 16,7% vs. 18,0% ($p \geq 0,45$), a incidência de AVC incapacitante em 30 dias foi de 3,2% vs. 4,3%, em 1 ano foi de 5,0% vs. 5,8% e em 2 anos de 6,2% vs. 6,4% ($p \geq 0,20$), e a ocorrência de reinternação em 30 dias foi de 6,5% vs. 6,5%, em 1 ano 14,8% vs. 14,7% e em 2 anos de 19,6% vs. 17,3% ($p \geq 0,22$).

São ainda esperados os resultados do ensaio clínico randomizado SURTAVI (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01586910>), com a Medtronic CoreValve.

4.4. Dados observacionais e principais registros nacionais

Dados sobre efetividade e segurança da substituição valvar transcater têm sido gerados a partir de diferentes registros nacionais, incluindo milhares de pacientes, sendo a mortalidade observada em 30 dias de 5,0% a 9,6%, AVC de 1,5% a 4,3%, infarto do miocárdio de 0,3% a 1,2%, regurgitação paravalvular moderada de 6,7% a 21,5% e colocação de marca-passo permanente após substituição valvar transcater de 6% a 24,2% (Di Mario et al, 2013; Gilard et al, 2012; Chieffo et al, 2013; Blackman et al, 2013). O grande número de pacientes de vários centros confere robustez a esses dados, enquanto que diferenças nas características das populações avaliadas, falta de padronização rigorosa na coleta de dados constituem limitações (Tuzcu & Kapadia, 2014).

O *Transcatheter Valve Treatment Sentinel Pilot Registry* reuniu de forma independente dados consecutivos de pacientes submetidos a substituição valvar aórtica transcater, inseridos em formulário eletrônico na web ou transferidos a partir de registros

nacionais compatíveis. Um total de 4.571 pacientes foram submetidos ao procedimento entre janeiro de 2011 e maio de 2012, em 137 centros de 10 países europeus. A média de idade foi de $81,4 \pm 7,1$ anos, o EuroSCORE logístico de $20,2 \pm 13,3$, sendo o acesso realizado principalmente via femoral (74,2%) e o tempo de internação hospitalar bastante variável ($9,3 \pm 8,1$ dias). Os desfechos intra-hospitalares avaliados incluíram mortalidade (7,4%), incidência de acidente vascular cerebral (1,8%), infarto do miocárdio (0,9%) e principais complicações vasculares (3,1%), sendo semelhantes para sistema valvar expansível por balão (SAPIEN XT) e auto-expansível (CoreValve) ($p = 0,15$). A mortalidade foi inferior para pacientes submetidos ao procedimento via transfemoral (5,9%) do que transapical (12,8%) e outras vias de acesso (9,7%, $p < 0,01$). Idade avançada, EuroSCORE logístico mais elevado, regurgitação mitral pré-procedimento \geq grau 2 e falha no implante do dispositivo foram preditores de maior mortalidade em análise multivariável (Di Mario et al, 2013).

O registro nacional americano, da *Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy* (STS/ACC TVT), foi iniciado como condição para a cobertura do Medicare. De novembro de 2011 a maio 2013, foram registrados 7.710 pacientes submetidos à substituição valvar transcater em 224 hospitais, sendo 1.559 (20%) considerados inoperáveis e 6.151 (80%) de alto risco cirúrgico. A idade mediana foi de 84 anos (percentil₂₅–percentil₇₅: 78–88) e o escore STS mediano foi de 7% (percentil₂₅–percentil₇₅: 5–11). A via de acesso vascular mais comum foi transfemoral (64%), seguida por transapical (29%). Sucesso no implante do dispositivo (definido acesso vascular bem sucedido, com uso de um único dispositivo, na posição anatômica correta, com função da valva apropriada, sem regurgitação aórtica moderada ou grave) ocorreu em 92%. A mortalidade intra-hospitalar foi de 5,5% (IC95%: 5,0%–6,1%). Outras complicações incluíram acidente vascular cerebral (2,0% IC95%:

1,7–2,4), doença renal dependente de diálise (1,9% IC95%: 1,6–2,2) e lesão vascular de grande porte (6,4% IC95% 5,8–6,9). O período de internação mediano foi de 6 dias (percentil₂₅–percentil₇₅: 4–10). Entre os pacientes com seguimento de 30 dias (n=3.133), a mortalidade foi de 7,6% (IC95%: 6,7–8,6) e a incidência de acidente vascular cerebral de 2,8% (IC95%: 2,3–3,5) (Mack et al, 2013).

O registro alemão (*German Aortic Valve Registry – GARY*) é o primeiro que não se limita apenas a pacientes submetidos à substituição valvar transcater ao incluir também pacientes submetidos a troca valvar por cirurgia convencional, com e sem revascularização do miocárdio. Na Alemanha é obrigatório para reembolso que dados de intervenções cardíacas específicas sejam disponibilizadas para um instituto independente para garantia de qualidade (*AQUA Institut*), sendo o único critério de exclusão o não consentimento informado por parte do paciente (~3–5%). Só no ano de 2011, 13.860 pacientes submetidos a intervenções da valva aórtica foram registrados, cobrindo ~55% de todas as intervenções da aorta realizadas na Alemanha durante este período (os dados foram obtidos de 78 centros de 96 existentes no país, sendo que vários centros se engajaram apenas no decorrer do ano de 2011). Foram realizadas 6.537 substituições cirúrgicas da valva aórtica sem revascularização concomitante do miocárdio e 3.464 com revascularização coronária concomitante, 2.695 substituições valvares transcater via transfemoral e 1.181 via transapical. Os pacientes submetidos a procedimento transcater eram significativamente mais idosos e tinham perfil de risco mais elevado. A idade média daqueles submetidos à cirurgia única ou concomitante de coronária foi de 68,3±11,3 e 72,5±8,0 anos, respectivamente, enquanto que a idade média daqueles submetidos ao procedimento percutâneo transfemoral foi de 81,1±6,2 e transapical de 80,3±6,1 anos. Além disso, maior proporção de pacientes submetidos ao procedimento percutâneo apresentavam classes de sintomas NYHA III ou IV, doença pulmonar obstrutiva crônica

