



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

JOAN EMMANUELLE DOURADO AMATO

IMPLANTE TRANSCATETER DE VALVA AÓRTICA
PARA O TRATAMENTO DA ESTENOSE AÓRTICA GRAVE:
uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica completa

Orientador: Prof^a. Dr^a. Márcia Ferreira Teixeira Pinto

RIO DE JANEIRO

2022

JOAN EMMANUELLE DOURADO AMATO

IMPLANTE TRANSCATETER DE VALVA AÓRTICA
PARA O TRATAMENTO DA ESTENOSE AÓRTICA GRAVE:
uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica completa

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), ao Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Cardiologia, Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Orientador: Prof^a. Dr^a. Márcia Ferreira Teixeira Pinto

RIO DE JANEIRO

2022

A488i Amato, Joan Emmanuelle Dourado.

Implante transcater de valva aórtica para o tratamento da estenose aórtica grave: uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica completa/ Joan Emmanuelle Dourado Amato. – Rio de Janeiro, 2022.

105 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. TAVI. 2. Avaliação de Custo-Efetividade. 3. Avaliação econômica I. Título.

JOAN EMMANUELLE DOURADO AMATO

**IMPLANTE TRANSCATETER DE VALVA AÓRTICA
PARA O TRATAMENTO DA ESTENOSE AÓRTICA GRAVE:**
uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica completa

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), ao Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Cardiologia, Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Aprovada em: 30 de junho de 2022

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Márcia Ferreira Teixeira Pinto
Orientadora
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a. Dr^a. Marisa da Silva Santos
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Ricardo Ewbank Steffen
Membro externo
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Ivan Ricardo Zimmermann
Membro interno (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a. Dr^a. Aline Piovezan Entringer
Membro externo (suplente)
Universidade Federal do Espírito Santo

Ao meu pai, que me levou a entrar.

À minha filha, que me fez terminar.

Ao meu marido, pela presença durante todo o percurso.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer minha orientadora, Dra. Márcia, por todo o apoio durante o mestrado e ressaltar a admiração que tenho por ela, sua rapidez de raciocínio e objetividade. Agradeço aos membros da banca, Dra. Marisa, Dr. Ricardo e Dr. Bernardo, aos membros suplentes, Dr. Ivan e Dra. Aline, e aos revisores.

Meu grande agradecimento é à minha mãe Angela, cujas palavras “você precisa estudar para se formar, ter sua profissão e não depender de ninguém” sempre ressoaram tanto dentro de mim, que, possivelmente, minha filha deve tê-las escutado na sua vida intrauterina. Costanza dividiu esse desafio acadêmico comigo ao longo da gestação e foi muito enriquecedor ter a construção da minha nuance materna correndo em paralelo ao mestrado.

Também foi enriquecedor estar cercada de tanta força feminina, portanto, quero encerrar meus agradecimentos com uma singela homenagem às professoras do curso de mestrado e às queridas colegas de turma. Pessoas, profissionais e histórias inspiradoras.

“Não busque elogios. Busque críticas.”

Paul Arden

RESUMO

Introdução: O implante transcater de valva aórtica (TAVI, sigla em inglês) é uma opção de tratamento menos invasivo para pacientes com estenose aórtica grave considerados inoperáveis ou de alto risco cirúrgico para a cirurgia aberta de troca valvar (SAVR, sigla em inglês). Atualmente, a indicação do TAVI se estende para grupos de menor risco cirúrgico. Os estudos de avaliação econômica permitem identificar qual tecnologia gera maior benefício em saúde por quantidade de recurso utilizado. Devido à sua maior publicação e do contexto atual de indicações da TAVI, é relevante sistematizar parâmetros e pressupostos de custo-efetividade da TAVI em comparação a outros tratamentos, para apoiar a tomada de decisão e reduzir o grau de incerteza sobre as decisões de incorporação da tecnologia em análise.

Objetivo: realizar uma revisão sistemática de avaliações econômicas completas que compararam TAVI ao tratamento conservador em pacientes inoperáveis ou a SAVR em pacientes com risco cirúrgico alto ou intermediário conforme a *Society of Thoracic Surgeons* (STS). **Métodos:** Foi realizada uma busca da literatura nas bases *Medline* (via Pubmed), *EMBASE*, *The Cochrane Library*, *Web of Science*, *Scielo* e *International HTA Base*, além da busca manual. Foram incluídas análises econômicas completas baseadas em modelos econômicos. As publicações foram analisadas por dois revisores independentes que extraíram informações sobre características do modelo utilizado e custo-efetividade. A qualidade dos estudos foi avaliada usando o instrumento QHES (*Quality of Health Economic Studies*).

Resultados: Trinta e quatro estudos foram incluídos e seus modelos analíticos avaliados quanto a custo-efetividade do TAVI. O TAVI mostrou uma tendência a ser custo-efetivo em relação o grupo do tratamento conservador e, apesar de mais custoso, foi mais eficaz. No grupo de alto risco cirúrgico para SAVR, manteve essa tendência, mas foi dominado quando a via transapical foi analisada separadamente. No grupo de risco intermediário para SAVR, os resultados não foram tão sólidos e alguns trabalhos mostram TAVI dominado enquanto outros mostram TAVI economicamente atrativo, principalmente quando o limiar foi aumentado. A qualidade dos resultados foi boa, com scores acima de 75 pontos em 100% dos trabalhos incluídos. **Conclusão:** essa revisão mostrou que as avaliações econômicas trouxeram modelos heterogêneos em relação a fontes de dados, parâmetros, horizontes temporais, taxa de desconto e até na escolha do software, o que pode ter impacto na custo-efetividade da tecnologia. Tal fato dificulta a comparação dos resultados entre diferentes populações, países e perspectivas e pode ter impacto na tomada de decisão.

Palavras-chave: TAVI; Revisão Sistemática; Avaliação Econômica; Avaliação de Custo-Efetividade; Avaliação de Custo-Utilidade.

ABSTRACT

Introduction: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a less invasive treatment option for patients with severe aortic stenosis who are ineligible for surgical aortic valve replacement (SAVR) or are at the high surgical risk. Currently, TAVI indication has been extended to patients with intermediate surgical risk. Economic analysis allows to identify which technology provides more health benefits for utilized resource. Due to its greater publication and the context of medical indication of TAVI, it is relevant to systematize parameters and cost-effectiveness assumptions of TAVI compared to other treatments, to support decision-making and reduce the degree of uncertainty about the decisions to incorporate the technology under analysis.

Objective: to conduct a systematic review of complete economic evaluations that compared TAVI to conservative treatment in inoperable patients or SAVR in patients at high or intermediate surgical risk according to the Society of Thoracic Surgeons (STS).

Methods: A literature search was performed in the Medline databases (via Pubmed), EMBASE, The Cochrane Library, Web of Science, Scielo and International HTA Base, in addition to the manual search. Complete economic analyses based on economic models were included. The publications were analyzed by two independent reviewers who extracted information about the characteristics of the model used and cost-effectiveness. The quality of the studies was evaluated using the QHES (Quality of Health Economic Studies) instrument. **Results:** Thirty-four studies were included and their analytical models were evaluated for the cost-effectiveness of TAVI. TAVI had a tendency to be cost-effective compared to the conservative treatment group and, although more expensive, it was more effective. In the group at high surgical risk for SAVR, TAVI maintained this trend but was dominated when the transapical route was analyzed separately. In the intermediate surgical risk group for SAVR, the results were not solid, and some studies showed TAVI was dominated while TAVI was economically attractive in others, especially when the threshold has been increased. The quality of the results was good, with scores above 75 points in 100% of the studies included. **Conclusion:** this review showed that economic evaluations presented heterogeneous models in relation to data sources, parameters, time horizons, discount rate and even the choice of software, which may have an impact on the cost-effectiveness of the technology. This fact makes it difficult to compare the results between different populations, countries and perspectives and may have an impact on the decision-making.

Keywords: TAVI; Systematic Review; Economic Analysis; Cost-Effectiveness Analysis; Cost-Utility Analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Descritores e termos de busca utilizados na estratégia de busca.....	30
Quadro 2 - Estratégia de busca nas bases e resultados da busca preliminar.....	31
Figura 1 – Fluxograma do resultado da seleção dos estudos na revisão sistemática.....	35
Quadro 3 – Características dos estudos de avaliação econômica do TAVI selecionados.....	37
Figura 2 – Gráfico do tipo de análise econômica por estudo incluído.....	47
Figura 3 – Gráfico do modelo econômico por estudo incluído.....	49
Figura 4 – Gráfico do horizonte temporal de acordo com o comparador do TAVI..	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das análises econômicas do TAVI incluídas na revisão sistemática de acordo com a faixa do <i>score</i> QHES alcançado.....	62
Tabela 2 – Resultados das avaliações da qualidade dos estudos de avaliação econômica de acordo com o instrumento QHES.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	avaliação de custo-efetividade
ACU	avaliação de custo-utilidade
AHA	American Heart Association
AIO	avaliação de impacto orçamentário
ATS	avaliação de tecnologias em saúde
AVC	acidente vascular cerebral
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
EAO	estenose aórtica
ECR	ensaio clínico randomizado
FDA	Food & Drug Administration
FMI	Fundo Monetário Internacional
HICPs	Harmonized Indices of Consumer Prices
HR	hazard ratio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICER	sigla em inglês para razão de custo-efetividade incremental
LYG	life years gained
MPD	marcapasso definitivo
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PIB	produto interno bruto
PPP	purchasing power parity
QALY	quality-adjusted life years
QHES	Quality of Health Economic Studies
RCEI	razão de custo-efetividade incremental
SAVR	surgery of aortic valve replacement
STS	Society of Thoracic Surgeons
SUS	Sistema Único de Saúde
TAVI	transcatheter aortic valve implant
TAVI-TA	TAVI via transapical
TAVI-TF	TAVI via transfemoral
TC	tratamento conservador
US PSTF	US Preventive Services Task Force
UTI	unidade de terapia intensiva
VAB	valvuloplastia aórtica por balão
WTP	willingness to pay

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 A estenose aórtica: epidemiologia e características.....	16
1.2 Tratamento da estenose aórtica grave.....	16
1.3 Custo da estenose aórtica grave.....	18
2 IMPLANTE TRANSCATETER DE VALVA AÓRTICA NO TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ESTENOSE AÓRTICA	20
2.1 Custos e impacto orçamentário do TAVI pela perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.....	21
3 AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE.....	23
3.1 Utilização de revisões sistemáticas em avaliação econômica em saúde para apoiar a tomada de decisão em saúde.....	25
3.2 Avaliação econômica em saúde do TAVI.....	26
4 OBJETIVOS.....	28
4.1 Objetivo geral.....	28
4.2 Objetivos específicos.....	28
5 MÉTODOS.....	29
5.1 Desenho do estudo.....	29
5.2 Estratégia de busca.....	29
5.3 Extração de dados.....	32
5.4 Avaliação da qualidade dos estudos de avaliação econômica.....	33
6 RESULTADOS.....	34
6.1 Resultado da busca da literatura.....	34
6.2 Resultado da análise dos dados dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	36

6.3 Resultado da análise por subgrupo dos dados dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	51
6.3.1 TAVI comparado ao tratamento conservador em pacientes inelegíveis para cirurgia de troca valvar.....	51
6.3.2 TAVI comparado a SAVR em pacientes de risco cirúrgico alto.....	55
6.3.3 TAVI comparado a SAVR em pacientes de risco cirúrgico intermediário.....	59
6.4 Resultado da avaliação da qualidade dos estudos de avaliação econômica.....	62
7 DISCUSSÃO.....	64
8 CONCLUSÃO.....	69
9 REFERÊNCIAS.....	70
10 APÊNDICES.....	80
Apêndice A – Formulário de extração de dados.....	80
Apêndice B – Estudos excluídos da revisão sistemática e seus motivos.....	85
Apêndice C – Resultados das análises econômicas do TAVI frente ao tratamento conservador.....	89
Apêndice D – Resultados das análises econômicas do TAVI frente a SAVR em pacientes de alto risco cirúrgico.....	96
Apêndice E – Resultados das análises econômicas do TAVI frente a SAVR em pacientes de risco cirúrgico intermediário.....	101
11 ANEXOS.....	105
Anexo A – Instrumento QHES (<i>Quality of Health Economic Studies</i>).....	105

1 – INTRODUÇÃO

1.1 A estenose aórtica: epidemiologia e características

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbidade e mortalidade no Brasil. Dentre elas, as doenças orovalvares aparecem como a segunda causa, ficando atrás somente das doenças isquêmicas do coração^{1,2}.

Dentre as doenças orovalvares, a estenose aórtica (EAo) é a principal causa de doença valvar no Brasil e a mais comum na população idosa, atingindo até 5% dos pacientes com mais de 75 anos no mundo inteiro³. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que a população de idosos será de 15 milhões até 2050. Destes, 13,5 milhões acima dos 80 anos⁴. A principal etiologia era a doença reumática, mas com o envelhecimento da população, o processo de calcificação e degeneração da valva é mais frequente atualmente⁵.

A EAo é uma doença insidiosa da valva aórtica, com grande período de latência clínica, seguido do surgimento dos sintomas de dispneia, angina e síncope. Nesse momento, é quando os pacientes têm maior risco de acidente vascular cerebral isquêmico, infarto do miocárdio e morte súbita^{2,3,6}. Quando não operados e tratados de forma conservadora, a sobrevida é de, aproximadamente, 50% em 1 ano e de 20% em 5 anos⁷.

1.2 Tratamento da estenose aórtica grave

O tratamento padrão para EAo grave é a cirurgia aberta de troca valvar (SAVR do inglês *Surgery of Aortic Valve Replacement*), entretanto muitos pacientes agregam outras comorbidades relacionadas à idade, que aumentam o risco cirúrgico, e torna 30 a 40% deles inelegíveis para a SAVR⁷. Restava a esse grupo o tratamento conservador somente com uso de medicamentos. Uma alternativa era a vavuloplastia aórtica por balão (VAB), um procedimento de exceção, usado na tentativa de estabilizar pacientes agudos até a realização da SAVR⁸.

Com o desenvolvimento do implante transcater da valva aórtica (TAVI do inglês *Transcatheter Aortic Valve Implantation*), uma valva bioprotética inserida via transfemoral (TAVI-TF) ou transapical (TAVI-TA), através de cateter dentro da valva nativa doente, os pacientes inelegíveis para a SAVR começaram a ter uma possível

linha de tratamento. Em 2004, dois estudos franceses (I-REVIVE e RECAST) utilizando o TAVI foram realizados e mostraram 80% de sucesso no procedimento. A sobrevida após o TAVI foi pequena, sendo atribuída às condições clínicas extremas dos pacientes nos estudos, mas poucos pacientes conseguiram alcançar sobrevida maiores, de 2 a 5 anos, e um caso chegou aos 6,5 anos^{9,10}.

O estudo PARTNER Coorte B¹¹, realizado em 2010, foi o primeiro ensaio clínico randomizado (ECR) comparando TAVI ao tratamento conservador mais VAB. Incluiu uma coorte de 358 pacientes (idade média de 83 anos) considerados inoperáveis devido ao alto risco cirúrgico ou de risco menor e contraindicações à SAVR, como aorta em porcelana (15,1%), deformidades torácicas importantes (13,1%), dependentes de oxigênio por doenças respiratórias avançadas (23,5%) ou fragilidade (23,1%). Após 1 ano, houve redução da mortalidade por todas as causas no grupo TAVI (30,7% vs. 50,7% HR-0,55; $p<0,001$) e da mortalidade cardiovascular (20,5% vs. 44,6%; HR – 0,39; $p<0,001$), além da diminuição de reinternações. Porém, em 30 dias, houve maior número de eventos neurológicos no grupo TAVI (6,7% vs. 1,7%) e de eventos vasculares (30,7% vs. 5,0%), sendo o último atribuído à curva de aprendizagem e tamanho do introdutor femoral¹¹. Nesse ECR, foi utilizada a prótese SAPIEN® da Edwards Lifescience. Após 5 anos de análise, no grupo que recebeu o TAVI, a média de sobrevida foi de 2,5 anos de vida, contra 1,53 anos de vida no grupo que recebeu o tratamento conservador⁸.

Outros estudos testaram a CoreValve® (Medtronic), com resultados semelhantes de mortalidade e não inferioridade da TAVI ao comparar ao tratamento conservador, mas o implante de marca-passo definitivo foi necessário em 26,2% dos pacientes em um ano¹².

Devido à complexidade crescente dos pacientes e das diferentes alternativas de tratamento, um grupo multidisciplinar – *Heart Team* - é necessário para cuidar do paciente com EAo. O *Heart Team* é composto por cardiologistas de várias subespecialidades (clínico, ecocardiografista, hemodinamicista e arritmologista), cirurgiões cardíacos e radiologistas e todos colaboram para a melhor tomada de decisão frente ao paciente complexo^{5,13}.

A avaliação do risco cirúrgico é importante para comparar os riscos aos benefícios do procedimento proposto. Para isso, As escalas são validadas em

populações diferentes, com capacidade preditiva de mortalidade em 30 dias. O escore STS (*Society of Thoracic Surgeons*) pode ser calculado online e classifica os pacientes em baixo risco cirúrgico (STS < 4%); risco intermediário (STS entre 4-8%); e risco alto quando o escore > 8%⁵. Apesar de largamente utilizados em estudos envolvendo o TAVI, o STS não inclui fatores relacionados a desfechos prognósticos, como fragilidade e contraindicações específicas a SAVR, como aorta em porcelana, por exemplo⁵. Os pacientes são considerados inoperáveis quando a probabilidade predita de morte ou condição irreversível é maior que 50% até 30 dias de cirurgia¹⁴.

De acordo com a última atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias⁵, o TAVI é a primeira escolha para pacientes com risco cirúrgico proibitivo, contraindicação a SAVR, fragilidade ou risco intermediário. Foi ampliada a indicação para pacientes com risco cirúrgico baixo (STS score < 4%), evitando o procedimento em menores de 70 anos devido à carência de dados sobre o TAVI nessa população e sobre a durabilidade da prótese⁵. Pacientes graves, com instabilidade hemodinâmica podem ser submetidos à VAB como ponte terapêutica para a troca valvar definitiva (TAVI ou SAVR)⁵.

A *American Heart Association* (AHA) publicou a atualização do tratamento das doenças valvares em 2020, sendo o TAVI classificado como recomendação de evidência 1A para pacientes de alto risco cirúrgico¹³. O implante também é recomendação 1A para pacientes com EAO grave sintomática, entre 65 e 80 anos de idade e sem contraindicação para o TAVI ou para pacientes acima de 80 anos ou pacientes jovens com expectativa menor que 10 anos e sem contra-indicação para o implante. A tomada de decisão envolve o *Heart Team*¹³.

1.3 Custo da estenose aórtica grave

Mesmo atingindo a população mais velha, cuja perspectiva de sobrevida é menor, a EAO grave representa um custo para os sistemas de saúde se essa população não é submetida ao tratamento cirúrgico¹⁵. Por conta do número de reinternações, muitas com um tempo prolongado de hospitalização, a EAO grave tratada conservadoramente representa um custo anual médio de aproximadamente

\$ 36.428/ano com acumulado de \$ 77.525/paciente em 5 anos conforme um estudo americano de 2012¹⁵.

Um estudo de impacto orçamentário⁸ mostrou que a estimativa de gastos com o tratamento conservador (medicamento e VAB) da EAo grave seria de, aproximadamente, \$ 16 milhões em 5 anos, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar no Brasil⁸.

2 – IMPLANTE TRANSCATETER DE VALVA AÓRTICA NO TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ESTENOSE AÓRTICA

O desenvolvimento de uma técnica operatória minimamente invasiva para o tratamento da EAO grave iniciou-se na década de 1980, quando a VAB era o único tratamento minimamente disponível¹⁶. A VAB era uma opção terapêutica para pacientes com muitas comorbidades, considerados inoperáveis pela via aberta. Geralmente, coincidia os pacientes terem mais de 75 anos de idade, o que por si só já era uma contraindicação de SAVR na época. Devido à recorrência da EAO (80% em 1 ano)¹⁷, a VAB caiu em desuso, porém seu conceito começou a ser lapidado durante a década seguinte até o desenvolvimento do primeiro modelo da “*balloon-expandable transcatheter heart valve*”.

Em 2002, um paciente de 57 anos, com choque cardiogênico e múltiplas outras comorbidades que inviabilizavam a SAVR, recebeu o primeiro implante de TAVI na França. O procedimento foi realizado com sucesso, com melhora dos parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos levando à melhora da situação crítica do paciente. Por conta das condições clínicas, o paciente faleceu 4 meses após o implante do TAVI, mas a necrópsia mostrou a prótese bem posicionada, sem interferir com as estruturas adjacentes¹⁸.

No início dos anos 2000, a Edwards Lifesciences lançou a SAPIEN®, uma prótese com *stent* expansível por balão, em 2 tamanhos de anel (23 e 26mm), com folhetos de pericárdio bovino acoplada a um sistema que permitiu o uso da via transfemoral retrógrada¹⁹. Enquanto isso, a Medtronic lançou a CoreValve®, uma prótese auto-expansível de liga metálica e pericárdio suíno, também para inserção via transfemoral, porém com anéis em tamanhos menores²².

Em 2010, o PARTNER B¹¹ mostrou a superioridade do TAVI em relação ao tratamento conservador e, em 2011, o estudo PARTNER Coorte A²¹ randomizou 699 pacientes com EAO grave e sintomática, de alto risco cirúrgico (STS > 10%), para implante do TAVI ou cirurgia convencional. No grupo TAVI, a via transfemoral foi preferencial à via transapical, utilizada somente em pacientes com doença vascular periférica avançada (n=104). A mortalidade total foi diferente entre os grupos TAVI e SAVR na análise da intenção de tratar em 30 dias (3,4% vs. 6,5%), mas semelhante em 1 ano de acompanhamento (24,2% vs. 26,8%). Não houve

diferença significativa na taxa de eventos neurológicos em 1 ano, apenas foi notada uma maior incidência no grupo TAVI (8,3% vs. 4,3%, $p = 0,04$). Pacientes submetidos a TAVI apresentaram maior incidência de complicações vasculares, mesmo resultado encontrado no estudo da Coorte B. Esse estudo foi importante por demonstrar a não inferioridade da TAVI frente à SAVR nos pacientes de alto risco cirúrgico²¹.

Uma meta-análise demonstrou um risco sete vezes maior de colocação de marcapasso definitivo (MPD) em pacientes submetidos a TAVI com próteses auto-expansíveis (CoreValve®, Medtronic) do que em pacientes submetidos à SAVR²².

Recentemente em 2019, o estudo PARTNER 3²² demonstrou que, em pacientes com EAo grave, média de idade de 73 anos e considerados de baixo risco cirúrgico (STS score médio de 1,8), o TAVI também é superior à SAVR. O desfecho primário mostra redução da mortalidade, de eventos neurológicos e reinternações após 1 ano no grupo TAVI. Também houve menor risco de fibrilação atrial em 30 dias e ganho funcional mais rápido, com melhora da classificação da *New York Heart Association* (NYHA) quando comparado ao grupo da cirurgia convencional²².

Quase simultaneamente à publicação do PARTNER 3, o FDA aprovou o uso das próteses SAPIEN® e CoreValve® em pacientes de baixo risco cirúrgico²³.

Existe um movimento global na direção de tratamentos minimamente invasivos tão convenientes e eficazes quanto as cirurgias padrão-ouro, confirmado pela expansão das indicações de TAVI para pacientes com risco cirúrgico intermediário tanto pelas diretrizes americanas quanto brasileiras de 2020^{5,13}.

2.1 Custos e impacto orçamentário do TAVI pela perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil

No Brasil, Bittar e Castilho²⁴ demonstraram os custos do implante de TAVI após a realização de 108 procedimentos, entre 2012 e 2015. Corroborando os achados da literatura internacional, a via preferencialmente usada foi a transfemoral (85% dos procedimentos) e, também a mais cara (\$ 19.861 vs. \$ 18.745 da via transapical). O custo da prótese foi o principal *cost driver*, alcançando \$ 15.586, valor que representa quase 85% do valor total do procedimento²⁴.

O impacto orçamentário do TAVI depende da estimativa do número de brasileiros elegíveis ao TAVI, pois com o envelhecimento da população, existe uma tendência ao aumento do número de casos de EAo por degeneração valvar. No Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) de 2021²⁵, a estimativa foi de 11.957 habitantes com EAo grave e inoperável que seriam candidatos ao TAVI e de 138 novos casos mensalmente nos 5 anos seguintes, formando uma fila de espera. O custo anual incremental médio da incorporação do TAVI ao SUS foi de \$ 18.174.483 e, ao final de 5 anos, o custo acumulado foi estimado em \$ 90.872.418²⁵.

3 – AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE

De acordo com Drummond²⁶, há três tipos principais de estudos de avaliações econômicas completas: custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício. Esses estudos iniciam-se com a definição de uma pergunta em que custos e efetividades de tecnologias comparativas são avaliados para uma determinada população. As avaliações econômicas devem apresentar um caso de referência, através do qual todos os parâmetros, pressupostos e definições acerca da população, comparadores, perspectiva, horizonte temporal, taxa de desconto, método de estimativa de custos e desfecho selecionado devem ser apresentados²⁶.

A análise de custo-efetividade é de grande utilidade em situações em que um tomador de decisão, com um orçamento definido, considera um número de alternativas em uma determinada área e possui o papel de escolher aquelas geram maiores benefícios em termos de custos e efetividade para a sociedade. Essas análises apresentam os resultados em termos de custo (em unidade monetária) por unidades naturais (por exemplo, morte evitada)²⁷.

As análises de custo-utilidade empregam a utilidade como medida do valor dos efeitos de uma intervenção, ou seja, referem-se a preferências individuais ou da sociedade sobre desfechos em saúde. Esse tipo de análise fornece o custo por ano de vida ajustado pela qualidade ou custo por *quality-adjusted life years* (QALY) ao se escolher uma intervenção que produza mais QALY. Os custos são medidos em unidades monetárias^{26,27,28}.

A análise econômica formal, também conhecida como análise em *piggyback* (“pegar carona”), assim é denominada por estar associada a um ensaio clínico. Apresenta algumas vantagens sobre estudos com modelos ou com análises retrospectivas de bancos de dados, por diminuir o viés de comparação entre os tratamentos. Um ensaio clínico representa um veículo conveniente para coleta de dados do paciente e desfechos econômicos, já que ambos acontecem simultaneamente ao longo do estudo. Do ponto de vista de custo, é mais factível integrar uma análise econômica a um ensaio clínico do que financiar um estudo econômico num segundo momento. Porém, uma vez que as medidas econômicas sejam inseridas em um ensaio, não é incomum descobrir que os objetivos clínicos e econômicos do estudo são incompatíveis²⁹.

Para que se possa avaliar os modelos de avaliação econômica, a análise de sensibilidade é uma técnica de avaliação da incerteza que permite verificar se o resultado da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) estimado a partir do caso de referência é robusto³⁰. A análise de sensibilidade pode ser univariada determinística ou probabilística. A análise univariada avalia um parâmetro do modelo por vez, com o objetivo de identificar os parâmetros que são capazes de alterar o resultado final. A análise de sensibilidade probabilística avalia todos os parâmetros de uma única vez, com o objetivo de explorar a incerteza dos parâmetros no modelo econômico e qual o impacto disso no resultado final. O resultado gera curvas de aceitabilidade para um dado limiar estabelecido, que podem ser úteis para auxiliar o gestor na tomada de decisão³¹.

A RCEI é expressa por uma razão entre a diferença do custo monetário entre as tecnologias avaliadas no numerador e a diferença entre uma medida de ganho em saúde no denominador (por exemplo, QALY). Esse valor da RCEI orienta tomada de decisões sobre incorporação de tecnologias, já que seu resultado é comparado ao limiar de custo-efetividade (ou *threshold* em inglês). Quando a RCEI fica abaixo do limiar, a tecnologia é denominada custo-efetiva e pode ser incorporada ao sistema de saúde^{32,33}.

A definição do valor do limiar de custo-efetividade varia entre países e sistemas de saúde. No Reino Unido, o limiar é definido entre \$ 26.365 e \$ 39.548/QALY, enquanto no Brasil e na Tailândia, é usada a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de basear o limiar no produto interno bruto (PIB)³². Porém, o denominador é o QALY ao invés de DALY evitados³² e os valores de limiar ficam estabelecidos de 1-3 PIB *per capita*/ano de vida e 1-1,5 PIB *per capita*/QALY^{32,33}.

No Brasil, não há um valor explícito do limiar de custo-efetividade para ser aplicado pela CONITEC ao avaliar a incorporação de uma tecnologia ao SUS³⁴. Também não há um valor definido de limiar para incorporação no sistema de saúde suplementar brasileiro³². O Ministério da Saúde sugere um valor máximo de 3 PIB *per capita*/QALY³⁴. Valores utilizando o PPP (do inglês *purchasing power parity*) foram propostos pela Universidade de York ao Brasil, ficando numa faixa entre \$PPP 3.120 e \$PPP 10.122, que seriam inferiores a 1 PIB *per capita*³⁵.

3.1 Utilização de revisões sistemáticas de avaliações econômicas em saúde para apoiar a tomada de decisão em saúde

As avaliações econômicas são cada vez mais usadas na tomada de decisão sobre o reembolso ou financiamento de tecnologias em saúde em diversos países. Porém, uma revisão das avaliações econômicas submetidas à agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) mostrou que 67% delas apresentavam falhas metodológicas significativas, principalmente relacionadas à incerteza nas estimativas de eficácia clínica comparativa e aos dados utilizados na construção dos modelos econômicos. Dentre o total dessas falhas, 64% foram consideradas evitáveis^{36,37}. Isso gera preocupações quanto à confiabilidade dos resultados desse tipo de estudo e, conseqüentemente, com a tomada de decisão baseada nos mesmos.

Nos Estados Unidos, a *Task Force on Community Preventive Services*, em colaboração com parceiros públicos e privados sob a supervisão do *US Department of Health and Human Services*, desenvolveu uma diretriz com métodos e instrumentos para a realização de revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica, com o objetivo de reduzir os vieses e falhas na extração e ajuste dos resultados, tornando-os comparáveis entre as intervenções³⁸.

De acordo com o *Cochrane Handbook*, uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica pode ser útil para mostrar o que se sabe sobre os aspectos econômicos de uma intervenção em diferentes cenários e facilitar a compreensão dos principais *trade-offs* econômicos entre tecnologias alternativas. Ao apresentar dados clínicos e econômicos, é capaz de facilitar seu uso em uma análise econômica subsequente, disponibilizar evidências sobre o uso incremental de recursos e custos associados com uma intervenção em relação a um comparador relevante, assim como apontar a necessidade futura de realização de pesquisa sobre efetividade e custo-efetividade³⁹.

A principal crítica para a elaboração de revisões sistemáticas de avaliações econômicas está relacionada à generalização dos resultados, ou seja, a aplicação dos dados de efetividade e custo dos estudos realizados em contextos diferentes daquele onde a tecnologia está sendo avaliada³⁸. Conforme Oxlade et al.⁴⁰, os autores devem fazer um esforço para apresentar e interpretar resultados de custo-

efetividade de uma maneira mais transparente, como o uso de boas práticas bem descritas para concluir se o estudo é “custo-efetivo”⁴⁰.

3.2 Avaliações econômicas de saúde do TAVI

O *Food & Drug Administration* (FDA) primeiro aprovou o uso da prótese SAPIEN® da Edwards LifeScience em 2011⁴³, apesar de questionamentos pertinentes, como durabilidade da prótese e a falta de análises econômicas que justificassem seu uso. Ademais, os primeiros estudos econômicos foram publicados em 2012, pelo mesmo grupo do estudo PARTNER, utilizando a coorte B (TAVI vs. TC)⁴⁴. Os resultados mostraram que o TAVI aumentou significativamente a expectativa de vida dos pacientes não candidatos à cirurgia (20% de aumento no grupo TAVI vs. tratamento conservador), com valores aceitáveis de custo incremental por ano de vida ganhos (LYG do inglês *life years gained*) ou de QALY ganhos. O custo médio do procedimento do TAVI foi de \$ 99.907, tempo médio de internação de 10,1 dias, seguido de menos reinternações e menor custo de acompanhamento por paciente (\$ 22.990±44.928 TAVI vs. \$ 57.359±59.712 tratamento conservador, $p<0,001$)⁴⁴.

Também do mesmo grupo do ECR PARTNER Coorte A, foi realizada uma análise em *piggyback* entre os pacientes com alto risco cirúrgico para SAVR em 2012⁴⁵. O TAVI foi uma opção atrativa economicamente em relação à SAVR nos pacientes com média de idade de 83 anos, cujo STS médio foi de 11%. Apesar da bioprótese SAPIEN® custar mais do que as próteses usadas na SAVR, o tempo de internação foi menor no grupo TAVI-TF, com redução de 6 dias em relação à SAVR⁴⁶, resultando num valor total da internação semelhante entre os grupos (TAVI-TF \$ 93.136 versus SAVR \$ 94.215). O ganho de QALY e anos de vida foi semelhante entre os grupos. Porém, a utilização do TAVI-TA mostrou-se mais cara que a SAVR e com perda de QALY em 1 ano de acompanhamento⁴⁵. Além de maior dificuldade técnica, o TAVI-TA não foi dominado⁴⁵.

No Brasil, a CONITEC, em 2013, decidiu pela não incorporação ao SUS naquele momento, sob a justificativa de que a população do PARTNER tinha uma média de idade de $\pm 83,1$ anos, superior à expectativa de vida da população

brasileira e que houve maior chance de acidente vascular cerebral (AVC) no grupo tratado com a tecnologia⁴⁶.

Entretanto, é possível encontrar estudos de custo-efetividade oriundos de outros países utilizando os dados clínicos, de utilidade e econômicos dos estudos PARTNER, realizado nos Estados Unidos^{8,47,49,50,54}. Existe uma extrapolação de dados para populações de características diferentes, o que pode aumentar o número de incertezas e de pressupostos e ter impacto no resultado da custo-efetividade da tecnologia, mas isso nem sempre é descrito como uma limitação do estudo⁴⁰. Com a expansão das indicações do TAVI, o mesmo aconteceu em algumas avaliações econômicas do TAVI para grupos de risco cirúrgico intermediário^{50,51}.

Após 10 anos da publicação do primeiro estudo PARTNER, hoje, existem mais dados sobre a segurança do TAVI devido ao tempo de acompanhamento maior dos pacientes submetidos ao procedimento²⁵. Também há uma evolução da tecnologia e maior curva de aprendizado da equipe médica que realiza o procedimento. Tais fatores podem ter impacto nas complicações pós-operatórias, no tempo de internação e, conseqüentemente, nos desfechos econômicos²⁵.

Porém, o preço do dispositivo tende a aumentar, sendo esse um dos motivos para que o TAVI, mesmo mostrando benefício clínico, ainda tenha um impacto desfavorável na análise econômica de 2021 da CONITEC²⁵. Além do impacto orçamentário de \$ 90.872.418 em 5 anos, mesmo considerando um cenário de custos hospitalares fixos, o preço da prótese deveria ter o valor máximo de \$ 5.640 para que o TAVI fosse custo-efetivo no SUS. O relatório recomendou a não incorporação do TAVI para pacientes com EAo grave inoperáveis, mas a tecnologia acabou sendo incorporada no relatório final.

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática de avaliações econômicas completas do TAVI, que possibilita a sistematização da evidência relacionada à efetividade e ao custo. Estudos desta natureza se justificam pois apresentam como a evidência é aplicada aos modelos de análise de decisão, possibilitando identificar se há variabilidade no uso de parâmetros e pressupostos e sua influência nos resultados finais.

4 – OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática de avaliações econômicas completas que compararam TAVI ao tratamento conservador em pacientes inoperáveis ou a SAVR convencional em pacientes com risco cirúrgico alto ou moderado conforme classificação da STS.

4.2 Objetivos específicos

1. Identificar os parâmetros e pressupostos de custo e de efetividade do TAVI e seus comparadores utilizados em modelos de análise de decisão.
2. Descrever os parâmetros e pressupostos utilizados nos modelos de análise de decisão do TAVI entre os estudos.
3. Identificar como a escolha metodológica de parâmetros e pressupostos influenciou os resultados dos estudos.
4. Comparar a qualidade dos estudos através de instrumentos validados.

5 – MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Será uma revisão sistemática de avaliações econômicas completas sobre o uso do TAVI em pacientes com EAo grave, baseada na pergunta estruturada:

De acordo com as avaliações econômicas completas publicadas até o momento, conforme o contexto regulatório de tomada de decisão de cada país, o TAVI é mais custo-efetivo do que o tratamento conservador, no tratamento de pacientes com EAo grave considerados inoperáveis, ou do que o SAVR, em pacientes de risco cirúrgico alto ou intermediário pelo STS, em relação a sobrevida, complicações, anos de vida ganhos (LYG do inglês *life years gained*), QALY, custos diretos e RCEI.

5.2 Estratégia de busca

Foi realizada uma busca de estudos de análise de custo-efetividade e custo-utilidade do uso do TAVI comparando com a SAVR convencional em pacientes com EAo grave nas bases: *Medline* (via Pubmed), EMBASE, *The Cochrane Library*, *Web of Science*, *Scielo* e *International HTA Base*. Também foi realizada a busca manual em sites de agências de avaliação em tecnologias da saúde. A busca foi realizada em 20 de maio de 2021. Não foram aplicados limites de data na estratégia de busca. Somente estudos em português, inglês e espanhol foram selecionados. Os termos de busca são descritos no Quadro 2.

As estratégias de busca realizadas nas diferentes bases são descritas no Quadro 3.

A seleção de artigos foi realizada de forma independente por dois revisores. Eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso ou por decisão de um terceiro revisor.

Os critérios para inclusão dos estudos foram os seguintes:

- População: adultos com diagnóstico de EAo grave.
- Intervenção: TAVI.

- Comparadores: tratamento conservador (pacientes considerados inoperáveis) ou SAVR convencional (pacientes com risco cirúrgico alto ou intermediário conforme STS).
- Desfechos: sobrevida, complicações, anos de vida ganhos, QALY, custos diretos (procedimento, internação hospitalar, tratamento de eventos adversos, reinternação, acompanhamento) e RCEI.
- Tipo de estudos: Avaliações econômicas completas (custo-efetividade, custo-benefício e custo-utilidade).

Quadro 1 - Descritores e termos de busca utilizados na estratégia de busca

	Português	Inglês
Descritor e sinônimos	Análise custo-benefício Estenose da valva aórtica Bioprótese Implante de prótese de valva cardíaca Substituição da valva aórtica transcatheter	cost and cost analysis Cost-Benefit Analysis Aortic Valve Stenosis Transcatheter Aortic Valve Replacement
Termo livre	Custo-efetividade Custo efetividade Custo-utilidade Custo utilidade Análise de custo-efetividade Análise econômica TAVI TAVR Implante transcatheter de valva aórtica Implante valvular aórtico percutâneo	cost AND cost analysis Cost-Benefit Analysis Cost Benefit Analysis Cost-utility Analysis Cost utility Analysis Cost-effectiveness Analysis Costeffectiveness Analysis Aortic Valve Stenosis TAVI TAVR Transcatheter aortic valve implant Transcatheter aortic valve replacement surgical aortic valve replacement SAVR

Quadro 2 - Estratégia de busca nas bases e resultados da busca

Base	Estratégia	Total de artigos
Pubmed	(cost and cost analysis[MeSH Terms] OR "cost AND cost analysis"[Title/Abstract] OR Cost-Benefit Analysis[MeSH Terms] OR "Cost-Benefit Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost Benefit Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost utility Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost-utility Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost effectiveness Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost-effectiveness Analysis"[Title/Abstract]) AND (Aortic Valve Stenosis[MeSH Terms] OR "Aortic Valve Stenosis"[Title/Abstract]) AND (Transcatheter Aortic Valve Replacement[MeSH Terms] OR "Transcatheter Aortic Valve Replacement"[Title/Abstract] OR TAVI[Title/Abstract] OR TAVR[Title/Abstract] OR "Transcatheter Aortic Valve Implant"[Title/Abstract]) AND ("surgical aortic valve replacement"[Title/Abstract] OR savr[Title/Abstract])	1177
Cochrane	(aortic stenosis) AND (((transcatheter aortic valve implantation) OR (transcatheter aortic valve replacement) OR (TAVI))) AND ((surgical aortic valve replacement) OR (inoperable patient)) AND (((((cost effectiveness) OR (cost benefit) OR (cost utility) OR (budget impact) OR (economic analysis))))))	20
Embase	('aortic stenosis'/exp OR 'aortic stenosis') AND ('transcatheter aortic valve implantation'/exp OR 'transcatheter aortic valve implantation') AND ('surgical aortic valve replacement'/exp OR 'surgical aortic valve replacement' OR 'inoperable patients') AND ('economic analysis'/exp OR 'economic analysis' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost utility analysis' OR 'cost benefit analysis' OR 'budget impact analysis')	127
Web of Science	ALL=(aortic stenosis) AND ALL=(transcatheter aortic valve implantation) AND ALL=(surgical aortic valve replacement OR inoperable patients) AND ALL=(economic analysis OR cost effectiveness OR cost utility OR cost benefit OR budget impact analysis)	97
SciELO	((custo efetividade) OR (custo utilidade) OR (custo benefício) OR (avaliação econômica) OR (impacto orçamentário)) AND (estenose aórtica) AND ((tavi) OR (tavr) OR (implante transcateter) OR (Implante valvular aórtico percutâneo)) OR (cirurgia de troca valvar aórtica) OR (paciente inoperável)	1
International HTA Database	TAVI	47

Não foram incluídos estudos farmacoeconômicos de avaliação de desfechos e custos, estudos não baseados em modelos econômicos, resumos de congresso, editoriais ou cartas, estudos metodológicos, diretrizes de sociedades, revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica e estudos nos quais não foi possível avaliar TAVI em relação a um comparador.

5.3 Extração dos dados

Foi realizada uma busca da literatura nas bases *Medline* (via Pubmed), EMBASE, *The Cochrane Library*, *Web of Science* e *Scielo* para apoiar a elaboração de um formulário de extração de dados que possibilitou identificar os dados que constituem cada etapa de uma avaliação econômica, conforme indicado na literatura^{6,27}.

O formulário de extração (Apêndice A) foi elaborado e previamente testado em três artigos selecionados pelos dois revisores, para verificação da necessidade de ajustes antes da aplicação nos estudos selecionados. O formulário foi dividido nas seguintes seções, a fim de identificar as informações disponibilizadas pelos estudos:

Seção A – Informações gerais;

Seção B – Desenho do estudo, população e comparadores;

Seção C – Modelos e pressupostos;

Seção D – Detalhes econômicos e custos;

Seção E – Fontes de dados;

Seção F – Desfechos.

Após a extração, os dados foram agrupados em tabelas de forma a permitir a especificação de itens como: tipo de modelo, características da população, medidas de efetividade, custos, perspectiva da análise, horizonte temporal, software utilizado, tipo de análise de sensibilidade e sua influência nos desfechos. Também foi realizado o agrupamento por subgrupo de pacientes, conforme o risco cirúrgico e comparador, a fim de facilitar a análise comparativa dos estudos.

5.4 Avaliação da qualidade dos estudos de avaliação econômica

Com o crescente número de publicações de avaliações econômicas em saúde, a qualidade das publicações é insuficiente e muitos dos que precisam dessas análises podem não ter o senso crítico necessário para avaliá-las⁵². O instrumento QHES (*Quality of Health Economic Studies*) foi desenhado para avaliar 3 tipos de análises econômicas: custo-minimização, custo-efetividade e custo-utilidade. É composto de 16 critérios, cada um apresentando um peso diferente, expresso em pontos (Anexo A). Os pontos dos critérios cujas resposta foram “sim” são somados e resultam no escore. A qualidade perfeita para um estudo é de 100⁵².

A aplicação do QHES facilita uma revisão mais detalhada oferecendo uma forma de identificar estudos de alta qualidade. No caso de revisões sistemáticas de avaliações econômicas em saúde, os revisores podem concentrar sua atenção nos estudos de maior qualidade. O escore quantitativo do QHES permite que os mais variados leitores consigam julgar a qualidade de diferentes estudos e ter a tomada de decisão facilitada⁵².

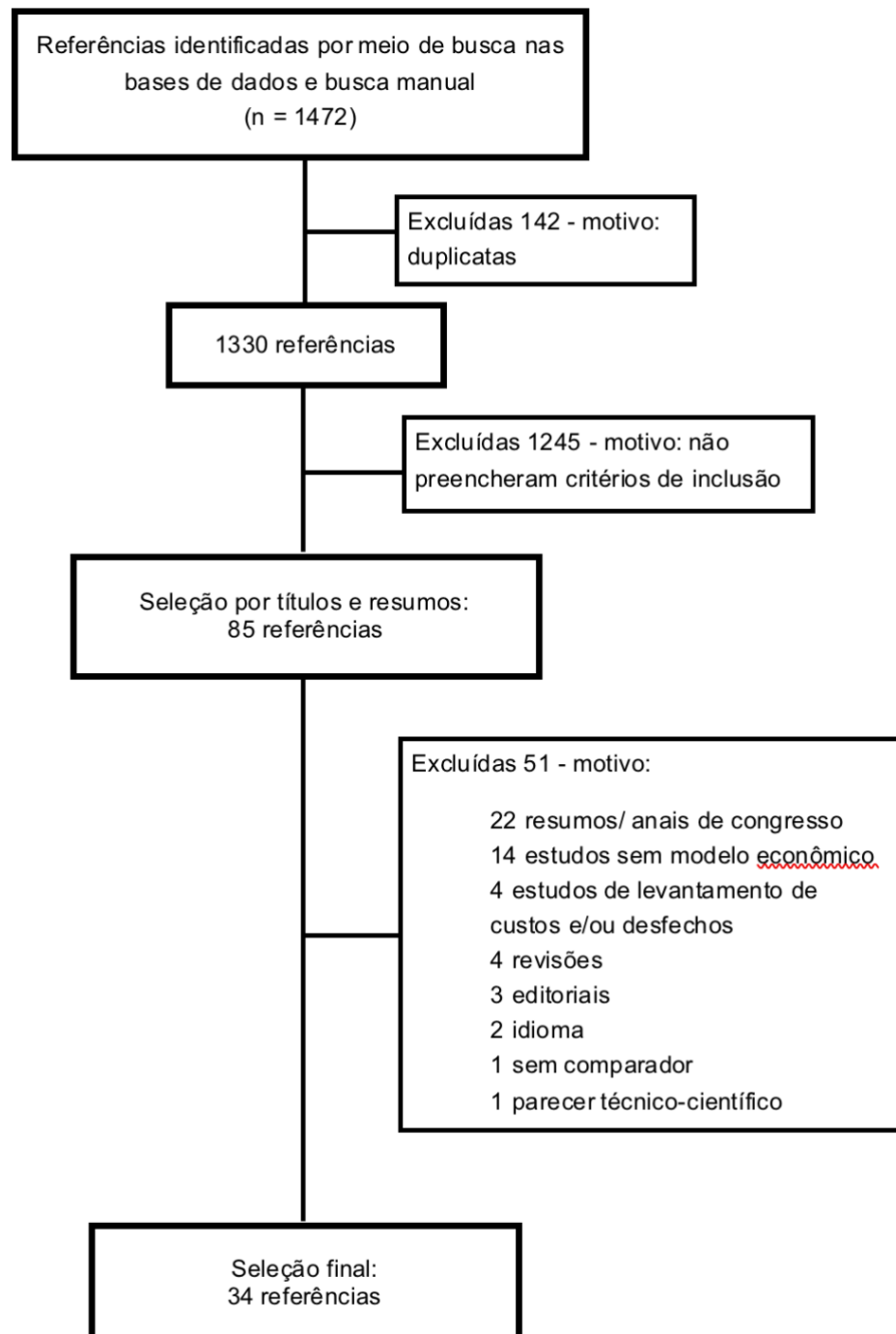
As análises de custo-efetividade devem ser metodologicamente corretas, orientadas clinicamente e relevantes do ponto de vista de políticas de saúde. Com a necessidade de julgamento das evidências estudadas, o QHES pode auxiliar tanto na tomada de decisão menos subjetiva e de forma mais transparente e rápida⁵².

O instrumento apresenta duas limitações específicas. A primeira é que emprega respostas “sim” ou “não” ao invés de uma escala contínua para cada critério. A segunda é que alguns usuários podem não ter a experiência para determinar se as dimensões avaliadas no QHES estão presentes num estudo e atribuir pontos, aumentando ou diminuindo erroneamente o escore final⁵². A fim de minimizar a limitação, foi atribuído o ponto para o item caso uma das perguntas fosse respondida “sim”.

6 – RESULTADOS

6.1 Resultados da busca da literatura

A busca dos estudos de avaliação econômica sobre o uso do TAVI para tratamento da EAo grave encontrou 1469 referências. Em busca manual por referências, foram encontrados mais três estudos que preencheram os critérios de inclusão, totalizando 1472 referências. Após a remoção de duplicatas, permaneceram 1330 referências. Destas, inicialmente, pelos títulos e resumos, foram selecionadas 85. Após análise dos textos na íntegra, foram selecionados 34 estudos (Figura 1). Os motivos da exclusão dos estudos estão detalhados no Apêndice B.

Figura 1 - Fluxograma do resultado da seleção dos estudos na revisão sistemática

Fonte: Elaboração própria

6.2 Resultados da análise dos dados dos estudos incluídos na revisão sistemática

As principais características dos 34 estudos incluídos na revisão sistemática estão no Quadro 3 e descritas a seguir.

a. País de correspondência dos autores

Ao todo, foram 13 países de países de correspondência dos autores, de todos os continentes, exceto a África. Austrália⁷², França⁵¹, Holanda⁶⁸, Noruega⁷¹, País de Gales⁷⁷ e Singapura⁷⁶ publicaram um estudo cada. Dois estudos são oriundos de outros três países: Bélgica^{49,53}, Espanha^{61,65} e Japão^{50,75}. Três estudos selecionados são do Brasil^{8,25,46}, cinco do Reino Unido^{54,55,59,60,65}, e os países com maior número de estudos incluídos (sete cada um) foram Canadá^{57,61,63,68,70,71,75} e Estados Unidos^{44,45,55,57,63,66,73}.

b. Intervenção e comparadores

Em 19 estudos (55%), o TAVI foi avaliado como a intervenção e o comparador foi o tratamento conservador no grupo de pacientes considerados inoperáveis, ou seja, inelegíveis para cirurgia aberta. A maioria destes estudos (17/89%) foi publicada até 2014, com publicações mais tardias em 2018⁵⁰, 2020⁷⁵ e 2021²⁵.

Nos estudos que avaliaram pacientes de alto risco cirúrgico (STS > 10%), o TAVI foi avaliado como a intervenção e a cirurgia aberta convencional foi o comparador. Foram 15 estudos (44%) contemplando esse grupo, publicados majoritariamente entre 2011 e 2017 (outras 2 publicações em 2019⁷⁴ e 2020⁷⁵), e 8 (53%) deles trouxeram comparações em paralelo do TAVI com o grupo tratamento conservador^{49,53,55,56,57,58,60,75}.

A cirurgia convencional em pacientes de risco cirúrgico intermediário (4% < STS < 8%) como comparador do TAVI começa a surgir nas publicações a partir de 2018, totalizando 10 estudos (29%) incluídos, sendo que Inoue et al.⁷⁵ também compararam TAVI ao tratamento conservador e Tarride et al.⁷⁴ também analisaram TAVI em relação ao grupo de alto risco para SAVR.

Quadro 3 - Características dos estudos de avaliação econômica do TAVI selecionados

Estudo	Intervenção	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ Ano de custo / taxa de desconto	Software	Conflito de interesse/ financiamento
Neyt et al.2011 ⁵³ (Bélgica)	TAVI	TC SAVR	TC: PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR) SAVR: PARTNER A idade média: 83 anos, STS score alto (11,8%), alto risco cirúrgico	ACE/ACU	Governo e terceiro pagador	Markov Ciclo 1 mês no TC	Longo da vida (inoperável) 12 meses (alto risco)	Euro 2011 3% custos 1,5% benefícios (Somente em TAVI vs TC)	Microsoft Excel	Sim / sim
Watt et al. 2012 ⁵⁴ (Reino Unido)	TAVI	TC	Dados do PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR)	ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo curto-prazo: 1 dia ciclo longo-prazo: 30 dias	curto-prazo: 30 dias longo-prazo: 10 anos	Libra Esterlina 2010 3,5% custos e benefícios	Microsoft Excel	sim / Medtronic International Trading Sàrl
Gada et al.2012 ⁵⁵ (Estados Unidos)	TAVI	TC SAVR	coorte hipotética de 10.000 pacientes, dados de outros estudos, com as seguintes características: idade média: TAVI 82 anos vs. 77 anos SAVR, STS score alto: TAVI 9% vs. 14% SAVR, alto risco cirúrgico Tratamento conservador: não informado	ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo 1 ano	Longo da vida	Dólares americanos 2011 5% custos e benefícios	TreeAge Pro	não informado / não informado

Quadro 3 - Características dos estudos de avaliação econômica do TAVI selecionados (cont)

Estudo	Intervenção	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ Ano de custo / taxa de desconto	Software	Conflito de interesse/ financiamento
Reynolds et al.2012 ⁴⁴ (Estados Unidos)	TAVI	TC	Dados do PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR)	ACE/ACU	Sistema de saúde	Avaliação econômica formal	Longo da vida	Dólares americanos 2010 3% custos e benefícios	Não informado	sim / Edwards Lifesciences
Neyt et al.2012 ⁴⁹ (Bélgica)	TAVI	TC SAVR	Tratamento conservador: dados do PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR) SAVR: dados do PARTNER A, idade média: 83 anos, STS score alto (11,8%), alto risco cirúrgico	ACE/ ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo 1 mês	Longo da vida (inoperável) 12 meses (alto risco)	Euro 2011 3% custos 1,5% benefícios	Microsoft Excel	não / não
Sehatzadeh et al.2012 ⁵⁶ (Canadá)	TAVI	TC SAVR	TC: PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR) SAVR: PARTNER A idade média: 83 anos, STS score alto (11,8%), alto risco cirúrgico	ACE/ACU	Terceiro pagador	Árvore de decisão: Primeiros 30 dias Markov: 31 dias – 5 anos	20 anos	Dólares canadenses 2010 5% custos e benefícios	Microsoft Excel e TreeAge Pro	Não / não informado

Quadro 3 - Características dos estudos de avaliação econômica do TAVI selecionados (cont)

Estudo	Intervenção	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ Ano de custo / taxa de desconto	Software	Conflito de interesse/ financiamento
Gada et al.2012 ⁵⁷ (Estados Unidos)	TAVI-TA	TC SAVR	Idade média de 81 anos, STS score alto (12,51-13,26%)	ACU	Terceiro pagador	Markov Ciclo 1 ano	Longo da vida	Dólares americanos 2012 5% custos e benefícios	TreeAge Pro	Não /não
Reynolds et al.2012 ⁴⁵ (Estados Unidos)	TAVI	SAVR	Dados do PARTNER A idade média: 83 anos, STS score alto (11,8%), alto risco cirúrgico	ACE/ ACU	Sistema de saúde	Avaliação econômica formal	12 meses	Dólares americanos 2010 sem taxa de desconto	Não informado	sim / Edwards Lifesciences
Orlando et al.2013 ⁵⁸ (Reino Unido)	TAVI	TC SAVR	Dados do Bazian Report 2008 (>75 anos com EAO grave)	ACU	Sistema de saúde Política? Policy	Árvore de decisão Curto-prazo Markov Longo-prazo Ciclo 1 mês	25 anos	Libra Esterlina 2010 3,5% custos e benefícios	TreeAge Pro	Não informado/ National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme
Murphy et al.2013 ⁵⁹ (Reino Unido)	TAVI	TC	Dados do PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR)	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão Curto-prazo: 30 dias Markov Longo-prazo: >30 dias Ciclo 12 meses	Longo da vida	Libra Esterlina Não informado	Não informado	Sim/ Pfizer, Medtronic e NIHR

Quadro 3 - Características dos estudos de avaliação econômica do TAVI selecionados (cont)

Estudo	Intervenção	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ Ano de custo / taxa de desconto	Software	Conflito de interesse/ financiamento
Doble et al.2013 ⁶⁰ (Canadá)	TAVI	TC SAVR	TC: PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR) SAVR: PARTNER A idade média: 83 anos, STS score alto (11,8%), alto risco cirúrgico	ACE/ACU	Terceiro pagador	Árvore de decisão Curto-prazo: 30 dias Markov Longo-prazo: 31 dias-20 anos Ciclo 12 meses	20 anos	Dólares canadenses 2010 5% custos e benefícios	Microsoft Excel e TreeAge Pro	Não/ não
Ferreira-González et al. 2013 ⁶¹ (Espanha)	TAVI	TC	TAVI: dados do SOURCE, idade média 80,7-81,7 anos, EuroSCORE > 20% TC: registros médicos de 62 pacientes ambulatoriais de 1 hospital espanhol	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão Precoce: 30 dias Tardio: 6, 12, 24 e 36 meses	36 meses	Euro 2011 3% custos e benefícios	Microsoft Excel	sim / Edwards Lifesciences
Hancock-Howard et al. 2013 ⁶² (Canadá)	TAVI	TC	Dados do PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR)	ACU	Governo	Árvore de decisão	3 anos	Dólares Canadenses 2009 5% custos e benefícios	Microsoft Excel	sim / Edwards Lifesciences
Simons et al.2013 ⁶³ (Estados Unidos)	TAVI	TC	Coorte hipotética, idade média 83 anos, inelegível para SAVR	ACE/ACU	Sociedade	Markov Ciclo 1 mês	Longo da vida	Dólares americanos 2010 3% custos e benefícios	Microsoft Excel e TreeAge Pro	Sim/ não informado

Quadro 3 - Características dos estudos de avaliação econômica do TAVI selecionados (cont)

Estudo	Intervenção	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ Ano de custo / taxa de desconto	Software	Conflito de interesse/ financiamento
Fairbairn et al.2013 ⁶⁴ (Reino Unido)	TAVI	SAVR	PARTNER A idade média: 83 anos, STS score alto (11,8%), alto risco cirúrgico	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão Até 2 anos Markov: >2 anos Ciclo 1 ano	10 anos	Libra Esterlina 2011 3,5% custos e benefícios	Microsoft Excel	Não/ British Heart Foundation
CONITEC ⁴⁶ (Brasil)	TAVI	TC	Dados do PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR)	ACE/AIO	Sistema de saúde	Markov Ciclo 3 meses	5 anos	Real 2011 5% custos e benefícios	Não informado	Não/ não
Queiroga et al.2013 ⁸ (Brasil)	TAVI	TC	Pacientes com EAo grave, inoperável (inelegível para SAVR)	ACE/AIO	Sistema de saúde suplementar	Markov ciclo 3 meses	5 anos	Real não informado 5% custos e benefícios	Microsoft Excel	não / não informado
Bayon et al. 2014 ⁶⁵ (Espanha)	TAVI	SAVR	Dados do PARTNER A: idade média 833 anos, STS score alto (11,8%), alto risco cirúrgico	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão Curto-prazo: 30 dias Markov Longo-prazo: >30 dias Ciclo 12 meses	Longo da vida	Euro 2012 3% custos e benefícios	Microsoft Excel	Não/ não
Brecker et al.2014 ⁴⁷ (Reino Unido)	TAVI	TC	TAVI: ADVANCE idade média: 81 anos, STS score: 5,3-7,1% Tratamento conservador: PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR)	ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo curto-prazo: 1 dia ciclo longo-prazo: 30 dias	5 anos	Libra Esterlina não informado 3,5% custos e benefícios	Microsoft Excel	sim / Edwards Lifesciences, Medtronic

Quadro 3 - Características dos estudos de avaliação econômica do TAVI selecionados (cont)

Estudo	Intervenção	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ Ano de custo / taxa de desconto	Software	Conflito de interesse/ financiamento
Reynolds et al.2016 ⁶⁶ (Estados Unidos)	TAVI	SAVR	Dados de Adams et al., idade média: 83 anos, STS score alto (10,3%), alto risco cirúrgico	ACE/ ACU	Sistema de saúde	Avaliação econômica formal ciclo 12 meses para custos ciclo 2 anos para sobrevida/QALY	Longo da vida	Dólares Americanos 2013 3% custos e benefícios	Não informado	sim/ Medtronic
Sehatzadeh et al.2016 ⁶⁷ (Canadá)	TAVI	SAVR	Pacientes com EAo grave e alto risco cirúrgico definido pelo <i>heart team</i>	ACU	Governo	Markov Ciclo 1 mês	5 anos	Dólares canadenses 2015 5% custos e benefícios	Não informado	Não informado/ não informado
Geisler et al.2017 ⁶⁸ (Holanda)	TAVI	SAVR	Dados do CoreValve High Risk Trial: 750 pacientes, idade média 83 anos, EuroSCORE 18%	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão Markov Ciclo 1 mês	Longo da vida	Euro 2015 4% custos 1,5% benefícios	TreeAge Pro	Sim/ Medtronic
Tam et al.2018 ⁶⁹ (Canadá)	TAVI	SAVR	Dados do SURTAVI: idade média 79,8 anos, STS score médio 4,5%	ACU	Sistema de saúde	Markov Ciclo 30 dias	Longo da vida	Dólares canadenses 2016 1,5% custos e benefícios	Não informado	Sim/ não informado
Tam et al.2018 ⁷⁰ (Canadá)	TAVI	SAVR	Dados do PARTNER 2, idade média: 81 anos, STS score intermediário (5,8%)	ACU	Terceiro pagador	Markov Ciclo 30 dias	Longo da vida	Dólares canadenses 2016 1,5% custos e benefícios	Não informado	Sim/ não informado

Quadro 3 - Características dos estudos de avaliação econômica do TAVI selecionados (cont)

Estudo	Intervenção	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ Ano de custo / taxa de desconto	Software	Conflito de interesse/ financiamento
Kodera et al.2018 ⁵⁰ (Japão)	TAVI	TC SAVR	Tratamento conservador: Dados do PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR) SAVR: Dados do PARTNER 2, idade média: 81 anos, STS score intermediário (5,8%)	ACE/ ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo 1 mês modelos semelhantes para cada subgrupo de comparador	10 anos	lene não informado 2% custos e benefícios	TreeAge Pro	não / não
Fagerlund et al.2019 ⁷¹ (Noruega)	TAVI	SAVR	Coorte hipotética, idade a partir de 80 anos, risco cirúrgico intermediário	ACU	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	2 anos e longo da vida	Kroner Norueguês 2018 4% custos e benefícios	TreeAge Pro	Não informado/ não informado
Zhou et al.2019 ⁷² (Austrália)	TAVI	SAVR	Dados do PARTNER S3i: idade média de 81 anos, STS score intermediário entre 5,2-5,4%	ACU	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mes	10 anos	Dólares australianos 2018 5% custos e benefícios	Microsoft Excel e RISK	Sim/ National Health and Medical Research Council of Australia
Goodall et al.2019 ⁵¹ (França)	TAVI	SAVR	Dados do PARTNER 2, idade média: 81 anos, STS score intermediário (5,8%)	ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo 1 mês	15 anos	Euro 2013 4% custos e benefícios	Microsoft Excel	sim / Edwards Lifesciences
Baron et al.2019 ⁷³ (Estados Unidos)	TAVI	SAVR	Dados do PARTNER 2 e S3i, idade média: 81 anos, STS score intermediário (5,8%)	ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo não informado	Longo da vida	Dólares americanos 2016 3% custos e benefícios	Não informado	sim / Edwards Lifesciences

Quadro 3 - Características dos estudos de avaliação econômica do TAVI selecionados (cont)

Estudo	Intervenção	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ Ano de custo / taxa de desconto	Software	Conflito de interesse/ financiamento
Tarride et al.2019 ⁷⁴ (Canadá)	TAVI	SAVR	TAVI vs. SAVR alto risco cirúrgico: Dados do PARTNER A, idade média: 83 anos, STS score alto (11,8%) TAVI vs. SAVR risco intermediário: Dados do PARTNER 2, idade média: 81 anos, STS score intermediário (5,8%)	ACU	Terceiro pagador	Markov Ciclo 30 dias	15 anos	Dólares canadenses 2018 1,5% custos e benefícios	Não informado	sim / Edwards Lifesciences
Inoue et al.2020 ⁷⁵ (Japão)	TAVI	TC SAVR	TAVI x TC Tratamento conservador: Dados do PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR) TAVI: PARTNER 2, idade média: 81 anos, STS score intermediário (5,8%) TAVI x SAVR TAVI dados do Source XT Registry SAVR dados do Source XT registry e CoreValve Pivotal Trial	ACU	Sistema público de saúde	Árvore de decisão: 2 primeiros anos Markov Ciclo 1 ano	Longo da vida	Iene Não informado 2% custos e benefícios	Não informado	não / Edwards Lifesciences

Quadro 3 - Características dos estudos de avaliação econômica do TAVI selecionados (cont)

Estudo	Intervenção	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ Ano de custo / taxa de desconto	Software	Conflito de interesse/ financiamento
Kuntjoro et al.2020 ⁷⁶ (Singapura)	TAVI	SAVR	Dados do PARTNER 2, idade média: 81 anos, STS score intermediário (5,8%)	ACU	Sistema de saúde universitário nacional	Árvore de decisão Curto-prazo: 30 dias Markov Longo-prazo: >30 dias Ciclo 1 ano	8 anos	Dólares de Singapura 2014 3% custos e benefícios	TreeAge Pro	Não informado/ Ministério da Saúde de Singapura
Health Technology Wales 2020 ⁷⁷ (País de Gales)	TAVI	SAVR	Dados do SURTAVI: idade média 79,8 anos, STS score médio 4,5% e PARTNER 2, idade média: 81 anos, STS score intermediário (5,8%)	ACU	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	Longo da vida	Libra Esterlina 2019 3,5% custos e benefícios	Microsoft Excel	Não/ não
CONITEC ²⁵ (Brasil)	TAVI	TC	Dados do PARTNER B, idade média: 83 anos, STS score alto (11,6%), inoperável (inelegível para SAVR) e estudos observacionais	ACU/AIO	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	5 anos	Real Não informado 5% custos e benefícios	Não informado	Não/ não

TAVI= implante transcater de valva aórtica (sigla em inglês); TC= tratamento conservador; SAVR= cirurgia convencional de troca valvar aórtica (sigla em inglês); STS= *Society of Thoracic Surgeons*; ACE= análise de custo-efetividade; ACU= análise de custo-utilidade; AIO= análise de impacto orçamentário.

c. População

Todos os estudos avaliaram pacientes com EAO grave, diferenciando a população conforme o cirúrgico e elegibilidade para a SAVR. Foram identificadas 3 populações diferentes: pacientes inoperáveis (inelegíveis para SAVR), pacientes de alto risco cirúrgico (STS score > 10%) e pacientes de risco cirúrgico intermediário (STS score entre 4-8%). Essa divisão foi responsável pelos diferentes comparadores, como descrito no item **b** acima.

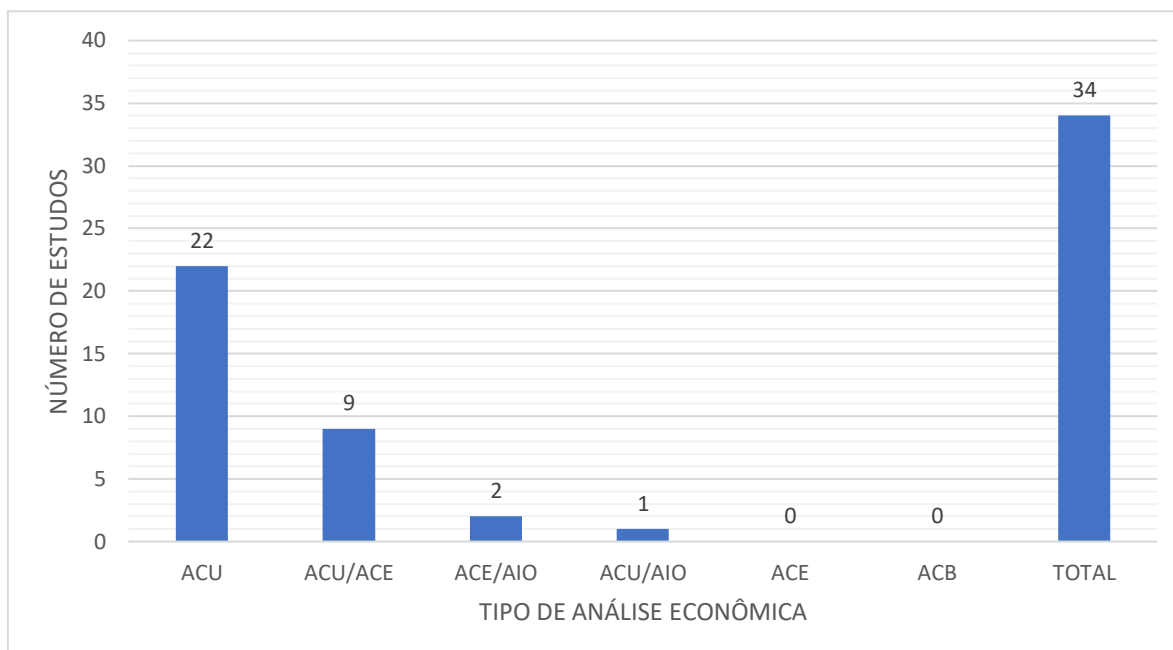
As características das populações foram provenientes de grandes ensaios clínicos randomizados, como o PARTNER 1A²¹, PARTNER 1B¹¹ e PARTNER 2⁸³. Essas populações têm em comum uma idade avançada, acima de 80 anos, diferenciam entre si em relação ao risco cirúrgico e elegibilidade para cirurgia aberta convencional.

Outros estudos que também tiveram seus dados utilizados foram o *Bazian Report*⁷⁸, SOURCE⁷⁹, ADVANCE⁸⁰, *CoreValve Pivotal Trial*⁸¹, SURTAVI⁸², PARTNER S3i⁸⁴, SOURCE XT Registry⁸⁵ e OCEAN⁸⁶. Com exceção do *Bazian Report*⁷⁸, cuja idade da população é acima de 75 anos, todos os outros também trazem uma população octogenária.

Quatro estudos^{55,57,63,71} utilizaram uma coorte hipotética, com idades acima de 80 anos e STS score conforme o comparador definido no trabalho. Queiroga et al.⁸ não detalharam as características população estudada (pacientes com EAO grave e inelegíveis para a SAVR) e Sehatzadeh et al.⁶⁷ descreveram a população estudada como de pacientes com EAO grave e de alto risco cirúrgico definido pelo *Heart Team*.

d. Análise econômica

As avaliações econômicas de custo-utilidade foram as mais frequentes, incluindo 22 estudos (64%), como mostrado na Figura 2. Dois estudos (5%) realizaram avaliação de custo-efetividade junto a análise do impacto orçamentário^{8,46}. Um estudo (2%) realizou análise de custo-utilidade e impacto orçamentário²⁵. Nove estudos (26%) realizaram análises conjuntas de custo-efetividade e de custo-utilidade. Alguns autores declararam ter feito análise de custo-efetividade, mas na apresentação dos resultados, apresentaram razões de custo-utilidade. Em nenhum estudo foi realizada análise de custo-benefício.

Figura 2 – Gráfico do tipo de análise econômica por estudo incluído

ACU=análise de custo-utilidade; ACU/ACE= análise de custo-utilidade e custo-efetividade; ACE/AIO= análise de custo-efetividade e impacto orçamentário; ACU/AIO= análise de custo-utilidade e impacto orçamentário; ACE= análise de custo-efetividade; ACB= análise de custo-benefício.

e Perspectiva

Em relação às perspectivas utilizadas nas análises, foi utilizado o termo igual ao descrito nos estudos. Assim, 25 estudos (73%) utilizaram a perspectiva do sistema nacional de saúde do país do estudo, sendo que Queiroga et al.⁸ utilizaram a perspectiva do sistema de saúde suplementar, Inoue et al.⁷⁵ especificaram o sistema de saúde público do Japão e Kuntojoro et al.⁷⁶ descreve como sistema de saúde universitário nacional.

Dois estudos canadenses utilizaram a perspectiva do governo^{62,67} e um estudo belga, do governo e do terceiro pagador⁵³. Cinco estudos (14%) utilizaram a perspectiva do terceiro pagador, sendo quatro deles do Canadá^{56,60,70,74} e um dos Estados Unidos⁵⁷. Simon et al.⁶³ utilizaram a perspectiva da sociedade.

f. Modelo econômico e horizonte temporal

As análises econômicas formais foram os modelos adotados em 3 estudos (8%)^{44,45,66}. Os estudos de Reynolds et al. de 2012 foram aninhados com os estudos PARTNER 1A²¹ e PARTNER 1B¹¹, utilizando horizonte temporal de 12 meses na

comparação com SAVR e de longo da vida no grupo de pacientes inoperáveis. Em 2016, Reynolds et al.⁶⁶ publicaram a avaliação econômica do ECR *CoreValve Pivotal Trial*⁸¹, com um ciclo de 12 meses para custos e de 2 anos para sobrevida e QALY, num horizonte temporal do longo da vida.

Vinte estudos (58%) utilizaram o modelo de Markov (Figura 3) com duração de ciclos muito diferentes entre si. Os ciclos variaram entre 30 dias^{25,49,50,51,53,63,67,69-72,74,77}, 3 meses^{8,46} e 1 ano^{55,57}. Além disso, alguns estudos desmembraram o modelo de Markov, com ciclos de curto e longo prazo, durando 1 e 30 dias, respectivamente^{47,54}. Um estudo não informou o ciclo⁷³. Os horizontes temporais variaram entre 5 anos e longo da vida (Figura 4) e os estudos que avaliaram 2 populações diferentes também adotaram horizontes temporais diferentes para cada uma^{49,53,54,71}.

Dois estudos (5%) utilizaram a árvore de decisão como modelo econômico, com horizonte temporal de 36 meses⁶¹ e de 3 anos⁶².

Sete estudos (20%) adotaram um modelo misto, composto por árvore de decisão no curto prazo (primeiros 30 dias) seguido de Markov de longo prazo, a partir de 30 dias^{56,58,59,60,65,68,76}. Os pacientes iniciavam no modelo de curto prazo e, se permanecessem vivos após os 30 dias, entrariam no modelo Markov de longo prazo. Os ciclos no modelo de Markov foram de 1 mês^{58,68} ou 1 ano^{59,60,65,76} (Sehatazadeh et al.⁵⁶ não informaram o ciclo no modelo de Markov). O horizonte temporal foi diferente entre os estudos, variando entre 5 anos e longo da vida. Fairbairn et al.⁶⁴ e Inoue et al.⁷⁵ utilizaram uma árvore de decisão nos primeiros 2 anos e, a partir daí, Markov com ciclo anual, com horizontes temporais de 10 anos e longo da vida, respectivamente.

g. Software

O software Microsoft Excel® (Microsoft, Redmond, Washington) foi utilizado em onze estudos (32%), sendo que desses, sete utilizaram modelo de Markov^{8,47,49,51,53,54,77}, dois fizeram árvore de decisão^{61,62} e outros dois adotaram modelo misto com árvore de decisão e Markov^{64,65}.

O software TreeAge Pro® (TreeAge Software, LLC, Williamstown, Massachusetts) foi utilizado em sete estudos (20%), sendo que quatro utilizaram

modelo de Markov^{50,55,57,71} e três utilizaram o modelo composto de árvore de decisão e Markov^{58,68,76}.

Figura 3 – Gráfico do modelo econômico por estudo incluído

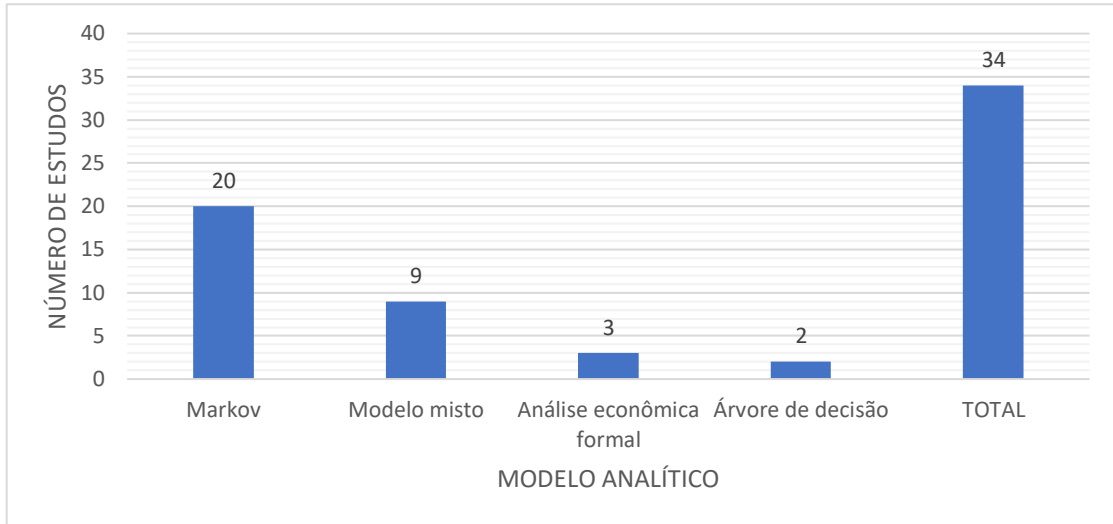
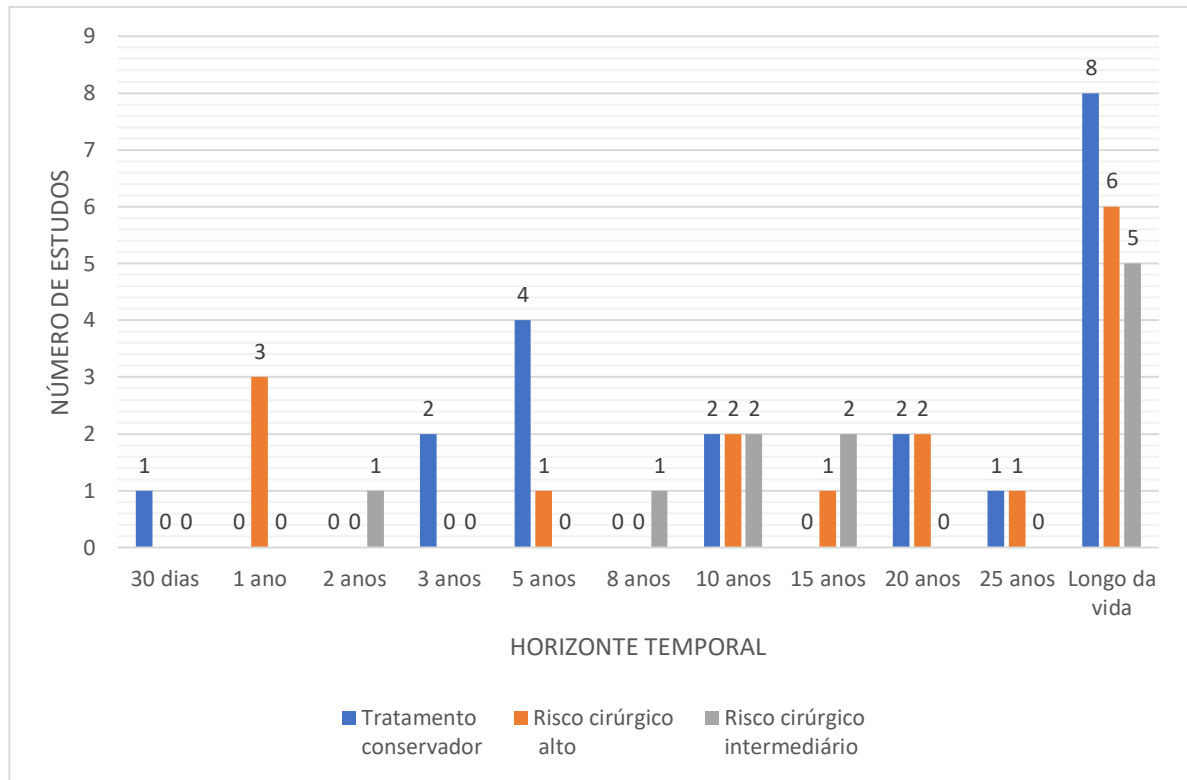


Figura 4 – Gráfico do horizonte temporal conforme o comparador do TAVI



Sehatzadeh et al.⁵⁶ e Doble et al.⁶⁰ utilizaram os dois softwares e também fizeram um modelo composto. Simons et al.⁶³ usou os dois softwares, mas fez somente o modelo de Markov. Zhou et al.⁷² usaram Microsoft Excel® e o software RISK® (Palisade, Ithaca, New York) no modelo de Markov.

Doze estudos (35%) não informaram o software usado para rodar o modelo econômico. Sete estudos (20%) utilizaram o modelo de Markov^{25,46,67,69,70,73,74}, três (8%) utilizaram a avaliação econômica formal^{44,45,66} e dois (5%) adotaram o modelo misto de modelo de Markov e árvore de decisão^{59,75}.

h. Taxa de desconto, ano de custo e moeda

As taxas de desconto foram apresentadas por todos os estudos, exceto dois^{45,59} e a taxa variou entre 1,5% até 5%, sendo que 3 análises adotaram valores diferentes para desconto de custos e benefícios^{49,53,68}.

Os resultados de custo foram apresentados em diferentes moedas (dólares americanos, dólares canadenses, dólares australianos, dólares de Singapura, euro, libra esterlina, coroa norueguesa, real) e em diferentes anos (entre 2010 e 2019), sendo que seis estudos não informaram o ano^{8,25,47,50,59,75}. Para padronizar os custos e permitir comparações entre eles, os valores de cada moeda foram inflacionados para o ano de 2021 (último ano de publicação de um estudo incluído na revisão sistemática) e, em seguida, convertidos para dólar. Para ajuste do euro e da coroa norueguesa, foram usadas as taxas de inflação mensal dos Índices Harmonizados de Preços ao Consumidor (*Harmonized Indices of Consumer Prices* – HICPs) do Eurostat (União Europeia)⁸⁷. Para ajuste das outras moedas para o ano de 2021, foram utilizadas as calculadoras de inflação disponíveis nos *websites* do Ministério do Trabalho dos Estados Unidos (*Bureau of Labor Statistics*)⁸⁸, Banco do Canadá⁸⁹, Banco da Inglaterra⁹⁰, Banco Central do Brasil⁹¹, Autoridade Monetária de Singapura⁹², Banco da Austrália⁹³ e Banco do Japão⁹⁴. As taxas de conversão das moedas para dólar, no ano de 2021, foram obtidas no sítio do Fundo Monetário Internacional – FMI⁹⁵, no valor referente à data de 20/12/2021. Para os estudos que não descreveram o ano de custo, foi utilizado o ano anterior ao da publicação.

i. Conflito de interesse e fonte de financiamento

Em treze estudos (38%), os autores declararam conflito de interesses e financiamento pelas empresas fabricantes de próteses do TAVI: 4 estudos pela Medtronic^{54,59,66,68}, responsável pelos modelos CoreValve® e Evolut® nas diversas versões; 8 estudos pela Edwards Lifesciences^{44,45,51,53,61,62,73,74}, fabricante da prótese SAPIEN® e suas diversas versões; e um estudo por ambas⁴⁷. Zhou et al.⁷² apresentaram conflito de interesse com a indústria e financiamento pelo governo australiano.

Três estudos (8%) declararam conflito de interesses, mas não informaram se havia fontes de financiamento^{63,69,70}. Dois estudos (5%) negaram conflito de interesses, mas declararam fontes de financiamento^{8,56}. Dos 34 estudos incluídos na revisão, cinco (14%) não informaram sobre conflito de interesse^{55,58,67,71,72}.

6.3 Resultados da análise por subgrupo dos dados dos estudos incluídos na revisão sistemática

Como descrito anteriormente, a revisão sistemática das análises econômicas do TAVI envolveu 3 populações diferentes, classificadas conforme o risco cirúrgico (inelegível para SAVR, pacientes de alto risco cirúrgico e pacientes de risco cirúrgico intermediário pelo STS) e com comparadores distintos (tratamento conservador ou SAVR).

Nas seções abaixo, serão descritos, em maiores detalhes, a população de cada estudo e os subgrupos analisados; as estratégias de comparação; parâmetros e pressupostos do modelo econômico; os desfechos de custos; desfechos de eficácia e efetividade; o resultado da RCEI (ou ICER, sigla em inglês), da análise de sensibilidade e da custo-efetividade da tecnologia; fonte de dados de cada estudo avaliado.

6.3.1 TAVI comparado ao tratamento conservador em pacientes inelegíveis para cirurgia de troca valvar

O Quadro 4 (APÊNDICE C) mostra 19 estudos onde o comparador ao TAVI foi o tratamento conservador, na população considerada inelegível para SAVR devido ao risco cirúrgico extremo (probabilidade predita de morte ou condição

irreversível é maior que 50% até 30 dias de cirurgia¹⁴). Foi definido como tratamento conservador o tratamento medicamentoso da EAo, que pode estar associado ou não à valvuloplastia aórtica por balão, já que esse procedimento não se caracteriza por troca valvar.

a. Fontes de dados de eficácia e efetividade

O estudo PARTNER 1B¹¹ foi a fonte para medidas de efetividade para 18 estudos incluídos (94%), sendo que 12 usaram dados somente deste estudo^{8,44,46,53,54,56,58-63}.

Outros 6 estudos (31%) somaram também dados de outros estudos. Brecker et al.⁴⁷ e Inoue et al.⁷⁵ utilizaram dados do ADVANCE⁸⁰, Kodera et al.⁵⁰ aplicaram dados do OCEAN⁸⁶, um registro de dados do TAVI no Japão. Gada et al.⁵⁷ e CONITEC 2021²⁵ usaram dados de outros ECRs e estudos observacionais. Neyt et al.⁴⁹ utilizou dados não publicados do estudo *Continued Access*.

Gada et al.⁵⁵ utilizou dados do SOURCE⁷⁹ e não usou dados do PARTNER 1B¹¹.

b. Parâmetros

Em relação aos parâmetros utilizados nos modelos de avaliação econômica, os parâmetros mais encontrados foram mortalidade, custos do procedimento, custos da prótese do TAVI, custos das complicações clínicas ou pós-operatórias, custos da internação e custos de acompanhamento. A utilização da VAB ou seus custos foram descritos como parâmetros em quatro estudos^{8,47,49,55}.

Apesar do risco aumentado de implante de marcapasso definitivo no pós-operatório de TAVI²², somente cinco estudos^{8,25,47,54,75} (26%) descreveram esse item como parâmetro no modelo econômico. Tanto nesse perfil de população quanto nos outros, algumas vezes o marcapasso foi agregado ao parâmetro “complicações”.

O horizonte temporal foi parâmetro em 4 estudos(21%)^{44,53,61,62}, mas foi utilizado na análise de cenários em 2 estudos(10%)^{47,50}. Brecker et al.⁴⁷ mostraram que num horizonte temporal de 10 anos, o TAVI foi custo-efetivo no limiar de \$26.635/QAL. Kodera et al.⁵⁰ fizeram uma análise com horizontes temporais de 3,5,10,15 e 20 anos e identificaram queda da RCEI conforme aumento do horizonte.

A partir de 5 anos, a RCEI fica próxima ao WTP (do inglês *willingness-to-pay*) de \$ 41.850⁵⁰.

A utilidade foi descrita como parâmetros em 10 estudos (52%)^{25,44,50,55,57,58,60-63} e 3 desses estudos usaram fontes de utilidade de países diferentes do da população estudada^{50,58,61}.

c. Pressupostos

Em relação aos pressupostos usados nos modelos de avaliação econômica, todos os estudos mencionaram esses dados. Os pressupostos foram descritos principalmente em relação ao risco de mortalidade, complicações agudas e após a alta, custos do procedimento e de acompanhamento e utilidades.

Neyt et al.⁵³ adotaram que os custos do TAVI para uma população belga com características do PARTNER 1B seriam os mesmos para os pacientes belgas candidatos ao TAVI. Os custos das complicações seriam os mesmos nos grupos estudados.

Watt et al.⁵⁴ assumiram que a EAo grave teria quadro semelhante à insuficiência cardíaca (IC) NYHA III ou NYHA IV e que 83% dos pacientes no grupo do tratamento conservador seriam submetidos à VAB. A taxa de mortalidade do TAVI seria proporcional a do tratamento conservador e a taxa de reinternação por IC seria idêntica em ambos os grupos após 1 ano. O impacto da doença de base foi incorporado ao modelo como um decréscimo de 0,197 na utilidade relatada.

Um dos braços de Neyt et al.⁴⁹ foi a comparação entre TAVI e tratamento conservador. Nele, os autores pressupuseram que a mortalidade mensal seria constante após 12 meses e que seria ajustada anualmente para sexo e idade da população da Bélgica, conseguindo extrapolar assim para o longo da vida dos pacientes inoperáveis. Também pressupuseram que houve melhora da classe funcional NYHA nos pacientes do TAVI, sem melhora dos pacientes inoperáveis no 1º mês. Os custos mensais de acompanhamento eram os mesmos entre os sobreviventes. Em relação à utilidade, assumiram uma utilidade com evolução linear até 12 meses de acompanhamento, e, após esse período, utilidade constante.

Em relação à mortalidade, Gada et al.⁵⁵ assumiram que todos os pacientes do grupo tratamento conservador tinham IC e que a mortalidade da IC era a mesma

se o paciente não tivesse a condição. Devido a alta mortalidade do AVC no grupo do tratamento conservador, o risco de AVC não foi incluído como desfecho nesse grupo. Em relação aos custos, pressupuseram que os custos do grupo tratamento conservador foram os mesmos de pacientes com IC, já que os desfechos clínicos são semelhantes. Em relação à utilidade, foi ajustada pela idade e assumiram uma redução de 0,3%/ano. A utilidade de eventos adversos no pós-operatório foi a mesma utilidade na IC, exceto pela utilidade do AVC. Entretanto, o risco de AVC não foi incluído na análise de desfechos do grupo tratamento conservador.

Queiroga et al.⁸ assumiram que 30% da população do grupo tratamento conservador foi submetida à VAB e esse parâmetro variou na análise de sensibilidade. Com base numa análise de microcusteio, em que se realiza um inventário detalhado da utilização dos recursos de saúde, assumiram que o valor da prótese do TAVI foi de, aproximadamente, \$19.000 e do procedimento médico de \$ 7.022.

Brecker et al.⁴⁷ em relação à mortalidade assumiram que, no caso base, 50% dos pacientes morreram no hospital. As curvas de sobrevida foram tratadas para não exceder a sobrevida ajustada por idade e sexo da população do Reino Unido. Os autores assumiram, em relação aos custos, que houve diferença de custos para o tratamento da IC no grupo TAVI e no grupo tratamento conservador; também assumiram que a RCEI não ultrapassou \$26.635/QALY com um aumento de 15% no valor do TAVI ou com o implante de MPD em todos os pacientes do grupo TAVI. Todas as reinternações por IC foram incluídas como custos e poderiam acontecer com todos os pacientes. A utilidade sofreu um decréscimo fixo no grupo tratamento conservador, baseado nos dados do PARTNER B¹¹; e a utilidade apresentou aumento mensal de 0,002 no grupo TAVI, baseado em dados do ADVANCE⁸⁰.

Kodera et al.⁵⁰ assumiram que a utilidade dos pacientes hospitalizados era 0,48 e, seguindo uma diretriz japonesa, as utilidades sofriam um decréscimo anual de 2%.

d. Resumo da análise de sensibilidade e dos resultados

Na análise de sensibilidade, os modelos apresentados mostraram ser majoritariamente sensíveis ao custo da prótese do TAVI^{8,25,46,50,57,63} ou ao horizonte temporal^{8,44,46,47,49,50,61,62}. Queiroga et al.⁸ descreveram mudanças na RCEI

conforme alteração do preço e do horizonte temporal (TAVI com valor de \$ 19.000 apresentou RCEI de \$ 16.460/LYG em 10 anos, enquanto TAVI custando \$ 8.957, a RCEI foi de \$ 16.115/LYG em 5 anos⁸). O relatório da CONITEC de 2021 aponta um valor máximo de \$ 5.650 da prótese para que o TAVI seja custo-efetivo²⁵. Simons et al.⁶³ também demonstraram alteração na RCEI quando o preço da prótese foi ajustado (para RCEI abaixo de \$ 50.000/QALY, o preço do TAVI deve ser \$ 15.645 menor).

A eficácia do TAVI foi um parâmetro que mudou conforme o tempo (mais eficaz no início do tratamento ou 2 anos após o implante⁵⁴) e também relacionado ao quadro clínico do paciente quando foi indicado o procedimento. Em 2011, Neyt et al.⁵³ identificaram que o subgrupo de pacientes tecnicamente inoperáveis tem redução do RCEI em \$ 14.090/QALY devido a maior redução de mortalidade⁵³. Neyt et al.⁴⁹, de 2012, mostraram que pacientes anatomicamente inelegíveis para cirurgia têm RCEI mais favorável que pacientes clinicamente inelegíveis, um resultado semelhante ao de 2011.

Outros parâmetros que também tiveram impacto na análise de sensibilidade foram o custos do procedimento^{54,60,62}, custos do acompanhamento^{44,56,63}, sobrevida^{56,57,59,60,63}, e utilidade^{56,57,61,62}. Apesar dos custos de complicações ter sido um parâmetro muito usado, somente Doble et al.⁶⁰ e Hancock-Howard et al.⁶² demonstraram que seus modelos tiveram uma sensibilidade moderada a ele. O modelo de Kodera et al.⁵⁰ não foi sensível aos custos de complicações.

Em relação à custo-efetividade, os estudos mostraram que o TAVI tem maior custo que o tratamento conservador, porém é mais custo-efetivo para pacientes inoperáveis. Nas simulações probabilísticas, o TAVI teve, pelo menos, 50% de chance de custo-efetividade no limiar definido pela análise.

6.3.2 TAVI comparado a SAVR em pacientes de risco cirúrgico alto

O Quadro 5 (APÊNDICE D) mostra os 15 estudos onde o comparador ao TAVI foi a cirurgia convencional de troca valvar aórtica, na população considerada de alto risco cirúrgico, com STS score > 10%^{5,14}.

a. Fontes de dados de eficácia e efetividade

Dos 15 estudos incluídos nesse comparador, 9 estudos (60%)^{47,49,53,56,60,64,65,67,74} usaram dados do PARTNER 1A²¹ para medidas de efetividade. Gada et al.⁵⁵ Os dados do estudo *CoreValve High Risk Pivotal Trial*⁸¹ foram utilizados por Reynolds et al.⁶⁶, Geisler et al.⁶⁸ e Inoue et al.⁷⁵ (esse último em conjunto com dados do *SOURCE XT Registry*⁸⁵). Tarride et al.⁷⁴ usou dados do PARTNER 1A¹¹ e fez uma análise de cenário com uma população combinada de risco cirúrgico alto e intermediário usando a prótese SAPIEN 3®, com dados do PARTNER 2⁸³.

b. Parâmetros

Em relação aos parâmetros utilizados nos modelos de avaliação econômica, os parâmetros apresentados foram, em geral, relacionados à mortalidade, utilidade e custos de complicações.

Nove estudos (60%)^{49,53,55,56,57,60,66,68,75} usaram mortalidade como parâmetro em seus modelos e nove estudos (60%)^{55-58,60,64,65,67,68} utilizaram a utilidade no modelo.

Em relação aos custos da operação, houve uma variabilidade na definição dos termos, pois alguns estudos adotaram o nome “custo do TAVI”^{49,57} e outros adotaram “custo do procedimento”^{45,58,60,64-68}, sem especificar ao certo o que cada termo incluía. Outros estudos separaram o custo da prótese e descreveram tanto o preço do TAVI quanto da prótese da cirurgia convencional^{53,56,67,74}. Apesar do TAVI ter vias de acesso diferentes, não houve diferenciação entre elas, exceto em Gada et al.⁵⁷ que utilizou somente a via transapical e especificou nos parâmetros do seu modelo.

Quanto às complicações, 8 estudos (53%)^{45,57,58,60,64,65,68,74} incluíram as complicações no mesmo termo “custo das complicações”, enquanto outros 4 estudos (26%)^{49,57,67,75} especificaram a complicação e criaram parâmetros diferentes, destacando o AVC. O implante de marcapasso foi parâmetro somente em Inoue et al.⁷⁵.

c. Pressupostos

Os pressupostos foram descritos principalmente em relação ao risco de mortalidade, custos do procedimento e de acompanhamento e utilidades.

Neyt et al.⁵³ adotaram o pressuposto que os custos dos eventos adversos eram os mesmos nos grupos TAVI e SAVR de alto risco cirúrgico e os custos mensais de acompanhamento eram os mesmos entre os sobreviventes. Especificamente no braço TAVI *versus* SAVR, não foram fornecidos dados sobre utilidades pelos autores do PARTNER A, então os autores não incluíram diferenças de QoL no modelo. Na análise de cenário, assumiram uma redução do custo do TAVI em \$ 12.808 e um aumento de 0,1 na QoL durante o primeiro ano, resultando em RCEI ainda elevadas de \$ 582.819/QALY e \$ 262.588/QALY respectivamente.

Em relação à mortalidade, Gada et al.⁵⁵ ajustou anualmente a mortalidade pela expectativa de vida corrigida pela idade no grupo SAVR, acrescentando 3,3% de mortalidade ao ano. Por conta da mortalidade não relacionada à IC, adotaram que pacientes com IC tinham a mesma mortalidade que pacientes sem IC. Devido à mortalidade pós-operatória não relacionada ao AVC, foi adotado que os pacientes com AVC tinham a mesma mortalidade de pacientes não AVC nos dois grupos. Os autores assumiram que as razões de complicações foram similares nos grupos TAVI e SAVR; por haver uma sobreposição nos estudos entre sangramento e complicações vasculares, eles foram reunidos num só grupo; e complicações da via de acesso só ocorreriam no 1º ciclo após o TAVI.

Em relação aos custos, adotaram o pressuposto que o reembolso de TAVI se daria da mesma forma que o reembolso da SAVR, cobrindo custos do implante e das internações subsequentes. No caso base, os custos foram equivalentes em relação ao implante valvar e à hospitalização. Em relação à utilidade, foi ajustada pela idade e assumiram uma redução de 0,3%/ano. A utilidade de eventos adversos no pós-operatório foi a mesma utilidade na IC, exceto pela utilidade do AVC⁵⁵

Reynolds et al.⁴⁵ assumiram que os honorários médicos foram iguais nos 2 grupos e baseados numa porcentagem fixa de custos hospitalares (entre 10-30%) para cada reinternação subsequente. Também assumiram que desfechos clínicos e econômicos são equivalentes entre os grupos após 1 ano.

Reynolds et al.⁶⁶ assumiram uma razão de *hazard* (*hazard ratio*) de mortalidade de 1,0 no grupo TAVI do caso base, entre 6 e 24 meses de acompanhamento (variou na análise de sensibilidade). A mortalidade do grupo SAVR, no mesmo período, foi ajustada para expectativa de vida e sexo. Assumiram um custo da prótese do TAVI de \$ 38.282, sendo TAVI-TF realizada na sala de hemodinâmica e o TAVI-TA no centro cirúrgico. Para as reinternações, os honorários médicos foram fixados em 20% dos custos hospitalares em cada internação.

d. Resumo da análise de sensibilidade e dos resultados

Na análise de sensibilidade, os modelos apresentados mostraram ser sensíveis, principalmente, à mortalidade^{55,56,60,75} e ao custo da prótese do TAVI^{45,49,55,67}. Alguns modelos também foram sensíveis ao custo do TAVI^{53,64,68} ou ao custo do procedimento^{60,64}.

A indicação ao TAVI teve impacto nos modelos de Neyt et al.⁴⁹ e Gada et al.⁵⁷, pois os modelos foram sensíveis ao número de pacientes com indicação de SAVR que receberam TAVI. Gada et al.⁵⁷ utilizaram TAVI transapical que foi dominada pela SAVR, enquanto Neyt et al.⁴⁹ não recomendaram o TAVI por ser 50% custo-efetivo no limiar de \$ 844.323/QALY.

Os custos de complicações não tiveram impacto no modelo, exceto em Sehatzadeh et al.⁶⁷, cujo modelo foi sensível ao custo do acompanhamento mensal do AVC pós-operatório.

Apesar do TAVI ser um procedimento mais caro, muitas vezes houve compensação pelo menor tempo de internação hospitalar^{64,68} e em UTI⁶⁶. Os custos da internação tenderam a ser próximos entre os grupos TAVI e SAVR^{45,49,55,66}.

Mesmo sendo um procedimento minimamente invasivo, o efeito incremental do TAVI é muito semelhante ao do grupo SAVR, exceto nos estudos onde a tecnologia apresentou efeito incremental negativo^{53,56,57,58,60,65}, diferente do que foi visto na comparação em pacientes inelegíveis para cirurgia⁴⁹.

Após a alta hospitalar, os pacientes do grupo TAVI precisaram de menos tempo de reabilitação, mas sem reflexo nos custos de acompanhamento nos primeiros 12 meses após o procedimento⁴⁵.

Os resultados de custo-efetividade foram discordantes, com 3 (20%) estudos concluindo que o TAVI foi dominado^{57,58,60}, 3 (20%) estudos definiram TAVI como não custo-efetivo^{49,56,65} e os demais 60% classificando TAVI como custo-efetivo. Destes últimos, 4 estudos^{45,67,68,74} aumentaram o WTP para que TAVI atingisse uma chance custo-efetividade acima de 50%, sendo que 3 estudos declararam conflito de interesse^{45,68,74} e 1 estudo forneceu essa informação⁶⁷.

6.3.3 TAVI comparado a SAVR em pacientes de risco cirúrgico intermediário

O Quadro 6 (APÊNDICE F) mostra os 10 estudos onde o comparador ao TAVI foi a cirurgia convencional de troca valvar aórtica, na população considerada de risco cirúrgico intermediário, ou seja, STS score entre 4 e 8%^{5,14}.

a. Fontes de dados de eficácia e efetividade

Dos estudos incluídos, 7 (70%)^{50,51,70,73,74,76,77} utilizaram dados do PARTNER 2⁸³ para medidas de efetividade. Baron et al.⁷³ utilizaram os dados do PARTNER 2 no caso base em ambos os grupos e, na estratégia de comparação, o grupo TAVI teve dados oriundos do estudo PARTNER S3i⁸⁴ e foi comparado ao grupo SAVR com dados do PARTNER 2. Zhou et al.⁷² utilizaram dados do PARTNER S3i⁸⁴.

TAM et al.⁶⁹ utilizaram dados do estudo SURTAVI⁸², cuja idade média da população é de 79,8 anos e o STS score médio é de 4,5%, que são mais baixos que os dados do PARTNER 2 (idade média 81 anos, STS score médio 5,8%). O relatório de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) do País de Gales⁷⁷ utilizou dados do PARTNER 2 e do SURTAVI.

Fagerlund et al.⁷¹ usaram uma coorte hipotética de idade a partir de 80 anos e STS score intermediário.

b. Parâmetros

Em geral, os parâmetros mais utilizados nos modelos foram relacionados à mortalidade^{50,51,71,72,73,77}, custo da prótese do TAVI^{69,70,72,73,74,77}, custos de acompanhamento^{50,70,73,76,77} e utilidade^{50,51,69,70,71,77}.

Outros parâmetros apareceram com menos frequência entre os estudos, destacando os custos do procedimento^{50,71,76,77}, custos de internação^{51,70,76,77}, custos de diária de internação^{69,72,77} e custo das complicações^{51,70,77}.

c. Pressupostos

Em relação aos pressupostos usados nos modelos de avaliação econômica, todos os estudos que usaram modelo mencionaram esses dados. Os pressupostos foram descritos principalmente em relação ao risco de mortalidade, custos e utilidades.

Kodera et al.⁵⁰ assumiram que a QoL dos pacientes hospitalizados era 0,48 e, seguindo uma diretriz japonesa, as utilidades sofriam um decréscimo anual de 2%.

Goodall et al.⁵¹ utilizaram um modelo cujos estados de saúde estavam basicamente relacionados à classe funcional da insuficiência cardíaca, através da classificação de NYHA. Assim, assumiram que as transições de eventos e mortalidade foram os mesmos para as diferentes classes do modelo, para que os estados de saúde fossem dependentes do tempo e do tratamento. Também assumiram que os custos da internação (com custos da reabilitação agregados) por TAVI ou SAVR foram a média ponderada dos valores entre as diferentes classes funcionais. Nessa análise, um pressuposto foi que não houve diferença de desfecho em relação às diferentes vias de acesso do TAVI. Em relação às utilidades, os valores do PARTNER 2 foram convertidos para os valores da população francesa e não houve redução adicional, porque os dados do PARTNER 2 já haviam sofrido ajuste. Foi assumido que a utilidade de 6 meses era igual a de 1 ano e, que após 2 anos de acompanhamento, não houve mudança de utilidade entre os grupos.

Baron et al.⁷³ assumiram, em relação à mortalidade, o *hazard ratio* (HR) igual a 1,0 para mortalidade no caso base (TAVI versus SAVR com dados do PARTNER 2) e, a longo prazo, HR=1,59 para pacientes com regurgitação paravalvar moderada ou grave, baseado nos dados dos ECR. O valor da prótese de TAVI foi de \$37.530 e da prótese da SAVR foi de \$5.773. Para evitar superestimar a recuperação no grupo SAVR, foi adotada a igualdade entre a utilidade entre o 6° e o 12° mês.

d. Resumo da análise de sensibilidade e dos resultados

A análise de sensibilidade trouxe resultados diferentes entre os estudos. O parâmetro ao qual os modelos foram mais sensíveis foi o custo do TAVI^{50,69,70,72,76}, porém Baron et al.⁷³ e Tarride et al.⁷⁴ adotaram modelos que não foram sensíveis a esse parâmetro.

Alguns modelos foram sensíveis ao tempo de internação^{69,70} ou o custo da diária de internação⁷². O tipo de prótese usada na SAVR também teve impacto na custo-efetividade do TAVI, pois próteses porcinas, usadas em Tam et al.⁶⁹ são mais baratas que as próteses bovinas de 3ª geração geralmente usadas na SAVR.

O custo do procedimento também mostrou impacto no resultado do modelo em Fagerlund et al.⁷¹ e no relatório de ATS do País de Gales⁷⁷. Nesse último, a análise de cenário com a prótese do TAVI mais barata, o TAVI atingiria a custo-efetividade no limiar do Reino Unido de \$ 26.635/QALY.

A custo-efetividade do TAVI foi diferente entre os estudos. Os dois estudos de Tam et al.^{69,70} mostraram que o grau de incerteza é de moderado a alto. Tam et al.⁶⁹ destacam que a incerteza está relacionada ao fato de usar dados do SURTAVI⁸², que é um ECR de não inferioridade do TAVI.

O TAVI foi dominado em Koderá et al.⁵⁰ e o dominante em dois estudos^{51,72}. O estudo de Baron et al.⁷³ foi o único que comparou 2 próteses diferentes de TAVI, utilizadas em vias de acesso diferentes. O TAVI foi 100% custo-efetivo no limiar de \$ 50.000/QALY, independente da prótese de TAVI usada (SAPIEN XT® ou SAPIEN 3®, Edwards Lifesciences). Porém, houve diferença no resultado em relação à via de acesso do TAVI, pois a via transfemoral foi dominante, enquanto a via transapical foi dominada.

Apesar do TAVI ter sido mais caro, os custos do acompanhamento mostraram uma economia de \$ 13.857/paciente do TAVI num *follow-up* de 2 anos, devido ao menor número de reinternações e menor necessidade de reabilitação⁷³.

Em 4 estudos (40%)^{73,74,76,77}, foi necessário um aumento do limiar para que o TAVI atingisse, pelo menos, 50% de chance de ser custo-efetivo. Koderá et al.⁵⁰ mostraram que o TAVI atingiu a custo-efetividade num horizonte temporal de 20 anos.

6.4 Resultados da avaliação da qualidade dos estudos de avaliação econômica

O instrumento QHES foi escolhido para a avaliação da qualidade dos estudos de avaliação econômica, com o intuito de estratificar de forma rápida e acurada por nível de qualidade. Como exemplificado no QHES, foi determinado que estudos com *scores* > 75 tem boa qualidade e que um estudo é considerado ótimo ao atingir *score* igual a 100 pontos⁵².

Uma tabela dividindo as notas entre 0-24, 25-49, 50-74 e 75-100 foi desenhada e atribuído a cada valor o número de estudos que tiveram pontuação dentro de cada faixa (Tabela 1). Todos os 34 estudos incluídos na revisão sistemática ficaram na faixa entre 75-100 pontos. A menor nota atribuída a um estudo selecionado foi de 85⁴⁵. Treze estudos obtiveram pontuação máxima^{25,47,51,53,57-61,68,73,76,77}.

Metodologicamente, os estudos incluídos foram semelhantes, com alguns itens impactando em diferenças pequenas da nota (Tabela 2). O item 4 “Se as estimativas foram provenientes de análise de subgrupo, os grupos foram pré-especificados no início do estudo?”, valendo 1 ponto, teve resposta “não” em 8 estudos^{8,54,55,56,64,65,71,72}. O segundo item menos respondido, que vale 7 pontos, foi o item 8 “O horizonte analítico permitiu tempo para todos os desfechos relevantes e importantes? Custos e benefícios que ultrapassaram 1 ano tiveram desconto (3% a 5%) e foi dada uma justificativa para a taxa de desconto”. Dois estudos^{44,45} tiveram horizonte curto, quatro estudos^{50,69,70,74} adotaram uma taxa de desconto abaixo de 3% e um estudo⁷⁵ não informou a taxa de desconto utilizada.

Tabela 1 – Distribuição das análises econômicas do TAVI incluídas na revisão sistemática de acordo com a faixa do *score* QHES alcançado

Score	Número de estudos	%
0-24	0	0
25-49	0	0
50-74	0	0
75-100	34	100
TOTAL	34	100

Fonte: Elaboração própria

Tabela 2 – Resultado da avaliação da qualidade dos estudos de acordo com o instrumento QHES (estudos enumerados na ordem de publicação)

Estudo	ITEM QHES																NOTA
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Neyt et al. ⁵³	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100
Watt et al. ⁵⁴	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	99
Gada et al. ⁵⁵	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	96
Reynolds et al. ⁴⁴	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	93
Neyt et al. ⁴⁹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	93
Sehatzadeh et al. ⁵⁶	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	99
Gada et al. ⁵⁷	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100
Reynolds et al. ⁴⁵	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	85
Orlando et al. ⁵⁸	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100
Murphy et al. ⁵⁹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100
Doble et al. ⁶⁰	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100
Ferreira-González et al. ⁶¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100
Hancock-Howard et al. ⁶²	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	94
Simons et al. ⁶³	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	92
Fairbairn et al. ⁶⁴	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	99
CONITEC ⁴⁶	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	92
Queiroga et al. ⁸	✓	✓	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	91
Bayon et al. ⁶⁵	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	93
Brecker et al. ⁴⁷	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100
Reynolds et al. ⁶⁶	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	92
Sehatzadeh et al. ⁶⁷	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	97
Geisler et al. ⁶⁸	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100
Tam et al. ⁶⁹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	93
Tam et al. ⁷⁰	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	93
Kodera et al. ⁵⁰	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	93
Fagerlund et al. ⁷¹	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	96
Zhou et al. ⁷²	✓	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	91
Goodall et al. ⁵¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100
Baron et al. ⁷³	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100
Tarride et al. ⁷⁴	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	93
Inoue et al. ⁷⁵	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	93
Kuntjoro et al. ⁷⁶	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100
HTA Wales ⁷⁷	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100
CONITEC ²⁵	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100

Fonte: Elaboração própria

7 – DISCUSSÃO

O TAVI é uma tecnologia que começou a ser usada no início dos anos 2000 e os primeiros ensaios clínicos randomizados sobre sua segurança e eficácia começaram a ser publicados no início dos anos 2010. Por ser uma tecnologia menos invasiva que a SAVR, primeiramente foi considerado uma opção de tratamento para pacientes com EAO grave inelegíveis para a cirurgia aberta, já que a mortalidade em 2 anos é alta nesse grupo. Ainda assim, o uso do TAVI está relacionado a complicações pós-operatórias graves e limitantes, como eventos vasculares graves, sangramentos no sítio de punção e a necessidade de implante de marcapasso definitivo causada por bloqueio átrio-ventricular total^{11,12}. O AVC no pós-operatório do TAVI é causado por embolia, relacionada a manipulação da aorta e da valva nativa já calcificadas, levando a lesões cerebrais múltiplas, distribuídas nos hemisférios e em vários territórios cerebrais. Menos de 5% dos episódios de AVC após o TAVI são de origem hemorrágica⁹⁶. Apesar das suas vantagens, o preço da prótese sempre foi uma questão importante, devido ao seu alto valor.

Uma tecnologia nova precisa ser avaliada do ponto de vista econômico para que os sistemas de saúde possam debater as vantagens e desvantagens de sua incorporação. As revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica são ferramentas muito úteis para mostrar os aspectos econômicos de uma intervenção em diferentes contextos, indicar quais parâmetros da intervenção influenciam mais nos resultados de custo-efetividade, identificar as prováveis vantagens e desvantagens de diferentes modelos, identificar a avaliação econômica mais relevante sobre uma determinada questão e permitir a comparação entre os estudos^{39,42}. Elas visam avaliar mais os métodos do que os resultados dos estudos^{38,41}.

Esta revisão sistemática incluiu 34 estudos de avaliação econômica completa, com resultados variados em relação à custo-efetividade do TAVI, a tecnologia em questão, provavelmente por causa das grandes diferenças metodológicas nos estudos incluídos. Dentre seus resultados, o TAVI tendeu a ser custo-efetivo em relação aos seus comparadores (tratamento conservador, pacientes de risco cirúrgico intermediário e alto para a cirurgia convencional de troca valvar aórtica). É uma tecnologia mais custosa, mas se mostrou mais efetiva em relação ao tratamento conservador^{8,44,50,54,55,57,58,59,61}. Comparando com a SAVR em

pacientes de alto risco cirúrgico, definido pelo STS score >10%, o TAVI apresentou maior probabilidade de ser custo-efetividade^{45,64,66,67,68,74,75}, apesar de ter sido dominado em outros, principalmente quando a via transapical foi avaliada separadamente^{45,57}. Ao analisar o grupo de pacientes com risco intermediário para SAVR, os resultados da custo-efetividade são menos sólidos, pois alguns estudos mostram o TAVI dominado^{50,73}, enquanto outros obtiveram uma razão de custo-efetividade do TAVI menor quando o WTP foi aumentado^{51,70,72,73,74}.

Esta revisão mostrou que os modelos econômicos adotados não foram homogêneos mesmo quando os estudos avaliaram os mesmos comparadores. Nos primeiros estudos do início da década de 2010, apenas o PARTNER 1B havia sido publicado, sendo a única fonte de dados para muitas avaliações econômicas do TAVI até 2013^{44,46,49,53,54,56,59,60,62}. A não homogeneidade pode ser justificável pelo fato dos dados clínicos de acompanhamento pós-operatório do TAVI serem escassos, o que resultou em modelos com muitos pressupostos e também com extrapolação de dados para populações diferentes.

No Brasil, o primeiro relatório da CONITEC⁴⁶ sobre o TAVI destaca essa questão, pois o PARTNER 1B tem uma população com faixa etária de 81 anos, enquanto a expectativa de vida é de menos de 80 anos na população brasileira. Outros países, como Estados Unidos e Canadá, têm expectativa de vida da população total em torno de 78,7 e 81,45 anos, respectivamente, em 2011(ano do PARTNER)^{97,98}. A expectativa de vida da população levanta um grande ponto de discussão pois alguns estudos adotaram horizontes temporais de 10 a 20 anos para avaliação da tecnologia. É importante destacar que esses horizontes adotados ultrapassaram a expectativa de vida das populações estudadas e, por ele ter sido um dos parâmetros aos quais os modelos foram mais sensíveis no grupo do tratamento conservador, horizontes temporais longos aumentaram a custo-efetividade do TAVI, às custas de expectativas de vida não confirmadas pela evidência científica.

As utilidades em saúde são largamente usadas em análises de custo-utilidade de drogas e intervenções, provendo o valor do QALY usado nos modelos econômicos⁹⁹. Mesmo sendo utilizada como parâmetros em todos os grupos de comparadores nessa revisão, os modelos econômicos não foram sensíveis a utilidade na sua maioria. Um fator que pode ter interferido foi o fato que muitos

pressupostos envolveram a utilidade, atribuindo valores fixos após um determinado tempo^{51,61,67-70,73,76,77} ou pressupondo valores de utilidade iguais para diferentes estados resultantes de diferentes tratamentos^{49,53,55,62,64,72,75}. Brecker et al. adotaram um acréscimo de 0,002/mês na utilidade do grupo submetido ao TAVI⁴⁷. Houve também extrapolação de dados de utilidade, como por exemplo, adoção da utilidade do PARTNER 1B, um estudo multicêntrico dos Estados Unidos e Canadá, para populações de outros países^{50,58,61}. O mesmo ocorreu com as primeiras avaliações econômicas em relação aos pacientes com alto risco cirúrgico para SAVR^{49,53,64,65} que utilizaram os dados do PARTNER 1A. As diferenças nos valores em estados de saúde mais graves podem variar em até mais de 0,4 pontos entre diferentes países¹⁰⁰. Quanto mais esse valor difere, mais afetados são os ganhos de QALY e, conseqüentemente, as razões de custo-efetividade da tecnologia estudada¹⁰⁰.

As complicações do TAVI são fatores importantes na avaliação econômica da tecnologia, já que podem acontecer ainda no período pós-operatório até 30 dias e serem graves ao ponto de deixar sequelas permanentes e incapacitantes. Isso pode resultar em elevação de gastos na internação ou com o acompanhamento a longo prazo, como no caso dos pacientes que apresentaram AVC, necessidade de marcapasso definitivo ou eventos vasculares graves¹⁰¹. Apesar disso, poucos estudos tiveram um modelo sensível a esses custos. É interessante notar que alguns estudos não especificaram o custo de determinadas complicações do TAVI e agruparam todas as complicações pós-operatórias num mesmo parâmetro^{56,58,60,62}. Desagregar as complicações em diferentes parâmetros nos estudos mais antigos seria mais razoável, pois as complicações poderiam ter um impacto maior nos modelos. O agrupamento das complicações em um só parâmetro seria mais compreensível em estudos mais recentes, nos quais o risco cirúrgico é menor e a população tem menos comorbidades^{69,77}.

O custo da prótese teve grande impacto no custo total do procedimento e as análises de cenário com valores menores da prótese conseguiram atingir uma RCEI menor^{8,25,45,46,50,55,63,64,67,68,69,72,77}. Independente do comparador, o custo elevado de realização do procedimento com o TAVI foi compensado pela diminuição dos custos de outros recursos de saúde, como custo de internação^{64,66,68}, de acompanhamento após 1 ano^{44,56,73} ou de reabilitação^{45,73}.

Entretanto, as reinternações em até 30 dias podem aumentar o custo total do TAVI¹⁰¹. Um estudo mostrou que 47.255 pacientes foram submetidos ao TAVI entre 2012 e 2017 nos Estados Unidos e, desses, 6.471 (14%) foram reinternados antes de completar 30 dias de pós-operatório¹⁰². A idade dos pacientes permaneceu estável e houve uma redução gradativa das comorbidades na população ao longo dos anos, mas o número de casos de reinternação por arritmia ou bloqueio átrio-ventricular aumentaram com o tempo (1.0% para 1.4%, $p < 0.0001$). Os autores levantaram a hipótese de que a alta precoce do paciente poderia ser responsável pelas reinternações por arritmia, pois as alterações de condução do coração poderiam se manifestar alguns dias depois da alta e resultar numa nova internação devido à necessidade de marcapasso.

É importante ressaltar que tempo de internação e custo de diária de internação em UTI foram parâmetros utilizados no grupo populacional de risco cirúrgico intermediário e os modelos foram sensíveis a esses parâmetros. A depender da perspectiva adotada, o cenário de alta precoce poderia acontecer para diminuir os gastos com o TAVI.

Mesmo que o TAVI seja indicado para tratamento da EAo, o procedimento pode não ser realizado brevemente, deixando o paciente numa fila de espera. Durante esse período, o paciente pode evoluir com progressão da doença, aumento das chances de internação, complicações clínicas e perda de QALY¹⁰³. A análise de impacto orçamentário do relatório da CONITEC²⁵ de 2021 mostrou que os gastos acumulados foram de \$ 90.872.418 em 5 anos resultante da fila de espera do TAVI.

A fila de espera poderia ter um impacto negativo na efetividade da intervenção, devido ao aumento dos custos do tratamento conservador e por priorizar pacientes clinicamente mais graves. Existe uma discussão da literatura em economia de saúde que as estratégias formais de priorização de pacientes na fila de espera deveriam se apoiar em avaliações econômicas baseadas em dados do mundo real¹⁰³. Assim, haveria a maximização dos ganhos em saúde num contexto de recursos limitados, já que o TAVI apresentou gastos iniciais maiores, mas que foram revertidos devido à redução permanente de custos após seu implante¹⁰⁴.

Mesmo com todas as diferenças entre os modelos, os estudos tiveram uma boa qualidade, com 100% incluídos na faixa de 75-100 pontos, alguns atingindo a

nota máxima. Atualmente, as análises econômicas estão sendo produzidas em maior número e por fontes diferentes e um grupo maior ainda de profissionais se debruça sobre esse tipo de estudo para balizar sua tomada de decisão. Portanto, a ferramenta precisa ser objetiva na avaliação da qualidade do estudo, deixando o menor espaço possível para questionamentos de quem a utiliza.

Esta revisão sistemática apresentou diversas limitações. Primeiro, em relação ao uso do instrumento QHES de avaliação da qualidade do estudo, pois um item pode agregar mais de uma pergunta. Muitas vezes, o critério foi parcialmente preenchido o que levantou dúvidas sobre atribuir a pontuação ao item. Como não é uma escala, o ponto foi atribuído o que resultou em notas altas para os estudos incluídos na revisão. O instrumento parece avaliar mais o relato da análise econômica do que a qualidade do estudo, pois potenciais vieses só são computados no *score* se os autores os trazem à tona na discussão. Entretanto, por se tratar de uma ferramenta de avaliação da qualidade do estudo, o instrumento em si deveria avaliar esses potenciais vieses. Segundo, a maioria dos estudos incluídos foram artigos publicados em revistas científicas, o que dificultou um melhor esclarecimento dos modelos analíticos, já que esse tipo de publicação tem um limite de palavras e figuras e nem sempre um material suplementar encontrava-se disponível. Terceiro, por conta da limitação relacionada ao idioma de publicação dos estudos, esta revisão incluiu estudos publicados em português, inglês e espanhol, excluindo duas avaliações econômicas publicadas em alemão.

8 – CONCLUSÃO

A revisão sistemática realizada nesta dissertação incluiu 34 estudos completos de avaliação econômica que avaliaram os modelos analíticos em relação ao TAVI para o tratamento da EAo grave em pacientes inoperáveis ou de risco cirúrgico intermediário ou alto para a cirurgia aberta de troca valvar. É notável a miríade de fontes de dados, parâmetros, horizontes temporais, taxa de desconto, pressupostos encontrada nas análises econômicas envolvendo o TAVI e, como a falta de homogeneidade dos modelos econômicos pode levar a resultados diferentes. Também é necessário ressaltar como informações descoladas da realidade tenham sido adotadas em algumas análises e como tiveram impacto no resultado da custo-efetividade da tecnologia, como por exemplo um horizonte temporal superior à expectativa de vida da população estudada.

Uma avaliação da custo-efetividade comparável poderia ser alcançada se existisse uniformidade nos modelos econômicos, através de diretrizes que normatizem a avaliação econômica, como existente no Brasil³⁴. O objetivo dos estudos de avaliação econômica é trazer informações para identificar quais tecnologias podem gerar o maior benefício em saúde por quantidade de recurso utilizado, o que pode auxiliar a tomada de decisão sobre a incorporação ou exclusão de tecnologias nos sistemas de saúde. Conforme o tipo de metodologia utilizada nas avaliações econômicas, seus resultados podem variar consideravelmente entre si e levar a mais dúvidas do que certezas, fazendo com que a avaliação perca o seu propósito de auxiliar os gestores na tomada de decisão. Portanto, a padronização dos métodos utilizados nesses estudos e sua publicação de forma clara podem aumentar a qualidade dos estudos, reduzir a variabilidade entre eles e produzir resultados mais confiáveis, possibilitando que o leitor alcance suas próprias conclusões³⁴.

Para a avaliação da qualidade do estudo, é necessário o desenvolvimento de uma ferramenta de aplicação mais objetiva, que facilite a identificação de análises econômicas de alta qualidade e que seja de fácil aplicação para profissionais envolvidos na tomada de decisão. As avaliações de dados do mundo real podem surgir como uma alternativa às limitações dos estudos com modelos econômicos complexos e de grande variabilidade.

9 – REFERÊNCIAS

1. Massa KHC, Duarte YAO, Filho ADPC. Analysis of the prevalence of cardiovascular diseases and associated factors among the elderly, 2000-2010. *Cienc e Saúde Coletiva*. 2019;24(1):105-14.
2. Katz M, Tarasoutchi F, Grinberg M. Estenose aórtica grave em pacientes assintomáticos: o dilema do tratamento clínico versus cirúrgico. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(4): 541-6.
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Enriquez-Sarano. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368(9540): 1005-11.
4. Ibge.gov.br [homepage na internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE [acesso em Ago 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
5. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias-2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(4):720–75.
6. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: 11^a ed. Elsevier; 2018.
7. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(2):308-15.
8. Queiroga MC, Nishikawa AN, Paladini LM, Neto PAL, Júnior FSB, Leite RS, et al. Análise de custo-efetividade do TAVI implante por cateter de bioprótese valvular aórtica para tratamento de estenose valvar aórtica grave em pacientes inoperáveis sob perspectiva da saúde suplementar - análise de custo-efetividade. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013; 21(3); 213-20.
9. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:698-703.
10. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: midterm follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1214-23.
11. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Miller DC, Moses J., Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl j Med*. 2010; 17: 1597–1607.

12. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. 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.
13. Otto CM, Nishimura R, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2021;143:72–227.
14. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003;75: 1856-64.
15. Clark, MA, Arnold, SV, Duhay, FG, Thompson, AK, Keyes, MJ, Svensson, LG, et al. Five-year clinical and economic outcomes among patients with medically managed severe aortic stenosis: results from a Medicare claims analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5(5): 697–704.
16. Cribier A, Savin T, Saoudi N, et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986;1:63-7.
17. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry Participants. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI balloon valvuloplasty registry. *Circulation* 1991; 84: 2383-97.
18. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012; 105(3): 146–152.
19. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006;113:842-50.
20. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third- generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome.
21. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Craig D, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011; 364(23):2187-98.
22. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-1705.

23. Vianna C, Caetano R. Avaliações Econômicas como um instrumento no processo de incorporação tecnológica em saúde. Cadernos de Saúde Coletiva. 2005;13(3):746-66.
24. Bittar E, Castilho V. The cost of transcatheter aortic valve implantation according to different access routes. Rev Esc Enferm USP.2017;51:1-6.
25. Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI) para o Tratamento da Estenose Valvar Aórtica Grave em Pacientes Inoperáveis. Brasília (DF): Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), Ministério da Saúde (Bra); maio de 2021.
26. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for economic evaluation of health care programmes. 3^a ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
27. Vianna C, Caetano R. Avaliações Econômicas como um instrumento no processo de incorporação tecnológica em saúde. Cadernos de Saúde Coletiva. 2005;13(3):746-66.
28. Akers J, Aguiar-Ibáñez R, Sari A, Beynon S, Booth A, Burch J, et al. Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care.: Centre for Reviews and Dissemination; 2009. Disponível em: http://www.york.ac.uk/inst/crd/SysRev/!SSL!/WebHelp/SysRev3.htm#5_1_INTRODUCTION_TO_SYSTEMATIC_REVIEWS_OF_ECONOMIC_EVALUATIONS.htm.
29. O'Sullivan AK, Thompson D, Drummond MF. Collection of health-economic data alongside clinical trials: Is there a future for piggyback evaluations? Value Heal. 2005;8(1):67–79.
30. Manning WG, Fryback DG, Weinstein MC. Reflecting uncertainty in cost effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. Cost effectiveness analysis in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996. p.247-75.
31. Riveros BS, Rosie M, Pedro GO, Lucchetta RS, Nita ME. Análise de custo-efetividade e a análise de sensibilidade, um roteiro para execução de uma abordagem probabilística: Introdução à análise de sensibilidade probabilística (Parte I). J Assist Farmac Farmacoecon. 2016;1(2):33-36.
32. Soares PC, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. Cad. Saúde Pública. 2017;33(4):e00040717
33. Schwarzer R, Rochau U, Saverno K, Jahn B, Born-schein B, Muehlberger N, et al. Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. J Comp Eff Res 2015; 4:485-504.

34. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
35. Woods B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-level cost-effectiveness thresholds: initial estimates and the need for further research. York: Center for Health Economics, University of York; 2015. (CHE Research Paper, 109).
36. Drummond M, Sculpher M. Common methodological flaws in economic evaluations. *Medical Care*. 2005;43(suppl.7):II5-II13.
37. Hill S, Mitchell A, Henry D. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analysis: a review of submissions to the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *JAMA*. 2000;283:2116–21.
38. Akers J, Aguiar-Ibáñez R, Sari A, Beynon S, Booth A, Burch J, et al. Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Centre for Reviews and Dissemination; 2009.
39. The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
40. Oxlade O, Pinto M, Trajman A, Menzies D. How methodologic differences affect results of economic analyses: a systematic review of interferon gamma release assays for the diagnosis of LTBI. *PLoS One*. 2013 Mar 7;8(3).
41. Carande-Kulis V, Maciosek M, Briss P, Teutsch S, Zaza S, Truman B, et al. Methods for systematic reviews of economic evaluations for the Guide to Community Preventive Services. Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000;18(1 Suppl):75-91.
42. Anderson R. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? *Health Econ*. 2010;19(3):350-64.
43. Dicardiology.com [homepage na internet]. Diagnostic and Intreventional Cardiology [atualizada em 2011 Out 26; acesso em 2020 Ago 20]. Disponível em: <https://www.dicardiology.com/article/fda-panel-recommends-approval-transcatheter-aortic-valve-0>
44. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Lei Y, Vilain K, Walczak J, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: Results from the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial (cohort B). *Circulation*, 2012; 125(9), 1102–1109.
45. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Wang K, Vilain K, Li H, et al. 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). *JACC*. 2012; 60(25), 2683–2692.
46. Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI) para o Tratamento da Estenose Valvar Aórtica Grave em Pacientes Inoperáveis. Brasília (DF): Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), Ministério da Saúde (Bra); agosto de 2013.
 47. Brecker S, Mealing S, Padhiar A, Eaton J, Sculpher M, Busca R, et al. Cost-utility of transcatheter aortic valve implantation for inoperable patients with severe aortic stenosis treated by medical management: a UK cost-utility analysis based on patient-level data from the ADVANCE study. *Open Heart*. 2014; 1, 1-9.
 48. 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.
 49. Neyt M, Van Brabandt 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(3).
 50. Koderá S, Kiyosue A, Ando J, Komuro I. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in patients with aortic stenosis in Japan. *J Cardiol*. 2018 Mar;71(3):223–9.
 51. Goodall G, Lamotte M, Ramos M, Maunoury F, Pejchalova B, de Pouvourville G. Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 TAVI valve compared with surgery in intermediate-risk patients. *J Med Econ*. 2019 Apr 3;22(4):289–96.
 52. Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, Chiou CF, Henning JM, Wade WW et al. Examining the value and quality of health economic analysis: implications of utilizing the QHES. *J Managed Care Pharm*. 2003; 1(9):53-61.
 53. Neyt M, Brabandt HV, De Sande SV, Devriese S. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a health technology assessment update. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2011.
 54. Watt M, Mealing S, Eaton J, Piazza N, Moat N, Brasseur P, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement in patients ineligible for conventional aortic valve replacement. *Heart*. 2012;98(5):370–6.
 55. Gada H, Kapadia SR, Tuzcu EM, Svensson LG, Marwick TH. Markov model for selection of aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation (without replacement) in high-risk patients. *Am J Cardiol*. 2012;109(9):1326–33.

56. Sehatzadeh S, Doble B, Xie F, Blackhouse G, Campbell K, Kaulback K, et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for treatment of aortic valve stenosis: An evidence-based analysis (Part B). *Ont Health Technol Assess Ser.* 2012;12(14):1–62.
57. Gada H, Agarwal S, Marwick TH. Perspective on the cost-effectiveness of transapical aortic valve implantation in high-risk patients: Outcomes of a decision-analytic model. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012;1(2):145-155.
58. 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. Vol. 17, *Health Technology Assessment.* 2013. p. 1–86.
59. Murphy A, Fenwick E, Toff WD, Neilson MP, Berry C, Uren N, et al. Transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis: The cost-effectiveness case for inoperable patients in the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care.* 2013;29(1):12–9.
60. Doble B, Blackhouse G, Goeree R, Xie F. Cost-effectiveness of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve compared with standard management and surgical aortic valve replacement in patients with severe symptomatic aortic stenosis: A Canadian perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(1).
61. Ferreira-González I, Serra V, Abdul O, Paz S, Lizan L, Banz K, et al. Evidencia del coste-efectividad de la implantación transcatóter de la prótesis valvular aórtica (TAVI) Edwards SAPIEN en pacientes de alto riesgo con estenosis aórtica sintomática en España: resultados preliminares. *Pharmacoeconomics - Spanish Res Artic.* 2013;10(1):1–13.
62. Hancock-Howard RL, Feindel CM, Rodes-Cabau J, Webb JG, Thompson AK, Banz K. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared to medical management in inoperable patients with severe aortic stenosis: Canadian analysis based on the PARTNER Trial Cohort B findings. *Journal of Medical Economics.* 2013;16(4):566-574
63. Simons CT, Cipriano LE, Shah RU, Garber AM, Owens DK, Hlatky MA. Transcatheter aortic valve replacement in nonsurgical candidates with severe, symptomatic aortic stenosis: A cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(4):419–28.
64. 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):914–20.
65. Bayón Yusta J.C, Gutiérrez Iglesias A, Mateos del Pino M, Ibarrola Gutiérrez M.I, Gómez Inhiesto E, Acaiturri Ayesta M T. Análisis coste-efectividad del recambio valvular aórtico mediante prótesis valvular percutánea frente al

- tratamiento quirúrgico habitual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
66. Reynolds MR, Lei Y, Wang K, Chinnakondepalli K, Vilain KA, Magnuson EA, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):29–38.
 67. Health Quality Ontario. Transcatheter aortic valve implantation for treatment of aortic valve stenosis: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016 November;16(19):1-94. Available from: <http://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/journal-ontario-health-technology-assessment-series>
 68. Geisler BP, Huygens SA, Reardon MJ, Van Mieghem N, Kappetein AP, Osnabrugge RLJ, et al. Cost-Effectiveness and Projected Survival of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement for High Risk Patients in a European Setting: A Dutch Analysis Based on the CoreValve High Risk Trial. *Struct Hear*. 2017;1(5–6):267–74.
 69. Tam DY, Hughes A, Wijeyesundera HC, Fremes SE. Cost-Effectiveness of Self-Expandable Transcatheter Aortic Valves in Intermediate-Risk Patients. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(3):676–83.
 70. Tam DY, Hughes A, Fremes SE, Youn S, Hancock-Howard RL, Coyte PC, et al. A cost-utility analysis of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for the treatment of aortic stenosis in the population with intermediate surgical risk. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(5):1978-1988.
 71. Fagerlund BC, Stoinska-Schneider A, Lauvrak V, Juvet LK, Robberstad B. Health technology assessment of Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) as treatment of patients with severe aortic stenosis and intermediate surgical risk. Part 2. Health economic evaluation. Report from Norwegian Institute of Public Health (NIPH) – 2019. Oslo: NIPH, 2019.
 72. Zhou J, Liew D, Duffy SJ, Walton A, Htun N, Stub D. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement in the intermediate surgical risk population. *Int J Cardiol*. 2019;294:17-22.
 73. Baron SJ, Wang K, House JA, Magnuson EA, Reynolds MR, Makkar R, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Risk. *Circulation*. 2019; 139(7):877–88.
 74. Tarride J-E, Luong T, Goodall G, Burke N, Blackhouse G. A Canadian cost-effectiveness analysis of SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implantation

- compared with surgery, in intermediate and high-risk severe aortic stenosis patients. *Clinoecon Outcomes Res.* 2019;11:477-486.
75. Inoue S, Nakao K, Hanyu M, Hayashida K, Shibahara H, Kobayashi M, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using a Balloon-Expandable Valve in Japan: Experience From the Japanese Pilot Health Technology Assessment. *Value health Reg Issues.* 2020;21(C):82-90.
 76. Kuntjoro I, Tay E, Hon J, Yip J, Kong W, Keong Poh K, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Intermediate and Low Risk Severe Aortic Stenosis Patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2020;49:423-33.
 77. Evidence appraisal report. Transcatheter aortic valve implantation to treat people with severe symptomatic aortic valve stenosis, who are at intermediate surgical risk. Health Technology Wales (UK); September 2020
 78. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis. Part A: Technology assessment and impact model for East Midlands Specialist Commissioning Group. Bazian Ltd for the East Midlands Specialist Commissioning Group (UK). May 2008.
 79. 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 Jul 6;122(1):62-9.
 80. Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE. *Eur Heart J.* 2014;35(38):2672-84.
 81. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1790–8.
 82. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;37:1321–31.
 83. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609–20.
 84. Baron SJ, Thourani VH, Kodali S, Arnold S V, Wang K, Magnuson EA, et al. Effect of SAPIEN 3 Transcatheter Valve Implantation on Health Status in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk: Results From the PARTNER S3i Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Jun;11(12):1188–98.

85. Schymik G, Lefèvre T, Bartorelli AL, et al. European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from SOURCE XT Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:657-669.
86. Yamamoto M, Shimura T, Kano S, Kagase A, Kodama A, Koyama Y, et al. Impact of preparatory coronary protection in patients at high anatomical risk of acute coronary obstruction during transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 2016;217:58–63.
87. Ec.europa.eu/eurostat [homepage na internet]. European Comission Eurostat [acesso em Abr 2022]. Disponível em: https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=prc_hicp_aind&lang=en
88. Bls.gov [homepage na internet]. U.S. Bureau of Labor Statistics [acesso em Abr 2022]. Disponível em: <https://data.bls.gov/cgi-bin/cpicalc.pl>
89. Bankofcanada.ca [homepage na internet]. Bank of Canada [acesso em Abr 2022]. Disponível em: <https://www.bankofcanada.ca/rates/related/inflation-calculator/>
90. Bankofengland.co.uk [homepage na internet]. Bank of England [acesso em Abr 2022]. Disponível em: <https://www.bankofengland.co.uk/monetary-policy/inflation/inflation-calculator>
91. Bcb.gov.br [homepage na internet]. Banco Central do Brasil [acesso em Abr 2022]. Disponível em: <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADA0/publico/exibirFormCorrecaoValores.do?method=exibirFormCorrecaoValores&aba=1>
92. Mas.gov.sg [homepage na internet]. Monetary Authority of Singapore [acesso em Abr 2022]. Disponível em: <https://eservices.mas.gov.sg/statistics/calculator/GoodsAndServices.aspx>
93. Rba.gov.au [homepage na internet]. Reserve Bank of Australia [acesso em Abr 2022]. Disponível em: <https://www.rba.gov.au/calculator/>
94. Officialdata.org [homepage na internet]. Japan Inflation Calculator [acesso em Abr 2022]. Disponível em: <https://www.officialdata.org/japan/inflation/>
95. Imf.org [homepage na internet]. International Monetary Fund. Representative Exchange Rates for Selected Currencies for December 20, 2021 [acesso em Abr 2022]. Disponível em: <https://www.imf.org/external/np/fin/ert/GUI/Pages/Report.aspx?CU=%27EU%27,%27JPY%27,%27GBP%27,%27USD%27,%27AUD%27,%27BRL%27,%27CAD%27,%27NOK%27,%27SGD%27&EX=SDRC&P=DateRange&Fr=637755552000000000&To=637755552000000000&CF=Compressed&CUF=Comma&DS=Ascending&DT=Blank>

96. Armijo G, Nombela-Franco L, Tirado-Conte G. Cerebrovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *Front Cardiovascular Med*. 2018;5:1-14.
97. Cdc.gov [homepage na internet]. Centre for Disease Control National Vital Statistics Reports 2021 [acesso em Abr 2022]. Disponível em: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr64/nvsr64_11.pdf
98. Statista.com [homepage na internet]. Statista Canada: Life expectancy at birth from 2009 to 2019 [acesso em Abr 2022]. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/263716/life-expectancy-in-canada/>
99. Roudijk B, Donders ART, Stalmeier PFM. Cultural Values: Can They Explain Differences in Health Utilities between Countries? *Medical Decision Making*. 2019;39(5):605-616.
100. Olsen JA, Lamu AN, Cairns J. In search of a common currency: A comparison of seven EQ-5D-5L value sets. *Health Econ*. 2018 Jan;27(1):39-49.
101. Kolte D, Khera S, Sardar MR, Gheewala N, Gupta T, Chatterjee S et al. Thirty-day readmissions after transcatheter aortic valve replacement in the United States: insights from the nationwide readmissions database. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10: e004472
102. Arora S, Hendrickson MJ, Strassle PD, Qamar A, Pandey A, Kolte D, Sitammagari K, Cavender MA, Fonarow GC, Bhatt DL, Vavalle JP. Trends in Costs and Risk Factors of 30-Day Readmissions for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2020;137:89-96.
103. Ribera A, Slof J, Ferreira-González I, Serra V, García-del Blanco B, Cascant P, et al. The impact of waiting for intervention on costs and effectiveness: the case of transcatheter aortic valve replacement. *Eur J Heal Econ*. 2018;19(7):945–56.
104. Siciliani, L., Stanciole, A., Jacobs, R.: Do waiting times reduce hospital costs? *J. Health Econ*. 2009;28:771–780.

10 – APÊNDICES

Apêndice A – Formulário de extração de dados

SEÇÃO A – INFORMAÇÕES GERAIS

Número do estudo	
Título	
Autores	
Periódico	
Ano de publicação	
País	
Conflito de interesse	SIM NÃO
	Declarado Não declarado
Extraído por	
Data	
Contato com autor	
Situação final	
Conclusão	Incluído Excluído

SEÇÃO B – DESENHO DO ESTUDO, POPULAÇÃO, COMPARADORES

DESENHO DO ESTUDO

Tipo de análise	custo-efetividade custo-benefício custo-utilidade impacto orçamentário
-----------------	---

POPULAÇÃO ESTUDADA

Adultos (n)	
Faixa etária (média em anos)	
STS Score	% CLASSIFICAÇÃO: baixa, intermediária, alta

Outros - especificar:	
-----------------------	--

ESPECIFIQUE A INTERVENÇÃO AVALIADA E AS ESTRATÉGIAS USADAS COMO COMPARADORES:

Caso base	
Estratégia 1	
Estratégia 2	
Outro	

QUAIS FORAM OS DESFECHOS AVALIADOS?

☐ Mortalidade	☐ Reoperação	☐ QALY
☐ Custos de procedimento	☐ Reintimação	☐ anos de vida ganhos
☐ Custos de complicações	☐ Reabilitação	

SEÇÃO C – MODELOS E PRESSUPOSTOS

DETALHES DO MODELO

Tipo de modelo	Árvore de decisão Markov
Software utilizado	
Horizonte temporal analítico	
Duração do ciclo	

INCERTEZAS

Foi realizada a análise de sensibilidade?	Sim não
Como os parâmetros foram identificados?	nenhuma explicação dada todos os parâmetros variam justificativa fornecida:
Como os valores foram obtidos?	Nenhuma explicação dada Revisão da literatura Opinião de especialistas intervalo de confiança (dados estocásticos) outra justificativa:

Tipo de análise de sensibilidade	Univariada Bivariada Multivariada Análise de cenários (melhor/pior caso) Análise do limiar Simulações probabilísticas/ Montecarlo Não foi realizada análise de sensibilidade
É apropriada?	sim não

PRESSUPOSTOS

Risco de mortalidade	
Complicações agudas	
Complicações pós-alta	
readmissão	
reinternação	
Outros (especificar)	

MEDIDAS DE UTILIDADE:

SEÇÃO D – DETALHES ECONÔMICOS E CUSTOS

DETALHE ECONÔMICO

Perspectiva do estudo (se citada):	
Tipos de custos incluídos:	☐ Governo ☐ Custos associados à perda de tempo do paciente (perda de produtividade)
	☐ Sistema de saúde ☐ Custos associados à morte do paciente
	☐ Custos para o paciente
Ano de preço:	
Moeda utilizada:	
Taxa de inflação especificada?	taxa:

DESCONTO

Custos futuros descontados?	Sim não
Medidas de eficácia futura descontadas?	Sim não
Taxa utilizada:	%

CUSTOS:

	VALOR DA PRÓTESE	CUSTO DO PROCEDIMENTO	CUSTO TOTAL DA INTERNAÇÃO
Caso base			
Estratégia 1			
Estratégia 2			

OS CUSTOS ASSOCIADOS AOS EVENTOS ADVERSOS FORAM INCLUÍDOS? SIM / NÃO

EVENTOS ADVERSOS	CUSTO	
Morte por qualquer causa		
Acidente vascular cerebral		
Infarto do miocárdio		
Sangramento grave		
Grandes eventos vasculares		
Fibrilação atrial		
Marcapasso definitivo		
Reabilitação		
Reoperação		
Reinternação		
Outra hospitalização		

SEÇÃO E – FONTES DE DADOS

DADOS	Revisão sistemática/ meta-análise publicada na literatura	Literatura publicada - ECR	Literatura publicada - outros (inclui publicações da OMS)	Dados não publicados - dados primários obtidos pelos autores	Opinião de especialista	Pressuposto	Outros
Epidemiológicos							
Características do procedimento							
Medidas de efetividade							
Custos							
Utilidade							

SEÇÃO F – DESFECHOS

DESFECHOS	CASO BASE	ESTRATÉGIA 1	ESTRATÉGIA 2
Mortalidade			
QALY			
Anos de vida (AV)			
Custo/QALY			
Custo/AV			
Custo do tratamento			
Custo de eventos adversos			
Custo de reinternação			
ICER			

DETALHES DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE CONSIDERADAS PELOS AUTORES:

Fonte: elaboração própria

Apêndice B – Estudos excluídos da revisão sistemática e seus motivos

Referência	Motivo da exclusão
Azraai M, Gao L, Ajani AE. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Intervention (TAVI) Compared to Surgical Aortic Valve Replacement (SAVR) in Low- to Intermediate-Surgical-Risk Patients. <i>Cardiovasc Revascularization Med.</i> 2020;21(9):1164–8.	Análise sem modelo
Bhattacharyya S, Roskrug M, Haynes S, Ramanathan T, Webster M, Ruygrok P. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for patients with severe symptomatic aortic stenosis in New Zealand. <i>Hear Lung Circ.</i> 2014;23:e20.	Anais de congresso/ resumo
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. <i>Can J Cardiol.</i> 2013;29:718–726	Análise sem modelo
Brecker S, Mealing S, Eaton J, Sculpher M, Bosmans J, Gerckens U, et al. TAVI for inoperable patients with severe aortic stenosis treated by medical management: A united kingdom based cost utility analysis on patient level data from the advance study. <i>EuroIntervention.</i> 2013;9:20.	Anais de congresso/ resumo
Brecker S, Mealing S, Padhiar A, Eaton JN, Sculpher M, Busca R, et al. Transcatheter aortic valve implantation with corevalve for the treatment of severe aortic stenosis: Results from a UK perspective cost-effectiveness analysis using 12 month data from the advance study. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2013;62(18):B218.	Anais de congresso/ resumo
Campbell J, Faivre P, Kumar P, Drummond M. The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in elderly patients with severe aortic stenosis who are contraindicated for conventional surgical aortic valve replacement in the United Kingdom. <i>Value Heal.</i> 2011;14(7):A256.	Anais de congresso/ resumo
Cao C, Liou KP, Pathan FK, Virk S, McMonnies R, Wolfenden H, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: Meta-analysis of clinical outcomes and cost-effectiveness. <i>Curr Pharm Des.</i> 2016;	Análise sem modelo
Cao C, Virk SA, Tian DH, Wolfenden H, Yan TD. Is Transcatheter Aortic Valve Implantation as Cost-Effective as Surgical Aortic Valve Replacement? <i>Am J Cardiol.</i> 2015;116(6):996–7.	Editorial
Doble BM, Perampaladas K, Von Keyserlingk C, Campbell K, Blackhouse G, Goeree R, et al. The cost-utility and value of information of transcatheter aortic valve implantation compared to standard management and surgical aortic valve replacement in patients with severe symptomatic aortic VALVE STENOSIS. <i>Value Heal.</i> 2011;14(3):A83.	Anais de congresso/ resumo
Doble B, Perampaladas K, Von Keyserlingk C, Campbell K, Blackhouse G, Goeree R, et al. The cost-utility and value of information of transcatheter aortic valve implantation compared to standard management and surgical aortic valve replacement in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis. <i>J Popul Ther Clin Pharmacol.</i> 2011;18(2):e188.	Anais de congresso/ resumo
Eaton J, Mealing S, Thompson J, Moat N, Kappetein P, Piazza N, et al. Is transcatheter aortic valve implantation (TAVI) a cost-effective treatment in patients who are ineligible for surgical aortic valve replacement? A systematic review of economic evaluations. <i>J Med Econ.</i> 2014;17(5):365–75.	Análise sem modelo

Fagnani F, Litzler PY, Eltchaninoff H, Cribier A, Banz K. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with symptomatic aortic valve stenosis in France. <i>Value Heal.</i> 2009;12(7):A328.	Anais de congresso/ resumo
Ferreira CN, Mendoza CF, Goodall G. Cost-effectiveness analysis of transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis in Mexico. <i>Value Heal</i> [Internet]. 2018;21:S168.	Anais de congresso/ resumo
Ferreira-González I, Serra V, Abdul O, Lizan L, Paz S, Banz K, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in high-risk or inoperable patients with symptomatic aortic valve Stenosis in Spain. <i>Value Heal.</i> 2011;14(7):A248–9.	Anais de congresso/ resumo
Gadey G, Reynolds MR. Cost-effectiveness considerations in transcatheter management of valvular heart disease. <i>Can J Cardiol.</i> 2014;30(9):1058–63.	Estudo de revisão
Garcia Del Blanco B, Serra Garcia V, Abdul-Jawad Altisent O, Sureda Barbosa C, Igual Barcelo A, Ferreira Gonzalez I, et al. Cost-effectiveness of TAVI in high-risk or inoperable patients with symptomatic aortic valve stenosis in Spain. <i>EuroIntervention.</i> 2012;8:N171.	Anais de congresso/ resumo
Gialama F, Prezerakos P, Apostolopoulos V, Maniadakis N. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter interventions for valvular heart disease. <i>Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes.</i> 2018;4(2):81–90.	Análise sem modelo
Hawkins RB, Downs EA, Johnston LE, Mehaffey JH, Fonner CE, Ghanta RK, et al. Impact of Transcatheter Technology on Surgical Aortic Valve Replacement Volume, Outcomes, and Cost. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2017 Jun;103(6):1815–23.	Estudo de levantamento de custos e/ou desfechos
Huygens SA, Takkenberg JJM, Rutten-van Mölken MPMH. Systematic review of model-based economic evaluations of heart valve implantations. <i>Eur J Heal Econ HEPAC Heal Econ Prev care.</i> 2018 Mar;19(2):241–55.	Análise sem modelo
Iannaccone A, Marwick TH. Cost Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared with Medical Management or Surgery for Patients with Aortic Stenosis. <i>Appl Health Econ Health Policy.</i> 2015; 13:29–45.	Análise sem modelo
Indraratna P, Ang S, Cao C. Tavi versus surgical aortic valve replacement and medical therapy in patients with aortic stenosis: Can we afford it in Australasia? <i>Hear Lung Circ.</i> 2013;22:S155.	Análise sem modelo
Indraratna P, Ang SC, Gada H, Yan TD, Manganas C, Bannon P, et al. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2014;148(2):509–14.	Análise sem modelo
ISRCTN57819173 . The United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation (UK TAVI) Trial. A multi-centre randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost utility of TAVI, compared with conventional surgical aortic valve replacement (AVR), in patients with severe symptomatic aortic stenosis at intermediate or high operative risk. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN57819173 2013; null(null): null.	Estudo não publicado
Kularatna S, Byrnes J, Mervin MC, Scuffham PA. Health technology assessments reporting cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation. <i>Int J Technol Assess Health Care.</i> 2016;32(3):89–96.	Análise sem modelo
Kumar G, Eaton JN, Ceballos R, Gay JG, Tierrablanca LE. Economic assessment of the use of transcatheter aortic valve replacement in inoperable stenotic patients in Mexico. <i>Value Heal.</i> 2014;17(3):A115.	Anais de congresso/ resumo

McCarthy FH, Savino DC, Brown CR, Bavaria JE, Kini V, Spragan DD, et al. Cost and contribution margin of transcatheter versus surgical aortic valve replacement. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2017 Dec;154(6):1872-1880.e1.	Estudo de levantamento de custos e/ou desfechos
McGregor M. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) at the MUHC: A health technology assessment. Montreal: Health Technology Assessment Unit, McGill University Health Centre, McGill University; 2009.	Parecer técnico-científico
Meads DM, Fairbairn TA, Hulme CT, 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. <i>Value Heal.</i> 2013;16(3):A294.	Anais de congresso/ resumo
Mervin C, Scuffham P. Transcatheter aortic valve replacement: A cost-effectiveness analysis for Australia. <i>Hear Lung Circ.</i> 2013;22:S158.	Anais de congresso/ resumo
Mervin MC. Cost-effectiveness of transfemoral aortic valve implantation compared with surgical aortic valve and medical management in patients with severe symptomatic aortic stenosis in Australia. <i>Value Heal.</i> 2016;19(7):A859.	Anais de congresso/ resumo
Minutello RM, Wong SC, Swaminathan R V, Feldman DN, Kaple RK, Horn EM, et al. Costs and in-hospital outcomes of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in commercial cases using a propensity score matched model. <i>Am J Cardiol.</i> 2015 May;115(10):1443–7.	Estudo de levantamento de custos e/ou desfechos
NCT04067089 . Treatment of Aortic Stenosis in Brazil: Cost-Utility Analysis of TAVI vs SAVR. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04067089 2019; null(null): null.	Estudo não publicado
Neoh SW, Galvin B, Mahon C, O'Neill C, Teehan S, Crowley J, et al. Cost benefit analysis of transcatheter aortic valve implantation compared to conventional medical treatment including valvuloplasties in patients with severe aortic stenosis. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2013;61(10):E1965.	Anais de congresso/ resumo
Nishikawa AM, Paladini L, Borges L, Queiroga M, Lemos P, Clark OAC. Cost-effectiveness of transcatheter aortic-valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis in inoperable patients in the brazilian public health care system. <i>Value Heal.</i> 2013;16(7):A705–6.	Anais de congresso/ resumo
NCT04067089 . Treatment of Aortic Stenosis in Brazil: Cost-Utility Analysis of TAVI vs SAVR. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04067089 2019; null(null): null.	Estudo não publicado
Osnabrugge RLJ, Head SJ, Genders TSS, Van Mieghem NM, De Jaegere PPT, van der Boon RMA, et al. Costs of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2012 Dec;94(6):1954–60.	Estudo de levantamento de custos e/ou desfechos
Osnabrugge RLJ, Kappetein AP, Reynolds MR, Cohen DJ. Cost-effectiveness of transcatheter valvular interventions: Economic challenges. <i>EuroIntervention.</i> 2013;9:S48–54.	Estudo de revisão
Paladini L, Nishikawa AM, Lemos P, Queiroga M, Clark OAC. Cost-effectiveness of sapien® transcatheter aortic valve for severe symptomatic aortic stenosis in inoperable patients in the brazilian public health care system. <i>Value Heal.</i> 2013;16(3):A288–9.	Anais de congresso/ resumo
Ramos M, Lamotte M, Chevalier P, Goodall G. Assessing the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in inoperable patients with severe aortic stenosis in UK. <i>Value Heal.</i> 2016;19(7):A697.	Anais de congresso/ resumo
Redekop, WK; Kahlert, P; Pregowski, J; Ramcharitar, S; Naber, C. Tools and Techniques - Statistics: Comments on a cost-effectiveness study of TAVI for patients with inoperable aortic stenosis. <i>EuroIntervention.</i> 2014;10(9):1241-1243.	Editorial

