

Tratamento da estenose valvar aórtica grave com implante de válvula aórtica transcater

**Proponente: Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e
Cardiologia Intervencionista**

Versão: 30 de abril de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
1 CONTEXTO	8
1.1 Objetivo do parecer	8
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	8
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	10
2.1 Visão geral da doença	10
2.2 Epidemiologia	11
2.3 Fisiopatologia	11
2.4 Etiologia e fatores de risco.....	13
2.5 Classificação e estadiamento	13
2.6 Impacto da doença	18
Qualidade de vida relacionada à saúde	18
Impacto econômico	22
2.7 Manifestações clínicas	23
2.8 Diagnóstico	23
2.9 Abordagem terapêutica	25
Tratamento clínico	25
Tratamento cirúrgico	25
Valvuloplastia aórtica por balão	26
Abordagem das lesões anatomicamente importantes	26
Limitações com o tratamento atual	27
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	29
3.1 Registro Brasileiro de TAVI.....	32
4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	33
4.1 Questão do Estudo.....	33
4.1.1 Intervenção	33
4.1.2 População.....	33
4.1.3 Comparação	34
4.2 Estratégia de busca	34
4.2.1 Fontes de dados	34
4.2.2 Vocabulário controlado.....	34
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos	36
4.4 Critérios de qualidade.....	37

4.4.1	Avaliação crítica	37
4.4.2	Qualidade da evidência	37
4.5	Resultados da busca realizada	39
4.5.1	Seleção dos artigos.....	39
4.5.2	Descrição dos estudos selecionados	40
4.5.3	Análise da qualidade da evidência	73
4.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos	74
5	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	78
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS EXO	97
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	98
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	99
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	105

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
AVA	Área valvar aórtica
AVAI	Área valvar aórtica indexada à área da superfície corporal
AVE	Acidente vascular encefálico
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECG	Eletrocardiograma
EQ-5D	<i>EuroQol 5 Domain</i>
EVPI	<i>Expected Value of Perfect Information</i>
EVPII	<i>Expected Value of Perfect Parameter Information</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IM	Infarto do miocárdio
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MACCE	Eventos adversos maiores cardiovasculares e cerebrais (do inglês <i>major adverse cardiac and cerebrovascular events</i>)
MM	Tratamento medicamentoso
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PARTNER	<i>Placement of Aortic Transcatheter Valves</i>
PQG	Por ano de vida ajustado pela qualidade
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SAVR	Substituição cirúrgica da valva aórtica (do inglês <i>surgical aortic valve replacement</i>)

SF-12	<i>Short Form-12</i>
SF-36v2™	<i>Short Form-36v2™ Health Survey</i>
SHTG	<i>Scottish Health Technologies Group</i>
ST	Tratamento conservador padrão
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TA	Transapical
TAVI	Implante de válvula aórtica transcater (do inglês <i>transcatheter aortic valve implantation</i>)
TF	Transfemoral
TV	Transvascular
UTI	Unidade de tratamento intensivo
Vmax	Velocidade aórtica máxima

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estádios da estenose aórtica. Nishimura, 2017. (16).....	15
Tabela 2. Classificação de gravidade da Estenose Aórtica. Adaptado de Grimard, 2008. (21)	18
Tabela 3. Escores baseados em normas de pacientes sintomáticos com estenose aórtica grave e a população holandesa geral. van Geldorp, 2013. (24).....	19
Tabela 4. Recomendações para implante de bioprótese valvar aórtica por cateter. Extraído de Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias, SBC 2017. (55).....	31
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	33
Tabela 6. Estratégias de busca.	35
Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	40
Tabela 8. Mortalidade: TAVI <i>versus</i> terapia medicamentosa em pacientes inoperáveis. Liu, 2018. (46) ..	41
Tabela 9. Resumo dos estudos incluídos para TAVI. Figulla, 2011. (65).....	48
Tabela 10. Resumo dos estudos incluídos para tratamento medicamentoso. Figulla, 2011. (76)	49
Tabela 11. Desfechos no procedimento, 30 dias e 1 ano após TAVI. Figulla, 2011. (65)	51
Tabela 12. Complicações associadas ao procedimento TAVI e ao período após o procedimento [% (n)]. Figulla, 2011. (65)	53
Tabela 13 (continuação). Complicações associadas ao procedimento TAVI e ao período após o procedimento [% (n)]. Figulla, 2011. (65)	54
Tabela 14. Resumo dos 17 estudos incluídos na revisão sistemática. Yan, 2010. (83)	59
Tabela 15. Desfechos do procedimento e após 30 dias de seguimento para TAVI. Yan, 2010. (38)	61
Tabela 16 (continuação). Desfechos do procedimento e após 30 dias de seguimento para TAVI. Yan, 2010. (38)	62
Tabela 17. Medidas ecocardiográficas e dados clínicos após 6 meses de seguimento para TAVI. Yan, 2010. (38)	64
Tabela 18 (continuação). Medidas ecocardiográficas e dados clínicos após 6 meses de seguimento para TAVI. Yan, 2010. (60)	65
Tabela 19. <i>Outputs</i> econômicos para os modelos de custo-efetividade. Eaton, 2014. (100)	69
Tabela 20. Classificação da qualidade da evidência.	73
Tabela 21. Estudos incluídos para análise.	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Qualidade de vida dos pacientes com estenose aórtica de acordo com o <i>status</i> sintomático. van Geldorp, 2013. (24)	21
Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (46)	38
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos.....	39
Figura 4. <i>Hazard ratio</i> da mortalidade por todas as causas em até 5 cinco anos (pacientes de alto risco). Liu, 2018. (46)	43
Figura 5. <i>Hazard ratio</i> da mortalidade cardiovascular (pacientes de alto risco). Liu, 2018. (58)	44
Figura 6. Sobrevida média em 1 ano e intervalo de confiança 95% para TAVI. Figulla, 2011. (59).....	56
Figura 7. Sobrevida média em 1 ano e intervalo de confiança 95% para TAVI <i>versus</i> tratamento medicamentoso. Figulla, 2011. (38)	57