e doença renal crônica. O EuroScore logístico médio foi significativamente maior nos pacientes percutâneos (transfemoral: 25,9, transapical: 24,5) em comparação aos pacientes submetidos à cirurgia (isolada: 8,8, aorta+coronárias: 11,0). Os desfechos intra-hospitalares avaliados incluíram acidente vascular cerebral, sendo 1,3% naqueles submetidos à cirurgia isolada, 1,9% nos submetidos a cirurgia de troca valvar + coronárias, 1,7% nos submetidos ao procedimento percutâneo transfemoral e 2,3% ao transapical. A mortalidade intra-hospitalar foi, respectivamente, de 2,1% e 4,5% para cirurgia, e 5,1% e 7,7% para procedimento percutâneo (Hamm et al, 2014)

O Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter (RIBAC), da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI), conta com procedimentos realizados desde Janeiro de 2008, em hospitais com experiência de ao menos 3 implantes valvares percutâneos (Brito Jr et al, 2011). Recentemente começaram a surgir os primeiros artigos com dados deste registro, com os quais já foram descritas características de pacientes que necessitaram ou não marca-passo após o procedimento percutâneo (Gensas et al, 2014), do relato de três casos que sofreram obstrução coronária após o procedimento (Ribeiro et al, 2014), o desempenho de cinco escores de risco para cirurgia cardíaca em prever mortalidade em 30 dias (Silva et al, 2015), a comparação do acesso percutâneo vs. acesso cirúrgico quanto à ocorrência de eventos adversos (Bernardi et al, 2015), e preditores de mortalidade (Brito Jr et al, 2015). A evolução destes pacientes em relação a outras complicações específicas e os custos associados ainda não foram descritos.

Estudo ADVANCE

O objetivo do estudo ADVANCE foi avaliar desfechos clínicos relevantes após o implante do sistema valvar aórtico auto-expansível (CoreValve) no contexto do "mundo

real", em centros com ampla experiência na realização do procedimento percutâneo. Foram incluídos pacientes com estenose aórtica grave em alto risco cirúrgico no qual o implante percutâneo foi decidido pelo "Heart Team" (compreendendo pelo menos um cardiologista intervencionista experiente na substituição valvar transcater e um cirurgião cardiotorácico). Fizeram parte do estudo 44 centros em 12 países onde o sistema CoreValve estava disponível comercialmente, que apresentavam experiência mínima de 40 casos deste procedimento (Linke et al, 2014).

Um total de 1.015 pacientes foram incluídos. A idade média foi de $81,1 \pm 6,4$ anos, o EuroSCORE logístico mediano foi de 16% (percentil₂₅–percentil₇₅: 10,3–25,3) e o escore STS mediano de 5,3% (percentil₂₅–percentil₇₅: 3,6–7,8). A maioria dos pacientes apresentavam classe de sintomas NYHA III ou IV (79,6%), sendo que 31,3% tinham diabetes, 57,8% doença arterial coronariana e 16,4% infarto do miocárdio prévio. Dos 996 pacientes implantados, 87,8% foram submetidos ao procedimento via femoral. Valvoplastia por balão foi realizada previamente ao procedimento em 91,0% dos casos (Linke et al, 2014).

Em 30 dias, a mortalidade por todas as causas foi de 4,5% (IC95%: 3,2–5,8), a mortalidade cardiovascular foi de 3,4% (IC95%: 2,3–4,6) e a incidência de acidente vascular cerebral foi de 3,0% (IC95%: 2,0–4,1). Sangramento com risco de morte ou incapacitante ocorreu 4,0% (IC95%: 2,8–6,3) dos pacientes (Linke et al, 2014).

Em 12 meses, a mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular e incidência de acidente vascular cerebral foram de 21,2% (IC95%: 18,4–24,1%), 17,9% (IC95%: 15,2–20,5%), 11,7% (IC95%: 9,4–14,1%) e 4,5% (IC95%: 2,9–6,1%), respectivamente. A mortalidade por todas as causas em 12 meses foi de 11,1%, 16,5% e 23,6% entre os pacientes com Euro-SCORE logístico $\leq 10\%$, EuroSCORE 10 a 20%, e EuroSCORE $>20\%$ ($p < 0,05$), respectivamente (Linke et al, 2014).

Na alta hospitalar, regurgitação aórtica moderada e grave esteve presente em 15,4% e 0,2% dos pacientes, respectivamente. Como a regurgitação valvar aórtica tem sido associada à maior mortalidade tardia, os autores destacam a necessidade de avanços tecnológicos no desenvolvimento do dispositivo e na técnica de implante (Linke et al, 2014).

A taxa de complicações vasculares e sangramento foi maior no estudo ADVANCE do que em registros nacionais. Isso poderia ser parcialmente explicado pelo monitoramento sistemático e revisão por comitê de desfechos independente. Sendo a mortalidade menor que nos registros (apesar de perfil de risco semelhante descrito pelo EuroSCORE), os autores acreditam que a identificação e tratamento das complicações possa contribuir para favorecer menor mortalidade. No entanto, mais do que isso, uma possível explicação para maior mortalidade observada nos registros seria que contém dados da experiência inicial com o procedimento percutâneo, com potenciais consequências sobre a seleção de pacientes, técnica de implante e manejo de complicações, favorecendo maior mortalidade. Além disso, a possibilidade de viés de seleção no estudo ADVANCE é reconhecida pelos próprios autores, sendo que o número total procedimentos realizados nos centros era maior do que o número de pacientes incluídos no estudo (Linke et al, 2014).

4.5. Diretrizes vigentes

Diretrizes vigentes (*Nishimura et al, 2014*) recomendam para tratamento da estenose valvar aórtica:

- Troca valvar cirúrgica em pacientes com estenose aórtica com risco cirúrgico baixo ou intermediário (IA).

- Para pacientes de alto risco cirúrgico, os membros de uma Equipe de Valvas Cardíacas devem colaborar para proporcionar os melhores cuidados ao paciente (IC).
- O implante transcaterter é recomendado em pacientes com estenose aórtica que têm um risco cirúrgico proibitivo e com expectativa de sobrevida pós-procedimento superior a 12 meses (IB).
- O implante cirúrgico também é alternativa razoável em pacientes que têm alto risco cirúrgico (IIa B).
- A valvoplastia percutânea com balão pode ser considerada como uma ponte para troca cirúrgica ou transcaterter em pacientes gravemente sintomáticos (IIb C).

4.6. Outros estudos de custo-efetividade

Apesar dos bons resultados clínicos relacionados à substituição valvar aórtica transcaterter, o custo do procedimento pode ser considerado como um limitante para sua aplicação.

Estima-se que a América do Norte e 19 países europeus tenham aproximadamente 100 mil e 190 mil candidatos ao implante de valva aórtica por cateter, respectivamente, somando 18 mil novos casos anualmente (Osnabrugge et al, 2013). Para tratar toda a população elegível, com o custo estimado de US \$70.000 por procedimento, o impacto orçamentário estimado seria de \$13,7 bilhões na Europa e \$7,2 bilhões na América do Norte, com cerca de US \$2 bilhões de dólares anuais para tratar os novos casos (Osnabrugge et al, 2013).

A razão de custo-efetividade do implante de valva aórtica por cateter comparado com tratamento clínico em pacientes inoperáveis foi avaliada por diversos estudos com

metodologias diversas (Mabin et al, 2014; Indraratna et al, 2014; Redekop, 2014; Fairbairn et al, 2013; Orlando et al, 2013; Boothroyd et al, 2013; Gada et al, 2012, Osnabrugge et al, 2013), mas com relativa inconsistência quanto aos resultados, concluindo que o aumento da expectativa de vida e da expectativa de vida ajustada para qualidade após implante por cateter são alcançadas com um custo incremental que, para a maioria dos países, encontra-se na faixa de outras terapias aceitas.

O fator mais importante para explicação de resultados discrepantes é a diferença do custo da cirurgia de substituição valvar em vários contextos dos sistemas de saúde. Em países onde a cirurgia apresenta elevado custo (como EUA e Reino Unido), verifica-se que as reduções no tempo de permanência ocasionadas pelo procedimento transcateretacarretam compensações de custos substanciais para o sistema de saúde. No entanto, em outras situações (por exemplo, Canadá e Europa Ocidental) os custos da cirurgia parecem ser significativamente menores. No entanto, ainda não está claro se essas inconsistências estão relacionadas a verdadeiras diferenças nos custos de saúde entre os diferentes sistemas ou se dizem respeito a diferenças no perfil de pacientes que formam a base para as estimativas de custos cirúrgicos (Osnabrugge et al, 2013).

Como uma nova tecnologia ainda em fase de implementação, a relação de custo-efetividade do procedimento transcateretacarretet de substituição valvar está em evolução. O progresso tecnológico dos dispositivos e a melhoria da experiência dos operadores são alguns dos aspectos que podem ter um impacto profundo sobre a relação de custo-efetividade desta tecnologia no futuro. Atualmente, a maior parte dos dados detalhados sobre custos e complicações são limitados aos ensaios clínicos, já descritos anteriormente, e algumas experiências de registros internacionais, em outros contextos de saúde. Para o Brasil, por exemplo, foi realizada apenas uma estimativa de custo-efetividade no âmbito da saúde suplementar que utiliza dados clínicos do estudo PARTNER (Queiroga et al,

2013). O custo da prótese valvar foi estimado em R\$ 65.000,00, a razão de custo-efetividade incremental por ano de vida ganho para um horizonte de 5 anos foi de R\$ 90.161,29. Para um horizonte de 10 anos, esse valor diminuiu para R\$ 55.130,84. À medida que as evidências para esse procedimento continuam a evoluir, análises econômicas adicionais serão necessárias.

5. Perfuração ventricular esquerda após substituição valvar aórtica transcater

A perfuração ventricular ocorre como complicação à substituição valvar transcater, muitas vezes acompanhada de derrame pericárdico e tamponamento cardíaco. O tratamento consiste em pericardiocentese imediata e, com frequência, toracotomia para reparo (Chiam et al; Roy et al, 2013).

Pacientes com pequenas cavidades do VE e ventrículo hipercontrátil (tais como mulheres idosas) são relatados como potencialmente em risco de perfuração, por trauma ocasionado pelo guia rígido ou bainha de entrega. A complicação comumente apresenta manifestação imediata, com comprometimento hemodinâmico súbito, e é facilmente confirmada por ecocardiograma (Hahn et al, 2015).

A incidência relatada de tamponamento relacionado ao implante transcater de valva aórtica varia de 0% a 7% (Hahn et al, 2015, Seiffert et al, 2013). No entanto, nem sempre é explicitada a causa do tamponamento (Roy et al, 2013), sendo que muitos artigos não relatam a ocorrência de complicações como a perfuração ventricular (Généreux et al, 2012).

No registro alemão, que incluiu 1.975 pacientes entre 2009 e 2011, perfuração do miocárdio esteve entre as principais causas (17%, 4/24) de necessidade de cirurgia cardíaca de emergência. Metade destes pacientes (2/4) evoluíram para óbito, sendo que os sobreviventes necessitaram longa permanência em unidade de terapia intensiva (14 e

36 dias) (Hein et al, 2013). Mortalidade similar foi observada em um outro relato de um centro alemão (Seiffert et al, 2013).

Em pacientes com estenose aórtica grave sintomática com riscos proibitivos para a cirurgia, o risco de perfuração ventricular esquerda durante substituição valvar transcater foi estimado em 1,8% em 41 centros nos Estados Unidos (Popma et al, 2014), e em 1,3% em uma instituição na Alemanha (Seiffert et al, 2013). Em pacientes operáveis, mas considerados de alto risco cirúrgico (morte pós-operatória $\geq 15\%$), o risco de perfuração ventricular esquerda foi também estimado em 1,3%, em 45 centros nos Estados Unidos (Adams et al, 2014). Entretanto, não está claro na literatura quais seriam os preditores desta complicação.

Em uma revisão que incluiu 12 estudos com informações sobre causas de morte abrangendo 1.223 pacientes submetidos a substituição valvar transcater, 249 mortes foram relatadas. A mortalidade durante o procedimento e em 1 mês foi de 2,3% e 9,7%, respectivamente, sendo tamponamento cardíaco a causa mais frequente de morte durante o procedimento (responsável por 39% dos óbitos), representando 10% das mortes contabilizadas em 1 mês (Moreno et al, 2011).

Acredita-se que a maior experiência dos operadores da substituição valvar transcater irá reduzir ainda mais o risco de complicações como a perfuração cardíaca e a necessidade de procedimentos cirúrgicos de emergência (Hein et al, 2013). Sugere-se também que melhorias dos sistemas de posicionamento e implante possam ajudar a reduzir complicações como perfuração (Roy et al, 2013; Hein et al, 2013).

6. Necessidade de avaliação da incorporação de nova tecnologia na realidade local

Terapias que demonstram eficácia em situações experimentais bem controladas, como em ensaios clínicos randomizados, podem ter desempenho diferente na prática clínica, onde há uma maior diversidade de pacientes e na prestação de cuidados nos sistemas de saúde. O impacto dessas variações no tratamento é de modo geral desconhecido, mas acredita-se que possam influenciar significativamente os riscos e benefícios de diferentes opções terapêuticas. Estudos de eficácia projetados para otimizar a validade interna muitas vezes tem validade externa comprometida, de modo a limitar a capacidade de generalização dos resultados para pacientes e prestadores de serviços com características que são diferentes daquelas que foram estudados. Infelizmente, comumente não há informações suficientes sobre grupos de pacientes com maior necessidade de cuidados de saúde, tais como os mais idosos ou pessoas com problemas de saúde mais complexos. A incerteza sobre os efeitos do tratamento na evolução desses pacientes pode levar ao uso excessivo de terapias ineficazes ou potencialmente prejudiciais, ou a subutilização de terapêuticas eficazes, já que o verdadeiro equilíbrio de danos e benefícios do tratamento pode ser desconhecido ou pouco conhecido (Velentgas et al, 2013).

Nesse sentido, estudos observacionais podem contribuir para produzir novos conhecimentos válidos e reduzir a incerteza sobre os efeitos e custos das intervenções na prática clínica (Velentgas et al, 2013).

OBJETIVOS

Objetivo geral

Descrever a evolução clínica e os custos intra-hospitalares de pacientes submetidos a tratamento da estenose valvar aórtica.

Objetivos específicos

- Descrever tempo de internação hospitalar, incidência de complicações intra-hospitalares e sobrevida após implante transcater de valva aórtica;
- Identificar fatores associados à sobrevida após implante transcater de valva aórtica;
- Descrever o reembolso, na perspectiva do Sistema Único de Saúde e dos planos de saúde suplementar, da internação hospitalar para implante transcater de valva aórtica e dos componentes de maior valor do procedimento;
- Descrever a mortalidade intra-hospitalar da cirurgia de substituição valvar aórtica em pacientes com idade maior ou igual a 60 anos;
- Descrever o tempo de internação e o reembolso, na perspectiva do Sistema Único de Saúde e dos planos de saúde suplementar, da cirurgia de substituição valvar aórtica em pacientes com idade maior ou igual a 60 anos;
- Descrever e identificar fatores associados à ocorrência de perfuração ventricular esquerda após implante transcater de valva aórtica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tölg R, et al; CHOICE investigators. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(15):1503-1514.

Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Mehilli J, Frerker C, Richardt D, Landt M, et al; CHOICE Investigators. 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):791-800.

Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014; 370(19):1790-1798.

Agarwal A, Kini AS, Attani S, Lee PC, Ashtiani R, Steinheimer AM, et al. Results of repeat balloon valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in patients aged 59 to 104 years. *Am J Cardiol*. 2005;95:43-47.

Agatiello C, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Babaliaros V, Nercolini D, et al. Balloon aortic valvuloplasty in the adult. Immediate results and in-hospital complications in the latest series of 141 consecutive patients at the University Hospital of Rouen (2002– 2005). *Arch Mal Coeur*. 2006;99:195-200.

Barreto-Filho JA, Wang Y, Dodson JA, Desai MM, Sugeng L, Geirsson A, et al. Contemporary trends in aortic valve surgery for elderly patients in the United States, 1999-2010. *JAMA*. 310:2078-2085, 2013.

Bernardi FL, Gomes WF, de Brito FS Jr, Mangione JA, Sarmiento-Leite R, Siqueira D, et al. Surgical cutdown versus percutaneous access in transfemoral transcatheter aortic valve implantation: Insights from the Brazilian TAVI registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86(3):501-505.

Blackman DJ, Baxter PD, Gale CP, Moat NE, Maccarthy PA, Hildick-Smith D, et al. National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). Do outcomes from transcatheter aortic valve implantation vary according to access route and valve type? the UK TAVI Registry. *J Interv Cardiol*. 2014;27(1):86-95.

Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, Schreiber C, Hutter A, Laborde JC, et al. Results of percutaneous and transapical transcatheter aortic valve implantation performed by a surgical team. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:615-621.

Boothroyd LJ, Spaziano M, Guertin JR, Lambert LJ, Rodés-Cabau J, Noiseux N, et al. Transcatheter aortic valve implantation: recommendations for practice based on a multidisciplinary review including cost-effectiveness and ethical and organizational issues. *Can J Cardiol*. 2013;29(6):718-726.

Bridges CR, Edwards FH, Peterson ED. Cardiac surgery in nonagenarians and centenarians. *J Am Coll Surg*. 2003;197:347-357.

Brito Júnior FS, Carvalho LA, Sarmiento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, et al; Brazilian TAVI Registry investigators. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(5):E153-162.

Brito Júnior FS, Siqueira D, Sarmiento-Leite R, Carvalho LA, Lemos Neto PA, Mangione JA, et al. Rationale and design of the Brazilian transcatheter aortic valve implantation registry. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2011; 19(2):145-152.

Cao C, Indraratna P, Ang SC, Allan JM, Bannon P, Yan TD. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgery for high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1747-1748.

Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet.* 2009;373(9667):956-966.

Chiam PT, Ewe SH. An update on complications associated with transcatheter aortic valve implantation: stroke, paravalvular leak, atrioventricular block and perforation. *Future Cardiol.* 2013;9(5):733-747.

Chieffo A, Buchanan GL, Van Mieghem NM, Tchetché D, Dumonteil N, Latib A, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN versus the Medtronic CoreValve Revalving system devices: a multicenter collaborative study: the PRAGMATIC Plus Initiative (Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(8):830-836.

Chukwuemeka A, Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, David TE. Valve surgery in octogenarians: A safe option with good medium-term results. *J Heart Valve Dis.* 2006;15(2):191-196.

Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: Result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation.* 2000;101:1940-1946.

Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty in acquired aortic stenosis in elderly patients: n alternative to valve replacement? *Lancet.* 1986;1:63-67.

Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al; CoreValve US Clinical Investigators. 3-Year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2565-2574.

Dewey TM, Brown DL, Das TS. High-risk patients referred for transcatheter aortic valve implantation: management and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:1450-1457.

Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N, Goicolea J, Ussia GP, Kala P, et al; Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry (TCVT) Investigators of the EURObservational Research Programme (EORP) of the European Society of Cardiology. The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. *EuroIntervention*. 2013;8(12):1362-1371.

Eggebrecht H, Schmermund A. The Current situation and the future of emergent cardiac surgery in TAVI. *Interventional Cardiology Review*. 2015;10(1):55–57.

Fairbairn TA, Meads DM, Hulme C, Mather AN, Plein S, Blackman DJ, et al. The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at high operative risk. *Heart*. 2013;99(13):914-920.

Fann JI, Chronos N, Rowe SJ, Michiels R, Lyons BE, Leon MB, et al. Evolving strategies for the treatment of valvular heart disease: preclinical and clinical pathways for percutaneous aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008; 71: 434-440.

Feldman T, Glagov S, Carroll J. Restenosis following successful balloon valvuloplasty: Bone formation in aortic valve leaflets. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1993;29:1-7.

Gada H, Agarwal S, Marwick TH. Perspective on the cost-effectiveness of transapical aortic valve implantation in high-risk patients: Outcomes of a decision-analytic model. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1(2):145-55.

- Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(25):2317-2326.
- Gensas CS, Caixeta A, Siqueira D, Carvalho LA, Sarmento-Leite R, Mangione JA, et al, Brazilian Registry in Transcatheter Aortic Valve Implantation Investigators. Predictors of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation: insights from a Brazilian registry. *Int J Cardiol.* 2014;175(2):248-252.
- Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al; FRANCE 2 Investigators. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1705-1715.
- Hahn RT, Gillam LD, Little SH. Echocardiographic imaging of procedural complications during self-expandable transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(3):319-336.
- Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al; GARY-Executive Board. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J.* 2014;35(24):1588-1598.
- Hein R, Abdel-Wahab M, Sievert H, Kuck KH, Voehringer M, Hambrecht R, et al., Outcome of patients after emergency conversion from transcatheter aortic valve implantation to surgery. *EuroIntervention.* 2013;9:446-451.

Hlatky MA, Simons CT. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2012;125(9):1076-1077.

Indraratna P, Ang SC, Gada H, Yan TD, Manganas C, Bannon P, Cao C. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(2):509-514.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil 2009. Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica, número 25. 2009. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/indic_saude.pdf. Acessado em: 26 de março de 2016.

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. *Euro Heart J*. 2003;24(13):1231-1243.

Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al; PARTNER trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2485-2491.

Kapoor N, Varadajan P, Pai R. Survival patterns in conservatively treated patients with severe aortic stenosis: Prognostic variables in 457 patients. *Circulation*. 2004;110(Suppl III):548.

Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al; PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012; 366(18):1686-1695.

Kohl P, Kerzman A, Lahaye L. Cardiac surgery in octogenarians. Peri-operative outcome and long-term results. *Eur Heart J.* 2001;22: 1235-1243. 11 Bridges CR, Edwards FH, Peterson ED. Cardiac surgery in nonagenarians and centenarians. *J Am Coll Surg.* 2003;197: 347-357.

Koning R, Cribier A, Asselin C, Mouton-Schleifer D, Derumeaux G, Letac B. Repeat balloon aortic valvuloplasty. *Catheter Cardiovasc Diagn.* 1992;26:249-254.

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010; 363(17):1597-1607.

Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2016; 374(17):1609-1620.

Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, et al. Balloon aortic valvuloplasty in adults: Failure of procedure to improve long term survival. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1522-1528.

- Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al; For the ADVANCE study Investigators. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. *Eur Heart J*. 2014; 35(38):2672-2684.
- Litvack F, Jakubowski AT, Butchbinder NA, Eigler N. Lack of sustained clinical improvement in an elderly population after percutaneous aortic valvuloplasty. *Am J Cardiol*. 1988;62:270-275.
- Mabin TA, Condolfi P. An analysis of real-world cost-effectiveness of TAVI in South Africa. *Cardiovasc J Afr*. 2014;25(1):21-26.
- Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, Carroll J, Edwards F, Grover F, et al; STS/ACC TVT Registry. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA*. 2013;310(19):2069-2077.
- Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al; PARTNER 1 trial investigators. 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. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(18):1696-1704.

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10 ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2014.

Mearns BM. Valvular disease: Transcatheter aortic valve replacement trials presented at the 2014 ACC Scientific Sessions. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(6):309.

Moreno R, Calvo L, Salinas P, Dobarro D, Santiago JV, Sanchez-Recalde A, et al. Causes of peri-operative mortality after transcatheter aortic valve implantation: a pooled analysis of 12 studies and 1223 patients. *J Invasive Cardiol.* 2011;23(5):180-184.

Mylotte D, Osnabrugge RL, Windecker S, Lefèvre T, de Jaegere P, Jeger R, et al. Transcatheter aortic valve replacement in Europe: adoption trends and factors influencing device utilization. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):210-219.

NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation.* 1991;84: 2383-2397.

- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline 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. *Circulation*. 2014;129(23):2440-2492.
- O'Neill WW. Predictors of long term survival after percutaneous aortic valvuloplasty: Report of the Mansfield scientific balloon aortic valvuloplasty registry. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:193-198.
- O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al; Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1 Suppl):S23-42.
- Orlando R, Pennant M, Rooney S, Khogali S, Bayliss S, Hassan A, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis in patients who are high risk or contraindicated for surgery: a model-based economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(33):1-86.
- Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, Lereun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a metaanalysis and modelling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(11):1002-1012.

Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty: insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1994; 89: 642-650.

Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *N Engl J Med*. 1999; 341:142-147.

Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2141-2151.

Popma JJ, Adams DH², Reardon MJ³, Yakubov SJ⁴, Kleiman NS³, Heimansohn D⁵, et al; CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1972-1981.

Redekop WK. Tools and techniques - statistics: comments on a cost-effectiveness study of TAVI for patients with inoperable aortic stenosis. *EuroIntervention*. 2014;9(10):1241-1243.

Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Wang K, Vilain K, Li H, et al; PARTNER Investigators. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results of the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2683-2692.

Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Lei Y, Vilain K, Walczak J, et al; PARTNER Investigators. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: results from the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial (Cohort B). *Circulation*. 2012;125(9):1102-1109.

Ribeiro HB, Sarmiento-Leite R, Siqueira DA, Carvalho LA, Mangione JA, Rodés-Cabau J, et al. Coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(1):93-96.

Rodés-Cabau J, Dumont E, De LaRoche R, Doyle D, Lemieux J, Bergeron S, et al. Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2008;102:1240-1246.

Rodés-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(1):15-29.

Roy DA, Laborde JC, Sharma R, Jahangiri M, Brecker SJ. First-in-man assessment of a dedicated guidewire for transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2013;8(9):1019-1025.

Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-1961.

- Seiffert M, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Blankenberg S, Reichenspurner H, et al. Severe intraprocedural complications after transcatheter aortic valve implantation: calling for a heart team approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(3):478-484.
- Silva LS, Caramori PR, Nunes Filho AC, Katz M, Guaragna JC, Lemos P, et al. Performance of surgical risk scores to predict mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(3):241-247.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011; 364(23):2187-2198.
- Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein A. The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem. *Heart Fail Clin.* 2006;2(4):379-393.
- Tamburino C, Capodanno D, Mule M, Scarabelli M, Cammalleri V, Barbanti M, et al. Procedural success and 30-day clinical outcomes after percutaneous aortic valve replacement using current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis. *J Invasive Cardiol.* 2009;21:93-98.
- Tarantini G, Buja P, Scognamiglio R, Razzolini R, Gerosa G, Isabella G, et al. Aortic valve replacement in severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction: determinants of cardiac mortality and ventricular function recovery. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2003;24:879-885.

Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2010;122:62-69.

Topol EJ, Teirstein PS. *Textbook of interventional cardiology*. 6 ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2011.

Tuzcu EM, Kapadia SR. Selection of valves for TAVR: is the CHOICE clear? *JAMA*. 2014;311(15):1500-1502.

van den Brand M, Essed CE, Di Mario C, Plante S, Mochtar B, de Feyter PJ, et al. Histological changes in the aortic valve after balloon dilation: evidence for a delayed healing process. *Br Heart J*. 1992;67:445-449.

Vaquette B, Corbineau H, Laurent M, Lelong B, Langanay T, de Place C, et al. Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: Predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long term outcome. *Heart*. 2005;91:1324-1329.

Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(6):2111-2115.

Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, Smith SR, Torchia MM. Developing a protocol for observational comparative effectiveness research: a user's guide. AHRQ Publication No. 12(13)-EHC099. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Disponível em: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/Methods-OCER.cfm. Acessado em: 26 de março de 2016.

Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, Lee M, et al. Transcatheter aortic valve implantation. Impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation*. 2009;119:3009-3016.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A população de idosos é crescente nos países desenvolvidos e naqueles em desenvolvimento. Nestes, em especial, a redução da mortalidade por doenças cardiovasculares tem sido desafiadora, em função dos altos custos das terapias modernas e aos custos adicionais determinados pela maior sobrevida.

A doença valvar aórtica tem sua prevalência aumentada à medida que as populações envelhecem e, quando grave, necessita de correção anatômica, uma vez que a história natural da doença determina mortalidade bastante alta. Do considerável número de brasileiros potencialmente candidatos à cirurgia de substituição valvar aórtica, acredita-se que pelo menos 1/3 não realizam o tratamento cirúrgico devido ao risco proibitivo, determinado pela presença de comorbidades cuja prevalência, assim como a da estenose valvar aórtica, aumenta com a idade.

O tratamento transcater da estenose valvar aórtica acentuada está bem estabelecido como efetivo no cenário internacional, tanto para pacientes considerados inoperáveis como de alto risco cirúrgico. As evidências sobre evolução tardia são restritas no contexto brasileiro e a decisão de incorporação da tecnologia é bastante dificultada, tanto do ponto de vista do Sistema Único de Saúde quanto dos planos de saúde suplementar, uma vez que não há informação disponível em nosso meio sobre o valor de fato reembolsado nem para a abordagem transcater nem para a cirúrgica.

O primeiro artigo que compõe esta tese demonstrou que, em nosso meio, na prática clínica do mundo real, os desfechos do tratamento transcater da estenose valvar aórtica acentuada em pacientes inoperáveis são compatíveis com aqueles do cenário idealizado dos ensaios clínicos randomizados, apesar de estarem associados a custos

maiores que os anteriormente estimados por painéis de especialistas. Ainda, evidenciam que a comparação do tratamento transcater com o cirúrgico em nosso meio demandam cautela, uma vez que a mortalidade cirúrgica observada foi maior que aquela idealizada ou relatada como usual.

Se, por um lado, é bem demonstrada a efetividade do tratamento transcater da estenose valvar aórtica, os fatores associados a uma das suas mais dramáticas complicações, a perfuração ventricular esquerda, ainda não foram elucidados. A identificação de características associadas à perfuração ventricular pode otimizar os resultados da técnica, tornando-a ainda mais efetiva, e é justamente o que proporciona a análise do Registro Brasileiro de Bioprótese Aórtica por Cateter, que agrega a experiência nacional sobre o procedimento.

O segundo artigo da tese demonstrou a associação entre probabilidade de perfuração ventricular esquerda seguindo implante transcater de valva aórtica e tanto idade quanto fração de ejeção, o que sugere que a hipercinesia da câmara favoreceria o trauma determinado pelo guia metálico, posicionado em seu interior para realização do procedimento, e que a idade seria um marcador de fragilidade do ventrículo.

A miocardiopatia hipertrófica assimétrica obstrutiva é uma condição não infreqüentemente associada à estenose valvar aórtica acentuada e, apesar de a experiência mundial com implante transcater de valva aórtica acumular algumas centenas de milhares de casos, ainda determina desafios quanto à tomada de decisão. Tanto a correção da estenose valvar pode levar à descompensação hemodinâmica aguda quando da presença de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo por hipertrofia assimétrica quanto esta pode determinar deslocamento da valva durante o implante. Os escassos relatos disponíveis na literatura dão conta da contraindicação do procedimento pela

presença de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo ou do manejo das consequências da redução súbita da pós-carga em situação desfavorável, de emergência.

