

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



TESE DE DOUTORADO

Efetividade e Custo do Tratamento Invasivo da
Estenose Valvar Aórtica

Alexandre Pereira Tognon

Orientador: Profa. Dra. Carisi Anne Polanczyk

Porto Alegre, Novembro de 2016.

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



TESE DE DOUTORADO

Efetividade e Custo do Tratamento Invasivo da
Estenose Valvar Aórtica

Alexandre Pereira Tognon

Orientador: Profa. Dra. Carisi Anne Polanczyk

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

Porto Alegre, Brasil.

2016

CIP - Catalogação na Publicação

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

Orientador: Carísi Anne Polanczyk.

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

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

BANCA EXAMINADORA

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

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

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

SUMÁRIO

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

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

ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC – Acidente vascular cerebral;

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

GARY – *German Aortic Valve Registry*;

HR – *Hazard Ratio*;

IC95% – Intervalo de confiança de 95%;

NYHA – *New York Heart Association*;

PARTNER – *Placement of AoRtic TraNscathetER Valves*;

QALY – *Quality Adjusted Life Years*;

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

RR – Risco Relativo;

SBHCI – Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista;

STS – *Society of Thoracic Surgeons*;

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

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

SUS – Sistema Único de Saúde;

TAVI – *Transcatheter Aortic Valve Implantation*;

TAVR – *Transcatheter Aortic Valve Replacement*.

RESUMO

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

APRESENTAÇÃO

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

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

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

REVISÃO DA LITERATURA

1. Envelhecimento populacional no Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Tratamento da estenose valvar aórtica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Substituição valvar transcater

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

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

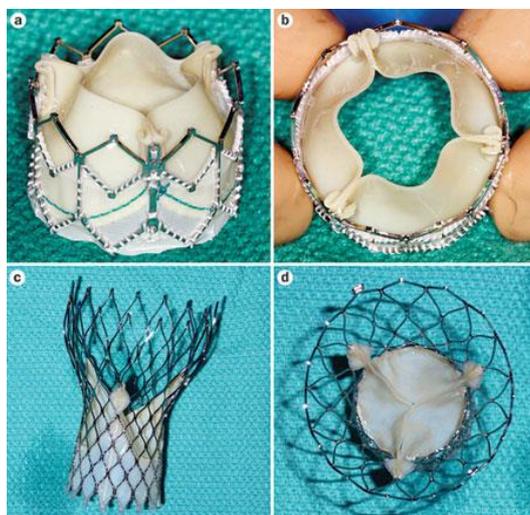


Figura 1 – Principais dispositivos para substituição valvar transcater. a,b: SAPIEN (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA); c,d: CoreValve (Medtronic CV Luxembourg S.a.r.l., Luxembourg) (Rodés-Cabau, 2011)

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

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

Estudo PARTNER

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

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

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

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

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

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

Análise de custo-efetividade

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

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

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

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

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

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

CoreValve US Pivotal Trial – Extremo Risco

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

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

Foram incluídos pacientes com sintomas classe II ou superior (NYHA) e estenose aórtica grave (definida como uma área valvar aórtica $\leq 0,8$ cm² ou índice valvar $\leq 0,5$ cm²/m² aórtica, e um gradiente valvar >40 mmHg ou Vmax $>4,0$ m/s em repouso ou de estresse com dobutamina se a fração de ejeção ventricular esquerda $<50\%$). Os pacientes foram considerados de risco extremo por dois cirurgiões cardíacos e um cardiologista intervencionista, que estimaram risco de $\geq 50\%$ para a mortalidade ou morbidade irreversível em 30 dias se submetidos à cirurgia.

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

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

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

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

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

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

Estudo PARTNER

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

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

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

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

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

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

Análise de custo-efetividade

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

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

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

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

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

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

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

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

CoreValve US Pivotal Trial – Alto Risco

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Estudo CHOICE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4. Dados observacionais e principais registros nacionais

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

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

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

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

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

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

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

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

Estudo ADVANCE

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

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

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

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

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

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

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

4.5. Diretrizes vigentes

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

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

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

4.6. Outros estudos de custo-efetividade

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

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

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

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

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

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

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

5. Perfuração ventricular esquerda após substituição valvar aórtica transcater

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

OBJETIVOS

Objetivo geral

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

Objetivos específicos

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Euro Heart J*. 2003;24(13):1231-1243.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al; For the ADVANCE study Investigators. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. *Eur Heart J*. 2014; 35(38):2672-2684.
- Litvack F, Jakubowski AT, Butchbinder NA, Eigler N. Lack of sustained clinical improvement in an elderly population after percutaneous aortic valvuloplasty. *Am J Cardiol*. 1988;62:270-275.
- Mabin TA, Condolfi P. An analysis of real-world cost-effectiveness of TAVI in South Africa. *Cardiovasc J Afr*. 2014;25(1):21-26.
- Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, Carroll J, Edwards F, Grover F, et al; STS/ACC TVT Registry. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA*. 2013;310(19):2069-2077.
- Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al; PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477-84. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(18):1696-1704.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ARTIGO 1

Efetividade e custo do tratamento invasivo da estenose valvar aórtica em âmbito hospitalar

*Effectiveness and costs of the invasive treatment of aortic valve stenosis in hospital
setting*

Alexandre Pereira Tognon, Doutorando em Epidemiologia pela UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Resumo

Introdução: a estenose valvar aórtica grave caracteriza-se como condição clínica de mau prognóstico, frequentemente associada a outras comorbidades, de modo que cerca de um terço dos pacientes possuem risco proibitivo para tratamento cirúrgico. O implante transcater de valva aórtica (TAVI) tem demonstrado resultados promissores mas com custos relativamente elevados no cenário internacional. A tomada de decisão quanto à incorporação do TAVI no Brasil depende de estimativas realistas tanto de desfechos clínicos a longo prazo quanto de custos do procedimento.

Objetivos: descrever os desfechos imediatos e intra-hospitalares, a sobrevida intra-hospitalar e tardia, os valores de reembolso das internações hospitalares de indivíduos com estenose valvar aórtica grave, inoperáveis, submetidos ao implante transcater de valva aórtica e o tempo de internação, a mortalidade intra-hospitalar e o reembolso das internações hospitalares de indivíduos com idade maior ou igual a 60 anos submetidos à cirurgia de substituição valvar aórtica no Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, Rio Grande do Sul.

Métodos: pacientes com valvopatia aórtica grave inoperável, definida por grupo multidisciplinar, submetidos ao implante de valva aórtica por cateter entre outubro de 2010 e outubro de 2015 no Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, RS, foram prospectivamente avaliados quanto a desfechos imediatos, intra-hospitalares e sobrevida até março de 2016. A sobrevida após o procedimento foi descrita utilizando o método de Kaplan-Meier e fatores associados à sobrevida foram identificados utilizando-se regressão de Cox. O reembolso pela internação hospitalar e componentes de maior valor do procedimento também foram descritos. O tempo de internação hospitalar, a mortalidade intra-hospitalar e o reembolso pelas internações hospitalares de pacientes

com idade ≥ 60 anos submetido à cirurgia de substituição valvar aórtica entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015 na mesma instituição também foram descritos.

Resultados: foram incluídos 41 pacientes submetidos ao implante transcater de valva aórtica e 585 à substituição valvar aórtica cirúrgica. Os indivíduos do grupo transcater tinham idade média de $78,7 \pm 6,3$ anos, 34 (82,9%) com classe funcional NYHA IV, área valvar aórtica mediana de $0,6$ ($0,5 - 0,8$) cm^2 e gradiente transvalvar de pico de $70,9 \pm 28,3$ mmHg. Dentre eles, 40 (97,6%) receberam CoreValve (Medtronic) e 1 (2,4%) Sapiens (Edwards). Considerou-se como sucesso 35 (85,4%) dos implantes. Houve 4 (9,8%) óbitos intra-hospitalares, sendo 2 (4,9%) na sala de hemodinâmica. Houve 1 (2,4%) acidente vascular cerebral intra-hospitalar e nenhum no seguimento tardio, que se deu por um período mediano de $15,2$ ($4,5 - 25,6$) meses. A sobrevida média estimada pelo método de Kaplan-Meier foi de $41,2 \pm 4,8$ meses. A sobrevida estimada em 30 dias, 6 meses, 1 ano e 2 anos foi 90,2%, 73,2% e 73,2%, e 64,1%, respectivamente. As variáveis independentemente associadas à mortalidade foram cirurgia de revascularização do miocárdio prévia (HR 4,72, IC 95% 1,24 – 17,88) e hipertensão pulmonar (HR 5,12, IC95% 1,70 – 15,45). Dentre os pacientes do grupo cirúrgico, 370 (63,2%) eram do sexo masculino e a idade média era $70,7 \pm 6,3$ anos. A ocorrência de óbito intra-hospitalar estava associada à idade ($p < 0,001$), tendo ocorrido em 16 (5,9%), 29 (10,8%) e 10 (22,2%) dos sexagenários, septuagenários e octogenários, respectivamente. O reembolso mediano foi de R\$ 111.745,38 (100.419,10 – 130.369,81) para as internações de pacientes submetidos ao tratamento transcater e de R\$ 14.406,26 (12.325,71 – 19.104,28) para os tratados com cirurgia convencional.

Conclusão: nessa população os desfechos do tratamento transcater da estenose valvar aórtica acentuada em pacientes inoperáveis são compatíveis com aqueles do cenário idealizado dos ensaios clínicos randomizados, apesar de estarem associados a custos

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

Introdução

A estenose valvar aórtica é a cardiopatia valvar adquirida mais frequente e sua prevalência aumenta conforme a idade (Supino et al, 2006). A história natural da doença determina mau prognóstico, sendo que indivíduos com estenose valvar aórtica sintomática em tratamento medicamentoso apresentam mortalidade em 1 ano de cerca de 40% e, em 5 anos, de 68% (Varadarajan et al, 2006). Estima-se que, na população brasileira, quase 11 milhões de indivíduos tenham idades superiores a 70 anos (IBGE, 2013), faixa etária na qual a prevalência de estenose aórtica grave é estimada em 3,4%, totalizando moderada e grave em 12,4% (Osnabrugge et al, 2013).

A cirurgia de substituição valvar é efetiva no alívio dos sintomas e melhora a sobrevida de pacientes com estenose valvar aórtica sintomática. No entanto, estima-se que um terço dos indivíduos com essa condição não seja encaminhado para cirurgia devido ao seu perfil de risco elevado, ficando sujeito à história natural da doença. A presença de comorbidades como doença arterial coronariana, disfunção ventricular esquerda, doença renal crônica, doença pulmonar e diabetes, assim como idade elevada, estão associadas com pior prognóstico cirúrgico (Otto, 2006).

No primeiro ensaio clínico a considerar uma alternativa ao tratamento clínico para indivíduos considerados como de risco proibitivo para a cirurgia (PARTNER B), o implante valvar aórtico transcater (TAVI) foi associado com redução da mortalidade e necessidade de re-hospitalização tanto em um ano (Leon et al, 2010) como também em 2 anos (Makkar et al, 2012). Em outro ensaio clínico randomizado que comparou TAVI com cirurgia de substituição valvar em pacientes operáveis mas de elevado risco cirúrgico, a mortalidade em 1 ano foi menor no grupo tratado com TAVI em 1 ano (Adams et al, 2014) e em dois anos, sendo que a ocorrência de acidente vascular cerebral

em 2 anos não foi maior (Reardon et al, 2015), ao contrário do que havia sido anteriormente relatado (Makkar et al, 2012).

Se, por um lado, os ensaios clínicos disponíveis até o momento demonstram benefício clínico da abordagem transcaterter, os custos adicionais associados ao procedimento e à maior sobrevida daqueles indivíduos que estariam sujeitos à morte pela história natural da doença, bem como o custo incremental em relação à cirurgia para aqueles considerados de alto risco cirúrgico, tem dificultado a sua incorporação à prática assistencial. Resultados de estudos internacionais sugerem que o TAVI constitui um tratamento economicamente aceitável para os pacientes inoperáveis, determinando custo incremental que se assemelha ao de outros tratamentos médicos já implementados, tais como o implante de cardioversores-desfibriladores implantáveis, o transplante de pulmão e a hemodiálise (Siqueira et al, 2013). No Brasil, encontra-se apenas relato de uma análise de custo realizada sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar, na qual Queiroga et al estimaram custo incremental de R\$90.161,29 e R\$55.130,84 em horizontes analíticos de 5 e 10 anos, respectivamente, baseado em dados de desfechos de pacientes inoperáveis do estudo PARTNER (Queiroga et al, 2013).

A ausência de estimativas suficientes, tanto em relação aos desfechos clínicos quanto aos custos das diferentes abordagens no cenário nacional não permite, entretanto, avaliar adequadamente o valor econômico associado ao potencial benefício do TAVI em relação ao tratamento clínico ou cirúrgico. A descrição da incidência de eventos e da estimativa dos custos associados ao tratamento hospitalar da estenose valvar aórtica serão elementos fundamentais tanto para escolha da estratégia terapêutica quanto para a maior incorporação dessa tecnologia nos sistemas de saúde suplementar e público.

O presente estudo tem, portanto, objetivo descrever os desfechos imediatos e intra-hospitalares, a sobrevida intra-hospitalar e tardia, bem como os valores de

reembolso das internações hospitalares de indivíduos com estenose valvar aórtica grave, inoperáveis, submetidos ao implante transcater de valva aórtica e o tempo de internação, a mortalidade intra-hospitalar e o reembolso das internações dos indivíduos tratados com cirurgia de substituição valvar aórtica em um hospital de referência para alta complexidade em cardiologia no sul do Brasil.

Método

Foram prospectivamente incluídos todos os pacientes submetidos ao implante de valva aórtica por cateter entre outubro de 2010 e outubro de 2015 no Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, RS. A definição do período de inclusão dos pacientes teve como base a realização do primeiro implante de valva aórtica por cateter na instituição no ano de 2010. A opção por realização do TAVI, até junho de 2013, era tomada pelo médico assistente, pelo hemodinamicista, ao menos um cirurgião cardíaco e outros profissionais de forma informal. A partir de junho de 2013, com a criação do Centro de Estudos de Doenças Cardíacas Estruturais e Valvares, a definição da estratégia de tratamento passou a ser definida em discussões multidisciplinares, nas quais os casos eram apresentados e a decisão era tomada de forma colegiada. As reuniões eram abertas e divulgadas a todo o corpo clínico do hospital. Todos os pacientes que receberam TAVI foram considerados como inoperáveis por decisão unânime dos participantes.

As informações clínicas e demográficas foram obtidas a partir do registro do Centro de Estudos de Doenças Cardíacas Valvares e Estruturais e da revisão dos prontuários médicos dos pacientes. A presença de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus, doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, angioplastia coronária, cirurgia de revascularização do miocárdio e valvoplastia aórtica prévios, aneurisma da aorta, doença

pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar, doença renal crônica) foram relatadas pelo médico assistente na ocasião do encaminhamento para o TAVI. A presença de doença arterial coronariana, de hipertensão pulmonar, de doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica e aorta em porcelana foram reavaliadas durante a investigação pré-TAVI. As alterações eletrocardiográficas e medidas ecocardiográficas foram investigadas também como parte da avaliação pré-TAVI. Os desfechos imediatos e intra-hospitalares de interesse foram sucesso do procedimento, necessidade de implante de 2ª prótese valvar, insuficiência aórtica e “leak” paravalvar pós-TAVI, oclusão arterial coronária e do acesso vascular, perfuração ventricular, ocorrência de acidente vascular cerebral ou óbito. A definição de sucesso do procedimento foi baseada no consenso do *Valve Academic Research Consortium-2* (VARC-2) (Kappetein et al, 2012). Todos os pacientes foram seguidos em 30, 60, 180 dias e anualmente após o implante da valva aórtica. Para determinar o último status conhecido, todos os pacientes (com exceção daqueles cujos óbitos eram conhecidos) foram contatados por telefone na primeira semana de março de 2016.

Foram também incluídos todos os pacientes com idade ≥ 60 anos que realizaram cirurgia de substituição valvar aórtica na mesma instituição, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015, identificados a partir do registro do centro cirúrgico cardiológico. As informações demográficas, o tempo de internação hospitalar, a ocorrência de óbito intra-hospitalar e o valor reembolsado pela internação foram obtidas a partir dos registros do setor de faturamento da instituição.

As informações sobre reembolso foram obtidas a partir dos registros do setor de faturamento da instituição. Para os pacientes internados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o valor reembolsado compreende o valor coberto pelo processo judicial e o valor pago ao hospital pelo SUS. O reembolso pela prótese valvar aórtica foi definido como o

somatório pelo reembolso da valva em si, do sistema de entrega e do sistema de liberação para a Corevalve e do kit transfemoral Novaflex para a Sapiens. O reembolso pelo marca-passo compreende o valor do gerador e do eletrodo. Para a descrição dos componentes de maior valor do TAVI dos pacientes internados pelo SUS, foram relatados os valores orçados nos processos judiciais. Para os pacientes internados por planos de saúde suplementar e particulares, foram relatados os valores reembolsados para os itens quando descritos nas folhas de sala. Quando houve necessidade de implante de segunda prótese valvar, o custo da segunda prótese foi absorvido pelo próprio distribuidor, não havendo ônus adicional.

Os valores referentes às internações posteriores restringem-se àquelas ocorridas na mesma instituição, que é o hospital de referência para essa população.

As variáveis numéricas foram descritas como média \pm desvio padrão ou mediana (percentil₂₅ – percentil₇₅) conforme distribuição normal ou não normal. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência absoluta ou relativa. A população em estudo foi estratificada em sexagenários (≥ 60 e < 70 anos), septuagenários (≥ 70 e < 80 anos) e octogenários (≥ 80 anos). Não foram identificados pacientes com idade ≥ 90 anos. A sobrevida foi estimada utilizando o método de Kaplan-Meier e definida como o tempo entre a realização do TAVI e ocorrência de óbito ou censura por término do estudo, uma vez que não houve nenhuma perda de seguimento. A função de sobrevida foi comparada entre os três estratos etários previamente descritos utilizando-se o teste log-rank. Utilizou-se modelos de riscos proporcionais de Cox para identificar preditores de mortalidade. Para a seleção de preditores para os modelos multivariáveis 1) modelos incrementais foram construídos adicionando-se uma a uma as variáveis identificadas como associadas de forma univariável com a ocorrência de óbito, em ordem crescente de significância estatística. Aquelas que alterassem a capacidade preditiva do modelo (valor de

probabilidade $< 0,20$) foram sendo mantidas; 2) do modelo multivariável construído no passo anterior, as variáveis foram removidas uma a uma, em ordem decrescente de significância estatística. Aquelas que não alterassem a capacidade preditiva do modelo (valor de probabilidade $\geq 0,20$) foram sendo removidas; 3) ao modelo multivariável construído no passo anterior, as variáveis identificadas como associadas univariavelmente à mortalidade foram novamente adicionadas de forma incremental, como no passo 1. O modelo gerado no passo 3 foi apresentado nesse manuscrito, bem como modelos considerando a adição do euroSCORE-II e da sequência temporal da realização do procedimento (para identificar possível efeito de curva de aprendizado) a ele. A significância da mudança da capacidade preditiva dos modelos foi avaliada utilizando-se o teste da razão de verossimilhança. O modelo mais parcimonioso apresenta as variáveis associadas à expectativa de sobrevida com valor de probabilidade $< 0,05$ pelo teste de Wald. O tempo de internação e o valor do reembolso foram comparados entre os estratos etários utilizando-se o teste o Kruskal-Wallis. A incidência de óbito intra-hospitalar entre os estratos foi comparada utilizando-se o teste qui-quadrado de Pearson. A tendência de ordinalidade entre mortalidade e década de vida foi avaliada utilizando-se o teste D de Somer. Com exceção da análise de sobrevida, considerou-se estatisticamente significativos valores de probabilidade $< 0,05$. As análises foram realizadas utilizando o software SPSS versão 15.0 para Windows.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local a partir da Plataforma Brasil e pelo Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo, juntamente com termo de compromisso para utilização de dados assinado pelos pesquisadores envolvidos, garantindo a confidencialidade das informações.

Resultados

Características demográficas e clínicas

Entre outubro de 2010 e outubro de 2015, 41 pacientes receberam implante transcater de valva aórtica, 28 (68,3%) com indicação de TAVI definida após criação do grupo multidisciplinar. A idade média era $78,7 \pm 6,3$ anos e 21 (51,2%) eram do sexo masculino. O EuroSCORE II mediano era 13,7 (8,5 – 30,9). A população em estudo, além da idade avançada, apresentava uma prevalência relevante de comorbidades crônicas, e de sintomatologia compatível com estenose aórtica em estágio avançado, conforme descrito na tabela 1. Dentre os sujeitos, 12 (29,3%) apresentavam diabetes mellitus, 30 (73,2%) eram hipertensos, 30 (73,2%) tinham diagnóstico de doença arterial coronariana, 21 (51,2%) já haviam realizado angioplastia coronária percutânea prévia, 4 (9,8%) cirurgia de revascularização miocárdica, 6 (14,6%) tiveram infarto agudo do miocárdio prévio, 26 (63,4%) tinham doença pulmonar obstrutiva crônica, 4 (9,8%) tinham histórico de AVC, 33 (80,5%) tinham doença renal crônica e 12 (29,3%) hipertensão pulmonar. Na ocasião da indicação do TAVI, 6 (14,6%) relatavam episódios de síncope, 23 (56,1%) angina, 5 (12,2%) foram considerados como classe funcional III e 34 (82,9%) classe funcional IV, 7 (17,1%) tinham implante prévio de marca-passo e 4 (9,8%) fibrilação atrial.

Conforme descrito na tabela 2, para os 39 indivíduos para os quais estavam disponíveis informações ecocardiográficas pré-procedimento, a maioria apresentava insuficiência aórtica e mitral leves concomitantemente à estenose aórtica, 28 (71,8%) e 34 (87,2%), respectivamente. A área valvar aórtica era bastante reduzida, sendo que 75% da população em estudo tinha área valvar aórtica $\leq 0,8\text{cm}^2$. A fração de ejeção em termos medianos era preservada (65%) mas 1 em cada 4 indivíduos tinha fração de ejeção $\leq 34\%$.

O gradiente entre o ventrículo esquerdo e a aorta, tanto máximo quanto médio eram elevados, $70,9 \pm 28,3$ mmHg e $42,1 \pm 18,0$ mmHg, respectivamente.

Desfechos hospitalares e longo prazo

O tempo mediano entre a internação e a realização do TAVI foi de 42,0 (3,5 – 104,5) dias sendo que 7 (17,1%) pacientes estiveram internados no CTI por um período mediano de 5,0 (1,0 – 59,0) dias neste período. Enquanto aguardavam TAVI, 12 (29,3%) pacientes tiveram doença renal aguda ou agudização de doença renal crônica, 12 (29,3%) edema agudo pulmonar e 4 (9,8%) parada cardiorrespiratória.

Dos 41 pacientes que compõem a população em estudo, 40 (97,6%) receberam CoreValve (Medtronic) e 1 (2,4%) Sapiens (Edwards), 1 (2,4%) por acesso arterial axilar, 1 (2,4) por dissecação e 39 (95,1%) por punção femoral. Quanto ao diâmetro das valvas implantadas, 1 (2,4%) era de 23mm, 11 (26,8%) 26mm, 23 (56,1%) 29mm e 6 (14,5%) 31mm. Pós-dilatação foi realizada em 23 (56,1%) dos pacientes. Considerou-se como sucesso 35 (85,4%) dos implantes. Ocorreu migração da prótese em 2 (4,9%). Em 4 (9,8%) houve necessidade de implante de uma segunda prótese. Insuficiência aórtica acentuada foi observada em 1 (2,4%) e moderada em 4 (9,8%) dos implantes. Houve 4 (9,8%) casos de perfuração, 1 (2,4%) do ventrículo esquerdo pelo fio guia e 3 (7,3%) do ventrículo direito pelo marca-passo temporário. A perfuração ventricular esquerda foi tratada com toracotomia e resultou em óbito e, das perfurações do ventrículo direito, 2 foram tratadas na sala de hemodinâmica e 1 na sala de recuperação, todas por punção pericárdica. Dos 39 pacientes que sofreram punção femoral, em 20 (51,3%) foram usados dois dispositivos de sutura percutânea, em 14 (35,9%) um dispositivo e em 5 (12,8%) a hemostasia foi realizada por compressão.

Houve 2 (4,9%) óbitos na sala de hemodinâmica e outros 2 (9,8%) óbitos posteriores, somando 4 (9,8%) óbitos intra-hospitalares (tabela 3). Os óbitos hospitalares ocorreram em 2 (10%) dos septuagenários e 2 (11,1%) dos octogenários.

A permanência hospitalar mediana após TAVI foi de 6,0 (5,0 – 12,0) dias. Nesse período, 9 (22,0%) pacientes estiveram internados em CTI, por um período mediano de 7,0 (1,5 – 24,5) dias.

A população em estudo foi seguida por um período mediano de 15,2 (4,5 – 25,6) meses. A sobrevida média estimada pelo método de Kaplan-Meier foi de $41,2 \pm 4,8$ meses. Ao longo de todo o período de seguimento pós procedimento, ocorreram 15 (36,6%) óbitos. A sobrevida estimada em 30 dias, 6 meses, 1 ano e 2 anos foi 90,2%, 73,2% e 73,2%, e 64,1%, respectivamente (figura 1). A função de sobrevida não foi estatisticamente diferente entre os estratos definidos por sexagenários, septuagenários e octogenários ($p=0,788$). Houve 1 (2,4%) acidente vascular cerebral intra-hospitalar e nenhum no seguimento tardio.

Conforme descrito na tabela 4, observou-se probabilidade aumentada de óbito na presença de hipertensão pulmonar, infarto agudo do miocárdio, ocorrência de edema agudo de pulmão, doença renal aguda ou agudizada entre a indicação do TAVI e sua realização, valores mais altos do euroSCORE, valvoplastia aórtica prévia e necessidade de internação em centro de terapia intensiva após TAVI, todos com valor de probabilidade $< 0,05$. Não se observou associação de sexo, idade, discussão multidisciplinar formal ou informal, diabetes mellitus, doença renal crônica, presença de doença arterial coronariana, aneurisma da aorta, aorta em porcelana, doença arterial carotídea, acidente vascular cerebral prévio, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, gradiente aórtico médio e de pico, intervenção coronária percutânea prévia, marca-passo prévio, necessidade de

implante de marca-passo pós-TAVI e sucesso do procedimento com mortalidade, mesmo quando considerados valores de probabilidade mais liberais (0,20).

A tabela 5 descreve os preditores de multivariáveis de mortalidade. O modelo #1, mais parcimonioso, demonstra que tanto a realização prévia de cirurgia de revascularização do miocárdio quanto a presença de hipertensão pulmonar estão associados com pior prognóstico pós-TAVI (figura 2). O modelo #2 sinaliza que a necessidade de valvoplastia aórtica em procedimento anterior ao TAVI pode também estar associada a menor sobrevida, mas com maior probabilidade de erro tipo I. O modelo #3 demonstra que, após levar em conta a realização prévia de cirurgia de revascularização do miocárdio e a presença de hipertensão pulmonar, o euroSCORE-II não acrescenta capacidade preditiva quanto à mortalidade. O modelo #4, por sua vez, demonstra não haver evidência de efeito de curva de aprendizado sobre a mortalidade, na população em estudo.

Custos hospitalares e longo prazo

Os pacientes internados pelo Sistema Único de Saúde tiveram a realização do TAVI determinada por decisão judicial. Para esses pacientes, o reembolso total durante todo o período de internação para realização do procedimento foi de R\$ 108.634,34 (101.051,05 – 127.255,27), sendo R\$ 85.392,00 (82.586,00 – 100.463,00) orçados no processo judicial e 18.815,71 (14.222,27 – 28.345,89) reembolsados diretamente pelo SUS. O valor do processo judicial variou não só em função dos preços praticados mas, especialmente, dos itens cobertos pelo mesmo, podendo compreender toda a folha de gasto do procedimento ou apenas a prótese valvar, o sistema de carregamento e o sistema de entrega. Para aqueles internados por planos de saúde suplementar ou particulares, o reembolso mediano foi de R\$ 115.126,77 (94.603,21 – 132.603,01). A tabela 6 descreve os valores totais reembolsados e também os itens de maior valor das folhas de gasto para

os procedimentos de TAVI. Não se observou diferença estatisticamente significativa quanto à distribuição do valor total reembolsado entre os estratos etários nem para os pacientes atendidos pelo SUS ($p=0,716$) nem pelos planos de saúde suplementares ou particulares ($p=0,746$). Durante o seguimento, 4 pacientes dentre aqueles internados pelo SUS e 7 daqueles internados por planos de saúde suplementar ou particulares tiveram novas internações hospitalares, com reembolso mediano de R\$ 3.346,87 (1.267,98 – 8.648,86) e R\$ 29.202,57 (14.292,43 e 108.987,83), respectivamente.

Coorte de pacientes cirúrgicos (troca valvar cirúrgica)

Dos 585 procedimentos de troca valvar aórtica realizados em pacientes com idade ≥ 60 anos entre 01 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2015, 370 (63,2%) correspondiam a pacientes do sexo masculino e idade média era $70,7 \pm 6,3$ anos. Dentre eles, 466 (79,7%) foram cobertos pelo Sistema Único de Saúde e 119 (20,3%) por planos de saúde suplementar ou particulares. O tempo mediano de internação foi 15,0 (11,0 – 21,0) dias e 55 (9,4%) tiveram óbito intra-hospitalar. O valor total reembolsado foi de R\$ 14.406,26 (12.325,71 – 19.104,28), R\$ 14.035,96 (11.956,11 – 16.644,90) para os custeados pelo Sistema único de Saúde e R\$ 20.273,97 (15.358,03 – 32.815,49) pelos planos de saúde suplementar ou particulares, $p<0,001$.

Estratificando a população em sexagenários, septuagenários e octogenários, observou-se associação entre o valor reembolsado e a faixa etária ($p<0,001$), sendo a diferença entre os sexagenários e septuagenários estatisticamente significativa ($p<0,001$) entre os pacientes internados pelo Sistema Único de Saúde mas não entre os demais pares (tabela 7). A distribuição do tempo de internação não foi diferente entre os estratos etários. A mortalidade intra-hospitalar, no entanto, foi significativamente diferente entre os estratos ($p=0,001$) e progressivamente maior de acordo com a faixa etária ($p=0,002$).

Discussão

No presente estudo, pacientes com estenose valvar aórtica sintomática grave, com idade avançada, alta prevalência de comorbidades, com recusa cirúrgica e definição multidisciplinar para TAVI, se assemelham àqueles dos principais estudos que demonstram a efetividade do procedimento de implante transcater (Leon et al, 2010; Popma et al, 2014). Embora se trate de população específica, esta vem crescendo ao longo dos anos, ao passo que o Brasil apresenta acelerado processo de envelhecimento, com transformações profundas em sua composição etária e consequente impacto em seu perfil de morbi-mortalidade. Estima-se que o grupo etário de 70 anos ou mais, no qual é mais prevalente a estenose valvar aórtica sintomática grave, passe dos hoje estimados 11 milhões de pessoas a 20 milhões em 2030, ultrapassando os 40 milhões em 2055. Nesse período, essa faixa etária passará a representar dos hoje 5% para quase 20% do total da população (IBGE, 2013). Próprias das faixas etárias mais avançadas, as doenças cardiovasculares hoje já representam a principal causa de morte, caracterizando-se por enfermidades complexas e onerosas (Schmidt et al, 2011). Nesse sentido, a idade avançada não pode mais ser considerada uma contraindicação para tratamento invasivo da estenose valvar grave, dado que pacientes antes considerados muito idosos (octogenários e nonagenários) apresentam melhora da capacidade funcional e qualidade de vida tanto quanto indivíduos mais jovens (Escárcega et al, 2016; Arsalan et al, 2016).

O sucesso imediato obtido em 35 (85,4%) dos 41 procedimentos transcater se aproxima do observado no estudo multicêntrico realizado com o sistema valvar auto-expansível da Medtronic (*CoreValve US Pivotal Trial - Extreme Risk Study*), no qual a taxa de sucesso do implante foi de 84,6% (Popma et al, 2014) e é condizente com o descrito no Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter (RIBAC), de 76,3% (Brito Jr, 2015). De fato, no presente estudo as complicações foram

infrequentes. Não houve oclusão coronária, 1 (2,4%) paciente teve oclusão do acesso arterial, 1 (2,4%) teve perfuração do ventrículo esquerdo pelo fio guia e 3 (7,3%) perfurações do ventrículo direito pelo cabo do marca-passo. Apenas 1 (2,4%) indivíduo teve acidente vascular cerebral em todo o seguimento. Houve necessidade de implante de marca-passo definitivo em 6 (14,6%) pacientes, sendo no RIBAC 25,2% (Brito Jr et al, 2015) e no PARTNER B 22,9% (Leon et al, 2010). A sobrevida em 30 dias, 1 ano e 2 anos foi de 90,2%, 73,2% e 64,1%, respectivamente, também compatível tanto com a experiência nacional quanto internacional (Brito Jr et al, 2015; Leon et al, 2010, Makkar et al, 2012, Popma et al, 2014).

Na coorte de pacientes tratados com cirurgia de substituição valvar aórtica, a mortalidade intra-hospitalar foi de 9,4%, semelhante àquela observada nos pacientes cirúrgicos do PARTNER A (Smith et al, 2011), que foi de 8,0% (“as treated”). Entre os octogenários, no entanto, foi de 22,2%, enquanto que na coorte de mesma faixa etária, tratada por abordagem transcater no presente estudo, a mortalidade intra-hospitalar foi de 11,1%. O valor reembolsado pelas internações dos pacientes cirúrgicos, no entanto, foi notadamente menor que por aquelas em que se realizou TAVI. Mesmo não sendo possível uma comparação direta entre as duas coortes no presente estudo, uma vez que são constituídas por populações com prognósticos estimados muito diferentes, o fato de a mortalidade intra-hospitalar entre os pacientes tratados com TAVI ser menor que a dos cirúrgicos na faixa etária que, ainda que com melhor prognóstico estimado presumidamente mais se assemelham a eles, demonstra o quão atrativa é a abordagem transcater, especialmente para aqueles pacientes que, de outra forma, estariam sujeitos à história natural da doença.

Esforços têm sido empregados para diminuir a carga das doenças crônicas no país. No entanto, embora a mortalidade por doenças cardiovasculares venha diminuindo

quando ajustada para a idade, a mortalidade cardiovascular brasileira permanece elevada. A Organização Mundial da Saúde estima que a mortalidade atribuível às doenças cardiovasculares no Brasil, mesmo quando ajustada para a distribuição etária (286 por 100.000 pessoas), só é ultrapassada na América do Sul pela Guiana e pelo Suriname, sendo muito maior que a relatada por outros países (179 por 100.000 nos EUA e 175 por 100.000 no Reino Unido) (Schmidt et al, 2011). Conseqüentemente, dado que cerca de 1/3 das internações em idosos são causadas por doenças cardiovasculares, essas geram o maior custo hospitalar ao sistema de saúde nacional (Schmidt et al, 2011).

As avaliações de custo-efetividade para tratamento da estenose valvar aórtica são relativamente recentes e contraditórias nos parâmetros utilizados. Ainda assim, o implante transcater de valva aórtica, quando comparado a manejo clínico em pacientes inoperáveis, parece atrativo em diferentes cenários, avaliados com diferentes metodologias, encontrando-se na faixa de outras terapias aceitas (Iannaccone et al, 2015). Quando o TAVI é comparado à cirurgia, o custo cirúrgico em cada circunstância tem sido relatado como um dos principais responsáveis de divergências na relação de custo-efetividade (Ribera et al, 2015; Mabin et al, 2014; Indraratna et al, 2014; Fairbairn et al, 2013; Orlando et al, 2013).

Entretanto, outros fatores têm sido recentemente descritos como impactantes no custo do tratamento. Dentre eles, a curva de aprendizagem, já discutida como relevante desde os primórdios da realização do TAVI (Shannon et al, 2011; Seiffert et al, 2013; Siqueira et al, 2014), foi recentemente demonstrada a impactar também financeiramente. Em análise amparada pela agência de pesquisa e qualidade da saúde nos Estados Unidos (*Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ*), foi demonstrado que o maiores volumes anuais de procedimentos estavam independentemente associados à menor mortalidade pós-procedimento, a menores tempos de permanência hospitalar e a menores

custos com a hospitalização (Badheka et al, 2015). No presente estudo, não foi observada associação significativa entre a sequência cronológica de realização do TAVI, indicadora de curva de aprendizagem, com a mortalidade. A reavaliação dos resultados em um horizonte temporal maior e com maior número de casos, no entanto, pode produzir resultados diferentes. É importante ressaltar que a presente coorte compreende os primeiros casos realizados no centro e que, seguindo a tendência preponderante na literatura, acredita-se que produzirá melhores desfechos e menores custos com o aumento da experiência.

Além disso, dentre outros fatores possivelmente relacionados à efetividade e conseqüentemente aos custos, ainda não está claro qual o impacto de características específicas do perfil clínico dos pacientes, sendo alegado que o subgrupo de indivíduos inoperáveis por critérios anatômicos teria melhores resultados do que pacientes inoperáveis por critérios clínicos (Neyt et al, 2012). No presente estudo, 15% dos pacientes possuíam aorta em porcelana – anatomicamente inoperáveis, mas esta característica não foi preditora de sobrevida. Por outro lado, estiveram independentemente associados à maior mortalidade no presente estudo a presença de hipertensão pulmonar e cirurgia de revascularização miocárdica prévia, apesar dos amplos intervalos de confiança não permitirem uma avaliação precisa da magnitude de seu impacto. Além disso, ainda que não se possa afirmar um efeito direto sobre a mortalidade pela análise univariável, edema agudo pulmonar e doença renal aguda ou agudizada durante os dias de internação que antecederam o procedimento mostraram-se marcadores de risco para óbito. Esses eventos agudizados previamente ao TAVI sugerem que a demora para realização do procedimento poderia estar associada a pior prognóstico. Ainda há de se considerar que, por muitos pacientes necessitarem aguardar autorização judicial, é possível que tenham existido sujeitos que agudizaram seu estado de saúde e

faleceram hospitalizados antes de realizarem TAVI, portanto não fazendo parte desta coorte. De certa forma, dentro do possível pela limitação imposta pelo tamanho da população estudada, lembrando que AVC e insuficiência valvar pós-procedimento foram extremamente raras e que ecocardiograma transesofágico faz parte do protocolo para a totalidade dos pacientes nesta instituição, o presente estudo confirma achados gerais do RIBAC, no qual foram identificados como preditores de mortalidade doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal aguda, acidente vascular cerebral, regurgitação paravalvar moderada ou grave e a realização de ecocardiograma transesofágico durante o procedimento (Brito Jr et al, 2015). Outros estudos também indicam marcadores de gravidade clínica e de sucesso do implante como preditores de mortalidade após TAVI. Codner et al, 2015, além de doença renal aguda e regurgitação paravalvar aórtica, identificaram como fatores de risco hospitalização nos 6 meses anteriores ao procedimento e fragilidade (Codner et al, 2015), enquanto Escárcega et al, 2015, além de insuficiência aórtica moderada após o procedimento, identificou como preditores de óbito fibrilação atrial e a ocorrência de complicações vasculares e acidente vascular cerebral (Escárcega et al, 2015).

São ainda relativamente escassos os dados clínicos de acompanhamento a longo prazo após TAVI e não há publicação descrevendo dados observacionais nacionais do custo do implante valvar transcater no “mundo real”. Queiroga et al, em 2013, estimaram o custo da prótese utilizada para o TAVI em R\$ 65 mil e do procedimento médico em R\$ 23.518,42, com base em dados de mercado e a partir de painel de especialistas. Entretanto, os autores ressaltaram que, em virtude da ausência de cobertura obrigatória para TAVI, tem-se propiciado uma crescente judicialização, visando à implementação do direito a essa terapia, de forma que o sistema de saúde vem sendo forçado a suportar custos adicionais em um cenário mais desfavorável do ponto de vista

financeiro (Queiroga et al, 2013). A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) rejeitou, em 2013, a proposta de incorporar o procedimento ao arsenal terapêutico oferecido pela rede pública de saúde (Ministério da Saúde, 2013). Não obstante à competência legal da CONITEC para avaliar os novos procedimentos a serem disponibilizados pelo SUS, mas por considerar em audiência pública que sua decisão foi equivocada quanto ao TAVI, a Comissão de Assuntos Sociais (CAS) aprovou Projeto de Lei do Senado (PLS 688/2015), que obriga o SUS a realizar o procedimento em pacientes que não possam ser submetidos à cirurgia convencional por apresentarem risco cirúrgico proibitivo e a matéria seguiu para a Câmara dos Deputados. Os achados do presente estudo divergem dos valores estimados por Queiroga e al (2013) e pelo Instituto Nacional de Cardiologia, conforme consta no relatório da CONITEC quanto aos valores reembolsados. Enquanto naquele relatório o valor total proposto era de R\$ 84.234,48, neste estudo o reembolso mediano nos pacientes do SUS pela prótese valvar foi de R\$ 82.000,00 e pela internação hospitalar como um todo R\$ 108.634,34. Além disso, a CONITEC ressaltou como limitantes para sua aprovação o possível risco de AVC como elevado e a ausência, até então, de dados quanto ao risco de outras complicações e quanto à mortalidade após 1 ano do procedimento.

Nesse sentido, no presente estudo, o tempo de internação após TAVI foi relativamente reduzido (mediana de 5 dias). No entanto, em função do tempo demandado para aprovação judicial do procedimento, em especial de pacientes SUS, o tempo de internação foi bastante elevado, muito acima ao tempo de internação mediano descrito na literatura, de 6 a 7 dias (Badheka et al, 2015; Popma et al, 2014). Quanto ao risco de AVC, este foi muito pequeno no presente estudo, sendo que houve 1 caso (2,4%) intra-hospitalar e nenhum no seguimento tardio. No PARTNER – B, ensaio clínico randomizado que comparou implante transcater de valva aórtica expansível por balão da Edwards com

tratamento clínico, a incidência de acidente vascular cerebral em 30 dias após procedimento foi de 5,0% (vs. 1,1%, $p = 0,06$) (Leon et al, 2010), em 2 anos foi de 13,8% (vs. 5,5%, $p = 0,01$) (Makkar et al, 2012) e em 5 anos de 16,0% (vs. 18,2%, $p = 0,55$) (Kapadia et al, 2015). No estudo multicêntrico realizado com o sistema valvar auto-expansível da Medtronic (*CoreValve US Pivotal Trial - Extreme Risk Study*), a incidência de AVC em 30 dias após procedimento foi de 2,3% e em 1 ano foi de 4,3% (Popma et al, 2014). No RIBAC, em 30 dias a incidência de AVC foi estimada em 3,5% e em 1 ano em 6,9% (Brito Jr et al, 2015). Quanto à mortalidade, a taxa observada no presente estudo para 1 ano (27%) é compatível com a experiência nacional, descrita no RIBAC (21,5%) (Brito Jr et al, 2015), e também internacional, descrita pelo PARTNER (30%) (Leon et al, 2010) e *CoreValve US Pivotal Trial* (24,3%) (Popma et al, 2014). Da mesma forma, a mortalidade observada em 2 anos após procedimento no presente estudo (35,9%) é compatível com a observada no PARTNER (43,3%) (Makkar et al, 2012). Dados recentes do PARTNER indicam mortalidade em 5 anos de 71,8% no grupo randomizado ao implante transcaterter de valva aórtica e de quase totalidade dos pacientes no grupo controle (sendo que 5 dos 6 vivos realizaram troca valvar fora do estudo) (HR = 0,50, IC95% 0,39–0,65; $p < 0,0001$) (Kapadia et al, 2015). Assim, salienta-se que, de antemão, é esperada uma relação de custo-efetividade relativamente elevada, para além dos custos com a prótese, dado que, se os pacientes vivem mais, terão mais tempo para acumular custos médicos com acompanhamento de sua maior expectativa de vida (Hlatky & Simons, 2012).

Em um contexto em que a totalidade da experiência nacional em TAVI é relativamente restrita (418 pacientes na publicação mais recente sobre preditores de mortalidade do RIBAC) (Brito Jr. et al, 2015) e poucos são os centros autorizados para realização desse procedimento (18 na mesma publicação), ainda que o presente estudo

demonstre resultados de um número relativamente limitado de procedimentos, realizados por uma única equipe, que atua em uma única instituição, 1) proporciona informações acerca de desfechos clínicos e sobrevida após-TAVI, escassos em nosso meio; 2) demonstra a morosidade na realização do procedimento, mesmo após definição da estratégia terapêutica pela dificuldade de autorização do mesmo; 3) apresenta valores de reembolso tanto da internação hospitalar para o TAVI em si, como um todo, quanto aos principais componentes de custo do procedimento, até então desconhecidos na realidade brasileira e 4) descreve a mortalidade intra-hospitalar e o valor reembolsado pela cirurgia de substituição valvar aórtica em um cenário clínico real. Apesar de insuficientes para a decisão sobre a incorporação dessa tecnologia no âmbito do SUS e dos planos de saúde suplementar, as informações prestadas por esse manuscrito são contemporâneas, derivadas da aplicação do tratamento da estenose valvar aórtica no âmbito assistencial e inéditas no contexto brasileiro, permitindo uma avaliação mais realista e condizente com o cenário nacional. Ressalta-se que, embora não seja possível afirmar qual seria o impacto sobre os custos de hipotética futura aprovação da incorporação da substituição valvar aórtica transcater ao SUS e/ou sistema de saúde suplementar, supõe-se que ao menos o tempo de internação pré-procedimento seria amplamente reduzido, assemelhando-se a literatura, enquanto que qualquer palpite sobre o impacto ao custo da prótese em si restringe-se a mera especulação.

Referências

- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014; 370(19):1790-1798.
- Arsalan M, Szerlip M, Vemulapalli S, Holper EM, Arnold SV, Li Z, et al. Should transcatheter aortic valve replacement be performed in nonagenarians? Insights from the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(12):1387-1395.
- Badheka AO, Patel NJ, Panaich SS, Patel SV, Jhamnani S, Singh V, et al. Effect of hospital volume on outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2015;116(4):587-94.
- Brito Júnior FS, Carvalho LA, Sarmiento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, et al; Brazilian TAVI Registry investigators. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(5):E153-162.
- Codner P, Orvin K, Assali A, Sharony R, Vaknin-Assa H, Shapira Y, et al. Long-term outcomes for patients with severe symptomatic aortic stenosis treated with transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2015; 116(9):1391-1398.
- Escárcega RO, Lipinski MJ, Baker NC, Magalhaes MA, Minha S, Torguson R, et al. Analysis of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation from a single high-volume center. *Am J Cardiol.* 2015; 116(2):256-63.
- Escárcega RO, Baker NC, Lipinski MJ, Koifman E, Kiramijyan S, Magalhaes MA, et al. Clinical profiles and correlates of mortality in nonagenarians with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J.* 2016;173:118-125.

- Fairbairn TA, Meads DM, Hulme C, Mather AN, Plein S, Blackman DJ, et al. The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at high operative risk. *Heart*. 2013;99(13):914-920.
- Hlatky MA, Simons CT. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2012;125(9):1076-1077.
- Iannaccone A, Marwick TH. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with medical management or surgery for patients with aortic stenosis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13(1):29-45.
- IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil por sexo e idade: 2000-2060. Rio de Janeiro: IBGE; 2013. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.shtm. Acessado em: 27 de março de 2016.
- Indraratna P, Ang SC, Gada H, Yan TD, Manganas C, Bannon P, Cao C. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(2):509-514.
- Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al; PARTNER trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2485-2491.

- Kappetein AP, Head SJ, G n reux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*. 2012;33(19):2403-2418.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010; 363(17):1597-1607.
- Mabin TA, Condolfi P. An analysis of real-world cost-effectiveness of TAVI in South Africa. *Cardiovasc J Afr*. 2014;25(1):21-26.
- Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(18):1696-1704.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorpora o de Tecnologias em Saúde. Implante por cateter de bioprótese valvar aórtica (TAVI) para o tratamento da estenose valvar aórtica grave em pacientes inoperáveis. Relatório de Recomenda o da Comissão Nacional de Incorpora o de Tecnologias no SUS – CONITEC – 92. 2013. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/30/TAVI-FINAL.pdf> Acessado em: 6 de agosto, 2016.
- Neyt M, Van Brabant H, Devriese S, Van De Sande S. A cost-utility analysis of transcatheter aortic valve implantation in Belgium: focusing on a well-defined and identifiable population. *BMJ Open*. 2012; 2: e001032.

- Orlando R, Pennant M, Rooney S, Khogali S, Bayliss S, Hassan A, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis in patients who are high risk or contraindicated for surgery: a model-based economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013;17(33):1-86.
- Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, Lereun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a metaanalysis and modelling study. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(11):1002-1012.
- Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2141-2151.
- Popma JJ, Adams DH², Reardon MJ³, Yakubov SJ⁴, Kleiman NS³, Heimansohn D⁵, et al; CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1972-1981.
- Queiroga MC, Nishikawa AM, Paladini LM, Lemos Neto PA, Brito Júnior FS, Sarmiento-Leite R, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe aortic valve stenosis in inoperable patients under the perspective of the brazilian private healthcare system – cost-effectiveness analysis. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2013;21(3):213-220.
- Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. 2-year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(2):113-121.
- Ribera A, Slob J, Andrea R, Falces C, Gutiérrez E, Del Valle-Fernández R, 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. *Int J Cardiol.* 2015;182:321-328.

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

Seiffert M, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Blankenberg S, Reichenspurner H, et al. Severe intraprocedural complications after transcatheter aortic valve implantation: calling for a heart team approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(3):478-484.

Shannon J, Mussardo M, Latib A, Takagi K, Chieffo A, Montorfano M, et al. Recognition and management of complications during transcatheter aortic valve implantation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(7):913-926.

Siqueira DA, Abizaid AAC, Kodali S, Leon MB. Percutaneous implantation of valvular aortic bioprosthesis: reconciling the clinical and economic values of an established treatment. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2013;21(3):207-210.

Siqueira DA, Abizaid AAC, Ramos AA, Jeronimo AD, LeBihan D, Barreto RB, et al. Impact of transcatheter aortic valve implantation learning curve on patient selection and clinical outcomes. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2014; 22(3): 216-224.

Smith CR, Leon MB, Mack Mj, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.

Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein A. The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem. *Heart Fail Clin.* 2006;2(4):379-393.

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

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes submetidos a implante transcater de valva aórtica (n=41).

	Frequência
Apresentação Clínica	
<i>Angina</i>	23 (56,1%)
<i>Síncope</i>	6 (14,6%)
<i>NYHA III</i>	5 (12,2%)
<i>NYHA IV</i>	34 (82,9%)
Comorbidades	
<i>HAS</i>	30 (73,2%)
<i>Dislipidemia</i>	9 (22,0%)
<i>Diabetes</i>	12 (29,3%)
<i>DAC</i>	30 (73,2%)
<i>IAM prévio</i>	6 (14,6%)
<i>ACTP prévia</i>	21 (51,2%)
<i>CRM prévia</i>	4 (9,8%)
<i>Valvoplastia aórtica prévia</i>	2 (4,9%)
<i>Aneurisma da aorta</i>	3 (7,3%)
<i>Aorta em porcelana</i>	6 (14,6%)
<i>Doença carotídea</i>	4 (9,8%)
<i>AVC prévio</i>	4 (9,8%)
<i>DPOC</i>	26 (63,4%)
<i>Hipertensão Pulmonar</i>	12 (29,3%)
<i>Doença Renal Crônica</i>	33 (80,5%)

Valores expressam frequência absoluta e relativa. HAS: hipertensão arterial sistêmica; NYHA: classe funcional de insuficiência cardíaca segundo New York Heart Association; DAC: doença arterial coronária; IAM: infarto agudo do miocárdio; ACTP: angioplastia coronária transluminal percutânea; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Tabela 2. Ecocardiograma pré-implante transcater de valva aórtica (n=39).

	Estatística
Insuficiência Aórtica	
<i>Ausente</i>	3 (7,7%)
<i>Leve</i>	28 (71,8%)
<i>Moderada</i>	3 (7,7%)
<i>Acentuada</i>	1 (2,6%)
<i>Não disponível</i>	4 (10,3%)
Insuficiência Mitral	
<i>Ausente</i>	1 (2,6%)
<i>Leve</i>	34 (87,2%)
<i>Moderada</i>	1 (2,6%)
<i>Acentuada</i>	—
<i>Não disponível</i>	3 (7,7%)
Área valvar aórtica (cm²)	0,6 (0,5 – 0,8)
Fração de ejeção (%)	65,0 (34,0 – 71,0)
Gradiente pico (mmHg)	70,9 ± 28,3
Gradiente médio (mmHg)	42,1 ± 18,0

Valores expressam frequência absoluta e relativa, mediana (percentil25 – percentil75) ou média ± desvio padrão.

Tabela 3. Resultados imediatos de implante transcater de valva aórtica (n=41).

	Frequência
Sucesso do implante (VARC)	35 (85,4%)
<i>Insuficiência aórtica *</i>	5 (12,2%)
<i>Necessidade de 2ª valva</i>	4 (9,8%)
<i>Leak paravalvar</i>	—
Necessidade de marca-passo definitivo	6 (14,6%)
Oclusão coronária	—
Oclusão do acesso arterial	1 (2,4%)
Perfuração Ventricular	
<i>Fio Guia</i>	1 (2,4%)
<i>Marca-passo</i>	3 (7,3%)
Óbito no procedimento	2 (4,9%)
Óbito hospitalar	4 (9,8%)

Valores expressam frequência absoluta e relativa.

**: moderada ou acentuada.*

Tabela 4. Preditores de mortalidade após implante transcater de valva aórtica, avaliados em modelos univariáveis (n=41).

	HR	IC 95%	p
Hipertensão Pulmonar	4,61	1,56 – 13,68	0,006
IAM prévio	5,45	1,76 – 16,90	0,008
EAP aguardando TAVI	3,22	1,16 – 8,90	0,027
IRA aguardando TAVI	3,06	1,11 – 8,46	0,033
Valvoplastia aórtica prévia	7,95	1,63 – 38,71	0,036
CTI pós-implante	3,20	1,13 – 9,06	0,039
DPOC	2,95	0,83 – 10,48	0,067
EuroSCORE-II	1,02	1,00 – 1,05	0,071
CRM prévia	3,78	1,04 – 13,73	0,077
PCR aguardando TAVI	3,72	1,03 – 13,38	0,079
Marca-passo prévio	2,55	0,80 – 8,11	0,112
HAS	2,85	0,64 – 12,68	0,121
CTI pré-implante	2,37	0,75 – 7,52	0,172
Dislipidemia	2,24	0,76 – 6,58	0,163

HR: hazard ratio, razão de riscos proporcionais de Cox; IC95%: intervalo de confiança de 95%; p: valor de probabilidade do teste da razão de verossimilhança vs modelo nulo;

IAM: infarto agudo do miocárdio; EAP: edema agudo de pulmão; TAVI: implante de valva aórtica transcater; IRA: doença renal aguda ou agudizada; CTI: internação em centro de terapia intensiva; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; PCR: parada cardiorrespiratória; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 5. Preditores de mortalidade após implante transcater de valva aórtica, avaliados em modelos multivariáveis (n=41).

	HR	IC 95%	p
Modelo #1			0,003 ^a
<i>CRM prévia</i>	4,72	1,24 – 17,88	0,023 ^c
<i>Hipertensão Pulmonar</i>	5,12	1,70 – 15,45	0,004 ^c
Modelo #2			0,119 ^b
<i>CRM prévia</i>	5,48	1,42 – 21,28	0,014 ^c
<i>Hipertensão Pulmonar</i>	4,33	1,33 – 14,03	0,015 ^c
<i>Valvoplastia aórtica prévia</i>	4,51	0,84 – 24,30	0,080 ^c
Modelo #3			0,519 ^b
<i>CRM prévia</i>	3,21	0,53 – 19,38	0,204 ^c
<i>Hipertensão Pulmonar</i>	5,12	1,68 – 15,63	0,004 ^c
<i>EuroSCORE-II</i>	1,01	0,98 – 1,05	0,518 ^c
Modelo #4			0,971 ^b
<i>CRM prévia</i>	4,76	1,16 – 19,55	0,031 ^c
<i>Hipertensão Pulmonar</i>	5,15	1,63 – 16,35	0,005 ^c
<i>Ordem cronológica de realização do TAVI</i>	1,00	0,95 – 1,05	0,971 ^c

HR: hazard ratio, razão de riscos proporcionais de Cox; IC95%: intervalo de confiança de 95%; p: valor de probabilidade (a): teste da razão de verossimilhança vs modelo nulo, (b) teste da razão de verossimilhança vs modelo #1, (c) teste de Wald; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; TAVI: implante de valva aórtica transcater.

Tabela 6. Reembolso total pela internação hospitalar e de materiais selecionados para TAVI em pacientes internados pelo Sistema Único de Saúde e por planos de saúde suplementar e particulares (n=41).

	Sistema Único de Saúde		Saúde suplementar e particulares	
	n	Valor Reembolsado (R\$)	n	Valor Reembolsado (R\$)
Reembolso total	25	108.634,34 (101.051,05 – 127.255,27)	16	115.126,77 (94.603,21 – 132.603,01)
<i>Judicial^a</i>	25	85.392,00 (82.586,00 – 100.463,00)	—	—
<i>SUS^b</i>	25	18.815,71 (14.222,27 – 28.345,89)	—	—
Prótese valvar^c	25	82.000,00 (82.000,00 – 95.450,00)	16	84.050,00 (75.000,00 – 92.400,00)
Introdutor Dryseal	21	1.142,00 (1.049,00 – 1.370,00)	13	1.142,00 (1.022,50 – 1.313,10)
Balão para valvoplastia	7	3.280,00 (3.000,00 – 3.936,00)	8	2.500,00 (1.178,20 – 2.761,25)
Eletrodo para marca-passo temporário	16	750,00 (750,00 – 900,00)	15	750,00 (221,78 – 750,00)
Contraste	—	—	16	1431,03 (717,98 – 1730,46)
Perclose^d	19	1.500,00 (1.500,00 – 1.980,00)	13	1.650,00 (1.650,00 – 1.800,00)

Valores expressam mediana (percentil25 – percentil75).

n: número de procedimentos considerados para a estimativa

a: valor reembolsado por processo judicial; b: valor reembolsado diretamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS); c: para prótese CoreValve, composto pelo reembolso pela prótese, sistema de carregamento e sistema de entrega; d: valor unitário Perclose: dispositivo para sutura percutânea.

Tabela 7. Características demográficas, mortalidade intra-hospitalar e reembolso de cirurgia de substituição valvar aórtica de pacientes com idade ≥ 60 anos (n=585).

	Faixa etária		
	60 – 69 anos <i>n=271</i>	70 – 79 anos <i>n=269</i>	80 – 89 anos <i>n=45</i>
Idade (anos)	65,1 \pm 3,0	74,4 \pm 2,9	82,6 \pm 2,1
Sexo masculino	189 (69,7%)	156 (58,0%)	25 (55,6%)
Tempo de internação (dias)	14,0 (11,0 – 20,0)	15,0 (11,0 – 21,0)	16,0 (11,5 – 21,5)
Óbito intra-hospitalar	16 (5,9%)	29 (10,8%)	10 (22,2%)
Reembolso (R\$)	15.360,69 (13.824,08 – 20.171,11) <i>n=202</i>	13.316,84 (11.806,30 – 18.250,61) <i>n=229</i>	14.218,80 (11.682,78 – 19.103,35) <i>n=35</i>
<i>SUS</i>	14.593,51 (13.455,47 – 17.419,18) <i>n=69</i>	12.910,70 (11.760,17 – 15.292,22) <i>n=40</i>	13.681,04 (11.504,83 – 17.317,96) <i>n=10</i>
<i>Suplementar e particulares</i>	18.865,32 (15.271,06 – 29.195,43)	27.825,45 (16.307,02 – 41.735,32)	21.285,07 (14.509,31 – 33.879,90)

Valores expressam média \pm desvio padrão, frequência absoluta e relativa ou mediana (percentil25 – percentil75).

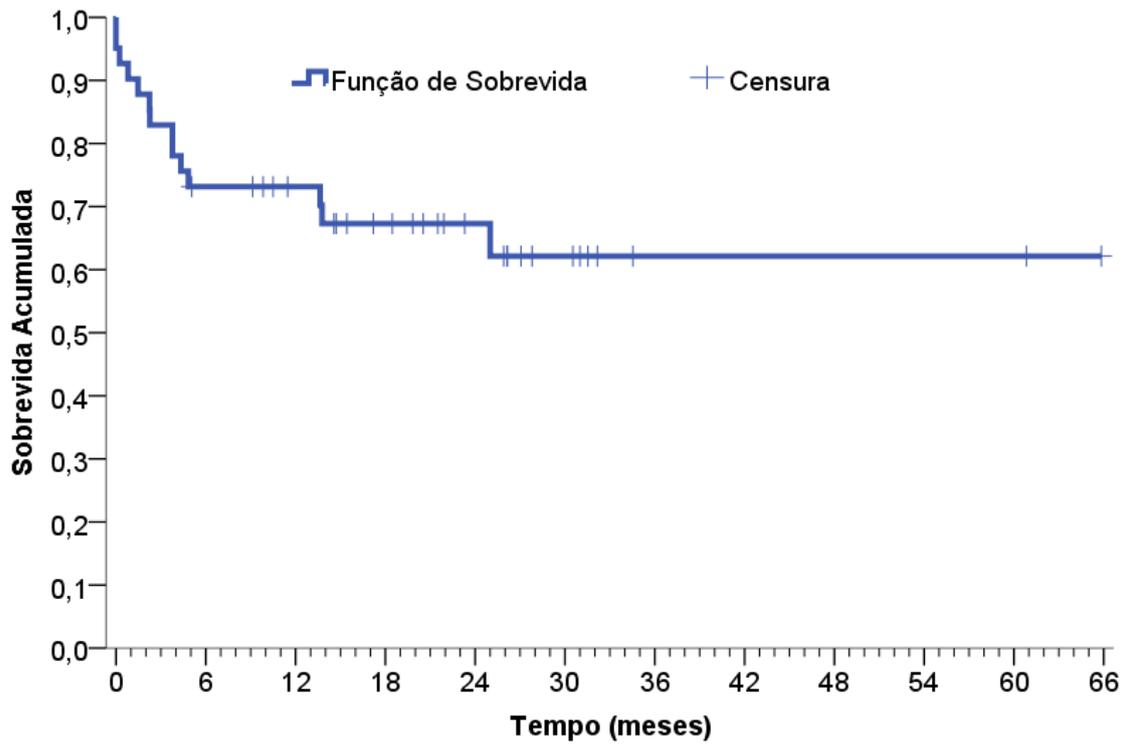


Figura 1. Função de sobrevivência após implante transcaterter de valva aórtica.

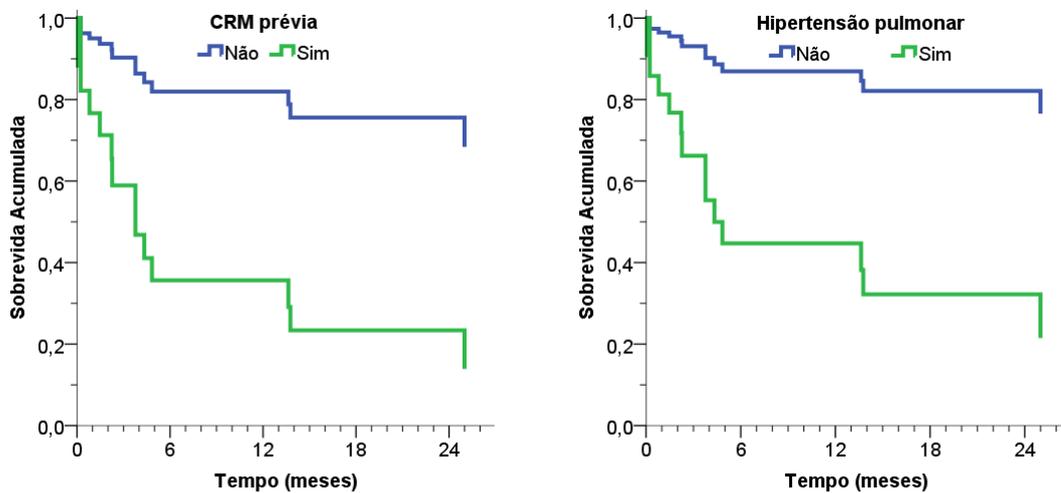


Figura 2. Função de sobrevivência após implante transcaterter de valva aórtica, de acordo com *E*: cirurgia de revascularização prévia, ajustada para hipertensão pulmonar; *D*: presença de hipertensão pulmonar, ajustada para cirurgia de revascularização prévia (n=41).

ARTIGO 2

Perfuração do ventrículo esquerdo no Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter (RIBAC)

*Left ventricular perforation in the Brazilian Registry in Transcatheter Aortic Valve
Implantation*

Alexandre Pereira Tognon, Doutorando em Epidemiologia pela UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Resumo

Introdução: Embora perfuração ventricular esquerda caracterize-se por evento adverso relativamente raro no implante transcater de valva aórtica, esta apresenta graves consequências, incluindo alta mortalidade. São poucos os relatos desta complicação na literatura, sendo seus preditores ainda desconhecidos.

Objetivo: Avaliar a incidência e identificar possíveis preditores de perfuração do ventrículo esquerdo durante implante transcater de valva aórtica.

Métodos: Entre janeiro de 2008 e outubro de 2015, 819 pacientes foram credenciados no Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter (RIBAC), da Sociedade Brasileira de Cardiologia Intervencionista (SBCI), em 18 hospitais.

Resultados: Do total de pacientes, 15 (1,8%) sofreram perfuração do ventrículo esquerdo. Estes eram mais idosos ($85,4 \pm 6,3$ vs. $81,5 \pm 7,3$ anos, $p=0,038$) e predominantemente mulheres ($80,0\%$ vs. $50,5\%$, $p=0,024$), sendo aparentemente menores ($158,8 \pm 10,0$ vs. $163,4 \pm 9,3$ cm de altura corporal, $p=0,058$) e mais sintomáticos (angina presente em $46,7\%$ vs. $23,8\%$, $p=0,062$). Pacientes com perfuração apresentavam maior fração de ejeção ($67,3\% \pm 7,8\%$ vs. $58,6\% \pm 15,0\%$, $p=0,001$), menor massa ventricular esquerda ($203,9 \pm 47,1$ vs. $247,6 \pm 78,7$ g, $p=0,039$) e menor altura do tronco da coronária esquerda ($11,2 \pm 5,4$ vs. $14,0 \pm 3,3$ mm, $p=0,034$). Os preditores independentes de perfuração do ventrículo esquerdo foram idade e fração de ejeção. Foi estimado um aumento de 9,3% (IC95% 0,3 a 19,1%) nas chances de perfuração a cada incremento de 1 ano na idade, e um aumento de 5,4% (IC9% 0,4 a 10,7%) nas chances de perfuração a cada incremento de 1% na fração de ejeção.

Conclusão: Câmeras cardíacas menores (de menor massa e tronco da coronária esquerda, em mulheres, de menor estatura) e mais frágeis (com idade avançada, na presença de

angina), com maior contratilidade (maior fração de ejeção), estariam em maior risco de perfuração ventricular esquerda durante implante transcater de valva aórtica, sendo os preditores independentes idade e fração de ejeção.

Introdução

A estenose valvar aórtica é importante causa de morbidade e mortalidade (Wenaweser et al, 2016). Muitos dos pacientes com esta condição encontram-se severamente sintomáticos, em idades avançadas, com comorbidades importantes, o que os torna inelegíveis a uma intervenção cirúrgica, em função do elevado risco operatório. Como alternativa, foi pela primeira vez relatado em 2002 o implante transcater de prótese valvar aórtica (Cribier et al, 2002), disponível no Brasil desde 2008, sendo sua viabilidade relatada em vários estudos internacionais (Nagaraja et al, 2014).

O posicionamento e implante do dispositivo transcater, entretanto, pode ocasionar complicações. A passagem de cateteres e guias através das câmaras cardíacas, particularmente em doentes mais severamente comprometidos, pode resultar em perfuração cardíaca (Tops et al, 2008). Em pacientes com estenose aórtica grave sintomática, a perfuração ventricular esquerda durante implante transcater de valva aórtica foi observada em 1,3 a 1,8% dos procedimentos (Seiffert et al, 2013, Popma et al, 2014, Adams et al, 2014). Entretanto, não está claro na literatura quais seriam os preditores desta complicação.

Ainda que perfuração do ventrículo esquerdo caracterize-se por um evento adverso relativamente raro no implante transcater de valva aórtica, este apresenta graves consequências, incluindo alta mortalidade (Chiam & Ewe, 2013). O Brasil hoje acumula 8 anos de experiência na realização deste procedimento, de modo que é oportuna uma avaliação mais detalhada deste evento.

Assim, o presente estudo tem por objetivo avaliar a incidência e possíveis preditores de perfuração ventricular esquerda em pacientes submetidos ao procedimento de implante transcater de valva aórtica, presentes no Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter (RIBAC).

Método

Entre janeiro de 2008 e outubro de 2015, 819 pacientes com estenose valvar aórtica foram submetidos a implante transcater de valva aórtica (TAVI – do inglês, *Transcatheter Aortic Valve Implantation*) em 18 hospitais, credenciados no Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter (RIBAC), da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI).

A escolha da prótese, entre CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN), disponível no Brasil desde Janeiro de 2008, ou Sapien XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), disponível desde Setembro de 2011, bem como o uso de ecocardiografia transesofágica durante o procedimento e o acesso vascular (cirúrgico ou por punção arterial), ocorreu a critério da equipe assistencial. O acesso vascular transfemoral foi considerado abordagem de primeira escolha, sendo vias transarteriais, subclávia e transaórtica, e transapical alternativas quando o acesso transfemoral não era viável.

Todos os eventos adversos foram revisados por um comitê de eventos clínicos independente, de acordo com as definições do consenso do *Valve Academic Research Consortium-2* (VARC-2) (Kappetein et al, 2012). O desfecho primário da presente análise foi a ocorrência de perfuração ventricular esquerda.

Os dados foram consecutivamente inseridos em um sistema eletrônico, através do website do Registro, armazenados de forma confidencial, em um servidor seguro (Brito Jr et al, 2011). Monitoramento dos dados foi realizado eletronicamente para identificação e correção de informações faltantes e/ou inconsistentes. Verificação local de documentos foi realizada aleatoriamente em 20% de todos os procedimentos.

As variáveis categóricas são apresentadas como frequência absoluta e relativa e comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste de Fisher, conforme apropriado. As variáveis

contínuas são apresentadas como média e desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student. Regressão logística foi realizada para determinar os preditores independentes de perfuração do ventrículo esquerdo. Variáveis que apresentaram valor de $p < 0,10$ em análise univariável foram então introduzidas em modelo multivariável. Os modelos finais foram estabelecidos pelo método *stepwise* de regressão logística e pela inserção adicional da variável da massa ventricular esquerda, por sua relevância clínica. Curvas de sobrevida foram construídas pelo método de Kaplan–Meier, no qual tempo até evento foi definido pelo intervalo entre realização do procedimento e óbito ou censura. As análises foram realizadas no software SPSS versão 15.0, sendo consideradas estatisticamente significativas quando valor de $p < 0,05$.

O Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter foi aprovado pelos Comitês de Ética de todos os centros participantes e consentimento informado foi obtido de todos os pacientes.

Resultados

De janeiro de 2008 a dezembro de 2015, 819 pacientes foram submetidos ao implante transcater de prótese valvar aórtica. A população era idosa ($81,5 \pm 7,3$ anos), apresentando em média sobrepeso ($26,3 \pm 4,7$ kg/m²), em sua maioria com insuficiência cardíaca importante (81,3% com *NYHA classes III ou IV*), hipertensão arterial sistêmica (75,3%), doença arterial coronariana (58,6%) e doença renal crônica (76,9%). Outras comorbidades importantes estiveram também presentes, como diabetes (31,5%), doença arterial periférica (17,1%), hipertensão pulmonar (21,9%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (18,8%). Do total de pacientes submetidos ao procedimento, 15 (1,8%) sofreram perfuração do ventrículo esquerdo. Essas e outras características são descritas na Tabela 1.

Aqueles que sofreram perfuração do ventrículo esquerdo eram mais idosos ($85,4 \pm 6,3$ vs. $81,5 \pm 7,3$ anos, $p=0,038$) e predominantemente mulheres (80,0% vs. 50,5%, $p=0,024$). Embora com diferenças estatisticamente não significativas, pacientes com perfuração eram aparentemente menores ($158,8 \pm 10,0$ vs. $163,4 \pm 9,3$ cm de altura, $p=0,058$) e mais sintomáticos (angina presente em 46,7% vs. 23,8%, $p=0,062$).

Em relação a medidas ecocardiográficas e angiográficas, pacientes que sofreram perfuração do ventrículo esquerdo durante implante transcater de valva aórtica apresentavam maior fração de ejeção ($67,3\% \pm 7,8\%$ vs. $58,6\% \pm 15,0\%$, $p=0,001$), menor massa ventricular esquerda ($203,9 \pm 47,1$ vs. $247,6 \pm 78,7$ g, $p=0,039$) e menor altura do tronco da coronária esquerda ($11,2 \pm 5,4$ vs. $14,0 \pm 3,3$ mm, $p=0,034$) (Tabela 2). Não foram identificadas diferenças entre pacientes que sofreram ou não perfuração do ventrículo esquerdo no que se refere a características do procedimento de implante valvar aórtico transcater (Tabela 3) nem à farmacologia adjunta (Tabela 4).

Os preditores independentes de perfuração do ventrículo esquerdo foram idade e fração de ejeção, sendo estimado um aumento de 9,3% (IC95%: 0,3 a 19,1%) nas chances de perfuração a cada incremento de 1 ano na idade, e um aumento de 5,4% (IC95%: 0,4 a 10,7%) nas chances de perfuração a cada incremento de 1% na fração de ejeção (Tabela 5).

A mortalidade em 30 dias dentre os que sofreram ou não perfuração do ventrículo esquerdo foi estimada em 66,7% (IC95%: 42,8 a 90,6%) e 8,1% (IC95%: 6,1 a 10,1%), respectivamente, e a mortalidade acumulada em 1 ano foi de 82,2% (IC95%: 61,4 a 100%) e 20,5% (IC95%: 17,6 a 23,4%), respectivamente. As curvas de sobrevida são apresentadas na Figura 1.

Discussão

O presente estudo aparece como primeiro na literatura a descrever preditores de perfuração do ventrículo esquerdo durante implante transcater de valva aórtica. Esta complicação ocorreu em 1,8% dos pacientes incluídos no Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter. Na análise descritiva, foi identificado que aqueles que sofreram perfuração apresentavam câmeras cardíacas menores (de menor massa e tronco da coronária esquerda, predominantemente mulheres, de aparente menor estatura) e mais frágeis (com idade avançada, com maior frequência de angina), e com maior contratilidade do ventrículo (indicada por maior fração de ejeção), sendo os preditores independentes para perfuração idade e fração de ejeção.

Incidência similar de perfuração do ventrículo esquerdo durante implante valvar transcater foi relatada em pacientes com estenose aórtica grave sintomática com riscos proibitivos para a cirurgia, em 41 centros nos Estados Unidos, em que 1,8% apresentaram esta complicação (Popma et al, 2014), e em 1,3% em uma instituição na Alemanha (Seiffert et al, 2013). Em pacientes operáveis, mas considerados de alto risco cirúrgico (morte pós-operatória $\geq 15\%$), o risco de perfuração ventricular esquerda foi também estimado em 1,3%, em 45 centros nos Estados Unidos (Adams et al, 2014). Entretanto, cabe ressaltar que esses estudos totalizam somente 9, 5 e 5 pacientes com perfuração, sendo que nenhum destes avaliou características associadas a esta complicação.

Revisões da literatura já indicavam a possibilidade de que pacientes com pequenas cavidades cardíacas e ventrículo hipercontrátil estariam potencialmente em maior risco de perfuração, por trauma ocasionado pela guia rígida ou bainha de entrega (Shannon et al, 2011; Hahn et al, 2015). No entanto, não haviam dados demonstrando esta associação.

No presente estudo, foi também evidenciada a gravidade desta complicação. A mortalidade observada dentre os que sofreram perfuração do ventrículo esquerdo equivale

a cerca de 8 vezes a mortalidade dos que não sofreram esta complicação, embora apresentassem inicialmente escores de risco similares (STS e EuroSCORE).

Como consequência, perfuração ventricular esquerda muitas vezes ocasiona derrame pericárdico e tamponamento cardíaco. O tratamento consiste em pericardiocentese imediata e, com frequência, toracotomia para reparo (Chiam et al; Roy et al, 2013). No registro alemão de implante valvar transcater, perfuração do miocárdio esteve entre as principais causas de necessidade de cirurgia cardíaca de emergência, e metade destes pacientes evoluíram para óbito, sendo que os sobreviventes necessitaram longa permanência em unidade de terapia intensiva (Hein et al, 2013).

Em uma revisão que incluiu 12 estudos com informações sobre causas de morte abrangendo 1.223 pacientes submetidos implante valvar transcater, 249 mortes foram relatadas. A mortalidade durante o procedimento e em 1 mês foi de 2,3% e 9,7%, respectivamente, sendo tamponamento cardíaco a causa mais frequente de morte durante o procedimento (responsável por 39% dos óbitos), representando 10% das mortes contabilizadas em 1 mês (Moreno et al, 2011). A incidência relatada de tamponamento relacionado ao implante transcater de valva aórtica varia de 0% a 7% (Hahn et al, 2015, Seiffert et al, 2013). No entanto, nem sempre é explicitada a causa do tamponamento (Roy et al, 2013), sendo que muitos artigos não relatam a ocorrência de complicações como a perfuração ventricular (Généreux et al, 2012).

Embora o presente estudo seja um dos pioneiros no tema e tenha boa validade externa por representar dados do “mundo real”, ao menos no contexto atual brasileiro, apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, a qualidade do registro depende das equipes assistências. Cabe salientar, no entanto, que por perfuração cardíaca tratar-se de um evento dramático, é pouco provável que seu registro tenha sido negligenciado. Além disso, ainda que os presentes dados representem toda a experiência acumulada registrada

com implante valvar transcater no Brasil, não havendo na literatura relato com maior número de casos de perfuração do ventrículo esquerdo, o número de eventos relativamente pequeno impossibilita maior poder estatístico para detecção de algumas associações de menor magnitude.

Em suma, este estudo reforça a hipótese de que a maior contratilidade do ventrículo esquerdo favoreceria a ocorrência de trauma pelo guia, metálico e rígido, posicionado no interior do ventrículo e sujeito à movimentação durante o implante da prótese. Talvez a idade seja marcador de fragilidade cardíaca, o que potencializaria o dano provocado pelo guia. O design do fio guia exige que o operador molde a ponta, criando uma forma suficientemente em J para minimizar o risco de trauma endocárdico (Shannon et al, 2011). Nesse sentido, acredita-se que, com o tempo, a maior experiência dos operadores irá reduzir o risco de complicações como a perfuração cardíaca e a necessidade de procedimentos cirúrgicos de emergência (Hein et al, 2013). Sugere-se também que melhorias dos sistemas de posicionamento, implante e dos guias propriamente ditos possam reduzir o risco de perfuração (Roy et al, 2013; Hein et al, 2013). Ainda assim, ao identificar os preditores de perfuração ventricular esquerda, maior atenção deve ser dada aos pacientes com estenose valvar aórtica severa identificados como de maior risco (mais idosos e com maior fração de ejeção).

Referências

- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, et al; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014; 370(19):1790-1798.
- Brito Júnior FS, Siqueira D, Sarmiento-Leite R, Carvalho LA, Lemos Neto PA, Mangione JA, et al. Rationale and design of the Brazilian transcatheter aortic valve implantation registry. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2011;19(2):145-152.
- Chiam PT, Ewe SH. An update on complications associated with transcatheter aortic valve implantation: stroke, paravalvular leak, atrioventricular block and perforation. *Future Cardiol*. 2013;9(5):733-747.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-3008.
- Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2317-2326.
- Hahn RT, Gillam LD, Little SH. Echocardiographic imaging of procedural complications during self-expandable transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(3):319-336.
- Hein R, Abdel-Wahab M, Sievert H, Kuck KH, Voehringer M, Hambrecht R, et al., Outcome of patients after emergency conversion from transcatheter aortic valve implantation to surgery. *EuroIntervention*. 2013;9:446-451.

- Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*. 2012;33(19):2403-2418.
- Moreno R, Calvo L, Salinas P, Dobarro D, Santiago JV, Sanchez-Recalde A, et al. Causes of peri-operative mortality after transcatheter aortic valve implantation: a pooled analysis of 12 studies and 1223 patients. *J Invasive Cardiol*. 2011;23(5):180-184.
- Nagaraja V, Raval J, Eslick GD, Ong AT. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised trials. *Open Heart*. 2014;1(1):e000013.
- Popma JJ, Adams DH2, Reardon MJ3, Yakubov SJ4, Kleiman NS3, Heimansohn D5, et al; CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1972-81.
- Roy DA, Laborde JC, Sharma R, Jahangiri M, Brecker SJ. First-in-man assessment of a dedicated guidewire for transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2013;8(9):1019-1025.
- Seiffert M, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Blankenberg S, Reichenspurner H, et al. Severe intraprocedural complications after transcatheter aortic valve implantation: calling for a heart team approach. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(3):478-484.
- Shannon J, Mussardo M, Latib A, Takagi K, Chieffo A, Montorfano M, et al. Recognition and management of complications during transcatheter aortic valve implantation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(7):913-926.

Tops LF, Kapadia SR, Tuzcu EM, Vahanian A, Alfieri O, Webb JG, Bax JJ. Percutaneous valve procedures: an update. *Curr Probl Cardiol.* 2008;(8):417-457.

Wenaweser P, Praz F, Stortecky S. Transcatheter aortic valve implantation today and tomorrow. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14299.

Tabela 1. Características clínico-demográficas de pacientes submetidos a implante valvar aórtico transcater, de acordo com a ocorrência de perfuração do ventrículo esquerdo.

	Total (n=819)	Perfuração (n=15)	Não perfuração (n=804)	p
Idade (anos)	81,5 ± 7,3	85,4 ± 6,3	81,5 ± 7,3	0,038
Sexo feminino	418 (51,0%)	12 (80,0%)	406 (50,5%)	0,024
Peso (Kg)	70,4 ± 14,8	68,9 ± 14,8	70,4 ± 14,8	0,702
Altura (m)	163,3 ± 9,3	158,8 ± 10,0	163,4 ± 9,3	0,058
IMC (Kg/m ²)	26,3 ± 4,7	27,3 ± 5,2	26,3 ± 4,7	0,386
Apresentação clínica				
<i>Angina</i>	198 (24,2%)	7 (46,7%)	191 (23,8%)	0,062
<i>Síncope</i>	187 (22,8%)	4 (26,7%)	183 (22,8%)	0,757
<i>NYHA classes III ou IV</i>	666 (81,3%)	12 (80,0%)	654 (81,3%)	0,999
Comorbidades				
Diabetes	258 (31,5%)	2 (13,3%)	256 (31,8%)	0,165
HAS	617 (75,3%)	11 (73,3%)	606 (75,4%)	0,770
Dislipidemia	404 (49,3%)	6 (40,0%)	398 (49,5%)	0,466
DAC	480 (58,6%)	7 (46,7%)	473 (58,8%)	0,343
IAM prévio	119 (14,5%)	2 (13,3%)	117 (14,6%)	0,999
Revascularização miocárdica prévia	156 (19,0%)	2 (13,3%)	154 (19,2%)	0,749
ACTP prévia	276 (33,7%)	4 (26,7%)	272 (33,8%)	0,561
Troca valvar aórtica prévia	32 (3,9%)	1 (6,7%)	31 (3,9%)	0,453
DAP	140 (17,1%)	1 (6,7%)	139 (17,3%)	0,488
Aneurisma da aorta	48 (5,9%)	2 (13,3%)	46 (5,7%)	0,218
Hipertensão pulmonar	179 (21,9%)	2 (13,3%)	177 (22,0%)	0,543
DPOC	154 (18,8%)	3 (20,0%)	151 (18,8%)	0,999
IRC	630 (76,9%)	11 (73,3%)	619 (77,0%)	0,758
Distúrbios hematológicos	66 (8,1%)	1 (6,7%)	65 (8,1%)	0,999
Doença neurológica	42 (5,1%)	1 (6,7%)	41 (5,1%)	0,549
EuroSCORE	20,5 ± 14,7	21,3 ± 13,3	20,5 ± 14,7	0,827
STS	10,2 ± 7,8	9,9 ± 7,2	10,2 ± 7,8	0,862
Creatinina (mg/dL)	1,3 ± 0,8	1,1 ± 0,5	1,3 ± 0,8	0,290

Valores expressam média ± desvio padrão ou frequência absoluta e relativa.

IMC: índice de massa corporal; NYHA: classificação da New York Heart Association para insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; ACTP: angioplastia transluminal percutânea; DAP: doença arterial periférica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC: doença renal crônica;

EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; STS: escore de risco de morbi-mortalidade operatória da The Society of Thoracic Surgeons.

Tabela 2. Medidas ecocardiográficas e angiotomográficas de pacientes submetidos a implante valvar aórtico transcater, de acordo com a ocorrência de perfuração do ventrículo esquerdo.