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

O implante de válvula aórtica transcater (TAVI, do inglês *transcatheter aortic valve implantation*) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Pacientes com estenose valvar aórtica grave:

TAVI é indicado para o tratamento de pacientes de alto risco cirúrgico (escore *Society of Thoracic Surgeons* > 8% ou EuroSCORE logístico > 20%), incluindo pacientes inoperáveis, com estenose valvar aórtica grave e sintomáticos.

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de TAVI no tratamento de pacientes com estenose valvar aórtica grave e sintomáticos, de alto risco cirúrgico, incluindo pacientes inoperáveis.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O tratamento estabelecido para pacientes portadores de estenose valvar aórtica grave é a substituição cirúrgica da valva aórtica (SAVR, do inglês *surgical aortic valve replacement*), determinando alívio dos sintomas e aumento da sobrevida. Contudo, o risco cirúrgico do procedimento aumenta expressivamente com o avançar da idade e com a associação de comorbidades, fazendo com que mais de um terço dos octogenários com estenose aórtica sintomática não sejam considerados elegíveis para tal intervenção cirúrgica. (1)

Esse cenário motivou o desenvolvimento de dispositivos para a substituição da valva aórtica por cateter. Atualmente, a experiência obtida com o emprego dessas biopróteses em pacientes com contraindicação à cirurgia ou com alto risco cirúrgico indica que a técnica é segura e eficaz. Além disso, o TAVI também tem sido uma alternativa à cirurgia convencional nos pacientes com disfunção de prótese biológica considerados inoperáveis. (1)

Desde 2008, com a aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) da primeira bioprótese implantável por cateter, destinada ao tratamento da estenose valvar aórtica grave, essa forma de abordagem por cateter tem se difundido progressivamente. Assim, o TAVI

encontra-se definido como terapia padrão para aqueles pacientes de alto risco, incluindo pacientes com contraindicação, para a SAVR. (1,2)

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A estenose aórtica, patologia que acomete a válvula aórtica, é caracterizada pela obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo pela calcificação das estruturas valvares, causando diminuição de sua área efetiva e impedindo a passagem do fluxo sanguíneo para a aorta, causando um contínuo estresse hemodinâmico no ventrículo esquerdo. (1,3)

Como a evolução da calcificação das estruturas valvares é lenta, os sintomas resultantes da estenose aórtica tipicamente surgem após a sexta década de vida, sendo ainda mais tardios nos casos de etiologia degenerativa. (1) Assim, a estenose aórtica tem sua prevalência aumentada em faixas etárias mais avançadas, estando presente em 4,6% dos adultos acima de 75 anos. A calcificação degenerativa da válvula é a causa mais comum de estenose aórtica neste grupo, o que constitui a indicação mais frequente de substituição valvular aórtica convencional, por meio de intervenção cirúrgica. (4,5)

No estudo de registro *Euro Heart*, que incluiu 4.910 pacientes em mais de 25 países, a estenose aórtica constituiu a lesão mais frequente, representando 43% de todos os pacientes com valvulopatias. (3) Assim, a estenose aórtica é considerada a causa mais comum de morte súbita entre as doenças cardíacas valvares. (6) A sobrevida após a manifestação dos sintomas é baixa, sendo de 60%, em um ano, e de 32%, em cinco anos. (5)