O terceiro artigo da tese sugere que o tratamento eletivo da hipertrofia com ablação septal para posterior implante transcater de valva aórtica pode ser uma estratégia atrativa na ocorrência concomitante de estenose valvar aórtica e miocardiopatia hipertrófica assimétrica acentuadas.

ANEXO – Aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efetividade e Custo do Tratamento da Doença Valvar Aórtica em Âmbito Hospitalar

Pesquisador: ROGÉRIO TADEU TUMELERO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51340315.4.0000.5342

Instituição Proponente: ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR BENEFICENTE SÃO VICENTE DE PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.364.071

Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte retrospectivo no qual as informações sobre características clínicas dos pacientes e desfechos intra-hospitalares serão avaliados a partir dos prontuários desses pacientes. A população desse estudo de coorte, retrospectivo, será composta por todos os pacientes (500) identificados como internados para tratamento de estenose valvar aórtica no Hospital São Vicente de Paulo, de Passo Fundo – RS, de janeiro de 2010 a junho de 2015. Os indivíduos elegíveis serão identificados a partir 1) do prontuário médico da instituição, 2) do registro do Centro Cirúrgico Cardíaco, 3) do banco de dados do Laboratório de Hemodinâmica e 4) do faturamento da instituição. A pesquisa nas diferentes bases de dados tem como objetivo aumentar a sensibilidade da busca, evitando perder registros com problemas de codificação.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever a incidência de eventos cardiocerebrovasculares maiores, definidos como morte, infarto, acidente vascular cerebral, necessidade de intervenção cirúrgica ou valvoplastia por balão não planejadas em indivíduos que receberam tratamento para estenose valvar aórtica de janeiro de 2010 a junho de 2015 no Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, Rio Grande do Sul.

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo
Bairro: Divisão de Pesquisa / São José **CEP:** 99.052-900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 **E-mail:** cep@upf.br

Continuação do Parecer: 1.984.071

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa não apresenta riscos, pois será realizada a partir de prontuários. Os benefícios desejados são da inclusão de tratamentos no sistema público de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa será realizada nos prontuários do Hospital São Vicente de Paulo, entre os anos de 2010 e 2015, para a qual os pesquisadores apresentam em anexo o Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os direitos fundamentais dos participantes foram garantidos no projeto e no TCLE. O protocolo foi instruído e apresentado de maneira completa e adequada. Os compromissos dos pesquisadores e das instituições envolvidas estavam presentes. O projeto foi considerado claro em seus aspectos científicos, metodológicos e éticos.

Recomendações:

Após o término da pesquisa, o CEP UPF solicita:

- A devolução dos resultados do estudo aos sujeitos da pesquisa ou a instituição que forneceu os dados;
- Enviar o relatório final da pesquisa, pela plataforma, utilizando a opção, no final da página, "Enviar Notificação" + relatório final.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, este Comitê, de acordo com as atribuições definidas na Resolução n. 466/12, do Conselho Nacional da Saúde, Ministério da Saúde, Brasil, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa na forma como foi proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_594441.pdf	26/11/2015 16:23:44		Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_PARA_UTILIZACAO_DE_DADOS.pdf	26/11/2015 16:10:51	ROGÉRIO TADEU TUMELERO	Aceito
Outros	DECLARACAO.pdf	26/11/2015 16:09:59	ROGÉRIO TADEU TUMELERO	Aceito

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo
Bairro: Divisão de Pesquisa / São José CEP: 99.052-900
UF: RS Município: PASSO FUNDO E-mail: cep@upf.br
Telefone: (54)3316-8157

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-



Continuação do Parecer: 1.984.071

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO_TAVI.pdf	19/10/2015 15:41:39	ROGÉRIO TADEU TUMELERO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	19/10/2015 15:37:41	ROGÉRIO TADEU TUMELERO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PASSO FUNDO, 11 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Nadir Antonio Pichler
(Coordenador)

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo
Bairro: Divisão de Pesquisa / São José **CEP:** 99.052-900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 **E-mail:** cep@upf.br

Plataforma Brasil

PROJETO DE PESQUISA

Título: Registro Brasileiro de implante de bioprótese aórtica por cateter

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 05676012.4.1001.0071

Pesquisador: Fábio Sândoli de Brito Júnior

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein-SP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 113.599

Data da Relatoria: 02/10/2012

Apresentação do Projeto:

Registro eletrônico multicêntrico, não-randomizado, pós-comercialização.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os resultados do procedimento assim como a evolução intra-hospitalar e tardia de pacientes submetidos ao Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco: Não há riscos, pois trata-se de um Registro para coleta de dados.
Benefícios: Informações para o tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo foi aprovado pelo CEP Einstein em 10/11/2010. Foi submetido na Plataforma Brasil para inserção de novos centros participantes: Instituto Nacional de Cardiologia - INC (Nome do Responsável: Alexandre Siciliano Colafranceschi; ASSOCIACAO HOSPITALAR BENEFICENTE SAO VICENTE DE PAULO (Nome do Responsável: ROGERIO TADEU TUMELERO); Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS (Nome do Responsável: Alcides José Zago).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE já foi aprovado pelo CEP Einstein em 10/11/2010.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovar.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

JF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: 2151-3729

Fax: 2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP



Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Acatado pelo colegiado o parecer do relator.

SAO PAULO, 02 de Outubro de 2012

Assinado por:
José Pinus
(Coordenador)

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss
Bairro: Morumbi CEP: 05.652-000
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: 2151-3729 Fax: 2151-0273 E-mail: cep@einstein.br