	Total	Perfuração	Não perfuração	p
Fração de ejeção (%)	58,7 ± 14,9	67,3 ± 7,8	58,6 ± 15,0	0,001
Espessura do septo interventricular (mm)	12,2 ± 2,2	11,8 ± 2,2	12,2 ± 2,2	0,471
Espessura da parede posterior (mm)	11,6 ± 2,0	10,9 ± 3,5	11,6 ± 2,0	0,435
Diâmetro diastólico do VE (mm)	50,8 ± 9,4	48,2 ± 6,3	50,9 ± 9,5	0,279
Massa ventricular esquerda (g)	246,7 ± 78,4	203,9 ± 47,1	247,6 ± 78,7	0,039
Gradiente aórtico médio (mmHg)		49,7 ± 10,8	49,3 ± 16,1	0,923
Gradiente aórtico pico (mmHg)	81,0 ± 24,8	83,1 ± 16,1	81,0 ± 25,0	0,749
Área valvar aórtica (mm ²)	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,862
Anel valvar aórtico (mm)	23,1 ± 3,0	23,1 ± 3,0	23,1 ± 3,0	0,987
Junção sino-tubular (mm)	27,8 ± 5,0	26,5 ± 3,6	27,8 ± 5,0	0,534
Diâmetro aórtico (mm)	32,7 ± 5,8	31,7 ± 4,0	32,8 ± 5,9	0,599
Altura CD (mm)	14,3 ± 3,7	14,3 ± 7,7	14,3 ± 3,6	0,994
Altura TCE (mm)	13,9 ± 3,4	11,2 ± 5,4	14,0 ± 3,3	0,034

Valores expressam média ± desvio padrão.

VE: ventrículo esquerdo; CD: coronária direita; TCE: tronco da coronária esquerda.

Tabela 3. Características do procedimento de implante valvar aórtico transcater, de acordo com a ocorrência de perfuração do ventrículo esquerdo.

	Total	Perfuração	Não perfuração	P
Angioplastia concomitante	39 (4,8%)	–	39 (4,9%)	0,999
Valvoplastia aórtica	53 (6,5%)	1 (6,7%)	52 (6,5%)	0,999
Aorta em porcelana	62 (7,6%)	1 (6,7%)	61 (7,6%)	0,999
Regurgitação aórtica	106 (15,6%)	2 (16,7%)	104 (15,5%)	0,999
Regurgitação mitral	153 (21,7%)	1 (7,7%)	152 (22,0%)	0,318
Ecocardiograma transesofágico	663 (81,0%)	12 (80,0%)	651 (81,0%)	0,999
Angiotomografia	525 (64,1%)	8 (53,3%)	517 (64,3%)	0,380
Acesso cirúrgico	412 (50,3%)	9 (60,0%)	403 (50,1%)	0,448
Pré-dilatação	395 (48,2%)	7 (46,7%)	388 (48,3%)	0,903
Anestesia geral	743 (90,7%)	13 (86,7%)	730 (90,8%)	0,642
Presença de proctor	327 (39,9%)	5 (33,3%)	322 (40,0%)	0,599

Valores expressam frequência absoluta e relativa.

Tabela 4. Farmacologia adjunta ao implante valvar aórtico transcater, de acordo com a ocorrência de perfuração do ventrículo esquerdo.

	Total	Perfuração	Não perfuração	p
iECA ou BRA	408 (49,8%)	5 (33,3%)	403 (50,1%)	0,198
Beta-bloqueador	311 (38,0%)	5 (33,3%)	306 (38,1%)	0,709
Bloqueador dos canais de cálcio	135 (16,5%)	3 (20,0%)	132 (16,4%)	0,724
Diurético	512 (62,5%)	12 (80,0%)	500 (62,2%)	0,158
Nitrato	112 (13,7%)	1 (6,7%)	111 (13,8%)	0,707
Antiarrítmico	76 (9,3%)	3 (20,0%)	73 (9,1%)	0,155
Estatina	490 (59,8%)	7 (46,7%)	483 (60,1%)	0,294
Digitálicos	60 (7,3%)	2 (13,3%)	58 (7,2%)	0,302
AAS	792 (96,7%)	15 (100,0%)	777 (96,6%)	0,999
Clopidogrel	773 (94,4%)	14 (93,3%)	759 (94,4%)	0,583
Cumarínico	57 (7,0%)	–	57 (7,1%)	0,616

Valores expressam frequência absoluta e relativa.

iECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da aldosterona.

Tabela 5. Preditores de perfuração do ventrículo esquerdo durante implante valvar aórtico transcaterter.

	Modelo 1		Modelo 2	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Idade (anos)	1,093 (1,003 – 1,191)	0,043	1,088 (0,996 – 1,189)	0,062
Fração de ejeção VE (%)	1,054 (1,004 – 1,107)	0,034	1,050 (0,997 – 1,107)	0,132
MVE (g)			0,993 (0,985 – 1,002)	0,067

MVE: massa ventricular esquerda.

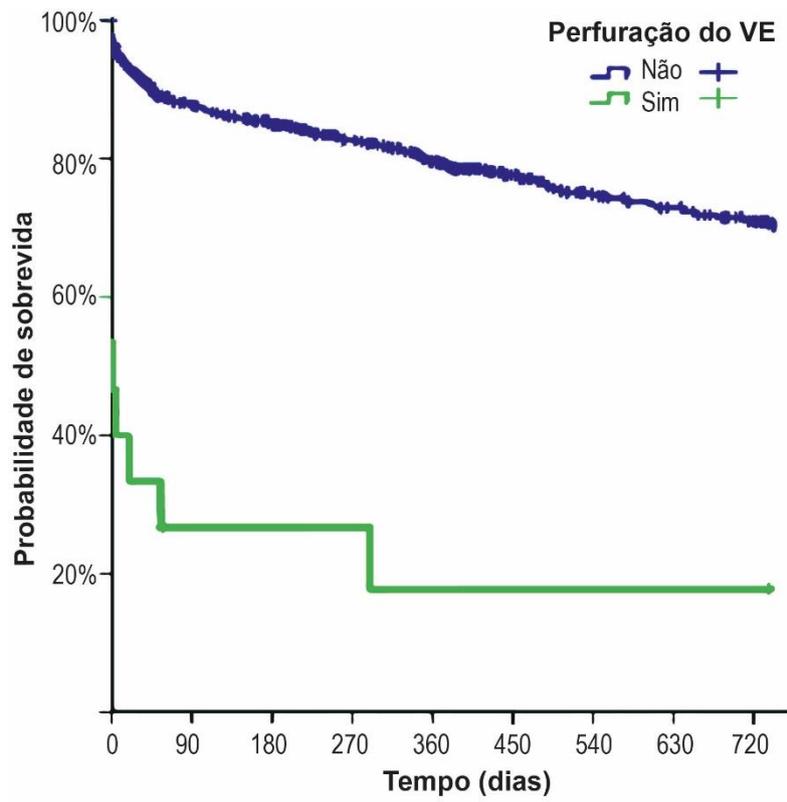


Figura 1 – Sobrevida de pacientes submetidos a implante valvar aórtico transcater, de acordo com a ocorrência ou não de perfuração do ventrículo esquerdo (VE) durante o procedimento.

ARTIGO 3

Alcoolização septal para tratamento da miocardiopatia hipertrófica assimétrica previamente ao implante transcater de valva aórtica (TAVI)

*Septal alcoholization for the treatment of asymmetric hypertrophic cardiomyopathy
prior to transcatheter aortic valve implantation (TAVI)*

Alexandre Pereira Tognon, Doutorando em Epidemiologia pela UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Resumo

A miocardiopatia hipertrófica obstrutiva é frequente em pacientes com estenose valvar aórtica acentuada, com impacto relevante na tomada de decisão terapêutica, sendo considerada contraindicação para o implante transcater de valva aórtica. Na literatura, a ablação do septo interventricular tem sido descrita para tratamento emergencial de descompensação hemodinâmica pós-implante transcater de valva aórtica. Neste relato, descrevemos o tratamento e a evolução de uma paciente com estenose valvar aórtica crítica, sintomática, associada à miocardiopatia hipertrófica assimétrica obstrutiva grave, com contraindicação cirúrgica, na qual realizou-se alcoolização septal previamente ao implante transcater de valva aórtica afim de otimizar o resultado do implante.

Relato do Caso

Paciente feminina, 85 anos, com quadro clínico de angina e dispneia em repouso, evoluindo para edema agudo de pulmão. Como antecedentes, apresentava hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva grave e doença coronariana multiarterial, tratada previamente com angioplastia coronária percutânea com implante de stents convencionais.

Ao exame físico, regular estado geral, eupneica em repouso (após reversão do quadro de edema agudo de pulmão), acianótica, anictérica, com fácies atípica, massa corporal de 80Kg e estatura de 1,65m (índice de massa corporal 29,4 Kg/m²). À ausculta cardíaca, ritmo regular, sopro holossistólico no foco aórtico, com intensidade de 4+/6+,

irradiação para a fúrcula esternal e topografia de artérias carótidas. Pressão arterial de 110/60 mmHg e frequência cardíaca de 70 batimentos por minuto.

Ao eletrocardiograma, ritmo sinusal, sobrecarga das câmaras esquerdas e alterações secundárias à sobrecarga na repolarização ventricular.

À radiografia de tórax, índice cardiorácico aumentado às custas das câmaras esquerdas, aorta alongada e ateromatosa, com calcificação em sua crossa, diversão cranial da circulação pulmonar e linhas septolinfáticas B de Kerley compatíveis com congestão pulmonar.

O ecocardiograma transtorácico, realizado quatro meses previamente ao procedimento de ablação, revelou fração de ejeção ventricular esquerda de 0,80, valva aórtica calcificada e espessamento valvar com restrição da mobilidade, gradiente transvalvar sistólico máximo de 90 mmHg e sistólico médio de 55mmHg, ventrículo esquerdo com hipertrofia de caráter assimétrico, com predomínio do septo anterior basal, medindo 21mm, com “aumento da velocidade do fluxo da via de saída ventricular esquerda sem gradiente significativo”. A área valvar aórtica era de 0,6 cm².

Devido ao quadro clínico instável e de alto risco, foi realizado cateterismo cardíaco que revelou ventrículo esquerdo hipertrófico, coronariopatia uniarterial com lesão obstrutiva de 75% no terço médio da artéria coronária descendente anterior e angioplastias prévias com sucesso angiográfico mantido. O gradiente pressórico entre o ventrículo esquerdo e a aorta de era de 70 mmHg e o gradiente pressórico intraventricular de 40 mmHg.

Considerando-se a gravidade da valvopatia aórtica associada à miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, doença arterial coronariana, EuroSCORE com 9,5% de mortalidade e sintomatologia em repouso, o caso foi discutido por equipe multidisciplinar (Heart Team) e decidiu-se por realizar inicialmente o tratamento da coronariopatia com

angioplastia coronária e implante de stent convencional e, posteriormente, implante transcater de valva aórtica. Optou-se, ainda, por tratamento conservador da miocardiopatia hipertrófica assimétrica, considerada como clinicamente não significativa. A angioplastia percutânea com implante de stent foi realizada com sucesso, sem complicações.

No momento do implante valvar aórtico, durante o ecocardiograma transesofágico, observou-se que a área valvar aórtica que previamente era de 0,6 cm² foi reduzida para 0,3 cm², espessura do septo interventricular de 24mm, reduzindo significativamente a via de saída do ventrículo esquerdo, gradiente sistólico máximo de 82mmHg e médio de 56mmHg. O gradiente intra-ventricular era de 90mmHg. Devido ao risco de ocorrer deslocamento da prótese valvar aórtica e evento de obstrução aguda grave por aumento dinâmico do gradiente intraventricular (ventrículo esquerdo suicida), decidiu-se realizar valvoplastia aórtica por balão seguida por alcoolização septal para, após estabilização clínica, realizar o implante transcater de valva aórtica eletivamente.

A alcoolização foi realizada nos ramos septais, primeiro e segundo. Álcool isopropílico (6,0 mL) foi infundido nas perfurantes septais, sendo que a angiografia subsequente demonstrou oclusão do vaso (figura 1). O ecocardiograma transesofágico demonstrou redução importante do movimento sistólico da parede anterior, do grau de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e da regurgitação valvar mitral. O gradiente intraventricular prévio de 90 mmHg foi reduzido para 30 mmHg. O gradiente transvalvar aórtico prévio à valvoplastia por balão, que era 100 mmHg foi reduzido para 60 mmHg.

Nas 72 horas que seguiram o procedimento a paciente evoluiu com edema agudo pulmonar e parada cardiorespiratória (PCR) por hipóxia em ritmo de atividade elétrica sem pulso, que foi revertida com retorno à circulação espontânea após 15 minutos de

reanimação. A paciente permaneceu em ventilação mecânica e suporte hemodinâmico até que, no terceiro dia após PCR, foi diagnosticada sepse de origem pulmonar. Realizada traqueostomia, permanecendo internada em centro de terapia intensiva durante 60 dias. No momento em que apresentou condições clínicas (consciente, orientada e em ventilação espontânea), foi indicado o implante de valva aórtica transcater.

Após 65 dias da alcoolização, a paciente foi submetida ao implante transcater de valva aórtica Medtronic-CoreValve® (Santa Rosa, CA) 23mm (figura 2). No pós-implante, ausência de gradiente transvalvar aórtico com insuficiência valvar de grau discreto. Recebeu alta hospitalar 15 dias após o implante da valva, deambulando sem necessidade de oxigênio suplementar, sem queixas de dispnéia ou dor precordial, com cognição preservada, sem déficits focais motores.

No controle ecocardiográfico de 30 dias após alta hospitalar, área valvar aórtica de 1,99 cm², gradiente transvalvar aórtico máximo de 12 mmHg, médio de 6mmHg e septo interventricular com 14 mm de espessura. A paciente encontrava-se assintomática, realizando suas atividades habituais.

Discussão

Os pacientes portadores de miocardiopatia hipertrófica obstrutiva e estenose aórtica, idosos ou hipertensos de longa data, quando submetidos a procedimentos de troca valvar, podem sofrer alterações fisiológicas que aumentam o grau de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Uma dessas alterações é a redução aguda na pós-carga, reduzindo o gradiente entre o ventrículo esquerdo e a aorta e, conseqüentemente, aumentando o gradiente pressórico intracavitário dinâmico, causando uma obstrução

dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo (Suh et al, 2010). Ainda, o aumento do gradiente pressórico causa uma projeção do folheto anterior da válvula mitral, conhecido como efeito de Venturi.

Atualmente, os pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e estenose aórtica são tratados com substituição valvar aórtica seguida de miotomia no mesmo tempo cirúrgico, sendo deixada a ablação para caso de refratariedade (Gerckens et al, 2013), aceitando-se os riscos de um possível efeito de Venturi no pós-operatório. No entanto, é controversa a miotomia nos pacientes com hipertrofia septal assimétrica, quando a mesma não causa obstrução dinâmica (Kayalar et al, 2010).

Diversos investigadores vêm tentando elucidar a relação entre pós-carga e obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Estudos revelam redução da obstrução no momento em que se aplicam intervenções que aumentam a pós-carga (manobra de Muller, administração de fenilefrina). Por outro lado, processos que diminuem a pós-carga (vasodilatadores ou contrapulsção de balão intra-aórtico) cursam com aumento da obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (Krishnaswamy et al, 2013).

Além disso, a cardiomiopatia hipertrófica, com ou sem obstrução, foi critério de exclusão nos ensaios clínicos que testaram a substituição valvar transcater comparada à cirurgia para tratamento da estenose valvar (Leon et al, 2010). Como consequência, no consenso envolvendo várias entidades especialistas, publicado em 2012, os critérios de inclusão e exclusão dos ensaios clínicos publicados até então eram vistos como apropriadas para uso na prática clínica (Holmes et al, 2012), ainda que diretrizes vigentes para tratamento das doenças valvares não mencionem contraindicações para a substituição transcater (Nishimura et al, 2014). Na prática, no UpToDate, a cardiomiopatia hipertrófica está entre as contraindicações para substituição valvar transcater (Brecker et al, 2016).

No caso relatado, devido à documentação de obstrução dinâmica no pré-operatório, foi optado primeiramente pelo tratamento da hipertrofia septal assimétrica por ablação alcoólica do septo, seguida por implante valvar aórtico por cateter, dois meses após o primeiro procedimento, com a paciente já compensada clinicamente. Em pacientes com miocardiopatia hipertrófica, a hipertrofia septal assimétrica faz com que o músculo cardíaco ocupe um espaço que é importante para a expansão da válvula, tornando o procedimento mais suscetível a falhas e complicações, justificando o tratamento dessa condição previamente ao implante transcater da valva.

Considerando que a prevalência de miocardiopatia hipertrófica assimétrica em pacientes com estenose valvar aórtica é estimada em 10% (Panza et al, 1988; Laskey et al, 2001), projeta-se que população de indivíduos com recusa cirúrgica para substituição valvar aórtica e contraindicação ao TAVI pela miocardiopatia obstrutiva seja numerosa e faz-se necessária definição de estratégias para seu manejo.

Gerckens et al (2013) realizaram ablação septal para tratar obstrução intracavitária após TAVI, sugerindo que a ablação possa ser considerada como uma terapia de resgate para oclusão subvalvar quando outras terapias não forem efetivas. Da mesma forma, nos relatos de Krishnaswamy et al (2013) e Sorajja et al (2013), houve necessidade de ablação septal de urgência após deterioração hemodinâmica seguindo TAVI. Por outro lado, Ramamurthi et al (2012), identificando a concomitância de miocardiopatia hipertrófica e estenose valvar aórtica acentuada antes do procedimento, cogitaram a realização de ablação septal antes do TAVI, mas considerando não haver evidência na literatura que permitisse avaliar a relação entre riscos e benefícios, acabaram optando por manejo clínico.

Nesse relato, a decisão de realizar implante valvar aórtico transcater posteriormente à alcoolização septal favoreceu o implante transcater, minimizando a

possibilidade de deslocamento da valva, e da ocorrência do fenômeno de “ventrículo esquerdo suicida”. Essa estratégia terapêutica pode ser uma opção quando da associação da estenose aórtica grave sintomática associada a miocardiopatia hipertrófica obstrutiva importante com contra-indicação cirúrgica.

Referências

- Brecker SJD, Gaasch WH, Aldea GS. Transcatheter aortic valve replacement: Indications and periprocedural management. In UpToDate, Otto CM & Cutlip D (Ed), UpToDate, Waltham, MA; 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/transcatheter-aortic-valve-replacement-indications-and-periprocedural-management>. Acessado em: 28 de março de 2016.
- Gerckens U, Pizzulli L, Raisakis K. Alcohol Septal Ablation as a Bail-Out Procedure for Suicide Left Ventricle After Transcatheter Aortic Valve Implantation. J INVASIVE CARDIOL 2013;25(5):E114-E117
- Gerckens U, Pizzulli L, Raisakis K. Alcohol septal ablation as a bail-out procedure for suicide left ventricle after transcatheter aortic valve implantation. J Invasive Cardiol. 2013;25(5):E114-7.
- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement: developed in collaboration with the American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Failure Society of America, Mended Hearts, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Computed

Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(3):29-84.

Kayalar N, Schaff HV, Daly RC, Dearani JA, Park SJ. Concomitant septal myectomy at the time of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:459–464.

Krishnaswamy A, Tuzku M, Svensson L, Kapadia S. Combined Transcatheter Aortic Valve Replacement and Emergent Alcohol Septal Ablation. *Circulation.* 2013;128:e366-e368.

Laskey WK, Kussmaul WG: Subvalvular gradients in patients with valvular aortic stenosis: Prevalence, magnitude, and physiological importance. *Circulation* 2001;104:1019–1022.

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

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(23):2440-2492.

Panza JA, Maron BJ: Valvular aortic stenosis and asymmetric septal hypertrophy: Diagnostic considerations and clinical and therapeutic implications. *Eur Heart J* 1988;9:71–76.

Ramamurthi A, Aker EM, Pandian NG. A case of aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2012;29(10):1261-3.

Sorajja P, Booker JD, Rihal CS. Alcohol septal ablation after transaortic valve implantation: the dynamic nature of left outflow tract obstruction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(2):387-91.

Suh WM, Witzke CF, Palacios IF. Suicide left ventricle following transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(4):616-620.

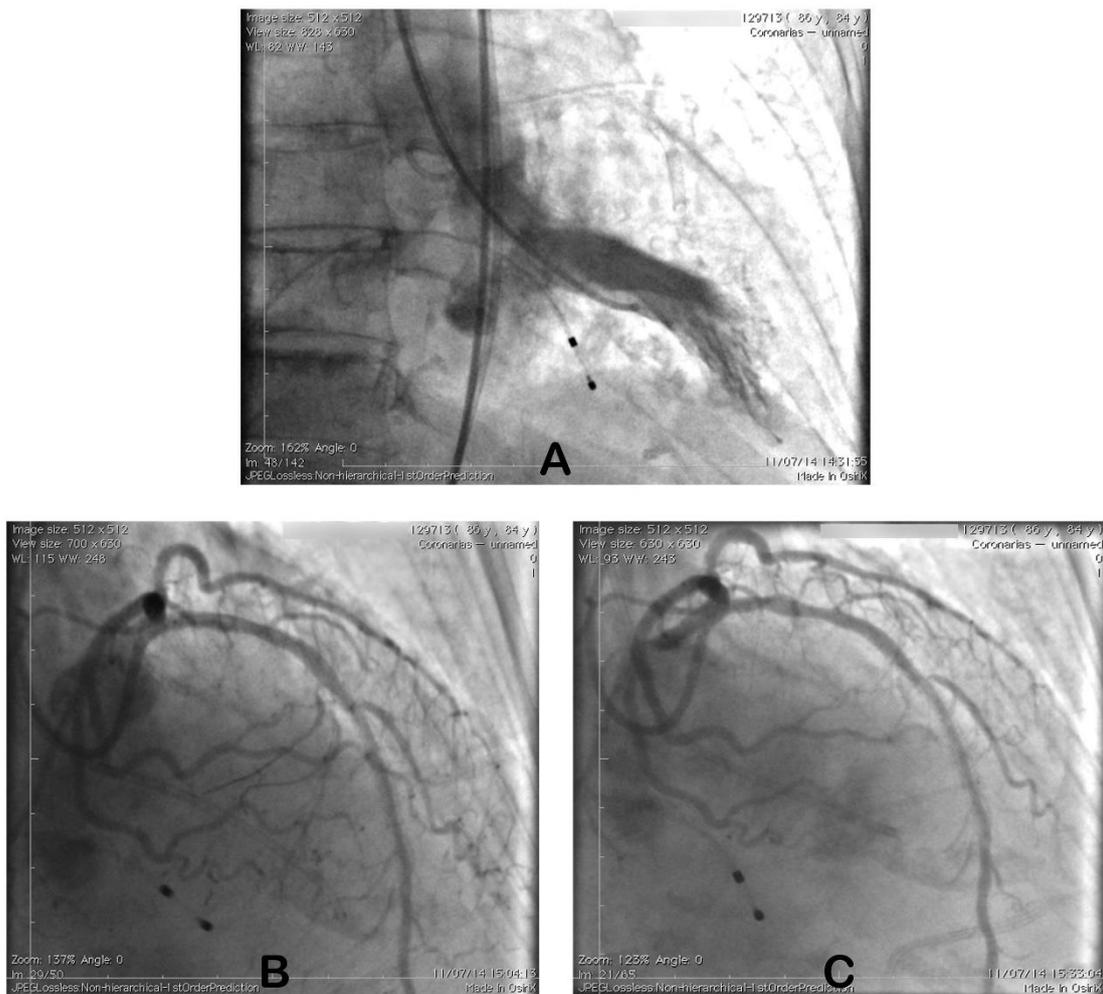


Figura 1. Ventriculografia demonstrando hipertrofia ventricular esquerda (ventrículo em pé de bailarina) (A); cineangiocoronariografia demonstrando circulação coronária esquerda pré (B) e pós (C) ablação do 1º e 2º ramos septais.

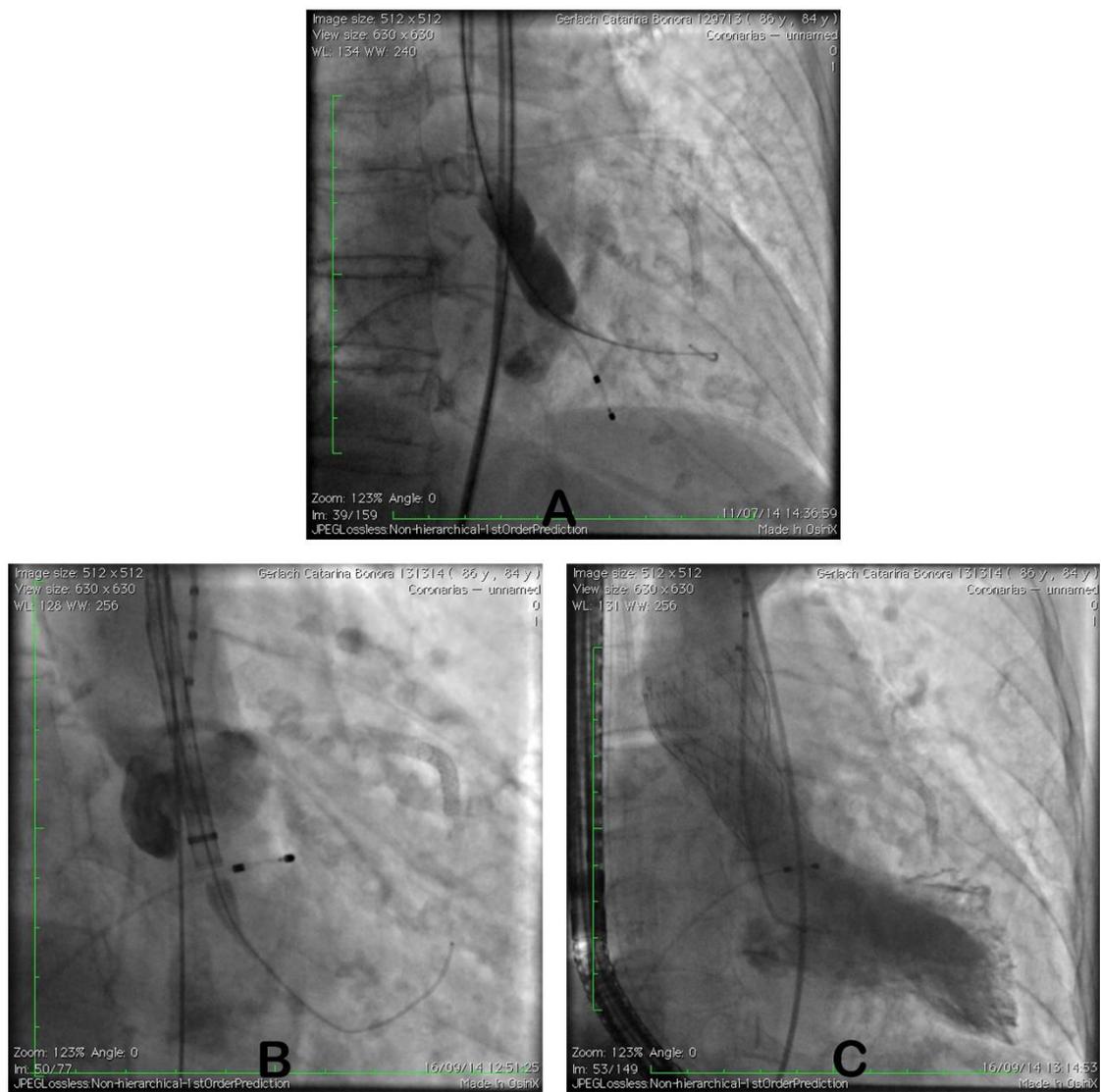


Figura 2. Implante transcater a valva aórtica: pré-dilatação (A); posicionamento da prótese valvar aórtica (B); resultado final (C).

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANEXO – Aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: ROGÉRIO TADEU TUMELERO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51340315.4.0000.5342

Instituição Proponente: ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR BENEFICENTE SÃO VICENTE DE PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.384.071

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

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

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

Continuação do Parecer: 1.984.071

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

Após o término da pesquisa, o CEP UPF solicita:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

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

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



Continuação do Parecer: 1.364.071

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PASSO FUNDO, 11 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Nadir Antonio Pichler
(Coordenador)

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

Plataforma Brasil 071 de 071

PROJETO DE PESQUISA

Título: Registro Brasileiro de implante de bioprótese aórtica por cateter

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 05676012.4.1001.0071

Pesquisador: Fábio Sândoli de Brito Júnior

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein-SP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 113.599

Data da Relatoria: 02/10/2012

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

Benefícios: Informações para o tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovar.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

JF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: 2151-3729

Fax: 2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP



Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Acatado pelo colegiado o parecer do relator.

SAO PAULO, 02 de Outubro de 2012

Assinado por:
José Pinus
(Coordenador)

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