A substituição cirúrgica da valva aórtica (do inglês *surgical aortic valve replacement*; SAVR) já foi o único tratamento disponível para estenose aórtica grave, e tal procedimento permanece como “padrão ouro”. O tratamento conservador, clínico, caracterizado por acompanhamento e terapia medicamentosa apresenta uma elevada taxa de mortalidade e a valvuloplastia aórtica por balão, ainda que forneça alívio sintomático momentâneo, não apresenta um impacto positivo na sobrevida. (7)

2.2 Epidemiologia

A estenose aórtica é a forma mais comum de doença cardíaca valvar, sendo a forma degenerativa a etiologia predominante na América do Norte, Europa e Austrália. A prevalência de estenose aórtica aumenta com a idade, com 3,9% dos que têm 70-79 anos e 9,8% daqueles com 80-89 anos. (8) Cerca de 25% das pessoas ≥ 65 anos têm esclerose aórtica, e em torno de 17% daquelas com esclerose aórtica irão progredir para a estenose aórtica ao longo da vida. Os tempos médios entre o diagnóstico da esclerose aórtica e o desenvolvimento de estenose aórtica moderada e grave são de seis e oito anos, respectivamente. (9)

No registro *EuroHeart* sobre valvulopatias, a estenose da válvula aórtica foi a anormalidade mais comum (33,9% e 46,6% no grupo total e no subgrupo submetido a tratamento cirúrgico, respectivamente). Na maioria dos pacientes, o tipo etiológico da estenose aórtica era calcificada-degenerativa (81,9%), no restante, a etiologia era de natureza reumática em 11,2%, congênita em 5,6% e pós-endocardite em 1,3%. Entre os 512 pacientes com estenose aórtica submetidos a troca valvar, 54,3% eram idosos (com mais de 70 anos), 80% tinham uma função sistólica preservada do ventrículo esquerdo (fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE] $> 60\%$) e 85% tinham sintomas de insuficiência cardíaca (*New York Heart Association* (NYHA) - uma medida funcional da performance física ou da dor que não leva em consideração aspectos sociais e emocionais – de classes II-IV). (10)

Em estudo observacional, conduzido no Reino Unido, dos 79.043 indivíduos com suspeita de insuficiência cardíaca, 14,1% tiveram diagnóstico de algum tipo de doença valvar moderada a grave e 10,05% apresentavam características de estenose aórtica. Entre os 7.964 indivíduos com estenose aórtica, 68,1% tiveram a doença foi classificada como leve, 20,3% como moderada e 11,6% como grave. (11)

2.3 Fisiopatologia

A valva aórtica normal é constituída por três folhetos finos unidos ao anel aórtico e parede, com abertura de 3 a 5 cm², com separação de folhetos sem impedimento ao longo das comissuras durante a sístole. Em adultos, a estenose aórtica é comumente causada por calcificação progressiva de uma válvula aórtica bicúspide ou de três folhetos, levando à rigidez progressiva dos folhetos e mobilidade e abertura restritas. A estenose aórtica não é, então, uma

consequência do envelhecimento sozinho, mas é um processo dinâmico de inflamação, acumulação de lipídios e calcificação. (12)

De forma notável, a história natural e a patogênese da estenose aórtica mudou nos últimos 50 anos. Inicialmente, os pacientes com estenose aórtica mantinham um longo período latente assintomático durante o qual a sobrevida era próxima da de uma população saudável. Uma vez que os sintomas se desenvolvessem na idade de ≈ 60 anos, a sobrevida diminuía precipitadamente. Atualmente, o aparecimento de sintomas ainda presume mau prognóstico sem substituição valvar, mas a idade de início dos sintomas aumentou em ≈ 15 anos, refletindo uma mudança na patogênese da estenose aórtica reumática e congênita para a da estenose aórtica aterosclerótica. (6)

Uma hipótese razoável da patologia da estenose aórtica é que o estresse hemodinâmico pode levar à inflamação que, por sua vez, permite a infiltração lipídica e que esses fatores juntos resultam em calcificação e imobilidade foliar. (6)

A espessura da parede aumenta pela replicação de sarcômeros em paralelo, como um mecanismo compensatório, a fim de reduzir o estresse mural no ventrículo esquerdo, produzindo hipertrofia concêntrica. Nesta fase, a cavidade ventricular não está dilatada e a função sistólica é preservada. Contudo, à medida que ocorre progressão da estenose, é observada também a deterioração da função diastólica em decorrência da menor complacência ventricular. (13)

Os aumentos na pressão sistólica intraventricular, massa ventricular e tempo de ejeção ocasionam um aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, podendo ocorrer isquemia miocárdica. (13) Com o agravamento da estenose, desenvolve-se disfunção sistólica com dilatação ventricular, redução da fração de ejeção e redução do débito cardíaco em repouso. (14,15) O prognóstico do paciente com estenose aórtica é considerado ruim quando a área valvar aórtica é menor que 1 cm^2 . (16)

Conforme o ventrículo esquerdo se torna menos adaptado, a contração atrial assume maior importância para a manutenção do débito cardíaco. O surgimento de fibrilação atrial, típico de fases mais avançadas da doença, pode resultar em descompensação clínica com eventual insuficiência cardíaca congestiva. (15)

2.4 Etiologia e fatores de risco

As causas de estenose aórtica frequentemente são agrupadas em etiologias congênitas ou adquiridas. As válvulas unicúspides, bicúspides, tricúspides, ou mesmo as quadricúspides podem causar estenose aórtica congênita. A prevalência de valva aórtica bicúspide é de 1,4% e é a causa mais comum de estenose aórtica em pacientes idosos. Uma válvula unicúspide é a causa mais comum de estenose aórtica fatal na população pediátrica e raramente é uma causa de estenose aórtica em pacientes mais velhos. (12,17)

Em situações em que a estenose aórtica é adquirida, as principais causas incluem calcificação degenerativa e cardiopatia reumática. A estenose aórtica calcificada, normalmente denominada como "degenerativa" ou "tipo senil," afeta valvas aórticas com três folhetos, muitas vezes em pacientes com outros fatores de risco, relacionados à doença aterosclerótica. Esta forma de estenose aórtica avança lentamente, e os pacientes geralmente apresentam idades compreendidas entre os 60 e os 90 anos. (18) Fatores de risco incluem a hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes mellitus e tabagismo. (19)

De acordo com dados disponíveis, o desenvolvimento e a progressão da doença se devem a um processo ativo, em nível celular e molecular, que apresenta muitas semelhanças com a aterosclerose, com deposição de lipídeos, inflamação e calcificação. (20) Entre os fatores de risco ligados à progressão da doença estão a referência da área das válvulas, grau da calcificação, doença arterial coronariana, idade, sexo masculino, envolvimento bicúspide, calcificação anular mitral, hipercolesterolemia, maior índice de massa corporal, insuficiência renal, hipercalcemia, tabagismo, síndrome metabólica e diabetes mellitus. (16)

Na estenose aórtica reumática, o processo inclui fibrose progressiva nos folhetos da válvula com diferentes graus de fusão comissural, muitas vezes com retração das arestas do folheto e, em certos casos, calcificação. Como implicação, a válvula reumática muitas vezes é regurgitante e estenótica. (18)

2.5 Classificação e estadiamento

De acordo com as diretrizes publicadas pela *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC), a classificação da estenose aórtica varia entre os estádios de risco desde o paciente ter estenose (estádio A) ou estar com obstrução hemodinâmica progressiva (estádio

B) até apresentar estenose aórtica grave assintomática (estádio C) e sintomática (estádio D) (Tabela 1). Cada um desses estádios é definido pela anatomia da valva, hemodinâmica valvar, as consequências da obstrução valvar no ventrículo esquerdo e vasculatura, e pelos sintomas dos pacientes. A gravidade da hemodinâmica é melhor caracterizada pela velocidade máxima transaórtica (ou gradiente médio de pressão) quando a taxa de fluxo do volume transaórtico é normal. Contudo, alguns pacientes com estenose aórtica apresentam uma baixa taxa de fluxo de volume transaórtico devido ou à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com uma baixa FEVE, ou devido a um pequeno ventrículo esquerdo hipertrofiado com baixo volume. (16)

Tabela 1. Estádios da estenose aórtica. Nishimura, 2017. (16)

Estádio	Definição	Anatomia valvar	Hemodinâmica valvar	Consequências hemodinâmicas	Sintomas
A	Em risco de estenose aórtica	<ul style="list-style-type: none"> Válvula aórtica bicúspide (ou outra anomalia valvar congênita) Esclerose valvar aórtica 	V_{\max} aórtica < 2 m/s	Nenhuma	Nenhum
B	Estenose aórtica progressiva	<ul style="list-style-type: none"> Leve a moderada calcificação do folheto de uma bicúspide ou folheto valvar com alguma redução sistólica ou Alterações reumáticas da válvula com fusão comissural 	<ul style="list-style-type: none"> