



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS E APLICADAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E ECONOMIA DA SAÚDE**

**FRANCISCA ASSIS DE MELO**

**REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO IMPLANTE  
DA VALVA AÓRTICA TRANSCATETER NO TRATAMENTO DA ESTENOSE AÓRTICA  
GRAVE**

**RECIFE**

**2020**

**FRANCISCA ASSIS DE MELO**

**REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO IMPLANTE  
DA VALVA AÓRTICA TRANSCATETER NO TRATAMENTO DA ESTENOSE AÓRTICA  
GRAVE**

Dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-graduação em Gestão e Economia em Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof.º Dr. César Augusto Souza de Andrade - Departamento de Bioquímica/UFPE

Orientador Externo: Prof. Dr. Fernando Zanghelini – Newcastle University

RECIFE

2020

M528r      Melo, Francisca Assis de

Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica do implante da valva aórtica transcater no tratamento da estenose aórtica grave / Francisca Assis de Melo. - 2020.

78 folhas: il. 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. César Augusto Souza de Andrade e coorientador Prof. Dr. Fernando Zanghelini.

Dissertação (Mestrado em Gestão e Economia da Saúde) – Universidade Federal de Pernambuco, CCSA, 2020.

Inclui referências e apêndices.

1. Estenose aórtica grave.    2. TAVI.    3. Avaliação econômica.    I. Andrade, César Augusto Souza de (Orientador).    II. Zanghelini, Fernando (Coorientador).    III. Título.

UFPE (CSA 2020 – 088)

FRANCISCA ASSIS DE MELO

REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO  
IMPLANTE DA VALVA AÓRTICA TRANSCATETER NO TRATAMENTO DA  
ESTENOSE AÓRTICA GRAVE

Dissertação ou Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão em economia da saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em economia da saúde.

Aprovado em: 29/07/2020.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profº. Dr. César Augusto Souza de Andrade (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profº. Dr. Fernando Zanghelini (Orientador externo)  
Newcastle University

---

Profa. Dra. Michelly Cristiny Pereira (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profº. Dr. Felipe José de Andrade Falcão (Examinador Externo)  
Universidade de Pernambuco

---

Profº. Dr. João Márcilio Coelho Netto Lins Aroucha (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

*Ao único Deus pela graça da vida, por ser quem eu sou e por tudo que superei no decorrer da minha vida.*

*A minha mãe Edileuza e ao meu pai Paulo, a minha irmã e cunhado pela paciência e compreensão durante este período de aprendizagem.*

*Em especial ao meu pequeno príncipe, Bruno Melo, razão do meu viver, que mesmo no convívio diário conviveu com a minha ausência em vários momentos.*

## **AGRADECIMENTOS**

- Ao meu orientador César Andrade, que é um exemplo de orientador pela paciência, dedicação e acima de tudo humildade.
- Ao meu orientador externo, Fernando Zanghelini, que mesmo a distância se fez presente nos momentos necessários.
- A todos os colegas de turma, especialmente as minhas amigas, Ana Aparecida e Inês Guedes que tive a honra de conviver e que continuam presentes na minha vida.
- A Tunísia Souza pela competência e generosidade diária.
- Ao meu eterno chefe, Dr. Edgard Victor Filho pela compreensão e amizade.
- Aos anjos que apareceram na minha vida, Macilene Sá Magalhães e Mariana Barros Melo pela paciência e ensinamento nos momentos mais turbulentos.
- Enfim, a todos os amigos que passaram na minha vida, contribuindo para o meu aprimoramento intelectual e humano.

## RESUMO

O desenvolvimento de novas técnicas para o tratamento eficaz da estenose valvar aórtica grave (EAo) é necessário para reduzir a morbimortalidade do procedimento cirúrgico. O implante transcater de válvula aórtica (TAVI) surgiu com essa finalidade. As avaliações econômicas (AE) podem fornecer informações sobre qual tecnologia é custo-efetiva para a saúde, de acordo com a quantidade de recursos usados. As revisões sistemáticas (RS) dos estudos de EA são ferramentas relevantes para avaliar os métodos usados nesses estudos. Objetivo: Foi realizada uma RS de EA completa que avaliou o TAVI no tratamento de EAo grave em pacientes com risco cirúrgico alto e intermediário. Metodologia: Foi realizada pesquisa nas seguintes bases de dados: *Medline*, EMBASE, CRD NHS EED e *The Cochrane Library*, de janeiro a julho de 2019, sobre a utilização do TAVI no tratamento da estenose aórtica grave. Resultados: Foram incluídos 16 estudos completos de EA. Cinco usaram modelagem de Markov, um Markov e Monte Carlo e árvore de decisão. Quinze estudos usaram horizontes de tempo entre 1 e 15 anos e um para toda a vida. Cinco usaram taxa de desconto que variou de 1,5 a 5%. As fontes de dados de eficácia foram obtidas principalmente de dados secundários, principalmente do estudo pioneiro PARTNER. Normalmente, os benefícios e custos eram maiores para TAVI em comparação com SAVR. O TAVI foi dominante em cinco cenários, em dois foi dominado e nos demais a maioria apresentou evidências de custo-efetividade. A qualidade dos estudos demonstrou pontos frágeis, minimizando a transparência do relato dos itens. Conclusão: Os estudos analisados não apresentam dados de forma padronizada, impedindo comparações precisas entre as metodologias e os resultados obtidos. Houve uma limitação para avaliar o desfecho do TAVI por considerar o TAVI uma tecnologia para tratar uma doença crônica, e por apresentar ausência de Markov e fragilidade no item horizonte de tempo, por não ter utilizado igual à expectativa de vida dos indivíduos, como recomendado para doenças crônicas. Comumente, as análises que apresentaram maior qualidade e utilizaram um modelo analítico mostraram que o TAVI é uma opção custo-efetiva em pacientes com EAo grave com risco cirúrgico intermediário ou alto.

**Palavras-chave:** Estenose aórtica grave. TAVI. SAVR. Avaliação econômica. Custo-efetividade.

## **ABSTRACT**

The development of new techniques for the effective treatment of severe aortic valve stenosis (AS) is necessary to reduce the morbidity and mortality of the surgical procedure. The implant aortic valve transcatheter (TAVI) appeared with this finality. Economics assessments (EA) can provide information on which technology is cost-effective for health by the amount of resources used. Systematic reviews (SR) of EA studies are relevant tools for evaluating the methods used in that studies. Objective: A SR of complete EA that assessed TAVI in the treatment of severe AoS in patients with high and intermediate surgical risk was performed. Methodology: Research was carried out on the following databases: Medline, EMBASE, CRD NHS EED and The Cochrane Library, from January to July 2019, on the use of TAVI in the treatment of the stenosis aortic severe. Results: It 16 complete EA studies were included. Five used Markov modeling, one Markov and Monte Carlo and decision tree. Fifteen studies used time horizons between 1 and 15 years and one to for whole life. Five used discount rate that varied from 1.5 to 5%. The sources of effectiveness data were mostly obtained from secondary data, mainly from the pioneer PARTNER study. Usually, the benefits and costs were bigger for TAVI compared to SAVR. TAVI was dominant in five scenarios, in two it was dominated and in the others, most presented evidence cost-effectiveness. The quality of the studies demonstrated fragile points, minimizing the transparency of the reporting of the items. Conclusion: The analyzed studies do not present data in a standardized manner, preventing accurate comparisons between the methodologies and results obtained. There was a limitation to assess TAVI upshot considering TAVI a technology to treat a chronic disease, and for presenting absence of Markov and fragility in the time horizon item, for not having used equal to the life expectancy of individuals, as recommended for chronic diseases. Commonly, the analysis that presented higher quality and used an analytical model have shown that TAVI is a cost-effective option in patients with severe AS with intermediate or high surgical risk.

Keywords: Severe aortic stenosis. TAVI. SAVR. Economic evaluation. Cost-effectiveness.



## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1-</b> Ilustração válvula aórtica.....                                 | 18 |
| <b>Figura 2-</b> Tipos de abordagem par o TAVI.....                              | 21 |
| <b>Figura 3-</b> Tipos de válvulas transcater para posição aórtica.....          | 22 |
| <b>Figura 4-</b> Plano de Custo-efetividade para as tecnologias analisadas. .... | 27 |
| <b>Figura 5-</b> Fluxograma de seleção dos estudos da revisão sistemática.....   | 34 |
| <b>Figura 6-</b> Plano de custo efetividade dos resultados das análises .....    | 51 |
| <b>Figura 7-</b> Checklist de avaliação da qualidade dos estudos analisados..... | 56 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1-</b> Características dos estudos avaliados .....       | 35 |
| <b>Tabela 2-</b> Desfechos QALY .....                              | 42 |
| <b>Tabela 3-</b> Desfechos anos de vida ganhos .....               | 43 |
| <b>Tabela 4-</b> Taxa de desconto .....                            | 44 |
| <b>Tabela 5-</b> Custos inclusos nos estudos avaliados .....       | 46 |
| <b>Tabela 6-</b> Custos com complicações ou eventos adversos ..... | 47 |
| <b>Tabela 7-</b> Custos TAVI versus SAVR.....                      | 49 |
| <b>Tabela 8-</b> Conclusão dos resumos dos estudos avaliados.....  | 53 |

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

|                  |                                                                            |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACE</b>       | Análise de custo-efetividade                                               |
| <b>ACU</b>       | Análise de custo-utilidade                                                 |
| <b>AE</b>        | Avaliação Econômica                                                        |
| <b>ATS</b>       | Avaliação de Tecnologias em Saúde                                          |
| <b>AVC</b>       | Acidente Vascular Cerebral                                                 |
| <b>CCTI</b>      | Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde |
| <b>CHEERS</b>    | Padrões Consolidados para o Relato de Avaliações Econômicas da Saúde       |
| <b>EAo</b>       | Estenose Aórtica                                                           |
| <b>ECR</b>       | Ensaio Clínico Randomizado                                                 |
| <b>ES</b>        | Edwards SAPIEN                                                             |
| <b>EUA</b>       | Estados Unidos da América                                                  |
| <b>EuroScore</b> | European System for Cardiac Operative Risk Evaluation                      |
| <b>MC</b>        | Medtronic CoreValve                                                        |
| <b>MP</b>        | Marcapasso                                                                 |
| <b>MS</b>        | Ministério da Saúde                                                        |
| <b>PARTNER</b>   | Placement of Aortic Transcatheter                                          |
| <b>QALY</b>      | Anos de vida ajustados por qualidade                                       |
| <b>RCEI</b>      | Razão de Custo Efetividade Incremental                                     |
| <b>RS</b>        | Revisão Sistemática                                                        |
| <b>SAVR</b>      | Substituição Cirúrgica da Valva Aórtica                                    |
| <b>SBHCI</b>     | Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista        |
| <b>STS</b>       | Sociedade de Cirurgias Torácicas                                           |
| <b>SUS</b>       | Sistema Único de Saúde                                                     |
| <b>TA</b>        | Acesso Transapical                                                         |
| <b>TAVI</b>      | Implante de Valva Aórtica Transcateter                                     |
| <b>TF</b>        | Acesso Transfemoral                                                        |

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....                                                                                                                        | 14 |
| 2. OBJETIVOS .....                                                                                                                         | 16 |
| 2.1. Objetivo geral.....                                                                                                                   | 16 |
| 2.2. Objetivo específico .....                                                                                                             | 16 |
| 3. REFERENCIAL TEÓRICO .....                                                                                                               | 17 |
| 3.1. HISTÓRICO DA DOENÇA.....                                                                                                              | 17 |
| 3.2. TECNOLOGIA PARA O TRATAMENTO DE ESTENOSE<br>AÓRTICA SEVERA .....                                                                      | 18 |
| 3.2.1. SUBSTITUIÇÃO CIRÚRGICA DA VALVA AÓRTICA.....                                                                                        | 18 |
| 3.2.2. IMPLANTE DE VALVAR AÓRTICA TRANSCATETER .....                                                                                       | 19 |
| 3.3. PRINCIPAIS ACESSOS E VÁLVULAS PARA O IMPLANTE DE<br>VALVA AÓRTICA TRANSCATETER.....                                                   | 21 |
| 3.4. VALORES CLÍNICOS VERSUS ECONÔMICOS DO<br>IMPLANTE DE VALVA AÓRTICA TRANSCATETER E DA<br>SUBSTITUIÇÃO CIRÚRGICA DA VALVA AÓRTICA ..... | 22 |
| 3.5. REVISÃO SISTEMÁTICA EM AVALIAÇÕES ECONÔMICAS<br>DA SAÚDE .....                                                                        | 23 |
| 3.5.1. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....                                                                                              | 24 |
| 3.6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE .....                                                                                                    | 25 |
| 3.7. ESCOLHA DO MODELO DE DECISÃO EM ESTUDOS DE<br>AVALIAÇÃO ECONÔMICA PARA DOENÇAS CRÔNICAS .....                                         | 28 |
| 3.8. PADRÕES CONSOLIDADOS PARA O RELATO DE<br>AVALIAÇÕES ECONÔMICAS DA SAÚDE – <i>CHEERS</i> .....                                         | 29 |
| 4. METODOLOGIA .....                                                                                                                       | 31 |
| 4.1. DESENHO DE ESTUDO.....                                                                                                                | 31 |
| 4.2. FONTES DE INFORMAÇÃO .....                                                                                                            | 31 |
| 4.3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....                                                                                                      | 31 |

|      |                                                                                      |    |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.4. | EXTRAÇÃO DOS DADOS .....                                                             | 32 |
| 4.5. | AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS DE<br>AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....                    | 32 |
| 4.6. | ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS .....                                              | 32 |
| 5.   | <b>RESULTADOS</b> .....                                                              | 33 |
| 5.1. | RESULTADOS DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE DAS<br>AVALIAÇÕES ECONÔMICAS.....                 | 40 |
| 5.2. | TAXAS DE DESCONTO APLICADAS NOS ESTUDOS .....                                        | 43 |
| 5.3. | CUSTOS DAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS .....                                               | 44 |
| 5.4. | CUSTOS ANALISADOS NAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS.....                                     | 45 |
| 5.5. | PRINCIPAIS CUSTOS COM COMPLICAÇÕES OU EVENTOS<br>ADVERSOS .....                      | 46 |
| 5.6. | CUSTOS DAS ESTRATÉGIAS ANALISADAS .....                                              | 47 |
| 5.7. | ANÁLISE DO PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE E<br>UTILIDADE DAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS ..... | 50 |
| 5.8. | CONCLUSÕES DAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS PELOS<br>SEUS AUTORES .....                     | 51 |
| 5.9. | AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS<br>ECONÔMICOS .....                               | 55 |
| 6.   | <b>DISCUSSÃO</b> .....                                                               | 56 |
| 7.   | <b>CONCLUSÃO</b> .....                                                               | 60 |
|      | <b>REFERÊNCIAS</b> .....                                                             | 61 |
|      | APÊNDICE A - ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....                                               | 68 |
|      | ESTRATÉGIA DE BUSCA EMBASE .....                                                     | 68 |
|      | ESTRATÉGIA DE BUSCA <i>MEDLINE</i> (PUBMED).....                                     | 69 |
|      | ESTRATÉGIA DE BUSCA CRD .....                                                        | 70 |
|      | ESTRATÉGIA DE BUSCA <i>COCHRANE LIBRARY</i> .....                                    | 70 |
|      | APÊNDICE B - FICHA DE APOIO À COLETA DOS DADOS. ....                                 | 71 |

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| APÊNDICE C - FICHA DETALHADA DE EXTRAÇÃO DE DADOS..... | 72 |
| APÊNDICE D - ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SSISTEMÁTICA |    |
| E MOTIVOS DE SUA EXCLUSÃO .....                        | 75 |

## 1. INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é uma doença não transmissível, que afeta o coração e/ou os vasos sanguíneos, ocorre muitas vezes em decorrência de problemas crônicos que se desenvolvem de forma gradativa e progressiva. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde e Organização Pan Americana de Saúde, doenças cardiovasculares continuam sendo a maior causa de mortes mundialmente. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde (MS) a taxa de doença cardiovascular chega a mais de 300 mil casos anualmente, correspondendo a uma morte a cada dois minutos (OMS; OPAS, 2017). Dentre as principais doenças cardiovasculares estão a doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e danos nas válvulas cardíacas, sendo a estenose aórtica (EAo) o problema mais comum de acometimento das válvulas cardíacas. Sua etiologia no idoso pode ser descrita como estenose valvar calcificada. Configura o estreitamento ou obstrução da válvula aórtica, sua mobilidade é reduzida e passa a não funcionar adequadamente, restringindo significativamente o fluxo de sangue do ventrículo esquerdo para a aorta. Apresenta prevalência crescente, em grande parte relacionada ao envelhecimento populacional. A EAo constitui uma doença de origem predominantemente degenerativa, afetando até 20% da população na oitava década de vida (ELMARIAH; ARZAMENDI, 2012; JOSEPH *et al.*, 2017; LOPES *et al.*, 2013). Em sua fase inicial não apresenta sintomas, a ocorrência dos sintomas é sinalizada na fase mais avançada da doença, como síncope, angina e insuficiência cardíaca (BONOW *et al.*, 2006).

A substituição cirúrgica da valva aórtica (SAVR, do inglês *Surgical Aortic Valve Replacement*) é realizada desde 1960, sendo o método tradicional para a maioria das populações. Consiste na abertura do tórax para remoção da valva doente e substituição por uma nova válvula biológica ou mecânica, a troca é realizada em um procedimento cirúrgico cardíaco. Contudo, o risco desse tratamento é alto em alguns pacientes, principalmente quando apresentam comorbidades importantes (F.H. *et al.*, 2001). O procedimento cirúrgico é realizado em algumas horas, os pacientes permanecem internados entre 5 a 7 dias em hospital e a recuperação total pode levar 2 meses (F.H. *et al.*, 2001; RODRIGUES, 2020). À vista disso, técnicas menos invasivas para tratamento desse subgrupo, considerado de alto risco a abordagem cirúrgica se fez necessária (GRANDO; PRATES, 2007).

O Implante da Valva Aórtica Transcateter (TAVI, do inglês *Transcatheter Aortic Valve Implantation*) é outra opção de tratamento viável. É uma alternativa menos invasiva para indivíduos com EAo valvar grave de alto e intermediário risco cirúrgico (BARON *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2018; SIMONS *et al.*, 2014). Todavia, mais oneroso, principalmente em doentes

com outras comorbidades, o que eleva o custo do tratamento (AILAWADI *et al.*, 2016; IANNACCONE; MARWICK, 2015). No entanto, os pacientes submetidos ao TAVI apresentam tempo de permanência hospitalar menor, com média de 3 dias (SVENSSON *et al.*, 2011).

Na cardiologia intervencionista, poucas tecnologias diagnósticas ou terapêuticas introduzidas na prática clínica são inicialmente de baixo custo. A questão não poderia ser diferente com TAVI (SIQUEIRA *et al.*, 2013). Em virtude desse elevado custo e dos crescentes gastos em saúde ao nível global, é discutível se essa tecnologia é custo-efetiva. Para adequar a alocação de recursos restritos e impermanentes com TAVI no âmbito da saúde se faz necessário, estudos de avaliação econômica (AE) para essa tecnologia.

Atualmente nos estudos de AE mundialmente, TAVI é uma boa escolha para o tratamento da EAo grave. A Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) mostra-se bem equilibrada pelo grande benefício em qualidade de vida e sobrevida. No entanto, o custo-efetivo do TAVI pode ser menos favorável por representar alto custo nos sistemas de saúde em países em desenvolvimento (GOODALL *et al.*, 2019; INDRARATNA *et al.*, 2014a).

Atualmente, o modelo analítico de decisão é um método que auxilia na tomada de decisão em condições de incerteza para implementação de tecnologia. O modelo de decisão auxilia ao comparar as alternativas e identifica a opção que propicia os melhores benefícios, tanto em saúde como em custos. Os modelos analíticos dominantes nas AE da saúde são modelagem de Markov e árvore de decisão (NITA *et al.*, 2010). O objetivo do presente estudo foi, portanto, analisar as AE do tratamento da EAo grave com o TAVI em pacientes com alto e intermediário risco cirúrgico. Dando ênfase aos custos e desfechos, sob uma perspectiva crítica baseada em evidências científicas. Por se tratar de uma problemática de alto impacto econômico na saúde do idoso ao nível global e de complexa mensuração pelos sistemas de saúde.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Realizar uma revisão sistemática da literatura de estudos de avaliação econômica completa publicadas no período de 2012 a 2019, que tenham incluído o implante de valva aórtica transcater no manejo da estenose aórtica grave.

### **2.2. Objetivo específico**

- Realizar levantamento da literatura sobre avaliações econômicas completas, relacionadas ao implante de valva aórtica transcater em pacientes idosos com estenose aórtica valvar grave de alto ou intermediário risco cirúrgico à substituição cirúrgica da valva aórtica;
- Aferir os desfechos clínicos e econômicos do implante de valva aórtica transcater no que concerne ao tratamento da estenose aórtica grave;
- Classificar os estudos selecionados segundo os critérios de padrões consolidados para o relato de avaliações econômicas da saúde.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1. HISTÓRICO DA DOENÇA

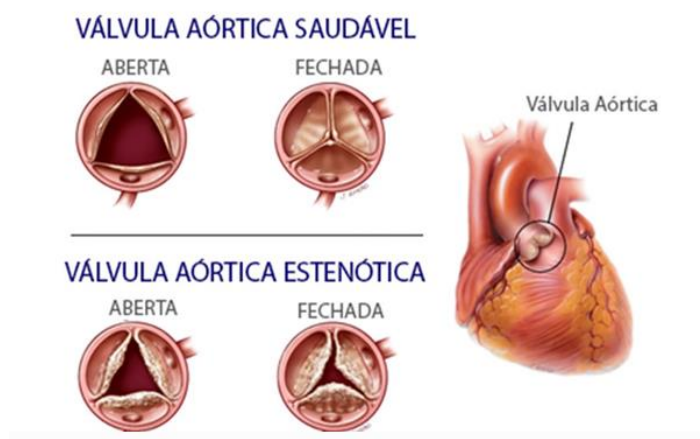
Nos países desenvolvidos, a EAo é a mais prevalente de todas as doenças cardíacas valvulares (CARABELLO; PAULUS, 2009). Nos idosos prevalece a doença aórtica calcificada, que está associada aos fatores de risco tradicionais para aterosclerose. (TARASOUTCHI *et al.*, 2011).

O estudo de saúde cardiovascular, maior estudo de base populacional que investigou a prevalência da anormalidade da válvula aórtica, foi realizado há mais de duas décadas. Este analisou mais de 5 mil pacientes com idade igual ou superior a 65 anos por meio de ecocardiografia. No estudo, 2% dos pacientes apresentaram algum grau de EAo. Foi observado maior prevalência de esclerose em pacientes com idade mais avançada, sendo observada em 20% dos pacientes de 65 a 75 anos, 35% naqueles com idade 75–85 anos e 48% em pacientes com mais de 85 anos. Para os mesmos grupos etários a EAo apresentou prevalência de 1–3%, 2–4% e 4%, respectivamente (CARABELLO; PAULUS, 2009).

Pacientes com EAo confrontados aos sem doenças valvares, apresentaram maior número de mortes no geral (41,3% versus 14,9%) e maior número de mortes cardiovascular (19,6% versus 6,1%). Também apresentaram maiores taxas de novos eventos cardiovasculares, como ataque cardíaco (11,3% versus 6,0%), angina (24,3% versus 11,0%) e (AVC) (11,6% versus 6,3%) (OTTO *et al.*, 1999).

A EAo apresenta restrição à abertura dos folhetos da valva aórtica que acarreta um gradiente pressórico no decorrer da sístole, entre o ventrículo esquerdo e a aorta. (SVERDLOV *et al.*, 2011). É uma doença silenciosa, sendo confirmada por exames de imagem. (KATZ; TARASOUTCHI; GRINBERG, 2010). O início dos sintomas configura à sua evolução, podendo ocorrer síncope, angina e insuficiência cardíaca. A sobrevida após o despertar dos sintomas, sem troca valvar, é baixa, sendo de 60% em 1 ano e de 32% em 5 anos, com elevado risco de morte súbita. (DUCROCQ *et al.*, 2010). A EAo está ilustrada na Figura 1.

**Figura 1-** Ilustração válvula aórtica



**Fonte:** <https://cardiologiahmt.com.br/wp-content/uploads/2019/11/estenose.jpg>

### 3.2. TECNOLOGIA PARA O TRATAMENTO DE ESTENOSE AÓRTICA SEVERA

#### 3.2.1. SUBSTITUIÇÃO CIRÚRGICA DA VALVA AÓRTICA

O tratamento convencional para a EAo grave é a SAVR. Contudo, esse tratamento está relacionado a categoria de risco cirúrgico apresentado pelo paciente. Para avaliar os fatores de risco operatório de um paciente são utilizados os escores de risco, este tem como objetivo individualizar o risco cirúrgico do paciente através de equações funcionais que se aponham em diferentes riscos. Para a classificação do risco operatório, os escores mais utilizados são: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE), que começou a ser desenhado em 1995, através de informações sobre fatores de risco e mortalidade para pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (ROQUES *et al.*, 1999). E o da *Society of Thoracic Surgeons* (STS). O EuroSCORE classifica o risco cirúrgico dos pacientes em três grupos de risco: de baixo risco (escore de 0 – 2), de médio risco (escore de 3 – 5) e de alto risco (escore > 6) (NASHEF *et al.*, 1999). Já o STS classifica o risco cirúrgico da seguinte maneira: baixo risco (escore <4%), risco intermediário (escore de 4% a 8%), e de alto risco (escore > 8%) e risco proibitivo: mortalidade e morbidade > 50% em 1 ano (CASALINO; TARASSOUTCHI, 2012; TARASOUTCHI *et al.*, 2017).

A troca de valva aórtica na população adulta representa a segunda indicação mais usual para cirurgia cardíaca, ultrapassada apenas pela cirurgia de revascularização do miocárdio (TARASOUTCHI *et al.*, 2011). No estudo de O'Brien *et al.* (2019), a mortalidade cirúrgica

pela troca valvar aórtica isolada, segundo registro norte-americano é de 3,2% e o uso de ventilação mecânica prolongada é de 10,9%.

No Brasil, Ribeiro *et al.* (2013), realizou uma análise retrospectiva de sobrevida com pacientes submetidos à primeira cirurgia valvar, entre 1995 a 2000 com 303 pacientes, com seguimento máximo foi de 17,49 anos. Desses pacientes, 114 foram submetidos à troca cirúrgica da valva aórtica, 65 por bioprótese e 79 por prótese mecânica. A mortalidade encontrada foi de 2 (3,1%) e 4 (5,1%) para ambos os grupos, respectivamente. A taxa de AVC foi 5 (7,7%) no grupo de bioprótese e 5 (6,3%) no agrupamento mecânico. Houve nova intervenção em 21 (32,3%) dos pacientes com prótese biológica, contra 2 (2,5%) com prótese mecânica. Assim, esse estudo não apresentou diferença significativa em número de óbito e AVC para ambas as próteses. Todavia, o número de novas intervenções foi estatisticamente maior entre os pacientes submetidos a SAVR por prótese biológica, comparado aos que receberam prótese mecânica. Contudo, as taxas de complicações cirúrgicas podem aumentar com as comorbidades, tornando-se significativamente maiores quando a cirurgia é realizada em caráter de urgência (MACK *et al.*, 2013; O'BRIEN *et al.*, 2009; PRÊTRE; TURINA, 2000).

### 3.2.2. IMPLANTE DE VALVAR AÓRTICA TRANSCATETER

Entre os avanços significativos obtidos no tratamento percutâneo das doenças estruturais do coração, o TAVI é outra opção de tratamento viável para EAo grave. É uma alternativa com o objetivo de prover alternativa ao tratamento da EAo grave em pacientes de alto e intermediário risco cirúrgico (BARON *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2018; SIMONS *et al.*, 2014).

O implante valvar por cateter teve sua primeira descrição feita por Davies (1965). Décadas depois, a ideia foi retomada e foi realizado um implante experimental com prótese valvar aórtica artificial e *stent* expansível em porcos, através de técnica transluminal sem toracotomia ou circulação extracorpórea. Esse estudo concluiu que válvulas aórticas artificiais poderiam ser implantadas em animais por técnica minimamente invasiva (ANDERSEN; KNUDSEN; HASENKAM, 1992). O projeto de válvula cardíaca protética implantável percutâneamente tornou-se uma área importante para investigação. O estudo de Cribier *et al.* (2002) descreveu o primeiro TAVI em humanos. A válvula cardíaca implantada percutâneamente era composta por 3 folhetos de pericárdio bovino, montados em um *stent* expansível por balão. O implante foi realizado em um homem de 57 anos com EAo calcificada e apresentou resultados clínicos satisfatórios.

Em 2007, o estudo randomizado multicêntrico denominado PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter*) demonstrou que o TAVI era superior a SAVR em pacientes inoperáveis com EAo valvar grave coorte (B), com a redução de mortalidade de 30,7% no grupo TAVI versus 49,7% no grupo conservador. O que projetou o TAVI como nova técnica para esse grupo de paciente inoperável (CRIBIER *et al.*, 2004; KATZ; TARASOUTCHI; GRINBERG, 2010). Outrossim, o TAVI não foi inferior a SARV em pacientes com EAo grave e com alto risco coorte (A) (SVENSSON *et al.*, 2016).

No mundo, inúmeras entidades internacionais recomendam e aprovam o uso de TAVI, como o *National Institute for Clinical Excellence*, o *Health Quality Ontario* e o *National Health* para pacientes de risco cirúrgico extremo e alto (PROGRAMME, 2019).

Recentemente, os estudos para o uso do TAVI evoluíram para pacientes de risco intermediário e baixo. O ensaio clínico randomizado (ECR), PARTNER 2A incluiu 2.032 pacientes com EAo grave e risco cirúrgico intermediário, os pacientes foram submetidos a SAVR ou TAVI, pacientes que realizaram TAVI, utilizaram o dispositivo Sapien XT. O estudo não mostrou diferença no desfecho primário, como mortalidade geral e AVC, mas o tempo de hospitalização total foi menor no grupo de TAVI. Os autores concluíram que ambas as intervenções apresentaram desfechos clínicos semelhantes (LEON *et al.*, 2016). Outro estudo, o observacional SAPIEN 3, randomizou 1.077 pacientes. Esse estudo sugeriu fortemente que TAVI é uma alternativa adequada em pacientes de risco intermediário com EAo sintomática grave em comparação a SAVR (ELGUINDY, 2017). Contudo, na perspectiva de tratamentos para pacientes de baixo risco cirúrgico, o ECR PARTNER 3 com balão expansível Sapien 3 analisou em 1 ano 950 pacientes (496 para TAVI e 454 no grupo de SARV), os pacientes apresentavam STS Score < 4% e EAo grave. No estudo a mortalidade correspondeu a (1% versus 2,5%) e a taxa de AVC foi de (1,2% versus 3,1%) para TAVI e SARV, respectivamente. Os pacientes que realizaram TAVI apresentaram menor taxa de rehospitalização em comparação a SAVR (7,3% versus 11,00%). O estudo concluiu que para pacientes de baixo risco com STS < 4%, o TAVI apresenta baixa taxa de complicação, sendo um método seguro para esse subgrupo (MACK *et al.*, 2019).

No Brasil, o TAVI teve seu registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2008. Ainda em 2008, segundo Sarmento-Leite et al. (2008) três pacientes do sexo feminino com EAo grave e alto risco cirúrgico com EuroSCORE logístico de 20% a 36% foram tratadas com TAVI na região sul do país. As pacientes tinham mais de 80 anos e utilizaram dispositivo *CoreValve*, por via femoral. O resultado do implante foi satisfatório em 100% dos casos. Assim,

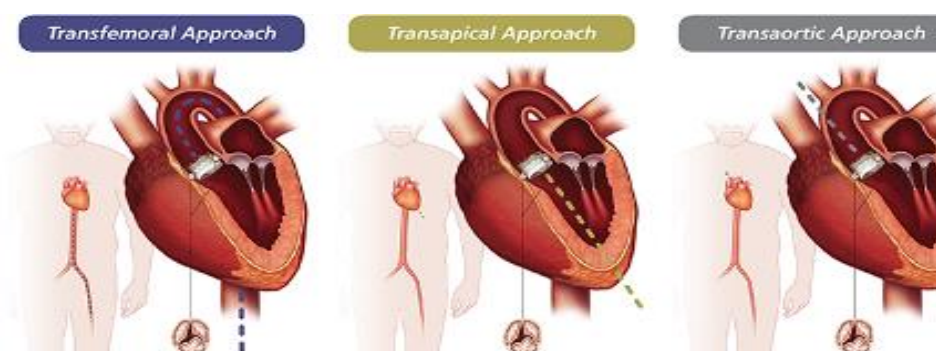
vários outros estudos foram realizados com sucesso, como (GAIA; PALMA; FERREIRA, 2010; SOUZA *et al.*, 2016).

O registro brasileiro para avaliação dos resultados do Implante por cateter de bioprótese aórtica e de novas tecnologias para tratamento transcâter de doenças valvares cardíacas foi criado em 2011 para acompanhar os resultados do TAVI no Brasil. É coordenado pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI). Esta divulga bimestralmente o número de procedimentos registrados. Na atualidade, segundo a SBHCI foram realizados 2.653 TAVI em diferentes regiões do Brasil (SBHCI, 2020). Contudo, ainda não há cobertura obrigatória nos sistemas de saúde do país, sendo ainda considerado um procedimento oneroso comparado com a SAVR.

### 3.3. PRINCIPAIS ACESSOS E VÁLVULAS PARA O IMPLANTE DE VALVA AÓRTICA TRANSCÂTER

O procedimento de implante de válvula aórtica é realizado por cateterismo cardíaco, sob orientação de raios x. A nova válvula substitui a valva nativa doente através de acesso minimamente invasivo. Os principais acessos anatômicos para realização do procedimento são: transfemoral (TF), transapical (TA) e a abordagem transtorácica. Dentre essas, a abordagem TF é a mais utilizada e com melhores resultados custo-efetivo (REYNOLDS *et al.*, 2012b, 2016). Os principais tipos de acesso para o TAVI estão ilustrados na Figura 2.

**Figura 2-** Tipos de abordagem para o TAVI

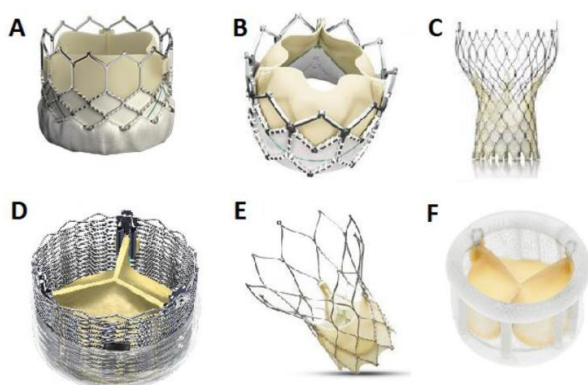


Fonte: <https://www.westchestermc.org/transcatheter-valve-program>

Atualmente, mundialmente há vários tipos de próteses valvares para o implante transcâter. As primeiras próteses disponibilizadas para uso clínico, devido a excelentes

resultados foram *Edwards-SAPIEN* (ES) e *SAPIEN XT®* (*Edwards Lifesciences*, Irvine, CA, USA), fabricadas com pericárdio bovino e balão-expansível e o sistema auto expansível *CoreValve®* (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), fabricada com pericárdio suíno montado em um stent de nitinol. A evolução das próteses tem como propósito a redução dos desfechos adversos como AVC, complicações que levam à indicação de marcapasso (MP) e complicações vasculares (SIQUEIRA *et al.*, 2017; TOGNON *et al.*, 2016). Diferentes tipos de válvulas estão ilustrados na Figura 3.

**Figura 3-** Tipos de válvulas transcater para posição aórtica



Legenda: A e B são válvulas expansíveis por balão. C, D, E e F são válvulas auto expansíveis. (A) SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA). (B) SAPIEN XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA). (C) Corevalve (Medtronic, Minneapolis, MN, EUA). (D) Sadra Lotus Medical (Boston Scientific SciMed Inc, Maple Grove, MN, EUA). (E) JenaValve (JenaValve Technology, Munique, Alemanha). (F) Direct Flow Medical (Direct Flow Medical, Santa Rosa, CA, EUA).

**Fonte:** Siqueira *et al.* (2017)

#### 3.4. VALORES CLÍNICOS VERSUS ECONÔMICOS DO IMPLANTE DE VALVA AÓRTICA TRANSCATETER E DA SUBSTITUIÇÃO CIRÚRGICA DA VALVA AÓRTICA

Na última década, o TAVI foi realizado em cerca de 400.000 pacientes a nível mundial, com indicações crescendo a uma taxa de 40% ao ano. Dados publicados do mundo real confirmaram rápida adoção do TAVI para pacientes de alto risco cirúrgico, especialmente nos países desenvolvidos, mudando o tratamento da EAo valvar ao nível cirúrgico para uma abordagem percutânea transcater (DOEBLER, 2016; ELGUINDY, 2017). Com base no resultado PARTNER 2A e no estudo SAPIEN 3 de braço único para pacientes com EAo de alto e intermediário risco cirúrgico, a extensão da indicação para TAVI nos pacientes com risco cirúrgico intermediário também já é bem estabelecida no mundo (J.M. *et al.*, 2017).

Economicamente em países desenvolvidos, estudos de análise de custo-efetividade (ACE) e análise de custo-utilidade (ACU) apresentam resultados favoráveis ao TAVI para pacientes com EAo sintomática de alto e intermediário risco cirúrgico (GOODALL *et al.*, 2019; REYNOLDS *et al.*, 2012a; TAM *et al.*, 2018).

No cenário brasileiro, TAVI apresentou desfecho positivo no estudo de (LOPES *et al.*, 2013). A análise foi realizada na perspectiva da saúde suplementar e apresentou efetividade e maior custo incremental para os pacientes de alto risco cirúrgico, inoperáveis, comparados ao tratamento clínico. Apesar de o TAVI ser um procedimento consagrado, ele não possui cobertura em caráter obrigatório no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar. Na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), TAVI foi aprovado no final de 2019 na Comissão de Constituição e Justiça, com o Projeto de Lei 5.460/2016. Contudo, necessita retornar ao Senado Federal, antes de ser sancionado pelo presidente da república (PORTAL DOS HOSPITAIS DO BRAISL, 2019).

### 3.5. REVISÃO SISTEMÁTICA EM AVALIAÇÕES ECONÔMICAS DA SAÚDE

A RS da literatura se refere a um tipo de investigação direcionada a uma questão bem definida, com objetivo de identificar, selecionar, avaliar e sumarizar as evidências importantes disponíveis. Sintetizar as evidências significa analisar criticamente a literatura científica, para que possa ser analisada as evidências mais ou menos relevante, juntamente com a certeza ou incerteza. Surgiu como um novo delineamento de pesquisa, baseando-se em estudos de melhor qualidade sobre o tema proposto, evitando temas com resultados contraditórios. Atualmente, o emprego dos estudos de AE na área da saúde tem aumentado consideravelmente em razão de uma divulgação maior dos métodos da medicina baseada em evidências e das análises de decisão (GALVÃO; PEREIRA, 2014; SALOMON, 2013).

As AE de saúde são conduzidas para acautelar os cuidados de saúde e decisões de alocação de recursos (AZEREDO, 2016; HUSEREAU *et al.*, 2013a). Contudo, ainda se encontra várias falhas metodológicas nas revisões de estudos de AE, resultando em apreensão por parte dos tomadores de decisão, quanto à confiabilidade dos seus resultados (GALVÃO; PEREIRA, 2014; NITA *et al.*, 2010; SALOMON, 2013). Uma revisão das AE do TAVI realizada na Austrália concluiu que a ausência de dados em seções relevantes como: taxa de desconto, detalhes sobre análise estatística e o tipo de modelagem da análise pode ter impacto nos resultados relatados ao estudo (IANNACCONE; MARWICK, (2015). Apesar de qualquer falha metodológica pactuar negativamente com os resultados de uma AE, algumas imperfeições



possuem maior destaque do que outras, como a ausência de um padrão no delineamento do estudo e na avaliação das análises econômicas, uma vez que falhas nestes parâmetros geram resultados consideravelmente discordantes (CARANDE-KULIS *et al.*, 2000).

### 3.5.1. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

A saúde constitui um direito fundamental e com consequências diretas para o bem-estar do cidadão, a integralidade da sociedade e a produtividade da economia. Os sistemas de saúde são organizações com estruturas públicas ou privadas, tendo em vista a promoção, proteção e recuperação da saúde da população, através de ações, instituições, regras e pessoas (NITA *et al.*, 2010).

No Brasil, a avaliação de tecnologia em saúde (ATS) foi descrita pela primeira vez há poucas décadas, a “*priori*” nas instituições de ensino e pesquisa, assumindo papel progressista tanto no meio acadêmico quanto nas políticas públicas. Em 2002, no âmbito governamental, o marco oficial ocorreu deu com uma mudança institucional no MS, criando a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e do Departamento de Ciência e Tecnologia e foi formado o Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (CCTI). O CCTI conduz as diretrizes e promove a avaliação tecnológica para a incorporação de novos produtos e processos pelos gestores, prestadores e profissionais dos serviços do SUS (NITA *et al.*; SECOLI *et al.*, 2010).

A Constituição de 1988, ao instituir os princípios do SUS, definindo a saúde como direito de todos e dever do Estado, contribuiu para o fortalecimento da ATS no país, está foi influenciada de forma marcante pelas características político-administrativas e pelos modos de como são desenvolvidos e estruturados os processos decisórios na saúde pública brasileira, contudo após duas décadas de ascensão a ATS atua de maneira embrionária no sistema de saúde brasileiro, suas ações concretas ainda são primárias, mantendo-se crescente a demanda por pareceres, estudos e incorporações de novas tecnologias no panorama nos sistemas públicos e suplementar de saúde brasileiro (NITA *et al.*, 2010).

A tecnologia em saúde de acordo com Organização Mundial da Saúde, refere-se à “*aplicação de conhecimentos e habilidades organizados na forma de dispositivos, medicamentos, vacinas, procedimentos e sistemas desenvolvidos para resolver um problema de saúde e melhorar a qualidade de vida*” (SUS, 2018). A ATS consiste em uma avaliação sistemática das propriedades, efeitos e/ou impactos da tecnologia em saúde disponível quanto a benefícios, riscos, custos e impactos concernentes à ética e equidade. Seu principal propósito

é unir o conhecimento científico e a tomada de decisão para incentivar a adoção de tecnologias custo-efetivas e prevenir a adoção de tecnologias de valor questionável aos sistemas de saúde (NITA *et al.*, 2010; SUS, 2018).

O advento de novas tecnologias de saúde nas últimas décadas tem apresentado um crescimento expressivo, bem como avanços no campo do conhecimento científico. Fato que tem provocado de forma significativa o gasto da saúde, implicando na sustentabilidade dos sistemas (NITA *et al.*, 2010; SECOLI *et al.*, 2010). A ATS representa uma útil ferramenta para comprovar as tecnologias com maior potencial de benefício para a sociedade, favorecendo as que devem ser mantidas ou incorporadas aos sistemas de saúde. Além disso, ressalta a incorporação de tecnologias que não trazem benefícios, que são incertas ou deletérias para a população, representando um problema no campo econômico. Porém, apesar de todos os esforços empregados até o momento, ainda perdura algumas barreiras para a efetivação da cultura da ATS na tomada de decisão, como a falta de confiança entre pesquisadores e decisores, o desconhecimento por parte desses decisores das técnicas de ATS e a inépcia de adaptar a comprovação científica ao contexto das tomadas de decisão (NITA *et al.*, 2010).

Internacionalmente a ATS surgiu nos anos de 1960, constituía uma disciplina da ciência direcionada à apreciação crítica da tecnologia no processo saúde-doença na sociedade, como atividade institucionalizada, cresceu em países desenvolvidos a partir da década de 1970, integrada ao desenvolvimento científico e tecnológico na área. Há décadas, a regra de ATS tem sido debatida em diversos países, como Austrália e Canadá. A área foi impulsionada pela constituição do Programa de ATS no Reino Unido, dando início às atividades *National Institute for Clinical Excellence* (NITA *et al.*, 2010; PROGRAMME, 2019). Na contemporaneidade, a ATS é descrita como um movimento inserido no plano de governança de sistemas de saúde de inúmeros países. Contudo, as instituições internacionais definem a ATS de maneira dissemelhante. O *Institute of Medicine*, nos Estados Unidos e a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* delineiam a ATS como avaliação de tecnologias médicas, incluindo procedimentos, equipamentos e drogas, enquanto o *National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology* como uma avaliação sistemática das propriedades, dos efeitos e/ou de outros impactos da tecnologia no cuidado da saúde (NITA *et al.*, 2010).

### 3.6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

A AE da saúde é campo do conhecimento que almeja entrelaçar a racionalidade da economia à tomada de decisões em saúde, procurando alocar recursos escassos de forma eficiente (DRUMMOND *et al.*, 1987; NITA *et al.*, 2010). São apresentadas de forma completa ou parcial. A realização de qualquer AE empreende identificação, qualificação, valoração e comparação dos custos e desfechos das alternativas consideradas (NITA *et al.*, 2010).

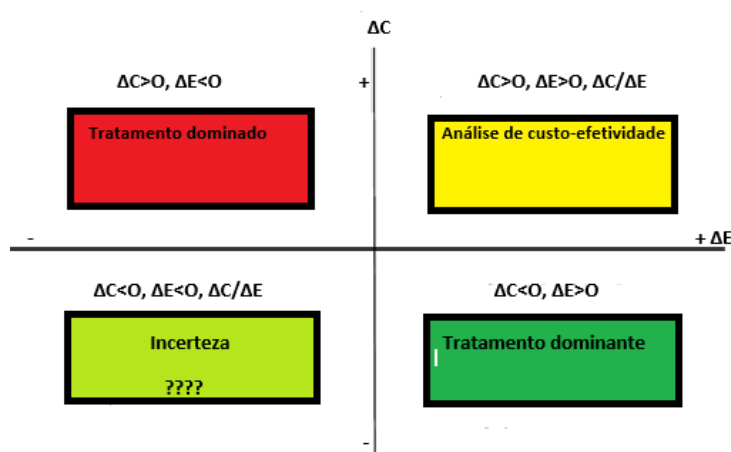
As AE se fizeram necessárias no Brasil a partir do século XX, sendo observada uma mudança no perfil epidemiológico do país. Nesse período, houve uma transição epidemiológica caracterizada por uma elevação da incidência de doenças crônicas não transmissíveis e a minimização da incidência de doenças infectocontagiosas, significando que grande parte da população demandaria tratamentos de saúde mais complexos, mais caros e de longa duração, aumentando assim os gastos em saúde (WHO, 2010). As primeiras AE foram prevalentes nas análises de custo ou de consequência (MEIRELES *et al.*, 2010). O tipo de estudo de AE a ser empregado deve decorrer da pergunta da pesquisa, da perspectiva a ser adotada, dos dados disponíveis para a análise e de diversos outros fatores (NITA *et al.*, 2010). Conforme, Siqueira *et al.* (2013) embora existam outras possibilidades, essas análises são necessárias quando o novo tratamento em questão é mais efetivo, porém de maior custo, sendo a triagem da doença fundamental para entender como garantir o uso econômico e sustentável dos recursos (IANNACCONE; MARWICK, 2015).

Na cardiologia alguns dos desafios mais prevalentes e preocupantes dizem respeito à alocação de recursos. Numerosas intervenções de alta tecnologia e alto custo estão disponíveis e são eficazes, e as exigências, e expectativas, dos pacientes são grandes. Ao mesmo tempo, se reconhece a necessidade do uso criterioso dos recursos em uma época de custos crescentes nos sistemas de saúde, sendo necessários utilizar mecanismo para enfrentar desafios na alocação desses recursos e dos gastos com essas novas tecnologias (MANN *et al.*, 2018; NITA *et al.*, 2010). A exemplo do TAVI que é uma problemática de alto impacto econômico na saúde do idoso em âmbito global e de complexa mensuração pelos sistemas de saúde, todavia um tratamento revolucionário à EAo grave em pacientes que não são bons candidatos cirúrgicos, a maioria dos quais com idade avançada e muitas vezes com uma esperança de vida limitada e múltiplas comorbidades, contudo ocasiona bons resultados clínicos (SIMONS *et al.*, 2014). Na contemporaneidade, os estudos sobre custos e complicações para TAVI são retratados enfaticamente nos ECR e em experiências registradas internacionalmente. O estudo recente de Burg *et al.* (2018), para pacientes de alto risco cirúrgico, inferiu que TAVI é uma estratégia economicamente atraente em comparação com a SAVR. Para pacientes de risco cirúrgico

intermediário Goodall *et al.* (2019) apresentou desfecho clínico superior comparados à cirurgia padrão e economia de custo.

Nas AE os tipos de análises mais comuns são as ACE e custo-utilidade. A ideia da ACE na saúde originou-se no final dos anos 70 em países desenvolvidos. Nesse tipo de análise, os custos são mensurados em unidades monetárias e os desfechos em unidades não monetárias, descritas também como unidade natural, tais como mortalidade ou hospitalizações evitadas. Os resultados da ACE são exibidos pela RCEI que representa a diferença nos custos dividido pela diferença entre as duas estratégias de tratamento. Na ACE as estratégias confrontadas podem ser colocadas em um plano de custo-efetividade. Trata-se de um diagrama de quadrantes, cujo ponto do plano em que os eixos x e y se cruzam aponta o ponto de origem da variação do custo e da efetividade das estratégias comparadas, facilitando a identificação da alternativa custo-efetiva (SECOLI *et al.*, 2010; UNIDO *et al.*, 2010). O plano de custo-efetividade está demonstrado na Figura 4.

**Figura 4-** Plano de Custo-efetividade para as tecnologias analisadas.



$\Delta C$  – variação de custo;  $\Delta E$  – variação de efetividade

Fonte: Elaborada pela autora.

A interpretação dos resultados de uma ACE se baseia em cenários, devendo ser interpretado da seguinte maneira: se a variação de custo, que representa a diferença de custo entre as duas estratégias analisadas é maior ou menor que 0 (zero) e se a variação de efetividade, que representa a diferença dos benefícios de utilidade é maior ou menor que 0 (zero). No cenário dominante o custo da nova tecnologia é menor e sua efetividade maior em comparação a tecnologia vigente, esse cenário é descrito, *cost saving*; nessa condição, a nova tecnologia deve ser incorporada. No cenário dominado, a nova tecnologia apresenta maior custo e menor

efetividade; nessa condição, a nova tecnologia deve ser rejeitada. Há dois cenários que é necessário realizar a RCEI, quando a nova tecnologia proporciona custo maior, contudo com maior efetividade e no cenário que a nova tecnologia proporciona menor custo, no entanto, apresenta menor efetividade. A análise da RCEI mostra se a nova tecnologia é custo-efetiva, isto é, se a nova tecnologia apresenta um custo incremental que se justifique à sua incorporação. Alguns autores descrevem que no cenário em que o custo é menor que 0 (zero), porém a efetividade também é menor 0 (zero), esse cenário gera uma incerteza de incorporação para a nova tecnologia (NITA et al., 2010; UNIDO et al., 2010). A decisão de incorporar a nova tecnologia depende do valor que a perspectiva adotada pelo estudo se dispõe pagar por este ganho adicional em saúde. Vale evidenciar que a tecnologia que apresenta variação de custo maior e variação de efetividade maior é considerada custo-efetiva e deveria ser adotada, porque configura um melhor uso para os recursos quando comparado a tecnologia vigente (BUXTON *et al.*, 1997).

A análise de custo-consequência é vista como um tipo de ACE, compara custos e consequências entre duas ou mais intervenções, porém permite a análise por itens, distinguindo quais os desfechos apresentam maior peso em decorrência do custo incremental (DETSKY; LAUPACIS, 2007)

A ACU foi desenvolvida especialmente para a área da saúde, tem como objetivo confrontar dados quanto aos desfechos monetários e clínicos. A unidade de desfecho mais comum às ACU é o QALY, associa a redução de morbidade e a quantidade de anos ganhos (DA SILVA *et al.*, 2014; NITA *et al.*, 2010).

### 3.7. ESCOLHA DO MODELO DE DECISÃO EM ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA PARA DOENÇAS CRÔNICAS

Adicionalmente, a análise econômica, predominantemente na área da saúde, está submergida num cenário de múltiplas premissas, apresentando-se em ascensão nas últimas décadas. Esses avanços baseiam-se, principalmente, na capacidade de processamento de computadores, disponibilidade de softwares específicos e técnicas matemáticas sofisticadas (BUXTON *et al.*, 1997; SATO, 2010).

A análise ou modelo de decisão em economia da saúde é o termo utilizado para estabelecer a construção matemática que representa a realidade em detalhe suficiente para auxiliar na tomada de decisão. Trata-se de uma avaliação quantitativa que permite a análise, especialmente as que envolvam incertezas, tanto em termos de benefícios à saúde como em termos de custos elevados. Tem como objetivo comparar as opções relevantes de um problema e identificar o parecer que traz maior benefício clínico ou econômico para o problema. Na

medicina o modelo de decisão foi empregado inicialmente para auxiliar no manejo clínico de pacientes com várias alternativas de tratamento (CARO *et al.*, 2012; NITA *et al.*, 2010).

Hoje, são muitos os tipos de modelos usados para estimar o impacto de incorporação de novas tecnologias em saúdes. A construção dos modelos de decisão torna mais simples um problema real, procurando capturar a essência do problema de saúde, visando à combinação da informação disponível para à síntese do problema, com isso facilita o processo de decisão entre as alternativas estudadas. A partir da construção gráfica, são descritos os componentes de um problema e/ou situação clínica de decisão relacionando às ações com os desfechos. Esses modelos analíticos ou de decisão são relevantes para orientar sobre inclusão e exclusão de tecnologias nos sistemas e serviços de saúde. Como apresentam grau de complexidade diferentes, a escolha do modelo apropriado depende da particularidade da doença analisada e seus principais elementos, tais como recorrência de eventos, horizonte temporal, interação entre indivíduos ou grupos, restrição de recursos e efeitos diretos e indiretos da doença (MARKOV, 2016). No contexto de doença crônica a exemplo da EAo grave o modelo de árvore de decisão e a modelagem de Markov são os mais utilizados. Contudo, o modelo de árvore de decisão é utilizado principalmente na representação de doenças agudas, com base em coortes hipotéticas fechadas e horizonte temporal reduzido, sua estrutura não permite que os cenários ou os estados de saúde sejam recorrentes ao longo do tempo. Assim, nas situações em que se apresenta cenários mais complexos, nos quais os pacientes possam evoluir com horizontes temporais longos, uma opção para modelar tais cenários são os modelos de estado de transição, dos quais o de Markov é o mais usado (MARKOV, 2016; NITA *et al.*, 2010).

### 3.8. PADRÕES CONSOLIDADOS PARA O RELATO DE AVALIAÇÕES ECONÔMICAS DA SAÚDE – *CHEERS*

Para fomentar uma maior padronização e promover uma melhor qualidade nos relatos dos estudos de AE na área da saúde, a comunidade científica produziu guias ou diretrizes para relatos de investigação e, dentre elas, a sociedade internacional publicou em 2013 o instrumento Padrões Consolidados para o Relato de Avaliações Econômicas da Saúde (*CHEERS*, do inglês *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*), que é constituído por 24 itens, divididos em seis categorias: i. Título e Resumo, ii. Introdução, iii. Método, iv. Resultados, v. Discussão e vi. Outros (DA SILVA *et al.*, 2014; HUSEREAU *et al.*, 2013b). A lista de verificação é uma maneira de ajudar os autores, editores e revisores a utilizar diretrizes

para melhorar a comunicação de AE em saúde (HUSEREAU *et al.*, 2013b). Esse instrumento já é utilizado em vários países.

No Brasil, a versão em português do *Cheers* tem como objetivo garantir que as versões em inglês e português apresentassem a mesma interpretação. Em síntese, uma das principais características do *Cheers* é estabelecer uma clara distinção entre estudos de AE, baseados em uma única fonte de dados primário e estudos baseados em modelagem para análise de decisão com inputs de múltiplas fontes. Com itens metodológicos discriminados a priori para cada uma dessas abordagens, o seguimento do *Checklist* colabora e minimiza a necessidade de “forçar” o relato de alguma característica do estudo para cumprir os itens de qualidade metodológica. A aplicabilidade do *Checklist* é certamente um elemento para melhorar a qualidade dos relatos de pesquisas de AE (SILVA *et al.*, 2017).

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. DESENHO DE ESTUDO

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com os princípios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (MOHER *et al.*, 2015). Foram selecionados estudos publicados sobre avaliações econômicas completas que avaliaram a tecnologia do TAVI para o tratamento da EAo grave em pacientes com alto e intermediário risco cirúrgico. Para a realização dessa revisão sistemática utilizou-se a seguinte pergunta: O TAVI é custo-efetivo quando comparado a SAVR, considerando os desfechos de anos de vida ganhos, anos de vida ajustados por qualidade (QALY) e mortalidade?

### 4.2. FONTES DE INFORMAÇÃO

Foi realizada uma busca de estudos de avaliação econômica completa sistematicamente, que mensuraram custos e desfechos da utilização do TAVI nas bases de dados: *National Health System Economic Evaluation Database* (NHS EED) do *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Medline* (via OVID e via Pubmed), EMBASE, *The Cochrane Library*, utilizando palavras-chaves relacionadas aos termos “estenose da válvula aórtica”, “implante da válvula aórtica transcater”, “substituição cirúrgica da valva aórtica” e “análise econômica”. Maiores detalhes sobre as estratégias de busca utilizadas estão descritos (Apêndice A).

### 4.3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos na revisão sistemática, estudos que atendiam aos seguintes critérios:

**População:** paciente com EAo grave.

**Intervenção:** implante da valva aórtica transcater por qualquer via de acesso

**Comparador:** substituição cirúrgica da valva aórtica.

**Outcomes** (Desfechos):

Desfechos de utilidade: mortalidade (anos de vida ganhos, número de vidas salvas) e anos de vida ajustados pela qualidade, os *quality-adjusted life years*, ou QALYs).

Desfechos monetários: foram elegíveis estudos de avaliação econômica da saúde com análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade, que relatassem o tratamento da EAo. Todas



as abordagens de TAVI foram incluídas, independentemente do acesso anatômico ou do tipo de válvula utilizada.

Tipo de estudos: Avaliações econômicas completas (custo-efetividade, custo-utilidade).

Não foram selecionados estudos de avaliações econômicas incompletas, estudos que não apresentassem o custo e o desfechos de utilidade do TAVI comparado com a SAVR, estudos sobre outras tecnologias ou doenças e estudos nos quais não foi possível avaliar o TAVI em relação com a SAVR. As justificativas da exclusão das análises selecionadas se encontram no (Apêndice D).

#### 4.4. EXTRAÇÃO DOS DADOS

Dois revisores extraíram os dados do estudo de forma independente, um terceiro revisor optou por caso houvesse divergência. Foi elaborada uma ficha (Apêndice B), com o objetivo de agrupar os dados e facilitar a análise comparativa dos estudos. A ficha foi dividida em quatro seções, de acordo com os tipos de informações disponibilizadas pelas análises:

- Seção A- Informações gerais sobre as análises selecionadas;
- Seção B – Informações sobre o tipo de intervenção e comparador e a população incluída na análise; informações sobre perspectiva analisada no estudo e modelo econômico
- Seção C – Desfechos por estratégias avaliados nas análises e custos.
- Seção D – Discussão, financiamento e conflito de interesse

#### 4.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Os estudos foram analisados individualmente em relação à qualidade das evidências apresentadas em conformidade com roteiro *CHEERS* (Apêndice C). No estudo a aplicação desse instrumento de qualidade foi disposta de maneira independente entre os dois revisores e as divergências foram resolvidas por consenso e, na falta de anuência, um terceiro revisor foi consultado. O *Checklist* estabeleceu três graus de classificação de seus itens: “sim” informação reportada, “Parcialmente” informação reportada em parte, “Não” informação não reportada, para cada item.

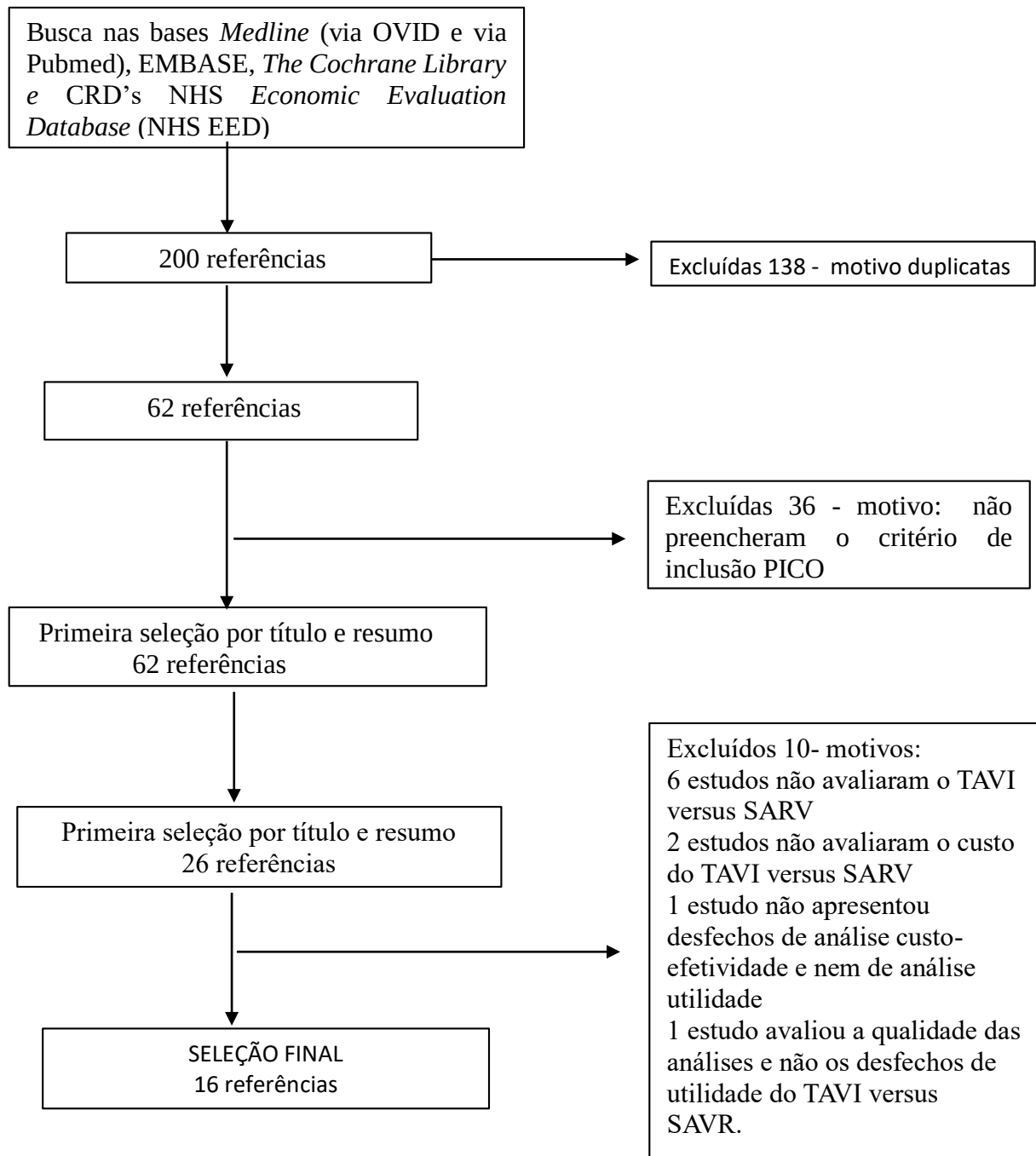
#### 4.6. ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

O delineamento dos estudos e suas características foram enfatizadas em planilhas (Apêndice C), de forma a permitir a comparação dos parâmetros e pressupostos selecionados, assim como os itens: tipo de análise, Intervenção e comparador, horizonte temporal, características da população, método de modelagem, perspectiva da análise, taxas de descontos, desfechos clínicos e custos. A comparação dos estudos foi agrupada de acordo com os desfechos e comparadores usados. Foram observados parâmetros e pontos que influenciaram de maneira mais relevantes os resultados. No critério de custos foram avaliados os tipos eventos adversos ou complicações, tipos de insumos e os custos com o tratamento do TAVI e SAVR

## **5. RESULTADOS**

Foi realizado revisão sistemática de estudos de AE sobre o uso do TAVI no paciente com EAo grave com alto ou intermediário risco cirúrgico, de janeiro a julho de 2019, nas bases de dados pesquisadas foram encontradas 200 referências. Destas, inicialmente, pelos títulos e resumos, foram selecionadas 26. Após análise dos textos na íntegra, foram eleitos 16 estudos, que correspondem a AE completas mostradas na Figura 5.

As estratégias de busca se encontram no (Apêndice A). As principais características dos dezesseis estudos de AE completa (custo-efetividade e custo-utilidade), estão apresentadas na Tabela 1.

**Figura 5-** Fluxograma de seleção dos estudos da revisão sistemática

**Tabela 1-** Características dos estudos avaliados

| <b>Autores</b>                 | <b>País</b> | <b>Análise</b> | <b>População</b>                                           | <b>Estratégia 1</b> | <b>Estratégia 2</b> | <b>Modelo analítico</b> | <b>Horizonte temporal</b> | <b>Perspectiva do estudo</b>           | <b>Ano de custos considerado</b> | <b>Unidade monetária</b> | <b>Financiamento/ conflito de interesse</b>          |
|--------------------------------|-------------|----------------|------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|
| Baron <i>et al.</i> (2019)     | EUA         | ACE            | Paciente com EAo grave com intermediário                   | TAVI                | SAVR                | Markov                  | 3 anos                    | Sistema de saúde Canadense             | 2016                             | dólar americano          | Edwards LifeSciences                                 |
| Goodall <i>et al.</i> (2019)   | França      | ACE            | Paiente com EAo grave com intermediário                    | TAVI                | SAVR                | Markov                  | 15 anos                   | Sistema de saúde francês               | 2016                             | euro                     | Edwards LifeSciences                                 |
| Tam <i>et al.</i> (2018)       | Canadá      | ACU            | Paiente com EAo grave e risco cirúrgico intermediário      | TAVI                | SAVR                | Markov                  | tempo de vida             | Sistema de saúde suplementar canadense | 2016                             | dólar canadense          | Edwards Lifesciences e Medtronic                     |
| Burg <i>et al.</i> (2018)      | EUA         | ACE            | Paciente com EAo grave e alto risco cirúrgico.             | TAVI                | SAVR                | NR                      | 2 anos                    | NR                                     | NR                               | dólar americano          | Zimmer-Biomet Microfixation.                         |
| Alqahtani <i>et al.</i> (2017) | EUA         | ACE            | Pacientes em diálise com EAo grave e alto risco cirúrgico. | TAVI                | SAVR                | Markov e Monte Carlos   | 9 anos                    | NR                                     | NR                               | dólar americano          | Os autores declararam não ter conflito de interesse. |
| Sponga <i>et al.</i> (2017b)   | Italia      | ACE            | Paciente com EAo grave com alto risco cirúrgico.           | TAVI                | SAVR                | NR                      | 7 anos                    | NR                                     | NR                               | euro                     | NR                                                   |

ACE- análise de custo-efetividade; ACU - análise de custo utilidade; EAo- estenose aórtica; TAVI- Implante de valva aórtica transcaterter; SAVR- Substituição cirúrgica da valva aórtica; BVA- Bypass valva aórtica - troca total da valvula aórtica (SAVR)

**Fonte:** Elaborada pela autora (2020)

**Tabela 1** - continua – Características dos estudos

| <b>Autores</b>                | <b>País</b> | <b>Análise</b> | <b>População</b>                                        | <b>Estratégia 1</b> | <b>Estratégia 2</b> | <b>Modelo analítico</b> | <b>Horizonte temporal</b> | <b>Perspectiva do estudo</b>   | <b>Ano de custos considerados</b> | <b>Unidade monetária</b> | <b>Financiamento/ conflito de interesse</b>         |
|-------------------------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|
| Ando <i>et al.</i> (2017)     | EUA         | ACE            | Paciente obeso com EAo grave e alto risco cirúrgico.    | TAVI                | SAVR                | NR                      | 3 anos                    | NR                             | NR                                | dólar americano          | Os autores declararam não ter conflito de interesse |
| Hawkins <i>et al.</i> (2017)  | EUA         | ACE            | Paciente com EAo grave e alto risco cirúrgico.          | TAVI                | SAVR                | NR                      | 3 anos                    | NR                             | 2015                              | dólar americano          | NR                                                  |
| Doshi <i>et al.</i> (2017)    | EUA         | ACE            | Paciente com doença renal grave e alto risco cirúrgico. | TAVI                | SAVR                | NR                      | 2 anos                    | NR                             | NR                                | dólar americano          | Os autores declararam não ter conflito de interesse |
| Reynolds <i>et al.</i> (2016) | EUA         | ACE            | Paciente com EAo grave e alto risco cirúrgico.          | TAVI                | SAVR                | NR                      | 2 anos                    | Sistema de Saúde dos EUA       | 2013                              | dólar americano          | NR                                                  |
| Brown <i>et al.</i> (2016)    | EUA         | ACE            | Paciente com EAo grave e alto risco cirúrgico.          | TAVI                | SAVR                | NR                      | 7 anos                    | NR                             | NR                                | dólar americano          | NR                                                  |
| Ontario (2016)                | Canadá      | ACU            | Paciente com EAo grave e alto risco cirúrgico.          | TAVI                | SAVR                | Markov                  | 5 anos                    | Ministério da Saúde de Ontário | 2013                              | dólar canadense          | NR                                                  |

ACE- análise de custo-efetividade; ACU - análise de custo utilidade; EAo- estenose aórtica; TAVI- Implante de valva aórtica transcaterter; SAVR- Substituição cirúrgica da valva aórtica.

**Fonte:** Elaborada pela autora (2020)

**Tabela 1-** conclusão – Características dos estudos

| <b>Autores</b>                  | <b>País</b> | <b>Análise</b> | <b>População</b>                               | <b>Estratégia 1</b> | <b>Estratégia 2</b> | <b>Modelo analítico</b> | <b>Horizonte temporal</b> | <b>Perspectiva do estudo</b>                             | <b>Ano de custos considerado</b> | <b>Unidade monetária</b> | <b>Financiamento/ conflito de interesse</b>                                                   |
|---------------------------------|-------------|----------------|------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Santarpino <i>et al.</i> (2015) | Alemanha    | ACE            | Paciente com EAo grave e alto risco cirúrgico. | TAVI                | SAVR                | NR                      | 5 anos                    | NR                                                       | NR                               | euro                     | Grupo Sorin                                                                                   |
| Minutello <i>et al.</i> (2015)  | EUA         | ACE            | Paciente com EAo grave e alto risco cirúrgico. | TAVI                | SAVR                | Markov                  | 1 anos                    | NR                                                       | NR                               | dólar americano          | Edwards LifeSciences                                                                          |
| Ribera <i>et al.</i> (2015)     | Espanha     | ACU            | Paciente com EAo grave e risco intermediário.  | TAVI                | SAVR                | Árvore de decisão       | 2 anos                    | Serviço de Saúde espanhol                                | 2012                             | euro                     | Fundo de pesquisa sanitária; Instituto Carlos III ; Ministério de Economia e Competitividade. |
| Reynolds <i>et al.</i> (2012b)  | EUA         | ACE            | Paciente com EAo grave e alto risco cirúrgico. | TAVI                | SAVR                | NR                      | 1 anos                    | Sistema de Saúde dos EUA (perspectiva social modificada) | 2010                             | dólar americano          | Edwards Lifesciences, Medtronic, Abbott Vascular, Boston Scientific                           |

ACE- análise de custo-efetividade; ACU - análise de custo utilidade; EAo- estenose aórtica; TAVI- Implante de valva aórtica transcater; SAVR- Substituição cirúrgica da valva aórtica.

**Fonte:** Elaborada pela autora (2020)

#### **a. Tipo de análise**

Dos dezesseis estudos selecionados, treze (81.3%) corresponderam a análises de custo-efetividade e três (19%) análise de custo-utilidade. Alguns autores mencionaram ter feito análise de custo-efetividade, mas na apresentação dos resultados, apresentaram desfechos QALY.

#### **b. País de correspondência dos autores**

Os estudos foram originados em diferentes países como, Alemanha – Santarpino *et al.* (2015); Canadá – Ontario (2016) e Tam *et al.* (2018); Espanha – Ribera *et al.* (2015); EUA – Baron *et al.* (2019), Burg *et al.* (2018), Alqahtani *et al.* (2017), Ando *et al.* (2017), (Hawkins *et al.* (2017), Doshi *et al.* (2017), Reynolds *et al.* (2016), Brown *et al.* (2016), Minutello *et al.* (2015), Reynolds *et al.* (2012b); França – Goodall *et al.* (2019) e Itália – Sponga *et al.* (2017b).

#### **c. Intervenção e comparadores**

Nos estudos selecionados, o TAVI foi apresentado como estratégia 1 e SAVR como estratégia 2, eles foram analisados em diversos cenários. Desses, Alqahtani *et al.* (2017), Doshi *et al.* (2017) compararam o custo e os desfechos clínicos do TAVI com o comparador SAVR para pacientes com doença renal. O primeiro analisou o paciente em processo de diálise, avaliou a relação entre recursos econômicos gastos e os efeitos clínicos produzidos, esse estudo não realizou a RCEI. O estudo de Doshi *et al.* (2017), avaliou o paciente com doença renal avançada. Este estudo concluiu que as maiores complicações foram mostradas no grupo de SAVR. Os autores não apresentaram o QALY e nem a RCEI no estudo. De acordo com o estudo de Ando *et al.* (2017), que analisou pacientes obesos submetidos ao TAVI versus SAVR, o TAVI indicou mortalidade hospitalar semelhante a SAVR, menos complicações perioperatórias e a média de custo maior para o TAVI. Contudo, os autores também não avaliaram os desfechos de utilidade. No estudo de Burg *et al.* (2018), foi avaliado o desfecho de mortalidade, onde os autores analisaram os desfechos clínicos e os custos do TAVI versus SAVR para pacientes com EAo grave com alto risco cirúrgico. O desfecho clínico resultou em qualidade de vida superior em 1 mês para o TAVI.

#### **d. População**

Nem todos os estudos deixaram, explicita as características dos pacientes. Em relação à gravidade da doença, a maioria dos estudos incluiu pacientes com EAo grave. Os estudos de Alqahtani *et al.* e Doshi *et al.* (2017) investigaram paciente com EAo grave e doença renal grave ou em diálise. No estudo de Ando *et al.* (2017), os autores avaliaram o paciente com EAo grave e obesidade. Quanto ao risco cirúrgico, o alto risco cirúrgico foi incorporado na maioria dos estudos. E o risco cirúrgico intermediário nos estudos de (BARON *et al.*, 2019; GOODALL *et al.*, 2019; TAM *et al.*, 2018).

#### **e. Perspectivas**

Em relação às perspectivas utilizadas nos estudos, cinco AE utilizaram a perspectiva do sistema de saúde dos países onde foram realizados os estudos, desses, um estudo foi realizado na perspectiva social, um realizado na perspectiva do MS e outro estudo na perspectiva da saúde suplementar.

#### **f. Modelos econômicos e horizontes temporais**

Seis estudos realizaram modelagem de Markov. Destes, um estudo usou o modelo de Markov e Monte Carlo e um modelo de árvore de decisão. Geralmente as AE foram realizadas a partir dados de eficácia de ECR, coortes e dados de custos originados de bases de dados e/ou literatura publicada e não usaram modelos analíticos para AE. No estudo de Brown *et al.* (2016), os autores comparam dados primários de desfechos e custos do TAVI com dados obtidos no (coorte) cirúrgico, mas não utilizaram modelo analítico.

Em relação ao horizonte temporal dos estudos, foram usados os períodos de 1 a 15 anos. Apenas o estudo de Tam *et al.* (2018) usou horizonte temporal por toda a vida, que corresponde à expectativa de vida do paciente com EAo grave. O estudo que utilizou o modelo de Markov e Monte Carlo foi realizado com um horizonte temporal de 9 anos. Já Ribera *et al.* (2015) usou no seu estudo o modelo de árvore de decisão com um horizonte temporal de 2 anos.

#### **g. Conflitos de interesse**

No que se refere aos conflitos de interesse, conforme às publicações das AE, os autores de Ando *et al.* e Doshi *et al.* (2017) informaram que não havia conflito de interesse. Em cinco



estudos, não foram informados se havia conflito de interesse ou apoio financiamento. Dos oito estudos que apresentaram algum tipo de financiamento ou apoio, três foram financiados pela *Edwards lifesciences*, um pela *Edwards lifesciences* e Medtronic, um pelo Instituto Carlos III e Ministério de Economia, dois foram financiados por outras indústrias farmacêuticas, incluindo o estudo de Reynolds *et al.* (2012b) que avaliou o TAVI no paciente de alto risco cirúrgico e foi patrocinado pela *Edwards lifesciences*, Medtronic, *Abbott Vascular*, *Boston Scientific* e um que foi patrocinado pelo Grupo Sorin. Enfim, desses oito estudos, dois estudos declararam que não havia conflito de interesse e os demais informaram que não tinham nada a declarar.

### 5.1. RESULTADOS DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE DAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS

Os principais desfechos apresentados nos estudos de AE mostrados nas Tabelas 2 e 3, foram desfechos das estratégias QALY, seguidos por anos de vida ganhos. Nos estudos que avaliaram desfecho QALY, a modelagem de Markov apresentou superioridade com 3, 5 e 15 anos e em um por toda a vida. Os estudos de Reynolds *et al.* (2016, 2012b) apresentaram características semelhantes, os estudos não utilizaram nenhum tipo de modelagem analítica, os autores usaram horizontes temporais de 1 e 2 anos, respectivamente. Os estudos avaliaram o desfecho QALY do TAVI versus SAVR nos casos bases e subgrupos, as variações de efetividade se diversificaram entre eles. O desfecho QALY nos casos bases variaram de 0,02 a 0,32; no subgrupo TF versus SAVR, a variação QALY foi de 0,06 a 0,21 e subgrupo TA versus SAVR essa variação QALY foi de - 0,07 a 0,76. No primeiro estudo, TAVI apresentou ganho QALY em comparação com SAVR no caso base e no subgrupo TAVI TF versus SAVR, mas não no subgrupo TA versus SAVR. O estudo utilizou dados do PARTNER A (colocação de válvula aórtica transcater), no qual pacientes com EAo grave com alto risco cirúrgico foram randomizados para TAVI ou SAVR. No segundo estudo TAVI apresentou QALY superior em todos os grupos analisados. Os dados de efetividade foram do estudo *CoreValve*, usando uma prótese auto expansível em pacientes de alto risco cirúrgico. Aferindo os dois estudos, os ganhos em QALY foram menores para o estudo de Reynolds *et al.* (2012b) ao segundo estudo. Contudo, os dados de eficácia dos estudos foram retirados de fontes diversificadas.

O estudo de Ribera *et al.* (2015), comparou dois tipos de próteses para TAVI versus SAVR, os autores usaram o modelo de árvore de decisão e horizonte temporal de 2 anos. A análise apresentou variação QALY de 0,03 para TAVI-ES versus SAVR e -0,01 para TAVI-MC versus SAVR, resultando em maior ganho QALY para TAVI-ES versus SAVR. Nos

demais estudos TAVI apresentaram QALY maior comparado a SAVR, contudo com maior ou menor eficácia, a depender do estudo. Quando analisados os estudos de Baron *et al.* e Goodall *et al.* (2019) para a prótese SAPIEN 3 versus SAVR, o estudo de Baron *et al.* (2019) encontrou uma variação QALY de 0,27, os autores usaram a modelagem de Markov e horizonte temporal de 3 anos; para o estudo de Goodall *et al.* (2019) essa variação foi 0,41, usando também a modelagem de Markov, entretanto considerando um horizonte temporal de 15 anos. Na comparação de ambos os estudos, o de Goodall *et al.* (2019) apresentou um QALY com maior ganho.

Nos estudos Tam *et al.* (2018) e Ontario (2016) não foi diferente. Ambos usaram o modelo de Markov, porém o primeiro usou o horizonte temporal por toda a vida e encontrou uma variação QALY de 0,27 e o segundo usou um horizonte temporal de 5 anos e encontrou uma variação QALY de 0,18.

Usualmente, o desfecho QALY se apresentou maior para o TAVI em comparação com a SAVR. Somente nos estudos de Ribera *et al.* (2015) e Reynolds *et al.* (2012b) mostraram um QALY inferior.

**Tabela 2-** Desfechos *QALY*

| Estudo                         | Horizonte temporal        | Estratégias                                                               | Estratégias <i>QALY</i>                                                                              | Diferença                              |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Baron <i>et al.</i> (2019)     | Markov/ 3 anos            | 1. TAVI<br>SAPIEN XT x SAVR<br>2. TAVI<br>SAPIEN 3 x SAVR                 | 1. TAVI<br>XT: 5,16 x SAVR: 5,01<br>2. TAVI<br>S3: 5,29 x SAVR: 5,01                                 | 1: 0,15<br>2: 0,27                     |
| Goodall <i>et al.</i> (2019)   | Markov/ 15 anos           | 1. TAVI<br>SAPIEN 3 x SAVR                                                | 1. TAVI.<br>4,06 x SAVR 3,65                                                                         | 0,41                                   |
| Tam <i>et al.</i> (2018)       | Markov/ por toda a vida   | 1.TAVI x SAVR                                                             | 1.TAVI<br>6,18 x SARV: 5,92                                                                          | 0,27                                   |
| Reynolds <i>et al.</i> (2016)  | NR/ 2 anos                | 1.TAVI x SAVR todos os pacientes<br>2. TAVI TF x SAVR<br>3.TAVI TA x SAVR | 1. TAVI<br>4,14 x SARV: 3,38<br>2: TAVI<br>TF: 4,10 x SAVR: 3,88<br>3. TAVI<br>TA: 4,32 x SARV: 3,56 | 1: 0,32<br>2: 0,21<br>3: 0,76          |
| Ontario (2016)                 | Markov/ 5 anos            | 1.TAVI x SAVR                                                             | 1.TAVI<br>2,4,48 x SAVR: 2,26                                                                        | 0,18                                   |
| Ribera <i>et al.</i> (2015)    | Árvore de decisão/ 2 anos | 1.TAVI<br>ES x SAVR<br>2.TAVI<br>MC x SAVR                                | 1.TAVI<br>ES:0,68 x SAVR: 0,64<br>2. TAVI<br>MC:0,63 x SAVR: 0,64                                    | 1: 0,03<br>2: -0,01                    |
| Reynolds <i>et al.</i> (2012b) | NR/ 1 ano                 | 1. TAVI x SAVR caso base<br>2. TAVI TF x SAVR<br>3.TAVI TA x SAVR         | 1. TAVI<br>x SAVR: 0,60<br>2. TAVI<br>TF: 0,65 x SAVR: 0,59<br>3. TAVI<br>TA:0,57 x SAVR: 0,64       | 0,63<br>1: 0,02<br>2: 0,06<br>3: -0,07 |

TAVI- Implante de valva aórtica transcaterter; SAVR- Substituição cirúrgica da valva aórtica; Caso base- todos os pacientes TF, TA versus SAVR; TF-acesso transfemoral; TA- acesso transapical ;ES- prótese Edwards SAPIEN; MC- prótese Medtronic CoreValve.

Nota \* TAVI acesso artéria subclávia (TA) e acesso direto na aorta; NR- não reportado.

**Fonte:** Elaborada pela autora (2020)

Em relação ao desfecho anos de vida ganhos, mostrado na Tabela 3. A estratégia do TAVI apresentou ganho em anos de vida nos estudos de Goodall *et al.* (2019) e Tam *et al.* (2018). Ambos os estudos avaliaram o paciente com EA grave com risco cirúrgico intermediário. Quando comparados, os desfechos apresentaram uma variação de 0,42 e 0,15,

respectivamente. O primeiro estudo supracitado usou uma prótese SAPIEN 3 auto expansível e o segundo não fez referência ao tipo de prótese utilizada. No estudo de Reynolds *et al.* (2012b), o TAVI também apresentou ganho em anos de vida no caso base e no subgrupo TF versus SAVR, porém no subgrupo TA versus SAVR a variação anos de vida foi inferior às demais, resultando em - 0,01.

**Tabela 3-** Desfechos anos de vida ganhos

| Estudo                         | Horizonte temporal    | Estratégias                                            | Estratégias Anos de vida                                                                            | Diferença                       |
|--------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Goodall <i>et al.</i> (2019)   | Markov/15 anos        | 1. TAVI SAPIEN 3<br>2. SAVR                            | 1. TAVI S3 5,8<br>2. SAVR 5,4                                                                       | 0,42                            |
| Tam <i>et al.</i> (2018)       | Markov /tempo de vida | 1. TAVI<br>2. SAVR                                     | 1. TAVI 7,5<br>2. SAVR 7,4                                                                          | 0,1                             |
| Reynolds <i>et al.</i> (2012b) | NR/ 1 anos            | 1. Caso base<br>2. TAVI TF x SAVR<br>3. TAVI TA x SAVR | 1. TAVI: 0,85<br>1. SAVR 0,81<br>2. TAVI TF 0,87<br>2. SAVR 0,81<br>3. TAVI TA 0,81<br>3. SAVR 0,82 | 1. 0,04<br>2. 0,06<br>3. - 0,01 |

TAVI- Implante de valva aórtica transcater; SAVR- Substituição cirúrgica da valva aórtica, TF- acesso transfemoral; TA- acesso transapical; ES- prótese Edwards SAPIEN; Caso base- todos os pacientes TF,TA versus SAVR; NR- não reportado.

**Fonte:** Elaborada pela autora (2020)

## 5.2. TAXAS DE DESCONTO APLICADAS NOS ESTUDOS

A taxa de desconto é o indicador usado para conferir o retorno de um determinado investimento. Nos estudos de AE não seria diferente. Nos dezesseis estudos analisados, a maioria não aplicou taxas de desconto aos desfechos de eficácia e aos custos. Os cinco estudos mostrados na Tabela 4, usaram taxas de desconto para os custos e medidas de efetividade, essas taxas variaram entre 1,5% e 5%. Os estudos de Baron *et al.* (2019), Reynolds *et al.* (2016) e Ontario (2016) não justificaram a taxa de desconto utilizada em seus estudos. No estudo de Ribera *et al.* (2015) e Tam *et al.* (2018) os autores usaram as taxas especificadas de orientação da Agência Canadense para Drogas e Tecnologias em Saúde, o estudo Goodall *et al.* (2019) seguiu as recomendações de fontes francesas para avaliação de tecnologias da saúde.

**Tabela 4-** Taxa de desconto

| <b>Estudos</b>                | <b>Horizonte temporal</b> | <b>Taxa de desconto</b> |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Baron <i>et al.</i> (2019)    | 3 anos                    | 3,00%                   |
| Goodall <i>et al.</i> (2019)  | 15 anos                   | 4,00%                   |
| Tam <i>et al.</i> (2018)      | tempo de vida             | 1,50%                   |
| Reynolds <i>et al.</i> (2016) | 2 anos                    | 3,00%                   |
| Ontario (2016)                | 5 anos                    | 5,00%                   |

**Fonte:** Elaborada pela autora (2020)

### 5.3. CUSTOS DAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS

Os custos foram apresentados nos estudos em diferentes moedas (dólar americano, dólar canadense e euro), mostrados na Tabela 1. O ano que os custos foram considerados variaram de 2010 a 2016. Dez estudos apresentaram seus custos em dólar americano, quatro em euro e dois em dólar canadense. Dos estudos que mostraram seus custos em dólar americano, seis não descreveram o ano em que os custos foram considerados, entre eles Brown *et al.* (2016), que analisou dados financeiros de 53 estudos da *University Health e Indiana University School of Medicine*, Indianápolis, desde 2008. Dos estudos que analisaram seus custos em euro, dois também não descreveram o ano em que os custos foram considerados. Os dois estudos apresentados em dólares canadenses exibiram os anos de 2013 e 2016 para seus custos. No estudo de Ontario (2016), os custos foram oriundos de fontes secundárias relatadas no ano de 2013 e convertidos para dólares canadenses 2015, usando paridade de poder de compra do Banco do Canadá. No estudo de Tam *et al.* (2018), foram utilizadas várias fontes de custos com seus respectivos anos. Os custos das válvulas (próteses) foram obtidos através do fabricante do dispositivo, *Edwards lifesciences*, no ano de 2016. Os custos das complicações periprocedimentais e de hospitalização foram obtidos do ano de 2014 através do instituto canadense em Saúde. Nesse estudo, todos os custos foram inflados para o dólar canadense 2016, usando paridade de poder de compra do Banco do Canadá.

Dos estudos que exibiram seus custos em euro temos o estudo de Goodall *et al.* (2019) que empregou modelo de Markov e teve os custos de tratamento do TAVI e SAVR derivados empiricamente em 2013 do Programa de documentação dos sistemas de informação. Os custos aplicados foram derivados de dado francês inflacionado para 2016. Porém o custo do

dispositivo do TAVI foi adicionado às tarifas pelo preço publicado em 2016. O custo do TAVI é atualmente excluído das tarifas na França e reembolsados diretamente.

#### 5.4. CUSTOS ANALISADOS NAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS

No que se refere aos custos gerais das intervenções mostrados na Tabela 5, o principal custo incluso em todas as avaliações foi o custo com hospitalização. Outros custos inclusos foram os custos com exames de imagens, como os de tomografia computadorizada. Poucos estudos incluíram os custos com outros profissionais, além de médicos e médicos anestesiologistas.

Apenas sete estudos consideram os custos na perspectiva do pagador. No estudo de Reynolds *et al.* (2012b), foi considerada a perspectiva social e declarado que os custos com assistência médica foram realizados através do uso de uma combinação de dados contábeis e de faturamento hospitalar e relatados em dólar americano 2010. Ainda para esse estudo, os custos dos anos anteriores a 2010 foram convertidos também para dólar 2010 e o custo do procedimento foi calculado pela duração do procedimento e contagem dos principais itens consumidos, como fios de suporte, cateter guia, balões de valvuloplastia, sistemas de válvulas (próteses). Para o estudo Tam *et al.* (2018) os autores consideraram a perspectiva da saúde suplementar e utilizaram a modelagem de Markov, com duração de ciclo de 30 dias para estimar o custo TAVI versus SAVR. No estudo de Ontario (2016), os tipos de custos analisados não ficou claro, contudo na análise de caso base, o impacto orçamentário de cinco anos do financiamento do TAVI variou de C\$ 7,6 a C\$ 8,3 milhões por ano.

Geralmente os custos apresentados nos estudos, como, custo com profissionais médicos e internação foram nativos de fontes secundárias, agência de benefício e literatura, em relação ao custo do sistema de válvulas (prótese), muitos estudos obtiveram os valores do próprio fabricante. Relativamente ao tipo de custo, a maior parte das análises usaram o custo direto. Desses, o estudo de Sponga *et al.* (2017) que empregou o custo direto e indireto, porém os apresentou os custos indiretos de forma inadequada, como levar em consideração os custos dos equipamentos do laboratório de hemodinâmica, sem incluir a depreciação desses equipamentos.

**Tabela 5-** Custos inclusos nos estudos avaliados

| <b>Autores</b>                  | <b>Hospitalização</b> | <b>Internação<br/>UTI</b> | <b>Profissionais<br/>saúde</b> | <b>Exames/<br/>ambulatórias</b> | <b>Outros</b> |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------|
| Baron <i>et al.</i> (2019)      | X                     | X                         | X                              | X                               | –             |
| Goodall <i>et al.</i> (2019)    | X                     | –                         | –                              | X                               | –             |
| Tam <i>et al.</i> (2018)        | X                     | X                         | X                              | X                               | –             |
| Burg <i>et al.</i> (2018)       | X                     | –                         | –                              | –                               | X             |
| Alqahtani <i>et al.</i> (2017)  | X                     | –                         | –                              | –                               | X             |
| Sponga <i>et al.</i> (2017b)    | X                     | X                         | X                              | X                               | X             |
| Ando <i>et al.</i> (2017)       | X                     | –                         | X                              | –                               | X             |
| Hawkins <i>et al.</i> (2017)    | X                     | X                         | –                              | –                               | –             |
| Doshi <i>et al.</i> (2017)      | X                     | –                         | –                              | –                               | –             |
| Reynolds <i>et al.</i> (2016)   | X                     | X                         | X                              | X                               | X             |
| Brown <i>et al.</i> (2016)      | X                     | –                         | –                              | –                               | X             |
| Ontario (2016)                  | X                     | –                         | –                              | –                               | X             |
| Santarpino <i>et al.</i> (2015) | X                     | X                         | –                              | X                               | X             |
| Minutello <i>et al.</i> (2015)  | X                     | –                         | –                              | –                               | X             |
| Ribera <i>et al.</i> (2015)     | X                     | –                         | X                              | X                               | X             |
| Reynolds <i>et al.</i> (2012b)  | X                     | X                         | X                              | X                               | X             |

**Fonte:** Elaborada pela autora (2020)

### 5.5. PRINCIPAIS CUSTOS COM COMPLICAÇÕES OU EVENTOS ADVERSOS

Dos dezesseis estudos analisados, somente nove (56%) mostrados na Tabela 6, descreveram os tipos de complicação ou evento adverso analisado em seus estudos. Os principais tipos de eventos descritos nos estudos foram, AVC e MP, seguidos por complicações vasculares. Desses, três descreveram seus custos com esses eventos. Nos estudos que o custo

foi apresentado em dólares canadenses, o MP apresentou pouca diferença de preço, variando de C\$ 2.952 a C\$ 2.991. As probabilidades dos eventos apareceram em três estudos, às idades se diversificaram entre 60 e 85 anos ou mais.

**Tabela 6-** Custos com complicações ou eventos adversos

| <b>Autores</b>                 | <b>Principais tipos de evento</b> | <b>Custo do evento</b> | <b>Probabilidade do evento</b> |
|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Goodall <i>et al.</i> (2019)   | AVC                               | € 3.567                | NR                             |
|                                | Insuficiência cardíaca            | € 4.609                |                                |
|                                | IAM                               | € 6.499                |                                |
|                                | Endocardite                       | € 11.816               |                                |
|                                | Implante de marcapasso            | € 2.952                |                                |
| Tam <i>et al.</i> (2018)       | Lesão vascular                    | C\$ 10.500             | > 80 anos                      |
|                                | Lesão renal aguda                 | C\$ 7.450              |                                |
|                                | Fibrilação atrial                 | C\$ 4.704              |                                |
| Burg <i>et al.</i> (2018)      | Diabetes                          | NR                     | NR                             |
|                                | Hipertensão                       |                        |                                |
|                                | Doença vascular periférica        |                        |                                |
| Alqahtani <i>et al.</i> (2017) | Complicações vasculares           | NR                     | > 60 anos                      |
|                                | Implante de marcapasso            |                        |                                |
|                                | AVC                               |                        |                                |
| Sponga <i>et al.</i> (2017b)   | Lesão renal aguda                 |                        |                                |
|                                | Implante de marcapasso            | € 2.991                | ≥ 85 anos                      |
|                                | Transfusão sanguínea              | € 136                  |                                |
|                                | Hemodiálise                       | € 230                  |                                |
| Ando <i>et al.</i> (2017)      | IAM                               | NR                     | NR                             |
|                                | Implante de marcapasso            |                        |                                |
|                                | Complicação vascular              |                        |                                |
|                                | complicação neurológica           |                        |                                |
| Doshi <i>et al.</i> (2017)     | complicações respiratórias        |                        |                                |
|                                | Complicações pericárdicas         | NR                     | NR                             |
|                                | complicações cardíaca             |                        |                                |
| Ontario (2016)                 | AVC                               |                        |                                |
|                                | Complicação vascular              | NR                     | NR                             |
| Reynolds <i>et al.</i> (2012b) | Cirurgia vascular                 | NR                     | NR                             |
|                                | Implante de stent endovascular    |                        |                                |

C\$ - Dólar canadense; € - Euro; AVC - Acidente vascular cerebral; IAM- Infarto agudo do miocárdio; NR- não reportado.

**Fonte:** Elabora pela autora (2020)

## 5.6. CUSTOS DAS ESTRATÉGIAS ANALISADAS



A Tabela 7 mostra os custos de cada estratégia avaliada. Na integralidade os custos foram maiores para a alternativa do TAVI em comparação com a SAVR.

Dos estudos que usaram a modelagem de Markov, quatro (25%) das abordagens apresentaram os custos do tratamento com TAVI menores do que com a SAVR. Contudo, os custos foram mais altos nos estudo de (ONTARIO, 2016; TAM et al., 2018). Em Ontario (2016), encontrou-se uma variação de C\$ 9.411 quando comparam TAVI versus SAVR, o estudo usou um horizonte temporal de 5 anos e modelagem de Markov. Em Tam *et al.* (2018) a variação foi de C\$ 10.576, usado modelagem de Markov e adotando horizonte temporal por toda a vida. No estudo de Alqahtani *et al.* (2017) o custo do tratamento com TAVI foi maior quando comparado a SAVR, os autores utilizaram o modelo de Markov e Monte Carlo, com um horizonte temporal de 9 anos. De forma geral, os estudos que não utilizaram nenhum tipo de modelo analítico apresentaram custos maiores com a estratégia do TAVI comparado com a SAVR. Contudo, o estudo de Reynolds *et al.* (2012b) confrontou os custos de TAVI em três cenários, no primeiro, foi analisado todos os pacientes, no segundo, a abordagem TF e no terceiro a abordagem TA. No cenário para todos os pacientes, o custo do TAVI se mostrou ligeiramente mais altos do que a SAVR (US \$ 100.504 vs. US \$ 98.434); diferença média de US \$ 2.070; IC de 95%; na abordagem TA o custo também foi maior para o TAVI, porém na comparação da abordagem TF, o TAVI apresentou menor custo comparado a SAVR, apresentando uma variação de US \$ -1.249. Quando feito a aferição por tipo de moeda, ano de publicação e horizonte de tempo, os custos se apresentaram semelhante nos estudos de (ANDO et al., 2017; HAWKINS et al., 2017) este apresentou um custo de US \$ 50.888 versus US \$ 45.606 para TAVI e SAVR e aquele um custo de US \$50.957 versus US \$ 4.977 para ambos os cenários. Nos estudos realizados com os custos em euro, a maioria mostrou que a estratégia do TAVI apresentou custos maiores quando comparado a SARV. O único estudo que apresentou custo menor para o tratamento do TAVI em comparação a SAVR, usou modelagem de Markov com horizonte temporal de 15 anos, mas a diferença foi extremamente pequena.

**Tabela 7-** Custos TAVI versus SAVR

| <b>Estudo</b>                   | <b>Modelo/ horizonte temporal</b> | <b>Estratégias</b>    | <b>Unidade monetária</b> | <b>Estratégia TAVI</b> | <b>Estratégia SAVR</b> | <b>Diferença</b> |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| Baron <i>et al.</i> (2019)      | Markov /3 anos                    | TAVI XT x SAVR        | dólar americano          | 227.363                | 235.363                | -8.000           |
| Baron <i>et al.</i> (2019)      | Markov /3 anos                    | TAVI S3 x SAVR        | dólar americano          | 231.179                | 240.871                | -9.692           |
| Tam <i>et al.</i> (2018)        | Markov /tempo de vida             | TAVI x SAVR           | dólar canadense          | 47.054                 | 36.478                 | 10.576           |
| Burg <i>et al.</i> (2018)       | NR/ 2 anos                        | TAVI x SAVR           | dólar americano          | 227.985                | 148,019                | 79.966           |
| Alqahtani <i>et al.</i> (2017)  | Markov e Monte Carlo/ 9 anos      | TAVI x SAVR           | dólar americano          | 95.784                 | 73.048                 | 22.736           |
| Ando <i>et al.</i> (2017)       | NR/ 3 anos                        | TAVI x SAVR           | dólar americano          | 50.957                 | 44.977                 | 5.980            |
| Hawkins <i>et al.</i> (2017)    | NR/ 3 anos                        | TAVI x SAVR           | dólar americano          | 50.888                 | 45.606                 | 5.282            |
| Doshi <i>et al.</i> (2017)      | NR/ 2 anos                        | TAVI x SAVR           | dólar americano          | 58.927                 | 62.295                 | -3.368           |
| Reynolds <i>et al.</i> (2016)   | NR/ 2 anos                        | TAVI x SAVR           | dólar americano          | 207.478                | 189.629                | 17.849           |
| Reynolds <i>et al.</i> (2016)   | NR/ 2 anos                        | TAVI TF x SAVR        | dólar americano          | 202.799                | 191.479                | 11.320           |
| Reynolds <i>et al.</i> (2016)   | NR/ 2 anos                        | TAVI TA x SAVR        | dólar americano          | 229.487                | 181.784                | 47.703           |
| Brown <i>et al.</i> 2016        | NR/ 7 anos                        | TAVI x SAVR           | dólar americano          | 253.000                | 158.000                | 95.000           |
| Ontario (2016)                  | Markov/ 5 anos                    | TAVI x SAVR           | dólar canadense          | 73.594                 | 64.183                 | 9.411            |
| Santarpino <i>et al.</i> (2015) | NR/ 5 anos                        | TAVI x SAVR           | Euro                     | 33.877                 | 22.451                 | 11.426           |
| Minuelleto <i>et al.</i> (2015) | Markov/ 1 anos                    | TAVI x SAVR           | dólar americano          | 152.992                | 155.974                | -2.982           |
| Ribera <i>et al.</i> (2015)     | Árvore de decisão/ 2 anos         | TAVI ES x SAVR        | Euro                     | 32.087                 | 23.288                 | 8.799            |
| Ribera <i>et al.</i> (2015)     | Árvore de decisão/ 2 anos         | TAVI MC x SAVR        | Euro                     | 32.111                 | 23.288                 | 8.823            |
| Reynolds <i>et al.</i> (2012)   | NR/ 1 anos                        | TAVI x SAVR           | dólar americano          | 100.504                | 98.434                 | 2.070            |
| Reynolds <i>et al.</i> (2012)   | NR/ 1 anos                        | TAVI TF x SAVR        | dólar americano          | 96.743                 | 97.992                 | -1.249           |
| Reynolds <i>et al.</i> (2012)   | NR/ 1 anos                        | 1. TAVI TA<br>2. SAVR | dólar americano          | 109.405                | 99.499                 | 9.906            |

TAVI- Implante de valva aórtica transcater; SAVR- Substituição da valva aórtica cirúrgica; TF-acesso transfemoral; TA- acesso transapical; S3- SAPIEN 3; Metronic CoreValve; Não reportado.

**Fonte:** Elaborada pela autora (2020)

## 5.7. ANÁLISE DO PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE E UTILIDADE DAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS

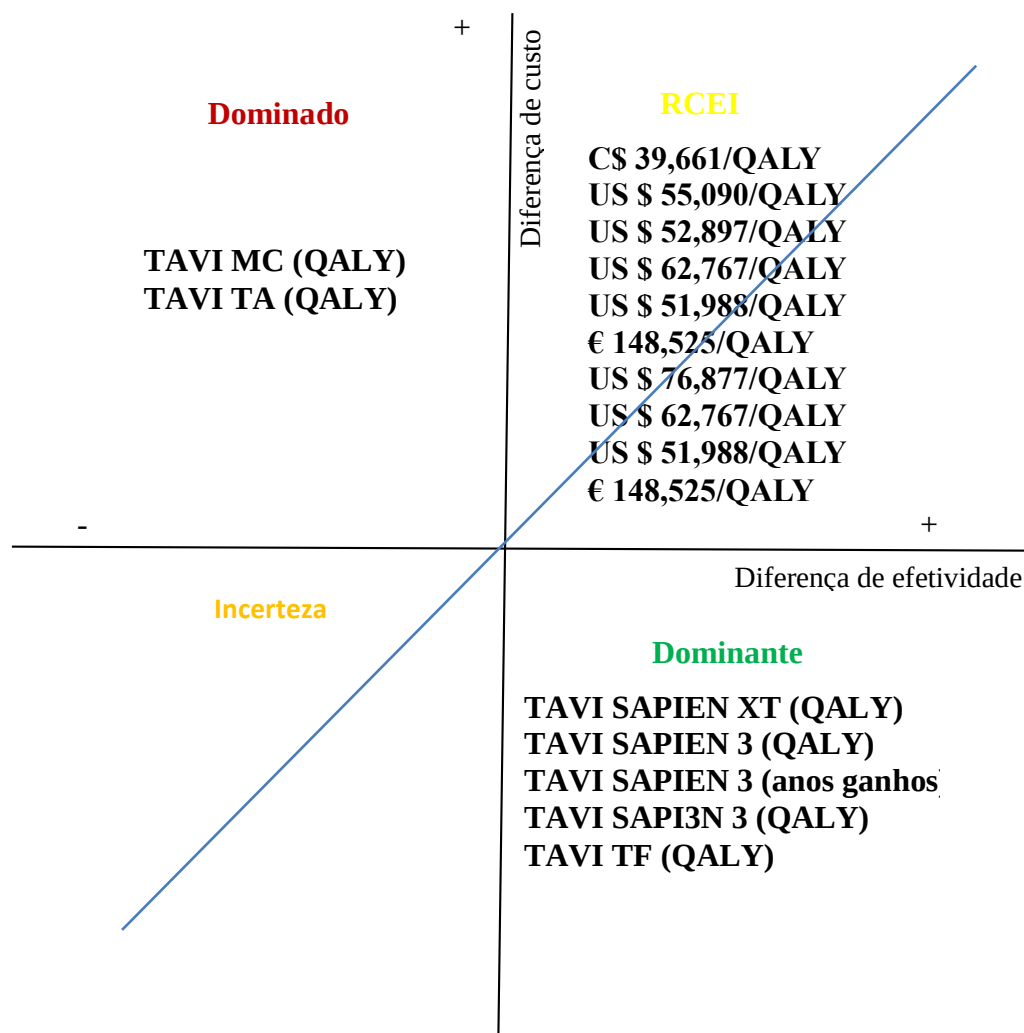
O plano de custo-efetividade apresentado na figura 6 mostra os cenários encontrados nos 7 (44 %) estudos avaliados. Desses, cinco descreveram seus custos e desfechos em QALY e dois em anos de vida ganhos e anos de vida ajustado a qualidade (QALY). Todavia, os estudos que analisaram desfechos QALY apresentaram RCEI em vez de RCUI.

Dentre os estudos que avaliaram seus custos e desfechos em QALY, o estudo de Baron *et al.* (2019) analisou o TAVI com prótese XT e SAPIEN 3 e as compararam a SAVR. Nesse estudo as próteses XT e S3 apresentaram menor custo e maior QALY em comparação a SAVR. Nesse cenário, TAVI foi dominante. O estudo de Tam *et al.* (2018) apresentou uma variação de C\$10,576 entre TAVI e SAVR e uma variação QALY de 0,27, resultando em uma RCEI C\$ 39.66/QALY. No estudo de Reynolds *et al.* (2016), as RCEI variaram de US \$ 62.767 entre TAVI e SAVR. A variação se efetuou em função do tipo de acesso realizado em cada intervenção. Concluiu-se neste estudo que o TAVI forneceu benefícios clínicos em comparação a SAVR, entretanto, a modesta redução nos custos do TAVI quando comparado a SAVR, torna-o ainda uma tecnologia cara a depender do tipo de população, contudo, aceitáveis pelos padrões atuais dos EUA. Diferentemente, um estudo de Ontario (2016) encontrou RCEI 51.988/QALY, os autores encontram semelhança no critério de qualidade de vida entre as estratégias avaliadas. Nesse estudo os QALYs de TAVI e SARV foram 2.448 e 2.267, respectivamente, enquanto dos custos para TAVI e SAVR foram de C\$ 73.594 e C\$ 64.183, resultando em uma variação de C\$ 9.411 a maior para a estratégia TAVI. Com isso, permanece a incerteza em relação ao custo-efetividade incremental para essa abordagem (SIMONS *et al.*, 2014).

No estudo Ribera *et al.* (2015) foram analisadas a eficiência dos dispositivos ES e MC com a tecnologia padrão SAVR. Os autores mostraram a RCEI apenas para a comparação do TAVI (ES) com SAVR, que resultou em RCEI de € 148.525/QALY. Na comparação do TAVI MC com a SAVR a diferença do QALY entre as duas tecnologias foi de -0.011, os custos apresentados para tecnologia TAVI e SAVR foram respectivamente € 32.111 e € 23.288, o que resultou em uma tecnologia dominada.

Dois estudos avaliaram os desfechos em anos de vida e QALY. O estudo de Goodall *et al.* (2019) encontrou um cenário dominante para ambos os desfechos, anos de vida e QALY. A sua análise apresentou menor custo e maior efetividade para a estratégia TAVI. A avaliação de Reynolds *et al.* (2012b), foi realizada com três cenários, caso base e subgrupos TF e TA comparados a SAVR. O grupo base apresentou variação de US \$ 2.070 e QALY 0.027, o que resultou em uma RCEI de US \$ 76.877/QALY, contudo esse resultado foi totalmente incerto, uma vez que o TAVI foi considerado dominante em 34,5% das réplicas de *bootstrap* e pouco atraente economicamente em 48,5%. Nos subgrupos do TAVI TF e TA comparados a SAVR, os cenários se diferenciaram substancialmente de acordo com o tipo de acesso do TAVI. O TAVI TF apresentou um panorama dominante, nesse estudo o custo foi menor para a estratégia TAVI, mostrando uma economia de US \$1.250 por paciente, maior eficácia e um ganho modesto no QALY de 0.068. A abordagem TA foi considerada dominada, nesse estudo o custo do TAVI foi maior com eficácia menor comparado a SAVR.

Figura 6- Plano de custo efetividade dos resultados das análises



Fonte: Elaborada pela autora (2020)

5.8. CONCLUSÕES DAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS PELOS SEUS AUTORES

As avaliações econômicas Tabela 8, que confrontaram a variação dos custos e desfechos de ambas as estratégias e utilizaram o plano de custo-efetividade, mostraram em sua maioria, que TAVI é custo-efetivo. Contudo, no estudo de Tam *et al.* (2018), permaneceu uma incerteza moderada em torno à relação custo-benefício incremental. Em Ontario (2016) apesar da variação de custo e desfechos do TAVI mostrarem ser maiores que a SAVR, os autores concluíram que a taxa de mortalidade e qualidade de vida foram semelhantes. Nos estudos de Reynolds *et al.* (2016, 2012b) que avaliaram o custo-efetividade do TAVI versus SAVR para pacientes com EAo grave de alto risco cirúrgico, os autores chegaram as seguintes conclusões. No primeiro estudo, a prótese auto expansível para TAVI forneceu benefícios clínicos comparados a SAVR, os custos incrementais considerados foram aceitáveis para o Sistema de Saúde americano. No segundo estudo, TAVI -TF foi uma estratégia econômica, diferente do TAVI-TA. O estudo de Ribera *et al.* (2015) concluiu que TAVI para pacientes com EAo grave com risco intermediário pode não ser rentável para países com menor gasto em saúde. Nas AE para pacientes com EAo grave e risco cirúrgico intermediário TAVI foi uma alternativa dominante em relação aos seus comparadores (BARON et al., 2019; GOODALL et al., 2019) .

Os estudos para pacientes com alto risco cirúrgico e doença renal que não utilizaram plano de custo-efetividade concluíram seus estudos da seguinte maneira: o TAVI apresentou mortalidade e complicações inferiores em comparação com a SAVR (ALQAHTANI et al., 2017; DOSHI et al., 2017) .

As análises para pacientes de alto risco cirúrgico que também não utilizaram o plano de custo-efetividade finalizaram seus estudos da seguinte maneira: o estudo de Burg *et al.* (2018) mostrou que a permanência hospitalar entre os grupos TAVI e SAVR foram semelhantes, mas os custos foram mais altos no grupo de TAVI. O estudo de Sponga *et al.* (2017) concluiu que SAVR fornece bons resultados clínicos em pacientes com 85 ou mais idade a curto e médio prazo, quando comparado a SAVR. Os autores de Ando *et al.* (2017) enfatizaram que o custo médio hospitalar foi maior no grupo de TAVI. No critério, mortalidade, os resultados foram semelhantes em ambas as estratégias, porém o período de hospitalização e as complicações perioperatórias foram menores no grupo de TAVI. A avaliação de Brown *et al.* (2016) foi finalizada mostrando que os custos hospitalares foram quase duas vezes maiores para TAVI. E o estudo de Santarpino *et al.* (2015) em conclusão, informou que os pacientes que realizaram a SAVR sofrem mais complicações hospitalares, contudo TAVI implica em maior acompanhamento de mortalidade e seus custos se apresentam também mais elevados.

**Tabela 8-** Conclusão dos resumos dos estudos avaliados

| <b>Estudos</b>                 | <b>Conclusão dos estudos</b>                                                                                                                                       |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Baron <i>et al.</i> (2019)     | TAVI é projetado para ser economicamente dominante, proporcionando maior expectativa de vida ajustada à qualidade e menores custos a longo prazo comparado à SAVR. |
| Goodall <i>et al.</i> (2019)   | TAVI está associado a resultados clínicos superiores em comparação com a cirurgia e economiza custos.                                                              |
| Tam <i>et al.</i> (2018)       | TAVI pode ser rentável para EAo grave em pacientes com risco cirúrgico intermediário. Permanece uma incerteza da relação custo-benefício incremental do caso base. |
| Burg <i>et al.</i> (2018)      | Os resultados internação do TAVI e SAVR foram equivalentes. O TAVI permaneceu mais caro em todos os grupos de risco e o custo não caiu ao longo do estudo.         |
| Alqahtani <i>et al.</i> (2017) | TAVI está associado a menor mortalidade hospitalar e utilização de recursos e custo em comparação com o SAVR.                                                      |
| Sponga <i>et al.</i> (2017b)   | SAVR oferece resultados clínicos a curto e médio prazo comparado com o TAVI. A idade avançada por si só não seria uma indicação para o TAVI em pacientes idosos.   |

**Fonte:** Elaborada pela autora.

**Tabela 8-** continuação- Conclusão dos resumos dos estudos avaliados

| <b>Estudos</b>                  | <b>Conclusões dos resumo das avaliações econômicas</b>                                                                                                      |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ando <i>et al.</i> (2017)       | O custo médio hospitalar foi maior no TAVI. TAVI forneceu menor tempo de internação. A mortalidade foram semelhantes entre TAVI e SAVR.                     |
| Hawkins <i>et al.</i> (2017)    | Apesar dos custos crescentes do SAVR, as abordagens abertas ainda oferecem uma vantagem de custo significativa sobre o TAVI.                                |
| Doshi <i>et al.</i> (2017)      | SAVR mostrou maior mortalidade e complicações em comparação com o TAVI. TAVI mostrou benefícios a pacientes que não podem ser submetidos a cirurgia.        |
| Reynolds <i>et al.</i> (2016)   | TAVI forneceu benefícios clínicos em comparação com a SAVR, com custos incrementais foram considerados aceitáveis pelos padrões atuais dos EUA.             |
| Brown <i>et al.</i> (2016)      | Os custos hospitalares foram maiores para o TAVI. Acompanhamento do coorte TAVI determinará se a sobrevivência é comparável àquela após BVA aos 3 e 5 anos. |
| Ontario (2016)                  | TAVI e SAVR apresentaram taxas de mortalidade semelhantes e QALYs semelhantes no primeiro ano. As evidências foram de baixa qualidade.                      |
| Santarpino <i>et al.</i> (2015) | SAVR mostrou mais complicações hospitalares. TAVI implica maior acompanhamento e mortalidade. Os custos do TAVI são maiores e também o custo hospitalar.    |
| Minutello <i>et al.</i> (2015)  | TAVI é uma alternativa economicamente satisfatória a SAVR e resulta em aproximadamente 2 dias a menos de permanência durante a hospitalização.              |
| RIBERA <i>et al.</i> (2015)     | TAVI provavelmente não é rentável em países com menor gasto em saúde. Porém pode ser rentável em países que oferecem maiores gastos com a saúde.            |
| Reynolds <i>et al.</i> (2012b)  | TAVI foi uma estratégia economicamente atraente em comparação com a AVR para pacientes via acesso TF.                                                       |

**Fonte:** Elaborada pela autora

## 5.9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS ECONÔMICOS

A *Checklist* da avaliação da qualidade metodológica está representada na figura 7. A tabela detalhada dos pontos mais relevantes está disponível como apêndice C. As questões analisadas nesse (*checklist*) consistem em pontos que devem ser verificados na publicação dos estudos de AE, de forma a instruir o leitor e permitir a análise dos resultados desses estudos. Portanto, de acordo com essa *Checklist*, quanto maior o número de “informação reportada” às questões, maior a qualidade do estudo.

De forma geral, a quantificação de graus de classificação “informação reportada”, respondidos nos 24 itens dos dezesseis estudos de AE avaliados, variaram de 37,5% a 96%. O estudo de Baron *et al.* (2019) foi o que apresentou maior percentual de “informação reportada” respondida, portanto, a maior qualidade, segundo a *Checklist*. Por outro lado, o estudo que apresentou o menor somatório de “Sim” foi o de (BROWN *et al.*, 2016).

Nos estudos avaliados foi verificado o comprometimento dos diversos critérios especificados pelo modelo. Contudo, foi observado implicações em categorias relevantes, tais como a de métodos gerais. A perspectiva do estudo foi descrita em menos da metade dos estudos. Dentre os estudos, um foi realizado na perspectiva de saúde suplementar e outro na perspectiva do sistema de saúde dos EUA (perspectiva social). Quanto ao horizonte temporal foi encontrado variações de 1 ano a 15 anos e um por todo tempo de vida, a taxa de desconto não foi descrita na maioria dos estudos, mesmo os estudos que apresentaram horizonte temporais mais longos como (ALQAHTANI *et al.*, 2017), (SPONGA *et al.*, 2017b) e (BROWN *et al.*, 2016). Os que descreveram, a taxa de desconto variou de 1,5% a 5%. Podemos observar também maior implicação das evidências na categoria de métodos e custos. As estimativas de recursos e custos foram parcialmente descritas na maioria dos estudos avaliados. Oito (50%) estudos descreveram o ano em que os custos foram considerados. Assim, quatro usaram o dólar americano, dois o dólar canadense e dois o euro, contudo a maioria não utilizou a correção dos valores pelo tempo decorrido, à referida correção contribuiria para a comparação entre os diferentes países.

Sete (44%) entre os dezesseis estudos selecionados adotaram modelo analítico. Desses, a maioria adotou a modelagem de Markov, um modelo de Markov e Monte Carlo e árvore de decisão. Todos os estudos analisaram algum tipo de custo ou de desfechos. No entanto, apenas sete (44%) fizeram avaliação custo-efetividade ou custo-utilidade.

Nenhuma das análises referiu o custo para realização do estudo, dos dezesseis estudos, 8 (50%) estudos referiram apenas o agente financiador. Desses, alguns autores descreveram que não havia conflito de interesse. Cinco (31%) estudos não descreveram se houve financiamento ou conflito de interesse no estudo, três (16%) dos estudos informaram que não houve nenhum tipo de conflito de interesse.



Figura 7- Checklist de avaliação da qualidade dos estudos analisados

|                                                               | Baron et al. (2019)                            | Gooldall et al. (2019) | Tam et al. (2018) | Burg et al. (2018) | Alqahtani et al. (2017) | Sponga et al. (2017b) | Ando et al. (2017) | Hawkins et al. (2017) | Doshi et al. (2017) | Reynolds et al. (2016) | Brown et al. (2016) | Ontario (2016) | Santarpino et al. (2015) | Minnuleto et al. (2015) | Ribera et al. (2015) | Reynolds et al. (2012b) |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|---------------------|----------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| <b>Título e resumo</b>                                        |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 1 - Título                                                    |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 2 - Resumo                                                    |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| <b>Introdução</b>                                             |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 3 - Antecedentes e objetivos                                  |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| <b>Métodos - Geral</b>                                        |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 4 - População-alvo e subgrupos                                |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 5 - Configuração e localização                                |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 6 - Perspectiv do estudo                                      |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 7 - Comparadores                                              |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 8 - Horizonte temporal                                        |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 9 - Taxa de desconto                                          |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| <b>Métodos - Resultados</b>                                   |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 10 -Escolha dos resultados                                    |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| <b>Medição da eficácia</b>                                    |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 11- Medidas de efetividade                                    |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 12 -Medição, avaliação de resultados baseados em preferências |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| <b>Metodos -custos</b>                                        |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 13 - Estimativa de recursos e custos                          |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 14 - Moeda, data do preço e conversão                         |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| <b>Métodos - Avaliações Econômicas Baseadas em Modelos</b>    |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 15 - Escolha do modelo (escolha)                              |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 16 - Premissas do modelo (suposição)                          |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| <b>Métodos - Métodos Analíticos</b>                           |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 17 - Métodos Analíticos                                       |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| <b>Resultados</b>                                             |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 18 - Paramentros do estudo                                    |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 19 - Desfechos e custos incrementais                          |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 20a -Caracterizando a incerteza baseada em modelo             |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 21 - Caracterizando a heterogeneidade                         |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| <b>Discussão</b>                                              |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 22 – Conclusões, limitações e generalização do conhecimento   |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| <b>Outros</b>                                                 |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 23 - Fonte de financiamento e apoio                           |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| 24 - Conflitos de interesse                                   |                                                |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
| Categoria das respostas                                       | "Sim" - informação reportada                   |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
|                                                               | "Parcialmente" - informação reportada em parte |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |
|                                                               | "Não" informação não reportada                 |                        |                   |                    |                         |                       |                    |                       |                     |                        |                     |                |                          |                         |                      |                         |

Fonte: Baseada no Checklist de avaliação de qualidade proposta por Husereau *et al.* (2013b)

6. DISCUSSÃO

As AE podem promover informações que permitem identificar entre as tecnologias analisadas, as que possam ser úteis na decisão de como usar os recursos considerados escassos. Desta forma, contribuindo de forma direta para a incorporação ou exclusão de tecnologias nos sistemas de saúde. No entanto, a metodologia utilizada nas AE tem papel fundamental em seus resultados. Podem variar consideravelmente entre si, não contribuindo no auxílio à tomada de decisão pelos gestores, e, ao contrário, colaborando para gerar mais dúvidas. Portanto, estabelecer um padrão nos métodos utilizados nesses estudos favorece o aumento à sua qualidade, minimiza a variabilidade entre eles e gera resultados mais confiáveis, tornando clara a publicação e propiciando ao leitor uma conclusão precisa.

Nosso estudo avaliou sistematicamente as AE completas que analisaram o TAVI no manejo da EAo grave. Dos dezesseis estudos avaliados, os estudos de ACE se apresentaram em maior quantidade em comparação com os de ACU. Essas discrepâncias ocorrem pelo fato dos investigadores do tema se referirem a ACU como uma variante da ACE e se reportarem a ambos os termos como sinônimos. Como exemplos, podemos citar o estudo de Reynolds *et al.* (2016),

onde os resultados foram apresentados em desfechos QALY em vez de anos de vida ganhos e na literatura, onde economistas norte-americanos não fazem distinção entre os termos de custo-efetividade e custo-utilidade. A distinção entre os termos é vista apenas no pensamento europeu, principalmente nos estudos espanhóis e ingleses (MU, 2006)

No tocante à população, a maioria das análises considerou pacientes com EAo grave e com alto risco cirúrgico. De todos os estudos, 25% analisaram o paciente com EAo grave e com risco cirúrgico intermediário, porém houve estudos que não deixaram claro qual o tipo de risco da população considerada (ALQAHTANI et al., 2017; DOSHI et al., 2017). No nosso trabalho, consideramos esses estudos como população de alto risco cirúrgico por apresentarem uma população com altas comorbidades e por terem usado dados secundários de estudos realizados entre 2011 e 2014. Em suma, a indefinição sobre o tipo de risco do paciente nos estudos analisados, dá-se ao fato da *Food and Drug Administration* só ter aprovado uma caracterização padrão do TAVI para pacientes de alto risco cirúrgico no final de 2011 e em 2016 para os pacientes com risco cirúrgico intermediário.

A perspectiva adotada em um estudo de AE é o esteio para os custos e as consequências, porque esses variam em função da perspectiva do estudo. As perspectivas mais utilizadas nas AE são: da sociedade como um todo; a do terceiro pagador que pode ser os sistemas de saúde público e privado e a do paciente que é menos utilizada (ANTONINI RIBEIRO et al., 2016; NITA et al., 2010). Os resultados apontaram que a perspectiva foi descrita em 47% dos estudos e desses, a maioria foi realizado utilizando a perspectiva do serviço nacional de saúde do país em que foi realizado o estudo e 53% não definiram às suas perspectivas. Um estudo realizado por Indraratna et al. (2014a) foi semelhante nosso estudo, quando não fez referência à perspectiva adotada em seu estudo.

O modelo econômico se faz necessário nas AE para calcular ou medir os efeitos no longo prazo de uma intervenção. Eles permitem integralizar dados de diferentes fontes e os comparar em diversos cenários, sendo a modelagem de Markov o mais recomendado para a avaliação de doenças crônicas no longo prazo (MARKOV, 2016; NITA et al., 2010). No entanto, em nossa análise a maioria dos estudos não apresentaram modelagem analítica, representando 45% dos estudos analisados. Dentre esses, um estudo usou o modelo de árvore de decisão; cinco a modelagem de Markov e um utilizou a modelagem de Markov e Monte Carlo. Outra informação importante encontrada nos estudos analisados foi que os demais estudos comparam dados de custo e eficácia obtidos em fontes da literatura. Vale ressaltar que a EAo grave é uma doença crônica e que o uso de modelagem analítica é relevante nesse contexto. Contudo, um estudo realizado por Kourkovell (2018) se assemelhou a maioria das nossas análises, não utilizando nenhum tipo de modelagem analítica para analisar o custo-benefício do TAVI.

O horizonte temporal (analítico) deve corresponder ao período de tempo para qual os custos e as consequências de uma intervenção serão contabilizados. Nas AE se deve levar em consideração a história natural da doença para qual a tecnologia avaliada se aplica, portanto para doenças crônicas ou com desfechos longos, prioritariamente se deve adotar a expectativa de vida dos pacientes como horizonte temporal, devendo ser longo o suficiente para entender os benefícios e os custos importantes associados a uma tecnologia (ANTONINI RIBEIRO et al., 2016; DRUMMOND, M. F.; SCULPHER, M.J; TORRANCE, 2006). No nosso estudo verificamos a falta de horizontes temporais longos. Dos estudos analisados, apenas um utilizou o horizonte temporal por toda a vida, os demais usaram horizontes temporais que variaram entre

1 e 15 anos. Sendo a EAo uma doença crônica, seria pertinente que os estudos usassem horizontes temporais que durassem por toda a vida.

Em relação aos conflitos de interesse, de acordo com as publicações das AE, em cinco estudos os autores não declararam se havia conflito de interesse ou de financiamento do estudo. Dos que apresentaram financiamento, alguns autores eram colaboradores, empregados ou recebiam honorários do financiador, porém mesmo assim, alguns desses estudos declararam que não havia conflito de interesse.

Segundo Antonnini Ribeiro *et al.* (2016) os resultados dos estudos de AE representam a diferença em termos de desfechos em saúde. Essas medidas de desfechos podem ser classificadas como finalísticas ou intermediárias, nas AE da saúde preferencialmente devem ser usados os finalísticos, pois representam a qualidade de vida e os anos de vida ganhos pelo paciente. Em tese, em nossa análise encontramos as duas medidas de desfechos. O desfecho mortalidade foi avaliado como desfecho primário e resultou em menor mortalidade para o TAVI. O TAVI também resultou em redução no tempo de hospitalização e melhoria na qualidade de vida. Desses, o estudo de Santarpino *et al.* (2015) mostrou um percentual de mortalidade maior no grupo do TAVI. Na literatura encontramos os estudos de Di mario *et al.* (2013), Huber (2012) e Neyt *et al.* (2012) que avaliaram o mesmo desfecho primário encontrado em nosso estudo, nesses estudos a mortalidade foi menor no grupo do TAVI. Contudo, no estudo Mack *et al.* (2015) após 5 anos de procedimento, as taxas de mortalidade foram similares entre os grupos TAVI e SAVR.

Quando analisamos em particular os estudos que apresentaram os desfechos de utilidade (QALY e anos de vida ganhos), o TAVI apresentou desfechos clínicos superiores ao seu comparador SAVR. Desses, o estudo de Ontario (2016) mostrou taxas de mortalidade e qualidade de vida semelhantes entre o TAVI e a SAVR no primeiro ano, entretanto, os dados foram baseados em evidências de baixa qualidade. Já os estudos de (REYNOLDS *et al.*, 2012b; RIBERA *et al.*, 2015) mostraram desfechos de utilidade menores para os subgrupos TAVI TA e o subgrupo com a prótese MC, respectivamente. Na literatura foi encontrado o ECR de Kodali *et al.* (2012) os desfechos de mortalidade e a qualidade de vida foram semelhantes entre os grupos de TAVI e SAVR. Outro estudo o de Gada *et al.* (2012) mostrou resultado semelhante ao nosso estudo para abordagem TA, o QALY nesse estudo foi de (1,66 versus 1,70) para TAVI e SAVR, respectivamente.

Na descrição dos eventos adversos analisados nos estudos, o TAVI gerou aumento na incidência de MP e aumento de AVC em relação a SAVR; O estudo realizado por Huber (2012) foi semelhante ao nosso estudo, a taxa de AVC foi 3,8% versus 2,1% em 30 dias e 5,1% versus 2,4% em 1 ano para TAVI e SAVR e o estudo Kodali *et al.* (2012) apresentou discordância dos dados encontrado no nosso estudo, nesse estudo não houve diferença estatística na taxa de AVC.

Segundo Nita *et al.* (2010) a taxa de desconto representa o ajustar dos benefícios e de todos os custos que ocorrem em diferentes momentos no tempo. Nos estudos analisados, a maioria não usou taxa de desconto e nos que descreveram houve divergências. Dos 31% que usaram taxas de desconto para os custos e medidas de efetividade, essas taxas variaram entre 1,5% e 5%.

A estimativa dos custos se baseia em etapas, dentre elas, a definição da perspectiva do estudo, a mensuração dos recursos utilizados e a valorização desses recursos (ANTONINI RIBEIRO *et al.*, 2016). Na nossa avaliação, os custos diretos foram considerados na maioria

dos estudos analisados, sendo incluso principalmente os custos com procedimento, hospitalização e honorários médicos. Desses, o de Sponga *et al.* (2017b) também avaliou os custos indiretos, porém analisados de maneira rude. O custo do TAVI foi maior para paciente com alto risco cirúrgico e consecutivamente menor para o paciente com risco intermediário, à exceção do estudo de ACU de Ribera *et al.* (2015) que enfatizou que para países com custos de saúde relativamente baixos, o TAVI provavelmente não é econômico, em razão do alto custo da válvula. A assimetria encontrada nos grupos cirúrgicos pode ser reflexo da evolução quantitativa das válvulas, podendo ser vista pelo surgimento de outros modelos, tornando-as mais baratas e resultando em menos dispêndio para os pacientes de risco intermediário. Um estudo realizado por Neyt *et al.* (2012) mostrou igualdade na análise de custo para o paciente com alto risco cirúrgico. Outro estudo realizado por Osnabrugge *et al.* (2012) apresentou resultados divergentes ao nosso, para o risco cirúrgico intermediário. Os custos nesse estudo em um (01) ano foram maiores para o TAVI. A disparidade do custo se deu pelo maior valor da válvula transcaterter. Esse resultado foi semelhante ao estudo de Ribera *et al.* (2015) analisado em nosso estudo.

Nos estudos que os desfechos de utilidade não foram explicitados, o custo com TAVI foi maior em comparação com a SAVR, como o estudo de Sponga *et al.* (2017b) que inferiu que o custo do TAVI foi mais oneroso, tornando o TAVI uma estratégia menos favorável na população com EAo grave operável. O estudo Svensson *et al.* (2016) apresentou resultado alinhado ao encontrado no estudo.

A ACE é a melhor opção para comparação entre duas tecnologias com o mesmo desfecho em saúde. Uma tecnologia em saúde é custo-efetiva quando ela gera um benefício clínico justificável para o seu custo. A interpretação dos resultados em uma AE, enfatiza alguns resultados possíveis e relevantes para a tecnologia estudada, contribuindo para a eficiência alocativa dos recursos disponíveis (NITA *et al.*, 2010). Dos estudos que analisaram o plano de custo-efetividade, usualmente a estratégia do TAVI se mostraram dominantes e a RCEI custo-efetiva, à exceção de Ontário (2016) que apresentou evidências de baixa qualidade. Um estudo executado por Indraratna *et al.* (2014a) mostrou que a RCEI variou de 0,116 a 0,709 para o TAVI em paciente de alto risco cirúrgico. Dentre os estudos analisados, o estudo de Reynolds *et al.* (2012b) para o subgrupo TF foi custo-efetivo, a RCEI se deu pelo menor custo com a hospitalização, compensando o alto custo da válvula, os autores usaram os dados do estudo coorte A PARTNER. Neyt *et al.* (2012) também usou os dados do estudo PARTNER, coorte A, mas discordou do resultado encontrado no nosso estudo, achando inadequado considerar que TAVI é custo-efetivo para pacientes de alto risco cirúrgico (operável).

O estudo de Ribera *et al.* (2015), avaliando dois tipos de próteses, para pacientes com risco cirúrgico intermediário, apresentou o TAVI dominado para a prótese MC. Em estudos anteriores, Leon *et al.* (2016) e Osnabrugge *et al.* (2012) analisaram a mesma população em seus estudos e mostraram o mesmo resultado encontrado em nosso estudo. Para o estudo de Vandvik *et al.* (2016) não há dados consistentes de custo-benefício para pacientes com risco cirúrgico baixo a intermediário.

Uma AE deve apresentar seus dados de utilidade e custo com qualidade suficiente para entendimento do leitor, que não necessariamente precisa ser um especialista no tema e que contribua de forma direta para o tomador de decisão. Nos estudos analisados em sua maioria ainda persistem muitas dúvidas em relação às metodologias utilizadas. As limitações encontradas não são discutidas ou justificadas pelos autores da análise. O que torna relevante a

padronização desse tipo de avaliação. Na nossa análise, as qualidades metodológicas dos estudos variam largamente.

A análise que apresentou a maior qualidade na avaliação de acordo com a ferramenta “*Cheers*” proposta por Husereau et al. (2013b) foi o estudo de Baron *et al.* (2019) que avaliou o paciente com EAo grave e risco cirúrgico intermediário, o estudo apresentou 96% de qualidade nas informações reportadas, enquanto o estudo de Brown *et al.* (2016) obteve apenas 37,5% de informações reportadas em seu estudo. A maioria dos estudos apresentaram diversas limitações, não utilizando perspectiva do estudo, modelo analítico, taxas de desconto e ano em que o custo foi considerado. Na literatura não foi encontrado estudos de AE que avaliassem a qualidade dos estudos do TAVI versus SAVR. Dois estudos realizados por Eaton et al. (2014) e Iannaccone, Marwick (2015) avaliaram a qualidade dos estudos de custo-efetividade do TAVI comparando ao tratamento medicamentoso, porém nesses estudos foram analisados o *Checklist* proposto pelo *British Medical Journal* (DRUMMOND M, 1996).

## 7. CONCLUSÃO

A revisão sistemática realizada nesta dissertação incluiu 16 estudos completos que conduziram avaliação econômica do TAVI no tratamento de pacientes com EAo grave de alto e intermediário risco cirúrgico. As AE elencadas, em geral, compararam o implante de valva aórtica transcater com a SAVR. Houve limitação para avaliar os desfechos de TAVI considerando o período insuficiente para avaliação do estudo, apenas um estudo utilizou horizonte temporal por toda a vida e os demais apresentaram horizontes temporais entre 1 e 15 anos.

A maioria dos estudos possuem limitações, considerando o TAVI uma tecnologia para tratar uma doença crônica, e haver ausência do uso de Markov e de avaliação de horizonte de tempo por toda a vida para avaliar os desfechos relacionados à doença de EAo.

A maioria dos estudos apresentam limitações metodológicas de acordo com o Checklist *Cheers* de avaliação de qualidade.

As análises que apresentaram maior qualidade e utilizaram modelo analítico demonstraram que o implante de válvula aórtica transcater transfemoral é uma opção custo-efetiva em pacientes com EAo grave com risco cirúrgico intermediário ou alto, além de ser útil para pacientes que não podem ser submetidos a SAVR por qualquer outra causa.

Em países com menor investimento em saúde, essa tecnologia pode apresentar inviabilidade de uso devido ao elevado valor da válvula transcater (prótese).

Em virtude de os estudos não incluírem a população brasileira, recomenda-se estudo multicêntrico em âmbito nacional para avaliar o custo-efetividade da população com EAo grave de alto, intermediário e baixo risco cirúrgico.

## REFERÊNCIAS

- AILAWADI, G. et al. Contemporary Costs Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Cost Analysis. **The Annals of thoracic surgery**, v. 101, n. 1, p. 154–160, 2016.
- ALQAHTANI, F. et al. Outcomes of Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in Patients on Maintenance Dialysis. **The American journal of medicine**, v. 130, n. 12, p. 1464.e1-1464.e11, 2017.
- ANDERSEN, H. R.; KNUDSEN, L. L.; HASENKAM, J. M. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. **European Heart Journal**, v. 13, n. 5, p. 704–708, 1992.
- ANDO, T. et al. Comparison of In-Hospital Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Obese (Body Mass Index  $\geq 30$  Kg/M<sup>2</sup>) Patients. **The American journal of cardiology**, v. 120, n. 10, p. 1858–1862, 2017.
- ANTONINI RIBEIRO, R. et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 3, p. 174–184, 2016.
- AZEREDO, A. F. **CHEERS: Checklist para o relato claro e objetivo dos estudos de avaliação econômica em saúde**. Disponível em: <<https://www.htanalyze.com/blog/cheers-checklist-para-o-relato-claro-e-objetivo-dos-estudos-de-avaliacao-economica-em-saude/>>. Acesso em: 8 jan. 2020.
- BARON, S. J. et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis at Intermediate Risk: Results from the PARTNER 2 Trial. **Circulation**, v. 139, n. 7, p. 877–888, 2019.
- BONOW, R. O. et al. **ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Manage**. [s.l: s.n.]. v. 114
- BROWN, J. W. et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Aortic Valve Bypass: A Comparison of Outcomes and Economics. **The Annals of thoracic surgery**, v. 101, n. 1, p. 45–49, 2016.
- BURG, J. M. et al. Early post-approval experience with transcatheter aortic valve replacement in the USA. **The Journal of cardiovascular surgery**, v. 59, n. 4, p. 619–625, 2018.
- BUXTON, M. J. et al. Modelling in economic evaluation: An unavoidable fact of life. **Health Economics**, v. 6, n. 3, p. 217–227, 1997.
- CARABELLO, B. A.; PAULUS, W. J. Aortic stenosis. **The Lancet**, v. 373, n. 9667, p. 956–966, 2009.
- CARANDE-KULIS, V. G. et al. Methods for systematic reviews of economic evaluations for the Guide to Community Preventive services. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 18, n. 1 SUPPL. 1, p. 75–91, 2000.

CARO, J. J. et al. Modeling good research practices-overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. **Medical Decision Making**, v. 32, n. 5, p. 667–677, 2012.

CASALINO, R.; TARASSOUTCHI, F. Escores de risco nas intervenções em valvopatia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, n. 5, p. e84–e86, 2012.

CRIBIER, A. et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. **Circulation**, v. 106, n. 24, p. 3006–3008, 2002.

CRIBIER, A. et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 43, n. 4, p. 698–703, 2004.

DA SILVA, E. N. et al. Economic evaluation of health technologies: Checklist for critical analysis of published articles. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, v. 35, n. 3, p. 219–227, 2014.

DETSKY, A. S.; LAUPACIS, A. Relevance of cost-effectiveness analysis to clinicians and policy makers. **Journal of the American Medical Association**, v. 298, n. 2, p. 221–224, 2007.

DI MARIO, C. et al. The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: In-hospital results in 4,571 patients. **EuroIntervention**, v. 8, n. 12, p. 1362–1371, 2013.

DOEBLER, K. Re: “transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: On its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly?” by Holger Eggebrecht et al. **EuroIntervention**, v. 11, n. 9, p. 1083–1084, 2016.

DOSHI, R. et al. Transcatheter or surgical aortic valve replacement in patients with advanced kidney disease: A propensity score-matched analysis. **Clinical cardiology**, v. 40, n. 11, p. 1156–1162, 2017.

DRUMMOND, M. F.; SCULPHER, M.J; TORRANCE, G. . c. 3a. ed. USA: [s.n.].  
DRUMMOND, M. et al. Health economics: An introduction for clinicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 107, n. 1, p. 88–92, 1987.

DRUMMOND M, J. T. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. **British Medical Journal**, v. 313, p. 275–83, 1996.

DUCROCQ, G. et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis. **Interventional Cardiology**, v. 2, n. 3, p. 289–300, 2010.

EATON, J. et al. Is transcatheter aortic valve implantation (TAVI) a cost-effective treatment in patients who are ineligible for surgical aortic valve replacement? A systematic review of economic evaluations. **Journal of medical economics**, v. 17, n. 5, p. 365–375, 2014.

ELGUINDY, A. PARTNER 2A & SAPIEN 3: TAVI for intermediate risk patients. **Global Cardiology Science and Practice**, v. 2016, n. 4, p. 3–8, 2017.

ELMARIAH, S.; ARZAMENDI, D. Balloon Aortic Valvuloplasty in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. **Interventional Cardiology Clinics**, v. 1, n. 1, p. 129–137, 2012.

F.H., E. et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 3, p. 885–892, 2001.

GAIA, D.; PALMA, J.; FERREIRA, C. Implante transapical de valva aórtica: resultados de uma nova prótese brasileira. **Rev Bras Cir ...**, v. 25, n. 3, p. 293–302, 2010.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183–184, 2014.

GOODALL, G. et al. Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 TAVI valve compared with surgery in intermediate-risk patients. **Journal of Medical Economics**, v. 22, n. 4, p. 289–296, 2019.

GRANDO, T.; PRATES, P. Percutaneous aortic valve replacement: Initial experience in the South of Brazil. n. December, 2007.

H., D. Catheter mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency. **The Lancet**, v. 1, 1965.

HAWKINS, R. B. et al. Impact of Transcatheter Technology on Surgical Aortic Valve Replacement Volume, Outcomes, and Cost. **The Annals of thoracic surgery**, v. 103, n. 6, p. 1815–1823, 2017.

HUBER, T. S. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. **Yearbook of Surgery**, v. 2012, p. 395–397, 2012.

HUSEREAU, D. et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. **Value in Health**, v. 16, n. 2, p. 231–250, 2013a.

HUSEREAU, D. et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. **Journal of Medical Economics**, v. 16, n. 6, p. 713–719, 2013b.

IANNACCONE, A.; MARWICK, T. H. Cost Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared with Medical Management or Surgery for Patients with Aortic Stenosis. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 13, n. 1, p. 29–45, 2015.

INDRARATNA, P. et al. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 148, n. 2, p. 509–514, 2014a.

INDRARATNA, P. et al. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 148, n. 2, p. 509–514, 2014b.

J.M., B. et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: Propensity-Matched Comparison. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 70, n. 4, p. 439–450, 2017.  
JOSEPH, J. et al. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. **American Journal of Medicine**, v. 130, n. 3, p. 253–263, 2017.



KATZ, M.; TARASOUTCHI, F.; GRINBERG, M. Estenose aórtica grave em pacientes assintomáticos: o dilema do tratamento clínico versus cirúrgico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 4, p. 541–546, 2010.

KODALI, S. K. et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 18, p. 1686–1695, 2012.

LEON, M. B. et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 17, p. 1609–1620, 2016.

LIU, Z. et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 13, n. 5, p. 1–14, 2018.

LOPES, M. A. C. Q. et al. Implante por cateter de bioprótese valvular aórtica para tratamento de estenose valvar aórtica grave em pacientes inoperáveis sob Perspectiva da Saúde Suplementar - Análise de custo-efetividade. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v. 21, n. 3, p. 213–221, 2013.

MACK, M. J. et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 310, n. 19, p. 2069–2077, 2013.

MACK, M. J. et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 385, n. 9986, p. 2477–2484, 2015.

MACK, M. J. et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 18, p. 1695–1705, 2019.

MANN, D. L. et al. **Braunwald Tratado de Doenças Cardiovasculares**. 10 edição ed. Rio de Janeiro: [s.n.].

MARKOV, M. DE. Modelos analíticos em estudos de avaliação econômica. v. 25, n. 4, p. 855–858, 2016.

MEIRELES, G. C. X. et al. Análise dos valores SUS para a revascularização miocárdica percutânea completa em multiarteriais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 3, 2010.

MINUTELLO, R. M. et al. Costs and in-hospital outcomes of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in commercial cases using a propensity score matched model. **The American journal of cardiology**, v. 115, n. 10, p. 1443–1447, 2015.

MOHER, D. et al. Evaluation of ASTM Standard Test Method E 2177, 6 Retroreflectivity of Pavement Markings in a Condition of 7 Wetness. **Systematic Reviews**, n. January, p. 1–9, 2015.

MU, J. Erratum: (Journal of Epidemiology and Community Health (2006) 60 (735)). **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 60, n. 9, p. 823, 2006.

NASHEF, S. A. M. et al. <nashef EUROscore.pdf>. v. 16, p. 0–4, 1999.

NEYT, M. et al. A cost-utility analysis of transcatheter aortic valve implantation in Belgium: Focusing on a well-defined and identifiable population. **BMJ Open**, v. 2, n. 3, p. 1–8, 2012.

NITA, M. E. et al. **AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE**. Porto Alegre: [s.n.].

O'BRIEN, S. M. et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Isolated Valve Surgery. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 88, n. 1 SUPPL., p. S23–S42, 2009.

OMS; OPAS. **Doenças Cardiovasculares**. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096)>. Acesso em: 28 dez. 2019.

ONTARIO, H. Q. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Treatment of Aortic Valve Stenosis: A Health Technology Assessment. **Ontario health technology assessment series**, v. 16, n. 19, p. 1–94, 2016.

OSNABRUGGE, R. L. J. et al. Costs of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 94, n. 6, p. 1954–1960, 2012.

PORTAL DOS HOSPITAIS DO BRAISL. **TAVI para o SUS é aprovado em Comissão de Constituição e Justiça**. Disponível em: <<https://portalhospitaisbrasil.com.br/tavi-para-o-sus-e-aprovado-em-comissao-de-constituicao-e-justica/>>. Acesso em: 26 fev. 2020.

PRÊTRE, R.; TURINA, M. I. Cardiac valve surgery in the octogenarian. **Heart**, v. 83, n. 1, p. 116–121, 2000.

PROGRAMME, I. P. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). **The Grants Register 2019**, n. June 2008, p. 540–540, 2019.

REYNOLDS, M. R. et al. 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**, v. 125, n. 9, p. 1102–1109, 2012a.

REYNOLDS, M. R. et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 25, p. 2683–2692, dez. 2012b.

REYNOLDS, M. R. et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Self-Expanding Prosthesis Versus Surgical Aortic Valve Replacement. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 67, n. 1, p. 29–38, 2016.

RIBERA, A. et al. Transfemoral transcatheter aortic valve replacement compared with surgical replacement in patients with severe aortic stenosis and comparable risk: cost-utility and its determinants. **International journal of cardiology**, v. 182, p. 321–328, 2015.

RODRIGUES, B. **Estenose aórtica: pesquisa do LAL revela que 80% dos brasileiros desconhecem a doença**. Disponível em: <<https://www.ladoaladopelavida.org.br/ser-informacao>>. Acesso em: 13 jun. 2020.

ROQUES, F. et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: Analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. **European Journal of Cardio-**

**thoracic Surgery**, v. 15, n. 6, p. 816–823, 1999.

SALOMON, F. C. R. **REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA SOBRE O USO DO BROMETO DE TIOTRÓPIO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**. [s.l.] Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2013.

SANTARPINO, G. et al. Clinical Outcome and Cost Analysis of Sutureless Versus Transcatheter Aortic Valve Implantation With Propensity Score Matching Analysis. **The American journal of cardiology**, v. 116, n. 11, p. 1737–1743, 2015.

SATO, R. C. Modelos de Markov aplicados a saúde Markov Models in health care. v. 8, n. 11, p. 376–379, 2010.

SBHCI. **Ranking RIBAC-NT**. Disponível em: <[www.sbhci.org.br](http://www.sbhci.org.br)>. Acesso em: 28 fev. 2020.

SECOLI, S. R. et al. Avaliação De Tecnologia Em Saúde. **Arquivos de Gastroenterologia**, n. 4, p. 329–333, 2010.

SILVA, E. N. DA et al. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. **Epidemiologia e serviços de saude : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 26, n. 4, p. 895–898, 2017.

SIMONS, C. T. et al. Transcatheter aortic valve replacement in nonsurgical candidates with severe, symptomatic aortic stenosis : A cost-effectiveness analysis. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 148, n. 23–6, p. 509–514, 2014.

SIQUEIRA, D. A. et al. Implante percutâneo de bioprótese valvular aórtica: conciliando os valores clínicos e econômicos de um tratamento estabelecido. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v. 21, n. 3, p. 207–210, 2013.

SIQUEIRA, D. A. et al. PERSPECTIVAS FUTURAS E NOVOS DISPOSITIVOS FUTURE PERSPECTIVES AND NEW TRANSCATHETER DEVICES IN. v. 27, n. 1, p. 1–6, 2017.

SOUZA, A. L. S. et al. Transcatheter aortic valve implantation and morbidity and mortality-related factors: A 5-year experience in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 6, p. 519–527, 2016.

SPONGA, S. et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients over 85years old. **Interactive cardiovascular and thoracic surgery**, v. 25, n. 4, p. 526–532, 2017a.

SPONGA, S. et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients over 85 years old. **Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery**, v. 25, n. 4, p. 526–532, 2017b.

SUS, C. DO. **Avaliação de Tecnologias em Saúde**. Disponível em: <<http://www.ccates.org.br/areas-tematicas/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/>>. Acesso em: 27 jan. 2019.

SVENSSON, L. G. et al. Smith CR, Leon MB, Marck MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. **N Engl J Med**, v. 364, n. 364, p. 2187–98, 2011.

SVENSSON, L. G. et al. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. **N Engl J Med**, v. 363, n. 17, p. 1511–1520, 2016.

SVERDLOV, A. L. et al. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear. **American journal of cardiovascular disease**, v. 1, n. 2, p. 185–99, 2011.

TAM, D. Y. et al. A cost-utility analysis of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for the treatment of aortic stenosis in the population with intermediate surgical risk. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 155, n. 5, p. 1978- 1988.e1, 2018.

TARASOUTCHI, F. et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, n. 5, p. 01–67, 2011.

TARASOUTCHI, F. et al. Atualização Das Diretrizes Brasileiras De Valvopatias: Abordagem Das Lesões Anatomicamente Importantes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 6, 2017.

TOGNON, A. P. et al. Efetividade e Custo do Tratamento Invasivo da Estenose Valvar Aórtica Efetividade e Custo do Tratamento Invasivo da Estenose Valvar Aórtica. 2016.  
UNIDO, R. et al. Limite De Custo-Efetividade. **Arquivos de Gastroenterologia**, n. 4, p. 329–333, 2010.

WHO. **Health systems financing: the path to universal coverage:World health report 2010.**

APÊNDICES

APÊNDICE A – ESTRATÉGIAS DE BUSCA

ESTRATÉGIA DE BUSCA EMBASE

|    | Searches                                                                                                                              | Results  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | Health Economics/                                                                                                                     | 36507    |
| 2  | exp Economic Evaluation/                                                                                                              | 359712   |
| 3  | exp Health Care Cost/                                                                                                                 | 333755   |
| 4  | pharmacoeconomics/                                                                                                                    | 9812     |
| 5  | 1 or 2 or 3 or 4                                                                                                                      | 630348   |
| 6  | (econom\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.                           | 1928357  |
| 7  | (expenditure\$ not energy).ti,ab.                                                                                                     | 73565    |
| 8  | (value adj2 money).ti,ab.                                                                                                             | 4547     |
| 9  | budget\$.ti,ab.                                                                                                                       | 71816    |
| 10 | 6 or 7 or 8 or 9                                                                                                                      | 2001619  |
| 11 | 5 or 10                                                                                                                               | 2254032  |
| 12 | letter.pt.                                                                                                                            | 2703830  |
| 13 | editorial.pt.                                                                                                                         | 1458850  |
| 14 | note.pt.                                                                                                                              | 740343   |
| 15 | 12 or 13 or 14                                                                                                                        | 4902899  |
| 16 | 11 not 15                                                                                                                             | 2122669  |
| 17 | (metabolic adj cost).ti,ab.                                                                                                           | 3229     |
| 18 | ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.                                                                                                  | 9494     |
| 19 | ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.                                                                                           | 62258    |
| 20 | 17 or 18 or 19                                                                                                                        | 72674    |
| 21 | 16 not 20                                                                                                                             | 2106951  |
| 22 | animal/                                                                                                                               | 8223159  |
| 23 | exp animal experiment/                                                                                                                | 2337894  |
| 24 | nonhuman/                                                                                                                             | 5668672  |
| 25 | (rat or rats or mouse or mice or hamster or hamsters or animal or animals or dog or dogs or cat or cats or bovine or sheep).ti,ab,sh. | 13798857 |
| 26 | 22 or 23 or 24 or 25                                                                                                                  | 16700572 |
| 27 | exp human/                                                                                                                            | 38076834 |
| 28 | human experiment/                                                                                                                     | 434147   |
| 29 | 27 or 28                                                                                                                              | 38078416 |
| 30 | 26 not (26 and 29)                                                                                                                    | 12449634 |
| 31 | 21 not 30                                                                                                                             | 1943679  |
| 32 | 0959-8146.is.                                                                                                                         | 61251    |
| 33 | (1469-493X or 1366-5278).is.                                                                                                          | 36652    |
| 34 | 1756-1833.en.                                                                                                                         | 27484    |
| 35 | 32 or 33 or 34                                                                                                                        | 116702   |
| 36 | 31 not 35                                                                                                                             | 1934412  |
| 37 | conference abstract.pt.                                                                                                               | 3256828  |
| 38 | 36 not 37                                                                                                                             | 1764416  |
| 39 | limit 38 to yr="1990 -Current"                                                                                                        | 1576747  |
| 40 | exp aortic valve stenosis/                                                                                                            | 40355    |

|    |                                              |       |
|----|----------------------------------------------|-------|
| 41 | exp transcatheter aortic valve implantation/ | 20114 |
| 42 | 40 and 41                                    | 3066  |
| 43 | 39 and 42                                    | 86    |

ESTRATÉGIA DE BUSCA *MEDLINE* (PUBMED)

|    | Searches                                                                                                      | Results  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | Economics/                                                                                                    | 261084   |
| 2  | exp "costs and cost analysis"/                                                                                | 553492   |
| 3  | Economics, Dental/                                                                                            | 37729    |
| 4  | exp economics, hospital/                                                                                      | 825911   |
| 5  | Economics, Medical/                                                                                           | 44525    |
| 6  | Economics, Nursing/                                                                                           | 38621    |
| 7  | Economics, Pharmaceutical/                                                                                    | 9812     |
| 8  | (economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab. | 1880595  |
| 9  | (expenditure\$ not energy).ti,ab.                                                                             | 73565    |
| 10 | value for money.ti,ab.                                                                                        | 4433     |
| 11 | budget\$.ti,ab.                                                                                               | 71816    |
| 12 | or/1-11                                                                                                       | 2670989  |
| 13 | ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.                                                                          | 9494     |
| 14 | (metabolic adj cost).ti,ab.                                                                                   | 3229     |
| 15 | ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.                                                                   | 62258    |
| 16 | or/13-15                                                                                                      | 72674    |
| 17 | 12 not 16                                                                                                     | 2655390  |
| 18 | letter.pt.                                                                                                    | 2703830  |
| 19 | editorial.pt.                                                                                                 | 1458850  |
| 20 | historical article.pt.                                                                                        | 349640   |
| 21 | or/18-20                                                                                                      | 4494183  |
| 22 | 17 not 21                                                                                                     | 2514257  |
| 23 | exp animals/ not humans/                                                                                      | 16941693 |
| 24 | 22 not 23                                                                                                     | 1973217  |
| 25 | bmj.jn.                                                                                                       | 181693   |
| 26 | "cochrane database of systematic reviews".jn.                                                                 | 27050    |
| 27 | health technology assessment winchesterengland.jn.                                                            | 1386     |
| 28 | or/25-27                                                                                                      | 210129   |
| 29 | 24 not 28                                                                                                     | 1964684  |
| 30 | limit 29 to yr="1990 -Current"                                                                                | 1682994  |
| 31 | exp aortic valve stenosis/                                                                                    | 40355    |
| 32 | exp transcatheter aortic valve implantation/                                                                  | 20114    |
| 33 | 31 and 32                                                                                                     | 3066     |
| 34 | 30 and 33                                                                                                     | 85       |

ESTRATÉGIA DE BUSCA CRD

| Número | Estratégia                                                               | Resultado |
|--------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1      | MeSH DESCRIPTOR Aortic Valve Stenosis EXPLODE ALL TREES                  | 103       |
| 2      | MeSH DESCRIPTOR Transcatheter Aortic Valve Replacement EXPLODE ALL TREES | 10        |
| 3      | MeSH DESCRIPTOR Cost-Benefit Analysis EXPLODE ALL TREES                  | 13213     |
| 4      | #1 OR #2                                                                 | 104       |
| 5      | #3 AND #4                                                                | 25        |

ESTRATÉGIA DE BUSCA COCHRANE LIBRARY

| Número | Estratégia                                                                  | Resultado |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| #1     | MeSH descriptor: [Aortic Valve Stenosis] explode all trees                  | 767       |
| #2     | MeSH descriptor: [Transcatheter Aortic Valve Replacement] explode all trees | 127       |
| #3     | #1 or #2                                                                    | 783       |
| #4     | MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees                  | 6475      |
| #5     | #3 and #4                                                                   | 4         |

APÊNDICE B - FICHA DE APOIO À COLETA DOS DADOS.

CHECKLIST CHEERS

|                    | CRITÉRIOS ANALISADOS                                                    | Informação reportada | Informação reportada parcialmente | Informação não reportada |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Título e Resumo    | 1.Título                                                                | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 2. Resumo                                                               | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
| Introdução         | 3. Revisão e Objetivos                                                  | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
| Métodos            | 4. População alvo e subgrupos                                           | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 5. Local do estudo                                                      | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 6. Perspectiva do estudo                                                | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 7. Comparador                                                           | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 8. Horizonte temporal                                                   | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 9. Taxa de desconto                                                     | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 10. Medidas de desfecho em saúde                                        | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 11. Medida da efetividade                                               | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 12. Medidas e valor de preferência                                      | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 13. Estimativa de custos da pesquisa                                    | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 14. Moeda, data do valor e taxa de conversão                            | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 15. Escolha do Modelo                                                   | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 16. Pressupostos adotados                                               | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 17. Métodos analíticos                                                  | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
| Resultados         | 18.Parâmetro do Estudo                                                  | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 19. Custo Incremental                                                   | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 20. Caracterização das Incertezas                                       | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 21. Caracterização das Heterogeneidades                                 | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
| Discussão e Outros | 22.achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento corrente | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 23. Financiamento do estudo                                             | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |
|                    | 24. Conflitos de interesse                                              | <div></div>          | <div></div>                       | <div></div>              |



## APÊNDICE C- FICHA DETALHADA DE EXTRAÇÃO DE DADOS

| Autor, país, ano            | Tipo estudo | Horizonte temporal | Intervenção versus comparador | Population                                  | Perspectiva do pagador            | Categoria custos | Origem dos custos          | Metodo modelagem    | Tipo moeda | Estratégia desfecho                                                                                                              | Estratégia de custo                                                                                       | ICER                            |
|-----------------------------|-------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|----------------------------|---------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Baron et al. US, 2019       | ACE         | 2011 a 2014        | TAVI vs SAVR                  | EAo grave com risco cirurgico intermediário | sistema de saúde dos EUA          | custo direto     | PARTNER 2A/literatura      | Markov              | U\$        | QALY<br>TAVI XT: 5.16 x SAVR: 5.01<br>TAVI S3: 5.29 x SAVR: 5.01                                                                 | TAVI XT U\$ 227,363 x SAVR- \$ 235,363<br>TAVI S3 U\$2,31179 x 240,871                                    | XT- dominante<br>S3 - dominante |
| Goodall et al. França, 2019 | ACE         | 15 anos            | TAVI vs SAVR                  | Estenose aórtica grave                      | NR                                | custo direto     | Literatura                 | Markov              | €          | QALY/Anos de vida ganhos<br>TAVI: 4.06 x SAVR 3.65 QALY<br>TAVI: 5.8 x SAVR: 5.4 Anos de vida.                                   | TAVI €34,157 x SARV €34,596                                                                               | dominante                       |
| Tam et al. Canada, 2018     | ACU         | horizonte de vida  | TAVI vs SAVR                  | EAo grave com risco cirurgico intermediário | Perspectiva tercerizada Canadence | custo direto     | PARTNER 2 /literatura      | Markov              | C\$        | TAVI: 6.18 x SARV: 5.92 QALY<br>TAVI 7.5 x SAVR 7.4 Anos de vida ganhos                                                          | TAVI- C\$47,054 x SARV 36,478                                                                             | \$39,661/QALY                   |
| Burg et al. US, 2018        | ACE         | 2 anos             | TAVI vs SAVR                  | EAo grave                                   | Perspectiva EU                    | custo direto     | PARTNER/ literatura        | NR                  | U\$        | Tempo de permanencia hospitalar, custos totais e mortalidade hospitalar                                                          | \$ 227,985 x SAVR 148,019                                                                                 | NR                              |
| Alqahtani et al. US, 2017   | ACE         | 2005 a 2014        | TAVI vs SAVR                  | EAo grave pacientes em diálise              | NR                                | custo direto     | Literatura/ registro       | Markov/ Monte carlo | U\$        | Primário: morte hospitalar; Secundário: morte 12h após realização TAVI ou SAVR, complicações vasculares, implante de marcapasso. | TAVI U\$95,784 vs. SAVR 73,048<br>O custo total hospitalar foi 25% mais caro para SAVR comparado a SAVR   | NR                              |
| Sponga et al. Italia, 2017  | ACE         | 2007 a 2015        | TAVI vs SAVR                  | EAo grave                                   | NR                                | custo direto     | Primário                   | NR                  | U\$        | Mortalidade, evento cardiovascular e AVC                                                                                         | TAVI € 42,084 x 19, 891 -média de custo; Na análise do custo geral TAVI foi mais caro (€2084 vs €19 891). | NR                              |
| Ando et al. US, 2017        | ACE         | 2011 a 2014        | TAVI vs SAVR                  | Paciente obeso<br>EAo grave                 | Perspectiva EU                    | custo direto     | Literatura                 | NR                  | U\$        | Mortalidade hospitalar; custo hospitalar                                                                                         | TAVI x SAVR U\$ 50,957 x 44,977)<br>A média de custo hospitalar foi maior com TAVI versus SAVR            | NR                              |
| Hawkins et al. US, 2017     | ACE         | 2012 a 2015        | TAVI vs SAVR                  | EAo grave                                   | NR                                | custo direto     | Literatura/ registro (NIS) | NR                  | U\$        | Mortalidade hospitalar, tempo de permanencia hospitalar, custos.                                                                 | TAVI U\$ 50,888 x SAVR 45,606                                                                             | NR                              |

| Autor, país, ano         | Tipo estudo | Horizonte temporal | Intervenção versus comparador                      | População                                         | Perspectiva do pagador | Categoria custos | Origem dos custos     | Metodo modelagem | Tipo moeda | Estratégia desfecho                                                                         | Estratégia de custo                                                                                                                                                                                                                                       | ICER                                                  |
|--------------------------|-------------|--------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Doshi et al. US, 2017    | ACE         | 2012 a 2014        | TAVI vs SAVR                                       | Paciente com doença renal grave submetido ao TAVI | NR                     | custo direto     | Literatura/registro   | NR               | U\$        | Mortalidade intra-hospitalar                                                                | TAVI U\$ 58,927 x SAVR 62,295 ;<br>Dados demográficos, características da linha de base e resultados hospitalares estratificados por TAVR e SAVR (coortes incomparáveis) Média de custo.<br>SAVR( n = 7855) , US\$ 90 966<br>TAVI ( n = 3350) US\$ 69 983 | NR                                                    |
| Reynolds et al. US, 2016 | ACE         | 2 anos             | TAVI vs SAVR                                       | Paciente com EAo grave como alto risco cirúrgico  | Perspectiva francesa   | custo direto     | PARTNER 2 /literatura | NR               | U\$        | QALY<br>TAVI: 4.14 x SARV: 3.38<br>TAVI TF: 4.10 x SAVR: 3.88<br>TAVI TA: 4.32 x SARV: 3.56 | TAVI base U\$ 207, 478 x SAVR 189,629 (custo tempo de vida);<br>TAVI TF U\$ 202, 799 x SAVR 181,784 TAVI TA U\$ 229, 487 x 181,784<br>TAVI 98,358 x SAVR \$ 89,151(custo em 1 ano foi U\$ US \$ 9.207 por paciente, mais altos com TAVR que SAVR.         | base 55.090/ QALY<br>TF 52,897/QALY<br>TA 62,767/QALY |
| Brown et al.US, 2015     | ACE         | 2008 a 2015        | TAVI vs BVA ( troca total da valva aórtica) = SAVR | EAo grave com alto risco cirúrgico                | NR                     | custo direto     | Leteratura            | NR               | U\$        | Deschechos clinicos (morbidade e mortalidade) e desfechos por custos.                       | TAVI U\$253,000 x SAVR 158,000 (despesa média hospitalar)<br>. TAVI U\$ 65,000 x SAVR 64,000<br>TAVI U\$ 14,000 x SAVR 29,000<br>Margem de lucro hospitalar.                                                                                              | NR                                                    |

| Autor, país, ano            | Tipo estudo | Horizonte temporal | Intervenção versus comparador | População                          | Perspetiva do pagador | Categoria custos | Origem dos custos        | Metodo modelagem  | Tipo moeda | Estratégia desfecho                                                                                                                                                                                    | Estratégia de custo                                                                                                                                                                                                               | ICER                                                  |
|-----------------------------|-------------|--------------------|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------|--------------------------|-------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ontario et al. Canadá, 2016 | ACE         | 5 anos             | TAVI vs SAVR                  | EAo grave                          | NR                    | custo direto     | Literatura/registo (NIS) | Markov            | U\$        | QALY<br>TAVI: 2.448 x SAVR: 2.267                                                                                                                                                                      | TAVI C\$ 73,594 x SAVR 64,183<br>O impacto orçamentário esperado da adoção do TAVI para os próximos 5 anos varia entre C\$ 7,6 e milhões e C\$ 8,3 milhões por ano. Em 2016, o impacto no orçamento líquido seria de 7,6 milhões. | \$51,988/QALY                                         |
| Santarpino, et al.          | ACE         | 5 anos             | TAVI vs Sutureless AVR        | EAo grave                          | Perspetiva EUA        | custo direto     | PARTNER 2 / registo      | NR                | €          | Mortalidade e desfechos clínicos                                                                                                                                                                       | TAVI €33,877 x SAVR €22,451                                                                                                                                                                                                       | NR                                                    |
| Minuelletto et al. US, 2015 | ACE         | 1 ano              | TAVI vs SAVR                  | EAo grave com alto risco cirúrgico | Perspectiva EUA       | custo direto     | PARTNER                  | Markov            | U\$        | Mortalidade intra-hospitalar e AVC, custos.                                                                                                                                                            | TAVI U\$ 152, 992 x 155,974 (mediana)<br>TAVI U\$ 181.912 x SAVR 196.298<br>Não houve diferença na média ou mediana nos custos hospitalares entre TAVI e SAVR.                                                                    | NR                                                    |
| Ribera et al. Espanha, 2015 | ACU         | 2011 a 2013        | TAVI vs SAVR                  | EAo grave                          | NR                    | custo direto     | Literatura/registo       | Árvore de decisão | €          | QALY<br>ES-TAVI: 0.68 x SAVR: 0.64<br>MC-TAVI: 0.63 x SAVR: 0.64                                                                                                                                       | TAVI ES €32,087 x SAVR 23,288<br>Δ costs, €8,800<br>TAVI MC € 32,111 x SAVR 23,288<br>CoreValve (MC): Δ costs, €9,729                                                                                                             | ES<br>148.525/QALY<br>CoreValve (MC): dominated       |
| Reynolds et al. US, 2012    | ACE         | 1 ano              | TAVI vs SAVR                  | EAo grave com alto risco cirúrgico | NR                    | custo direto     | Literatura/registo (NIS) | NR                | \$ (US)    | QALY<br>TAVI: 0.63 x SAVR: 0,60<br>TAVI TF: 0.65 x SAVR: 0.59<br>TAVI TA: 0.57 x SAVR: 0.64<br>Anos de vida ganhos<br>TAVI: 0.85 x SAVR 0.81<br>TAVI TF: 0.87 x SAVR 0.81<br>TAV TAI: 0.81 x SAVR 0.82 | 2010 U\$<br>TAVI base U\$100,504 x 98,434<br>TAVI TF U\$ 96,743 x SAVR 97,992<br>Δ custos -\$1,250<br>TAVI TA 109,405 x 99,499<br>Δ costs, \$9,906                                                                                | Base<br>\$76,877/QALY<br>TF dominante<br>TA dominando |

## APÊNDICE D -ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SSISTEMÁTICA E MOTIVOS DE SUA EXCLUSÃO

Rebecca L Hancock-Howard<sup>1</sup>, Christopher M Feindel, Josep Rodes-Cabau, John G Webb, Ann K Thompson, Kurt Banz. Cost Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared to Medical Management in Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis: Canadian Analysis Based on the PARTNER Trial Cohort B Findings. **J Med Econ.** 2013;16(4):566-74.

**Motivo:** Compara o custo-efetividade do TAVI ao tratamento clinico (medicamentoso)

Rajkumar Doshi, Priyank Shah, Perwaiz M. Mera. In-hospital outcomes comparison of transfemoral vs transapical transcatheter aortic valve replacement in propensity-matched cohorts with severe aortic stenosis. **Clinical cardiology.Clinical Cardiology.** 2018;41:326–332.

**Motivo:** O estudo compara os custos das duas técnicas de acesso Femoral e apical realizadas no TAVI e não compara TAVI e SARV.

James Eaton<sup>1</sup>, Stuart Mealing, Juliette Thompson, Neil Moat, Pieter Kappetein, Nicolo Piazza, Rachele Busca, Ruben OsnabruggeIs. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) a Cost-Effective Treatment in Patients Who Are Ineligible for Surgical Aortic Valve Replacement? A Systematic Review of Economic Evaluations. **J Med Econ.** 2014 May;17(5):365-75.

**Motivo:** Avalia o custo do TAVI ao tratamento medicamentoso e não à SARV.

Holger Klein & Jana Boleckova. Resource utilization and procedure-related costs associated with transfemoral transcatheter aortic valve replacement. **Journal of Medical Economics** 2017, At: 08:01

**Motivo:** Este estudo comparou apenas dois tipos de próteses para TAVI e não a SARV

Matthew R. Reynolds, MD, MSc; Elizabeth A. Magnuson, ScD; Kaijun Wang, PhD; Yang Lei, MSc; Katherine Vilain, MPH; Joshua Walczak, MS; Susheel K. Kodali, MD; John M. Lasala, MD, PhD; William W. O'Neill, MD; Charles J. Davidson, MD; Craig R. Smith, MD; Martin B. Leon, MD; David J. Cohen, MD, MSc. 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(29)

**Motivo:** O estudo compara TAVI ao tratamento clínico

Ailawadi, Gorav, LaPar, Damien J, Speir, Alan M, Ghanta, Ravi K, Yarboro, Leora T Crosby, Ivan K Lim, D Scott, Quader, Mohammed A, Rich, Jeffrey B. Contemporary Costs Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Cost Analysis. **The Annals of thoracic surgery**. 2016. 101(1):154-160.

**Motivo:** Estudo retrospectivo, faz comparação de custos e da efetividade de duas técnicas de forma independente sem fazer análise de custo-efetividade.

Reynolds, Matthew R. Baron, Suzanne J. Cohen, David J. Economic Implications of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Intermediate Surgical Risk. **Circulation**. 2016. 134(19):141-1418

**Motivo:** Não é um estudo de custo, é uma carta ao editor da revista

Bonow, Robert O., Brown, Alan S., Gillam, Linda D., Kapadia, Samir R., Kavinsky, Clifford J. Lindman, Brian R., Mack, Michael J., Thourani, Vinod H. ACC/AATS/AHA/ASE/EACTS/HVS/SCA/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 Appropriate Use Criteria for the Treatment of Patients With Severe Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic. **Journal of the American College of Cardiology**. 2017. 70(20):2566-2598

**Motivo:** Não é um estudo de avaliação econômica

Guilherme F Attizzani<sup>1</sup>, Ahmad Alkhalil<sup>2</sup>, Bimal Padaliya<sup>2</sup>, Chor-Cheung Tam<sup>2</sup>, Joao Pedro Lopes<sup>2</sup>, Anas Fares<sup>2</sup>, Hiram G Bezerra<sup>2</sup>, Benjamin Medallion<sup>2</sup>, Soon Park<sup>2</sup>, Salil Deo<sup>2</sup>, Basar Sareyyupoglu<sup>2</sup>, Sahil Parikh<sup>2</sup>, David Zidar<sup>2</sup>, Yakov Elgudin<sup>2</sup>, Kehllee Popovich<sup>2</sup>, Angela Davis<sup>2</sup>, Elizabeth Staunton<sup>2</sup>, Ana Tomic<sup>2</sup>, Stacey Mazzurco<sup>2</sup>, Edward Avery<sup>2</sup>, Alan Markowitz<sup>2</sup>, Daniel I Simon<sup>2</sup>, Marco A Costa<sup>2</sup> Comparison of Outcomes of Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation Using a Minimally Invasive Versus Conventional Strategy **Am J Cardiol.** 2015;116(11):1731-6.

**Motivo:** avaliou a segurança e a eficácia da estratégia minimamente invasiva dos custos da anestesia (local/sedação consciente) versus anestesia padrão (anestesia geral) no TAVI.

Iannaccone, Andrea<sup>1</sup>, Marwick, Thomas H<sup>2</sup>. Cost Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared with Medical Management or Surgery for Patients with Aortic Stenosis, **Applied Health Economics and Health Policy.** 2015; 13(1): 29-45.

**Motivo:** avaliou a qualidade dos estudos de custo-efetividade do TAVI versus tratamento medicamentoso.