Reynolds, MR; Cohen, DJ; Reynolds, Matthew R.; Cohen, David J. The Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement for Nonsurgical Candidates: Revisionist History or the Final Word? <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> . 2013; 4(6):376-378.	Editorial
Ribera A, Slob J, Andrea R, Gutierrez E, Del Valle R, Mota P, et al. Cost-utility of transcatheter aortic valve replacement compared with surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: Prospective observational study. <i>Eur Heart J</i> . 2014;35:1042.	Análise sem modelo
Spooner A, Clement F, Al-Qoofi F. Cost-analysis of Tavi: A systematic review. <i>Can J Cardiol</i> . 2014;30(10):S169.	Análise sem modelo
Sud M, Tam DY, Wijesundera HC. The Economics of Transcatheter Valve Interventions. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> . 2017;33: 1091–8.	Estudos de revisão
Sussell J, van Eijndhoven E, Schwartz TT, Baron SJ, Thompson C, Clancy S, et al. Economic value of transcatheter valve replacement for inoperable aortic stenosis. <i>Am J Manag Care</i> . 2020;26(2):E50–6.	Sem comparador
Tu HA, Wijesundera HC, Sehatzadeh S, Xie X, Sikich N, Dhalla I, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve implantation in high surgical risk patients with severe aortic stenosis in Ontario, Canada. <i>Value Heal</i> . 2017;20(5):A248.	Anais de congresso/ resumo
Valencia JE, Eaton JN, Mealing S, Kumar G, Diaz-Sotelo OD, Alfonso-Cristancho R, et al. A cost-effectiveness analysis of transcatheter aortic-valve implantation (TAVI) compared to medical management for severe aortic stenosis in colombia. <i>Value Heal</i> . 2013;16(3):A285.	Anais de congresso/ resumo
Villagelin D, Alves Junior JM, Prota FE, Silva C, Chrispim A, Tagliolatto R, et al. PMD23 Analysis of the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement as alternative to surgical aortic valve replacement in private health insurance in brazil. <i>Value Heal</i> . 2020;23:S192.	Anais de congresso/ resumo
Transcatheter aortic valve implantation: a critical appraisal of a health technology assessment and comparison with a rapid review. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Can)</i> ; 2010.	Estudo de revisão
Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe, symptomatic aortic valve stenosis at intermediate surgical risk: A health technology assessment. <i>Ont Health Technol Assess Ser</i> . 2020;20(2):1–121.	Análise sem modelo
Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for severe symptomatic aortic stenosis in adults at high surgical risk. <i>Healthcare Improvement (UK)</i> ; janeiro de 2014.	Análise sem modelo
Wang P, Kuntjoro I, Tay E, Hon J, Yip J, Kong W, et al. cost-effectiveness of transfemoral transcatheter aortic valve replacement versus surgical aortic valve replacement in intermediate-low risk patients with severe aortic stenosis in singapore. <i>Value Heal</i> . 2018;21:S260.	Anais de congresso/ resumo
Wolf, S., Fischer, S.: Perkutaner Aortenklappenersatz Teil I: Eine systematische Übersichtsarbeit gesundheitsökonomischer Evaluationen. LBI-HTA Projektbericht Nr.: 95a; 2017. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.	Idioma
Wolf S, Fischer S. Systematische Übersichtsarbeit: Aussagekraft und Übertragbarkeit der Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen zum perkutanen Aortenklappenersatz [Systematic review: Validity and transferability of the results of health-economic evaluations of Transcatheter Aortic Valve Implantation]. <i>Wien Med Wochenschr</i> . 2019 Sep;169(11-12):293-303.	Idioma

Apêndice C – Resultados das análises econômicas do TAVI frente ao tratamento conservador

Estudo	Neyt et al. 2011 ⁵³	Watt et al.2012 ⁵⁴	Gada et al.2012 ⁵⁵
Caso base	TAVI vs. TC - pacientes do PARTNER B	TAVI vs. TC - pacientes do PARTNER B	TAVI - população de 80 anos, 50% chance de indicação de TAVI após avaliação
Estratégias de comparação	TAVI vs. TC - pacientes do PARTNER B	1.TC - pacientes do PARTNER B com parâmetros agrupados 2. TC - dados de fontes alternativas	1. TAVI vs. TC 2. SAVR vs. TC
Parâmetros	Mortalidade Horizonte temporal Custos do tratamento conservador Custo do TAVI Custos com honorários do TAVI Custos da prótese Inclusão de outros eventos Taxa de desconto	tempo de internação em UTI tempo de internação enfermaria conversão para SAVR morte intraoperatória reoperação (curto prazo) AVC sangramento complicação vascular regurgitação aórtica IRA implante de marcapasso custo do procedimento custo de diária de UTI custo de diária de enfermaria custo de implante de MP custo de reabilitação	probabilidades de transição razão de mortalidade custos utilidades
Custo da intervenção	\$ 51.309	caso base: \$ 54.316 estratégia 1: \$ 55.035	não informado
Custo do comparador	\$ 4.060	\$ 8.992	não informado
Efeito do comparador	Caso base: 0,9 QALY e 1,16 LYG	caso base: 0,8 QALY estratégia 1: 0,8 QALY estratégia 2: não descreve	não informado
ICER	\$ 40.861/LYG \$ 47.906/QALY	caso base: \$ 29.136/QALY estratégia 1: \$ 29,856/QALY estratégia 2: \$ 25.719 - 33.273/QALY, dependendo da fonte	estratégia 1: \$ 39.372/QALY estratégia 2: \$ 48.527/QALY
Resumo da análise de sensibilidade	1.modelo muito sensível a extrapolação de resultados do PARTNER B 2.modelo sensível a taxa de desconto 3.custos da prótese TAVI tem pouco impacto no ICER 4.subgrupo de pacientes tecnicamente inoperáveis tem redução do ICER em \$ 14.090/QALY por redução de mortalidade	1.modelo muito sensível ao efeito do tratamento no curto prazo e ao custo inicial do procedimento 2.eficácia do TAVI é tempo-dependente, sendo imediato ou iniciando 2 anos após término do follow-up do PARTNER B 3.modelo não é sensível aos parâmetros agrupados nem aos diferentes grupos de pacientes	1. modelo muito sensível ao custo da prótese do TAVI 2. TC incluído no modelo para comparação de ICER em relação a cada uma das tecnologias (TAVI ou SAVR)
Resumo dos resultados de custo-efetividade	1.TAVI 50% custo-efetivo no WTP de \$ 39.400/QALY no horizonte de longo da vida 2. TAVI dominada no subgrupo combinado do PARTNER B com população	1.TAVI custo-efetivo e mais custosa em relação ao TC para pacientes inelegíveis para cirurgia 2.TAVI 100% custo-efetivo no limiar de \$ 26.365 no caso base	1. TAVI e SAVR são mais custo-efetiva e mais custosas em relação ao TC 2. TAVI e SAVR 95% custo-efetiva no limiar de \$100.000/QALY

Estudo	Reynolds et al.2012⁴⁴	Neyt et al.2012⁴⁹	Sehatzadeh et al.2012⁵⁶
Caso base	TAVI – pacientes do PARTNER B	TAVI (redução de mortalidade absoluta em 12,3%, combinando dados do PARTNER B e dados não publicados) vs. TC (PARTNER B)	TAVI – pacientes do PARTNER B
Estratégias de comparação	TC – pacientes do PARTNER B	TAVI vs. TC - pacientes do PARTNER B	TC – pacientes do PARTNER B
Parâmetros	Utilidade custos do TAVI Exclusão dos custos do VAB Taxa de desconto Horizonte temporal HR de sobrevida HR de expectativa de vida	mortalidade custos do TAVI custos do VAB custos de reinternação custos de AVC menor custos de AVC maior custos de AIT custos de acompanhamento custos de medicação	Mortalidade Utilidade Custo da prótese do TAVI Complicações agudas (<30d) Complicações (>30d) Reoperação Custo de acompanhamento
Custo da intervenção	\$ 54.450 \$ 134.931/ 1ano	caso base: não informado estratégia 1: \$ 51.309	\$ 74.299
Custo do comparador	\$ 68.207/1 ano	caso base: não informado estratégia 1: \$ 4.060	\$ 45.230
Efeito do comparador	1,6 LYG	não informado	0,638 QALY
ICER	\$ 63.871/ LYG \$ 78.724/ QALY	caso base: \$ 57.554/QALY \$ 54.627/LYG estratégia 1: \$ 47.947/QALY \$ 40.805/LYG	\$ 30.873/LYG \$ 45.565/QALY
Resumo da análise de sensibilidade	1.modelo modestamente sensível o horizonte temporal, projeções alternativas de sobrevida para o TAVI e variações de custos além de 1 ano 2.modelo não foi sensível a taxa de desconto, custo da prótese e exclusão dos custos do VAB	1.Efetividade incremental do TAVI foi de 0,88 LYG e 0,74 QALY 2.Modelo sensível a horizonte temporal de 3 anos: ICER dobra de valor 3.Pacientes anatomicamente inelegíveis para cirurgia têm ICER mais favorável que pacientes clinicamente inelegíveis	1.modelo sensível a diferenças de custos, mortalidade em 1 ano e utilidade 2.no modelo de longo prazo, pressupostos de custo do TAVI e follow-up, custo anual do TC, mortalidade >1 ano e utilidade influenciaram a análise
Resumo dos resultados de custo-efetividade	1.TAVI custo-efetiva e mais custosa em relação ao TC para pacientes inelegíveis para cirurgia 2. TAVI 95% custo-efetivo para WTP de \$ 60mil/LYG e 100% para WTP de \$ 100mil/LYG	TAVI 50% custo-efetiva no limiar de \$ 47.282 em relação ao TC	1.TAVI pode ser custo-efetivo no ICER \$ 44.895/QALY do caso base 2.Dependendo do pressuposto no modelo de longo prazo, o ICER variou entre \$ 33.537-271.093/ QALY

Estudo	Gada et al.2012⁵⁷	Orlando et al.2013⁵⁸	Murphy et al.2013⁵⁹
Caso base	TAVI vs. TC (80 anos, 50% chance de TAVI-TA)	TAVI disponível vs. TC	TAVI – pacientes do PARTNER B
Estratégias de comparação	TC	TAVI vs. TC (90% inoperáveis, 9% submetidos a SAVR por TAVI indisponível e 1% indicação de SAVR e não operam)	TC – pacientes do PARTNER B
Parâmetros	Utilidade custos do TAVI-TA Mortalidade AVC pós-operatório Insuficiência cardíaca Complicações pós-operatórias Reoperação Complicações do sítio de acesso do TAVI Custos de acompanhamento em 1 ano	Utilidade custo do procedimento Custo de complicações Sobrevida TAVI 30dias	Custo do procedimento Custo da prótese TAVI Custo de internação em UTI Custo de internação em enfermaria Custos de reabilitação Custos de reinternação Custos com medicamentos Custos com casa de saúde
Custo da intervenção	\$ 60.401 \$ 413/ano	\$ 50.059	\$ 47.374
Custo do comparador	\$ 13.323/ano	Caso base: \$ 6.631 Estratégia 1: \$ 9.541	\$ 20.168
Efeito do comparador	0,2 QALY	Caso base: 1,87 QALY Estratégia 1: 1,63 QALY	0,44 QALY 0,30 LYG
ICER	\$ 54.593/QALY(vs. TAVI-TA) \$ 52.444/QALY (vs. SAVR)	caso base: \$ 23.201/QALY estratégia 1: \$24.999/QALY	\$ 59.556/QALY
Resumo da análise de sensibilidade	1.modelo sensível à mortalidade do TAVI e utilidade	1.modelo pouco sensível à utilidade 2.ICER \$ 23.201/QALY robusto a várias mudanças no modelo 3. Na análise de cenário, os resultados são menos favoráveis para o TAVI quando é utilizado num maior número de pacientes candidatos a SAVR	1.No cenário de redução de eventos do TAVI em 25%, o ICER diminui para \$ 39.160/QALY 2.Com redução de 31% da mortalidade por todas as causas no grupo TAVI, o TAVI ainda foi mais caro que o TC e mais efetivo, \$ 31.471/QALY
Resumo dos resultados de custo-efetividade	1.TAVI-TA e SAVR foram superiores ao TC devido aos custos de acompanhamento	1.TAVI mais custoso e mais efetiva que o TC 2.TAVI 99% custo-efetivo limiar de \$ 26.365/QALY	1.TAVI custo-efetiva e mais custosa em relação ao TC para pacientes inelegíveis para cirurgia 2.TAVI 95% custo-efetivo no limiar de \$ 26.365-39.548/QALY

Estudo	Doble et al.2013 ⁶⁰	Ferreira-González et al.2013 ⁶¹	Hancock-Howard et al.2013 ⁶²
Caso base	TAVI – pacientes do PARTNER B	TAVI (pacientes do SOURCE) vs. TC (coorte ambulatorial)	TAVI-TF – pacientes do PARTNER B
Estratégias de comparação	TC – pacientes do PARTNER B	Estratégia 1: TAVI-TF vs. TC Estratégia 2: TAVI-TA vs. TC	TC – pacientes do PARTNER B
Parâmetros	custos de internação custos do procedimento custos de complicações custos de reinternação Mortalidade em 30 dias Mortalidade em 1 ano % complicação Tempo de internação Utilidade	custos de internação custos da prótese do TAVI custos de complicações Reinternações por ano Taxa de desconto Horizonte temporal Tempo de internação em UTI Utilidade	custos de internação custos do procedimento custos de complicações custos de reinternação Mortalidade Horizonte temporal Complicação TAVI (30 dias) Taxa AVC no grupo TAVI Utilidade grupo TC Taxa <i>nursing home</i> grupo TC
Custo da intervenção	\$ 82.903/ 20 anos	caso base: não informado estratégia 1: \$ 45.714/3 anos estratégia 2: \$ 47.792/3 anos	\$ 55.127/ 3 anos
Custo do comparador	\$ 53.997/ 20 anos	\$ 29.592/3 anos	\$ 40.309/3 anos
Efeito do comparador	0,6 QALY 0,85 LYG	caso base: não informado estratégia 1: 0,8 LY 0,64 QALY estratégia 2: 0,61 LY 0,5 QALY	0,488 QALY
ICER	\$ 47.812/QALY \$ 33.963/LYG	caso base: não informado estratégia 1: \$ 49.854/QALY Estratégia 2: \$ 72.060/QALY	\$ 30.389/QALY
Resumo da análise de sensibilidade	1.modelo sensível a custo do procedimento e % mortalidade em 1 ano ou a <i>leak</i> paravascular e %mortalidade em 30 dias	1. modelo sensível ao número de reinternações do grupo TC, horizonte temporal e utilidade 2. Preço da prótese responsável pela maioria dos custos	1. modelo sensível ao horizonte temporal (ICER \$148.718 e 49.918/QALY, em 12 e 24 meses) 2. Modelo moderadamente sensível aos custos das complicações, utilidade do grupo TC e custos de procedimento do TAVI
Resumo dos resultados de custo-efetividade	1.TAVI 72,7% e 44,1% custo-efetivo no WTP de \$ 37.800/LY ou QALY, respectivamente	1. TAVI mais custoso e mais efetiva em relação do TC para pacientes inelegíveis para cirurgia 2.após 3 anos, o TAVI alcança ICER abaixo do limiar espanhol de \$ 33.772/QALY	1.TAVI custo-efetivo em relação ao TC para pacientes inelegíveis para cirurgia 2.TAVI 93,2% custo-efetivo no WTP de \$ 38.571/QALY

Estudo	Simons et al.2013⁶³	CONITEC 2013⁴⁶	Queiroga et al.2013⁸
Caso base	TAVI – TF	TAVI	TAVI
Estratégias de comparação	TC	TC	TC
Parâmetros	Idade do paciente Taxa de sucesso do procedimento Risco de complicações maiores pós-operatórias Progressão da doença Mortalidade Custos anuais Custos do procedimento Utilidade	custos do procedimento custos da prótese TAVI custos de complicações Sobrevida	custos de medicação custos do TAVI custos do VAB custos de internação custos de consulta médica implante de MP AVC complicações graves número de internações número de consultas
Custo da intervenção	\$ 215.100	\$ 22.925	\$ 39.485/ 5 anos
Custo do comparador	\$ 106.341	Não informado	\$ 11.495/ 5 anos
Efeito incremental	0,69 QALY 0,96 LYG	Não informado	1,53 LYG
ICER	\$ 154.042/QALY \$ 109.012/LYG	\$ 25.851/ LYG	\$ 28.939/LYG
Resumo da análise de sensibilidade	1.modelo sensível a custos anuais não relacionados a EAo, sobrevida e custo do TAVI 2.para ICER abaixo de \$ 50.000/QALY, preço do TAVI deve ser \$ 15.645 menor 3.adicionando despesas com casa de saúde, o ICER aumenta para \$ 207.086/QALY 4.aumento de 13% da sobrevida após TAVI ou redução de 35% no grupo TC, ICER fica abaixo de \$ 100.000/QALY	1. modelo sensível ao horizonte temporal e ao custo do TAVI 2. Aumento do preço do TAVI para \$ 22.687 gera ICER de \$ 25.925/LYG 3. Na análise probabilística, LYG máximo de 2 anos sugere alto custo e benefício restrito	1. modelo sensível ao horizonte temporal e ao custo do TAVI 2. Com TAVI= \$ 20.863, ICER de \$ 17.695/LYG em 10 anos 3. Com TAVI= \$ 9.628, ICER de \$ 17.324/LYG em 5 anos
Resumo dos resultados de custo-efetividade	1.TAVI tende a ser custo-efetivo para pacientes inelegíveis para SAVR 2.seleção de pacientes para o TAVI tem grande impacto na custo-efetividade 3.TAVI é mais favorável para pacientes que tenham baixo custo médico para outras condições que não a EAo	1. TAVI não foi custo-efetivo em relação a TC para pacientes inelegíveis para cirurgia 2.Incorporação do TAVI não foi recomendada ao sistema de saúde	1. TAVI mais custoso e mais efetiva em relação do TC para pacientes inelegíveis para cirurgia 2.TAVI 99% custo-efetivo no limiar de \$ 61.533

Estudo	Brecker et al.2014⁴⁷	Kodera et al.2018⁵⁰	Inoue et al.2020⁷⁵
Caso base	TAVI (pacientes do ADVANCE) vs. TC (pacientes do PARTNER B)	TAVI - pacientes do PARTNER B	TAVI (pacientes do PARTNER 2) vs. TC (pacientes do PARTNER B)
Estratégias de comparação	TAVI (pacientes de alto risco cirúrgico do ADVANCE) vs. TC (pacientes do PARTNER B)	TC - pacientes do PARTNER B	TAVI-TF (dados do PMS) vs. TC (≥ 84 anos)
Parâmetros	tempo médio de internação tempo de internação em UTI tempo de internação em enfermaria conversão para SAVR morte intraoperatória reoperação razão de AVC em 1 ano razão de sangramento em 1 ano razão de evento vascular em 1 ano regurgitação aórtica implante de marcapasso reabilitação pós-alta VAB	morte peroperatória hospitalização peroperatória mortalidade em 1 ano hospitalização em 1 ano mortalidade das hospitalizações custos do procedimento custos das complicações custo mensal de acompanhamento utilidade da EAo utilidade pós-EAo utilidade da hospitalização	Árvore de decisão: mortalidade por todas as causas IAM AVC IRA implante de MP FA nova internação por IC Markov: mortalidade por todas as causas
Custo da intervenção	caso base: \$ 54.964 estratégia 1: \$ 56.470	\$ 67.889	caso base: \$ 63.900 estratégia 1: \$ 59.261
Custo do comparador	caso base: \$ 21.145 estratégia 1: \$ 21.090	\$ 13.890	caso base: \$ 6.817 estratégia 1: \$ 9.838
Efeito incremental	caso base: 0,78 QALY estratégia 1: 0,78 QALY	1,27 QALY 1,90 LYG	caso base: 1,97 QALY estratégia 1: 3,54 QALY
ICER	caso base: \$ 22.413/QALY estratégia 1: \$ 28.482/QALY	\$ 33.194/QALY \$ 27.395/LYG	caso base: \$ 28.892/QALY estratégia 1: \$ 13.938/QALY
Resumo da análise de sensibilidade	1. modelo é sensível a alterações de custos de hospitalização por IC no grupo TC 2. ICER ficou próximo ao limiar, mesmo mudando valor da prótese do TAVI em + 15% ou assumindo que todo grupo TAVI receberia MP 3.No horizonte temporal de 10 anos, o ICER ficou abaixo de \$ 20.897/QALY	1. modelo é muito sensível à mortalidade a longo prazo do TAVI (mortalidade <23,4%/ano no limiar) 2. modelo sensível ao custo do TAVI e horizonte temporal 3. modelo não foi sensível a custos de acompanhamento e complicações	1. ICER ficou acima do WTP de \$ 41.850/ QALY somente no caso da utilidade para nenhum evento. 2. modelo não foi sensível aos outros parâmetros
Resumo dos resultados de custo-efetividade	1.TAVI custo-efetivo e mais custoso em relação ao TC para pacientes inelegíveis para cirurgia 2.TAVI 99,7% custo-efetiva no limiar de \$ 26.365/QALY no caso base	1.TAVI custo-efetiva e mais custosa em relação ao TC para pacientes inelegíveis para cirurgia 2.TAVI 60% custo-efetiva no limiar de \$ 41.850/QALY em relação ao TC	1.TAVI permaneceu abaixo do WTP de \$ 41.850 em 93,9% das simulações para pacientes inoperáveis 2. TAVI foi custo- para pacientes inelegíveis para cirurgia

Estudo	CONITEC 2021²⁵
Caso base	TAVI - pacientes do PARTNER B e estudos observacionais
Estratégias de comparação	TC - pacientes do PARTNER B e estudos observacionais
Parâmetros	Custos do TC Custos do TAVI Custos de internação Custos do AVC Custos da hemodiálise Custos do implante de MP Custos complicações vasculares Custos acompanhamento AVC Desutilidade da hemodiálise Desutilidade das complicações vasculares Probabilidade das complicações Probabilidade de morte Utilidade AVC Utilidade TC Utilidade inervação Utilidade MP Utilidade pós-TAVI Utilidade pós 1 mês do TAVI
Custo da intervenção	\$ 23.374
Custo do comparador	\$ 1.321
Efeito incremental	0,6 QALY
ICER	\$ 36.941/QALY
Resumo da análise de sensibilidade	1.modelo muito sensível ao custo do TAVI
Resumo dos resultados de custo-efetividade	1.ICER ultrapassa o limiar de 3 PIB <i>per capita</i> 2.para ser custo-efetivo, foi estimado um valor máximo de \$11.143 do procedimento do TAVI e um valor máximo de \$ 5.650 da prótese

TAVI= implante transcater de valva aórtica (sigla em inglês) ; TC= tratamento conservador; SAVR= cirurgia convencional de troca valvar aórtica (sigla em inglês) ; UTI= unidade de terapia intensiva; AVC= acidente vascular cerebral; VAB= valvuloplastia aórtica por balão; AIT= ataque isquêmico transitório; TAVI-TA= TAVI via transapical; TAVI-TF= TAVI via transfemoral; MP= marcapasso; IC= insuficiência cardíaca; QALY= anos de vida ajustados pela qualidade (sigla em inglês); LYG= anos de vida ganhos (sigla em inglês); ICER= razão incremental de custo-efetividade (sigla em inglês); WTP disposição em pagar (sigla em inglês).

Apêndice D – Resultados das análises econômicas do TAVI frente a SAVR em pacientes de alto risco cirúrgico

Estudo	Neyt et al.2011⁵³	Gada et al.2012⁵⁵	Neyt et al.2012⁴⁹
Caso base	TAVI - pacientes do PARTNER A	TAVI - população de 80 anos, 50% chance de indicação de TAVI após avaliação	TAVI - pacientes do PARTNER A
Estratégias de comparação	SAVR - pacientes do PARTNER A	1. SAVR 2. TAVI vs. SAVR custos PARTNER 3. TAVI vs. SAVR dados PARTNER A	SAVR - pacientes do PARTNER A
Parâmetros	Mortalidade Horizonte temporal Custos do tratamento conservador Custo do TAVI Custos com honorários do TAVI Custos da prótese Inclusão de outros eventos Taxa de desconto	probabilidades de transição razão de mortalidade custos utilidades	mortalidade custos do TAVI custos do VAB custos de reinternação custos de AVC menor custos de AVC maior custos de AIT custos de acompanhamento custos de medicação
Custo da intervenção	\$ 56.041	caso base: \$ 73.511 estratégia 1: \$ 100.620 estratégia 2: \$ 105.645	\$ 56.041
Custo do comparador	\$ 30.420	caso base: \$ 69.602 estratégia 1: \$ 98.248 estratégia 2: \$ 102.527	\$ 30.420
Efeito incremental	0,03 QALY 0,03 LYG	caso base: 0,06 QALY estratégia 1: 0,06 QALY estratégia 2: -0,01 QALY	0,03 QALY
ICER	\$ 959.944/ QALY \$ 959.944 / LYG	caso base: \$ 65.147/QALY estratégia 1: \$ 39.533/QALY estratégia 2: não informado	\$ 960.692/QALY
Resumo da análise de sensibilidade	1. Modelo sensível ao custo do TAVI 2. incremento de 0,1QoL/1ano no grupo TAVI diminui ICER para \$ 262.477/QALY na análise de cenário	modelo muito ao custo da prótese do TAVI, mortalidade anual, mortalidade peroperatória, utilidades o TAVI, SAVR e AVC	1.ICER continuou alto com redução do preço do TAVI para \$ 12.809 ou assumindo ganho de QoL de 0,1 no 1º ano 2.A custo-efetividade do TAVI é altamente dependente da população de pacientes estudada
Resumo dos resultados de custo-efetividade	1.WTP> \$ 844.323 para TAVI ter chance de ser 50% custo-efetivo	TAVI parece ser custo-efetiva em relação a SAVR no limiar de \$ 100.000 numa população não selecionada de pacientes de alto risco operatório	1.TAVI não é recomendada para o grupo de pacientes de alto risco operatório 2. TAVI 50% custo-efetiva no limiar de \$ 844.323/QALY em relação a SAVR

Estudo	Sehatzadeh et al.2012⁵⁶	Gada et al.2012⁵⁷	Reynolds et al.2012⁴⁵
Caso base	TAVI - pacientes do PARTNER A	TAVI-TA (idade média 81 anos, STS score 12,51-13,26%)	TAVI vs. SAVR - pacientes do PARTNER A
Estratégias de comparação	SAVR - pacientes do PARTNER A	SAVR (idade média 81 anos, STS score 12,51-13,26%)	1. TAVI-TF vs. SAVR 2. TAVI-TA vs. SAVR
Parâmetros	Mortalidade Utilidade Custo da prótese do TAVI Complicações agudas (<30d) Complicações (>30d) Reoperação Custo de acompanhamento	Utilidade custos do TAVI-TA Mortalidade AVC pós-operatório Insuficiência cardíaca Complicações pós-operatórias Reoperação Complicações do sítio de acesso do TAVI Custos de acompanhamento em 1 ano	custo do procedimento custo total da internação custo de diária de UTI custos médicos custos de acompanhamento custo de reabilitação sobrevida QALY
Custo da intervenção	\$ 79.888	\$ 59.628	caso base: não informado estratégia 1: \$ 94.207 estratégia 2: \$ 116.981
Custo do comparador	\$ 69.498	\$ 59.628	caso base: não informado estratégia 1: \$ 95.298 estratégia 2: \$ 101.676
Efeito incremental	0,013 LYG -0,101 QALY	-0,04 QALY	caso base: 0,027 QALY 0,041 LYG estratégia 1: 0,068QALY 0,065 LYG estratégia 2: -0,071 QALY -0,015 LYG
ICER	\$ 810.620/LYG Dominado custo/QALY	Não informado	caso base: \$ 98.914/QALY estratégia 1: dominante estratégia 2: dominado
Resumo da análise de sensibilidade	1.modelo sensível a diferenças de custos, mortalidade em 1 ano e utilidade 2.no modelo de longo prazo, pressupostos de custo do TAVI e follow-up, custo anual do TC, mortalidade >1 ano e utilidade influenciaram a análise	1.modelo sensível ao número de pacientes com indicação de SAVR que receberam TAVI	1. modelo é sensível ao custo da prótese do TAVI 2.modelo é sensível ao subgrupo conforme a via de acesso do TAVI 3. modelo foi pouco sensível a razão fixa entre custos médicos e custos de internação (variando entre 10% e 30%), estimando custos de todas as readmissões com base no grupo de diagnóstico
Resumo dos resultados de custo-efetividade	TAVI não é custo-efetivo para pacientes candidatos a SAVR	TAVI-TA dominado em comparação a SAVR em pacientes de alto risco cirúrgico	1. TAVI no caso base é dominada em 48,5% das réplicas no limiar de \$ 100.000 2. TAVI-TF é dominante sobre SAVR (custo-efetividade de 55,7% no ICER \$ 50.000/QALY) 3. TAVI-TA é dominada

Estudo	Orlando et al.2013⁵⁸	Doble et al.2013⁶⁰	Fairbairn et al.2013⁶⁴
Caso base	TAVI	TAVI - pacientes do PARTNER A	TAVI - pacientes do PARTNER A
Estratégias de comparação	SAVR	SAVR - pacientes do PARTNER A	SAVR - pacientes do PARTNER A
Parâmetros	Utilidade custo do procedimento Custo de complicações Sobrevida TAVI 30dias	custos de internação custos do procedimento custos de complicações custos de reinternação Mortalidade em 30 dias Mortalidade em 1 ano % complicação Tempo de internação Utilidade	custo do procedimento custo da internação Custo da reoperação Custo de complicações (2 anos) custos de acompanhamento (10 anos) Tempo de internação Utilidade
Custo da intervenção	\$ 50.059	\$ 79.888/ 20 anos	\$ 33.111
Custo do comparador	\$ 35.739	\$ 69.498/ 20 anos	\$ 34.841
Efeito incremental	-0,61 QALY	-0,102 QALY 0,0128 LY	0,06 QALY 0,12 LYG
ICER	Não informado	\$ 810.620/LYG	Não informado
Resumo da análise de sensibilidade		modelo sensível a custo do procedimento e % mortalidade em 1 ano ou a <i>leak</i> paravavular e %mortalidade em 30 dias	1. modelo sensível ao tempo de internação em UTI e custo o procedimento (SAVR com preço menor que \$ 11.337 e apenas 3 dias de UTI, ICER < WTP \$ 26.365/QALY; com TAVI \$ 16-32mil mais caro, ICER maior que WTP) 2. No pior cenário de complicações no 1º ano do TAVI, ICER foi \$ 19.330/QALY 3. Um aumento de 25% no custo TAVI, aumenta ICER para \$ 92.317/QALY
Resumo dos resultados de custo-efetividade	TAVI dominado em comparação a SAVR em pacientes de alto risco cirúrgico	TAVI dominado em comparação a SAVR em todos os cenários	1.TAVI dominante em relação a SAVR 2.TAVI 64% custo-efetivo no limiar de \$ 26.365/QALY 3. Mesmo no pior cenário, TAVI oferece mais benefício apesar de ser mais custosa

Estudo	Bayon et al.2014⁶⁵	Reynolds et al.2016⁶⁶	Sehatzadeh et al.2016⁶⁷
Caso base	TAVI - pacientes do PARTNER A	TAVI vs. SAVR - pacientes de Adams et al.2014	TAVI vs. SAVR - pacientes do PARTNER A
Estratégias de comparação	SAVR - pacientes do PARTNER A	1. TAVI-TF vs. SAVR 2. TAVI-não TF vs. SAVR	TAVI vs. SAVR – horizonte de 2 anos
Parâmetros	custo do procedimento custo da internação Custo de complicações custos de acompanhamento Utilidade	custo do procedimento custo total da internação custos médicos custos de acompanhamento custo de reinternação razão de risco de mortalidade QALY	Utilidade Custo da prótese Custo do procedimento Complicações relacionadas ao procedimento Custo de complicações Custo do tratamento do AVC Custo de acompanhamento pós-operatório Custo de acompanhamento do AVC
Custo da intervenção	\$ 49.814	caso base: \$ 84.255 estratégia 1: \$ 81.694 estratégia 2: \$ 96.602	Caso base: \$ 64.487 Estratégia 1: \$ 58.035
Custo do comparador	\$ 38.465	caso base: \$ 70.623 estratégia 1: \$ 71.056 estratégia 2: \$ 68.339	Caso base: \$ 56.240 Estratégia 1: \$ 49.532
Efeito incremental	0,08 QALY -0,34 LYG	caso base: 0,41 LYG estratégia 1: não informado estratégia 2: não informado	Caso base: 0,181 QALY Estratégia 1: 0,15 QALY
ICER	\$ 149.432/ QALY	caso base: \$ 66.697/QALY \$ 52.197/LYG estratégia 1: \$ 64.042/QALY estratégia 2: \$ 75.992/QALY	Caso base: \$ 45.554/QALY Estratégia 1: \$ 56.807/QALY
Resumo da análise de sensibilidade	TAVI 39% custo-efetivo no limiar espanhol de \$ 33.772/QALY	1. modelo é sensível à redução do custo da internação por TAVI (redução de \$ 1.997 alcança um ICER menor que \$ 50.000/QALY) 2. modelo não é sensível a alterações na taxa de desconto, na razão de risco de mortalidade ou à exclusão de custos acumulados por LYG 3. na análise de subgrupo, observada melhor custo-efetividade no grupo do sexo feminino e em pacientes com STS Score <7%	1.modelo sensível a custo das próteses, acompanhamento mensal do AVC no 1º e 2º anos 2.cenário de horizonte temporal ser longo da vida, o ICER cai para \$ 41.159/QALY
Resumo dos resultados de custo-efetividade	TAVI não foi custo-efetivo em relação ao SAVR para pacientes de alto risco cirúrgico	1. TAVI 90% custo-efetiva no limiar de US\$ 150.000/QALY ou LYG em relação a SAVR 2. TAVI-TF e TAVI-não TF são economicamente atrativas no limiar de \$ 150.000/QALY ou LYG	1.TAVI 47% custo-efetivo no WTP de \$38.571/QALY 2.TAVI 92% custo-efetivo no WTP de \$ 77.143/QALY

Estudo	Geisler et al.2017⁶⁸	Tarride et al.2019⁷⁴	Inoue et al.2020⁷⁵
Caso base	TAVI vs. SAVR (dados do CoreValve High Risk Trial)	TAVI vs. SAVR risco alto (pacientes do PARTNER 1A)	TAVI (pacientes do SXT Registry) vs SAVR (pacientes do SXT Registry e CoreValve Pivotal Trial)
Estratégias de comparação	TAVI vs. SAVR internação mais curta (0,5 dias na UTI e 2,5 dias na enfermaria)	1. TAVI vs. SAVR (população combinada do PARTNER 2 usando TAVI SAPIEN 3: risco alto e intermediário)	TAVI-TF (dados do PMS) vs. SAVR (≥ 84 anos)
Parâmetros	Mortalidade Complicações pós-operatórias Custo pré-operatório Custo do procedimento Custo da internação Custo do acompanhamento Utilidade	Horizonte temporal Taxa de desconto custo da prótese Custo total da internação custo da internação (não prótese) Custos de medicamentos Desutilidade	Árvore de decisão: mortalidade por todas as causas IAM AVC IRA implante de MP FA nova internação por IC Markov: mortalidade por todas as causas
Custo da intervenção	Caso base: \$ 62.680 Estratégia 1: \$ 58.161	caso base: \$ 57.125 estratégia 1: \$ 52.237	caso base: \$ 64.498 estratégia 1: \$ 59.261
Custo do comparador	Caso base: \$ 51.574 Estratégia 1: \$ 51.574	caso base: \$ 53.076 estratégia 1: \$ 40.630	caso base: \$ 51.501 estratégia 1: \$ 51.066
Efeito incremental	Caso base: 0,41 QALY Estratégia 1: 0,41 QALY	caso base: 0,43 QALY estratégia 1:não informado	caso base: 1,16 estratégia 1: 2,09
ICER	Caso base: \$ 26.936/QALY Estratégia 1: \$ 15.920/QALY	caso base: \$ 13.966/QALY estratégia 1: Não informado	caso base: \$ 11.450/QALY estratégia 1: \$ 3.922/QALY
Resumo da análise de sensibilidade	1.Modelo sensível ao tempo de internação e custos do TAVI 2. modelo não foi sensível a outros parâmetros 3.a redução de \$ 14.728 no preço do TAVI faz dele dominante no caso base 3.no cenário de internação curta, a redução do TAVI em \$6.627 faz dele dominante	1. modelo não é sensível a custo da prótese do SAVR, custos da hospitalização e desutilidade	1. ICER ficou abaixo do WTP de \$41.850 em todos os cenários para TAVI-TF vs. SAVR 2. modelo foi sensível à mortalidade do SAVR em 24 meses
Resumo dos resultados de custo-efetividade	1.TAVI tende a ser custo-efetivo 70,6% no WTP \$ 56.288/QALY e 76% no WTP \$ 90.061/QALY 2.TAVI foi custo-efetivo no cenário de internação curta	1. TAVI 93% custo-efetivo no limiar de \$ 38.571/QALY e 99% no WTP de \$ 77.143/QALY para pacientes de alto risco cirúrgico	1.TAVI-TF foi custo-efetiva no WTP de \$ 41.850 em 99,9% das simulações para pacientes com alto risco cirúrgico em relação a SAVR

TAVI= implante transcater de valva aórtica (sigla em inglês); SAVR= cirurgia convencional de troca valvar aórtica (sigla em inglês) ; UTI= unidade de terapia intensiva; AVC= acidente vascular cerebral; VAB= valvuloplastia aórtica por balão; TAVI-TA= TAVI via transapical; TAVI-TF= TAVI via transfemoral; MP= marcapasso; IC= insuficiência cardíaca; IAM= infarto agudo do miocárdio; IRA= insuficiência renal aguda; FA= fibrilação atrial; QALY = anos de vida ajustados pela qualidade (sigla em inglês); LYG: anos de vida ganhos (sigla em inglês); ICER = razão incremental de custo-efetividade (sigla em inglês); WTP: disposição em pagar (sigla em inglês).

Apêndice E – Resultados das análises econômicas do TAVI frente a SAVR em pacientes de risco cirúrgico intermediário

Estudo	Tam et al.2018⁶⁹	Tam et al.2018⁷⁰	Kodera et al.2018⁵⁰
Caso base	TAVI vs. SAVR - pacientes do SURTAVI	TAVI vs. SAVR- pacientes do PARTNER 2	TAVI - pacientes do PARTNER 2
Estratégias de comparação	TAVI vs. SAVR – custo e QALY não descontados	1.TAVI vs. SAVR – custo e QALY não descontados 2. TAVI-TF vs. SAVR	SAVR - pacientes do PARTNER 2
Parâmetros	Custos das prótese Custos de honorários cirúrgicos Custo da anestesia Diária de UTI Diária de enfermagem Utilidade Complicações peroperatórias	custos das próteses Custos de internação custos das complicações custo de acompanhamento utilidade	morte peroperatória hospitalização peroperatória mortalidade em 1 ano hospitalização em 1 ano mortalidade das hospitalizações custos do procedimento custos das complicações custo mensal de acompanhamento utilidade da EAO utilidade pós-EAO utilidade da hospitalização
Custo da intervenção	Caso base: \$ 37.299 Estratégia 1: \$ 37.365	Caso base: \$ 39.492 Estratégia 1: \$ 39.619 Estratégia 2: \$ 33.856	\$ 68.100
Custo do comparador	Caso base: \$ 27.780 Estratégia 1: \$ 27.857	Caso base: \$ 30.611 Estratégia 1: \$ 30.713 Estratégia 2: \$ 24.949	\$ 53.501
Efeito incremental	Caso base: 0,15 QALY Estratégia 1: 0,16 QALY	Caso base: 0,23 QALY Estratégia 1: 0,27 QALY Estratégia 2: 0,40 QALY	0,22 QALY 0,27 LYG
ICER	Caso base: \$ 64.611/QALY Estratégia 1: \$ 59.817/QALY	Caso base: \$ 38.801/QALY Estratégia 1: \$ 33.394/QALY Estratégia 2: \$ 20.872/QALY	\$ 63.730/QALY \$ 48.111/LYG
Resumo da análise de sensibilidade	1. modelo sensível ao custo do TAVI e tempo de internação em UTI 2.a escolha da prótese de SAVR afeta a custo-efetividade do TAVI (usadas próteses porcinas, mais baratas que as bovinas de 3ª geração)	1. modelo sensível ao custo do TAVI, tempo de internação em UTI, mortalidade peroperatória e ACV peroperatório 2.ICER mais baixo no cenário TAVI-TF reafirma que essa é a melhor via quando disponível	1. modelo é muito sensível à mortalidade a longo prazo do TAVI (mortalidade <6,3%/ano no limiar) 2.modelo sensível ao custo do TAVI 3. modelo não foi sensível a custos de acompanhamento e complicações 4. ICER sensível ao horizonte temporal maior (TAVI é CE em 20 anos)
Resumo dos resultados de custo-efetividade	TAVI 52,9% custo-efetivo no WTP de \$ 38.751/QALY – incerteza relacionada ao modelo que utilizou dados de um ECR de não inferioridade	1.TAVI 52,7% custo-efetivo no WTP de \$ 38.751/QALY e 55,4% no WTP de \$ 77.143/QALY 2.TAVI tende a ser custo-efetivo em relação ao SAVR em pacientes de risco intermediário, mas a incerteza é moderada a alta	TAVI é dominada para pacientes de risco cirúrgico intermediário

Estudo	Fagerlund et al.2019⁷¹	Zhou et al.2019⁷²	Baron et al.2019⁷³
Caso base	TAVI vs. SAVR – horizonte temporal 2 anos	TAVI vs. SAVR - pacientes do Partner S3i	TAVI vs. SAVR - pacientes do PARTNER 2
Estratégias de comparação	1.TAVI vs. SAVR – horizonte temporal longo da vida 2.TAVI vs. SAVR – pacientes de 70 anos e horizonte de 25 anos	TAVI-TF vs. SAVR - pacientes do estudo S3i	TAVI (pacientes do estudo S3i) vs. SAVR (pacientes do PARTNER 2)
Parâmetros	Mortalidade Utilidade Desutilidade Probabilidade de falha do tratamento Eventos adversos Complicações relacionadas à prótese Reoperação custos do procedimento custos da reabilitação	mortalidade por todas as causas Tempo de internação Custo da diária de internação Custo da prótese HR morte após 1 ano	taxa de desconto custo da prótese do TAVI HR de mortalidade a longo prazo TAVI vs. SAVR custos de acompanhamento do TAVI mortalidade associada a regurgitação paravalvar
Custo da intervenção	caso base: \$ 48.920 estratégia 1: \$ 50.777 Estratégia 2: \$ 52.712	caso base: \$37.806 estratégia 1: não informado	caso base: \$ 70.941 estratégia 1: \$ 62.654
Custo do comparador	caso base: \$ 40.551 estratégia 1: \$ 41.797 Estratégia 2: \$ 43.053	caso base: \$ 45.013 estratégia 1: não informado	caso base: \$ 67.606 estratégia 1: \$ 67.450
Efeito incremental	caso base: 0,06 QALY estratégia 1: 0,09 QALY Estratégia 2: 0,13 QALY	caso base: 0,31 QALY 0,33 LYG estratégia 1: não informado	caso base: 0,15 QALY 0,14 LYG estratégia 1: 0,28 QALY 0,29 LYG
ICER	Caso base: \$ 122.736/QALY Estratégia 1: \$ 94.412/QALY Estratégia 2: \$ 76.002/QALY	TAVI dominante	caso base: TAVI dominante estratégia 1: TAVI dominante
Resumo da análise de sensibilidade	1.modelo muito sensível aos custos do procedimento 2.a análise de cenário com diferentes horizontes temporais mostrou ICER semelhante ao caso base	1.modelo sensível ao custo da diária de internação, preço do TAVI e HR de mortalidade entre os grupos 2.ICER ultrapassa WTP de \$ 35.502/QALY se o tempo de internação do TAVI for maior que do SAVR ou se o preço do TAVI > \$ 34.055 3.modelo não é sensível a taxa de desconto ou horizonte temporal 4.análise do grupo TAVI-TF produziu resultados semelhantes ao caso base	1. modelo sensível aos custos de acompanhamento do TAVI e ao aumento do HR mortalidade a longo prazo do TAVI vs. SAVR 2.modelo não foi sensível à taxa de desconto, custo da prótese do TAVI, mortalidade a longo prazo do TAVI ou mortalidade associada a regurgitação paravalvar 3. análise de subgrupo por via de acesso do TAVI mostrou TAVI-TA dominada no caso base
Resumo dos resultados de custo-efetividade	TAVI oferece modestos benefícios a custos maiores	1. TAVI 68% de chance de dominância e 92% custo-efetivo no limiar de \$ 35.502/QALY 2. TAVI é dominante em relação à SAVR em pacientes de risco cirúrgico intermediário	1. TAVI 84% de chance de dominância e é 100% custo-efetiva no limiar de \$ 50.000/QALY no caso base 2. TAVI 97% de chance de dominância e é 100% custo-efetiva no limiar de \$ 50.000/QALY na estratégia 1 3. TAVI-TF é dominante 4. TAVI-TA é dominada

Estudo	Tarride et al.2019⁷⁴	Goodall et al.2019⁵¹	Kuntjoro et al.2020⁷⁶
Caso base	TAVI vs. SAVR alto risco (pacientes do PARTNER A)	TAVI - pacientes do PARTNER 2	TAVI-TF - pacientes do PARTNER 2
Estratégias de comparação	1. TAVI vs. SAVR (população combinada do PARTNER 2: risco alto e intermediário)	SAVR - pacientes do PARTNER 2	SAVR - pacientes do PARTNER 2
Parâmetros	Horizonte temporal Taxa de desconto custo da prótese Custo total da internação custo da internação (não prótese) Custos de medicamentos Desutilidade	utilidade mortalidade taxa de complicação custos da internação custos das complicações horizonte temporal taxa de desconto reinternações	Custos pré-operatórios Custos do procedimento Custos pós-operatórios Custos de acompanhamento (1 ano) Custos de complicações (Até 1 ano) Custos de complicações (Após 1 ano) Desutilidade
Custo da intervenção	caso base: \$ 48.129 estratégia 1: \$ 52.237	\$ 32.875	\$ 58.488
Custo do comparador	caso base: \$ 35.338 estratégia 1: \$ 40.630	\$ 28.734	\$ 53.642
Efeito incremental	caso base: 0,48 QALY estratégia 1: não informado	0,41 QALY 0,43 LYG	0,19 QALY
ICER	caso base: \$ 22.813/QALY estratégia 1: Não informado	TAVI dominante	\$ 26.249/QALY
Resumo da análise de sensibilidade	1. modelo sensível ao horizonte temporal no grupo de risco intermediário (se menor que 5 anos, ICER \$ 53.126/QALY, ultrapassando WTP \$ 38.571/QALY) 2. modelo não é sensível a custo da prótese do SAVR, custos da hospitalização e desutilidade	1.NMB é afetado pela razão de mortalidade do TAVI e SAVR, apesar de não alterar a conclusão 2.modelo não foi sensível à taxa de desconto ou ao horizonte temporal 3.análise de cenário mostra aumento dos custos incrementais do TAVI em \$ 13.780 no maior valor do TAVI e \$ 9.470 no menor valor do SAVR; nos melhores cenários para o TAVI, houve economia entre \$ 4.932 e \$ 25.894	1. modelo sensível aos custos do TAVI e SAVR 2.análise de cenário com horizonte temporal mais curto resulta em ICER maior 3. ICER fica mais alto se forem aplicados os pressupostos que os dois tratamentos têm a mesma probabilidade de AVC, IAM e IRA em mais de 2 anos; ou se não houver novos casos de complicações em >30 dias
Resumo dos resultados de custo-efetividade	1.TAVI 91% custo-efetivo no limiar de \$ 38.571/QALY e 99% no WTP de \$ 77.143/QALY para pacientes de risco intermediário	1. TAVI 56,8% de chance de dominância e é 100% custo-efetiva no limiar de \$ 16.890/QALY ou LYG em relação a SAVR 2. TAVI é dominante em relação à SAVR em pacientes de risco cirúrgico intermediário	1. TAVI 98% custo-efetivo no limiar de \$ 53.259/QALY

Estudo	HTA Wales 2020⁷⁷
Caso base	TAVI - pacientes do PARTNER 2 e SURTAVI
Estratégias de comparação	SAVR - pacientes do PARTNER 2 e SURTAVI
Parâmetros	Mortalidade Risco de complicação Custos do procedimento Custo da prótese Custo de diária em UTI Custo da internação custos das complicações Custos de acompanhamento (1 ano) Utilidade
Custo da intervenção	\$ 40.408
Custo do comparador	\$ 27.816
Efeito incremental	0,10 QALY
ICER	\$ 131.580/QALY
Resumo da análise de sensibilidade	1. modelo sensível ao custo do procedimento 2. Na análise de cenário com preço da prótese abaixo de \$ 10.790, TAVI é custo-efetivo no WTP de \$ 26.365/QALY
Resumo dos resultados de custo-efetividade	1. TAVI 27% custo-efetivo no WTP de \$ 26.365/QALY e SAVR 73% custo-efetivo para pacientes de risco cirúrgico intermediário

TAVI= implante transcater de valva aórtica (sigla em inglês); SAVR= cirurgia convencional de troca valvar aórtica (sigla em inglês) ; UTI= unidade de terapia intensiva; EAo= estenose aórtica; TAVI-TA= TAVI via transapical; TAVI-TF= TAVI via transfemoral; QALY = anos de vida ajustados pela qualidade (sigla em inglês); LYG: anos de vida ganhos (sigla em inglês); ICER = razão incremental de custo-efetividade (sigla em inglês); CE= custo-efetivo; WTP: disposição em pagar (sigla em inglês).

11 – ANEXOS

Anexo A – Instrumento QHES (*Quality of Health Economic Studies*)

	Questões	Pontos	Sim	Não
1	O objetivo do estudo foi apresentado de uma forma clara, específica e mensurável?	7		
2	A perspectiva da análise (sociedade, terceiro pagador, etc) e a razão de sua escolha foram declaradas?	4		
3	As estimativas das variáveis usadas na análise foram provenientes da melhor fonte disponível (ou seja, ensaios controlados randomizados - melhor, opinião de especialista - pior)?	8		
4	Se as estimativas foram provenientes de análise de subgrupo, os grupos foram pré-especificados no início do estudo?	1		
5	A incerteza foi tratada por (1) análise estatística para tratar de eventos aleatórios, (2) análise de sensibilidade para cobrir uma série de suposições?	9		
6	A análise incremental foi realizada entre alternativas de recursos e custos?	6		
7	A metodologia para abstração de dados (incluindo o valor dos estados de saúde e outros benefícios) foi declarada?	5		
8	O horizonte analítico permitiu tempo para todos os desfechos relevantes e importantes? Custos e benefícios que ultrapassaram 1 ano tiveram desconto (3% a 5%) e foi dada uma justificativa para a taxa de desconto?	7		
9	A mensuração dos custos foi adequada e a metodologia para a estimativa de quantidades e custos unitários foi claramente descrita?	8		
10	As medidas de desfechos primários para a avaliação econômica foram claramente declaradas e incluíram as principais justificativas de curto prazo para as medidas/escalas utilizadas?	6		
11	As medidas/escalas de desfechos de saúde eram válidas e confiáveis? Se medidas válidas testadas anteriormente e confiáveis não estavam disponíveis, foi fornecida uma justificativa para as medidas/escalas utilizadas?	7		
12	O modelo econômico (incluindo estrutura), os métodos de estudo e análise, e os componentes do numerador e denominador foram mostrados de maneira clara e transparente?	8		
13	A escolha do modelo econômico, as principais premissas e as limitações do estudo foram declaradas e justificadas?	7		
14	O(s) autor(es) discutiram explicitamente a direção e a magnitude de potenciais vieses?	6		
15	As conclusões/recomendações do estudo foram justificadas e baseadas nos resultados do estudo?	8		
16	Houve declaração divulgando a fonte de financiamento do estudo?	3		
TOTAL DE PONTOS		100		

Fonte: *Quality of Health Economic Studies* - QHES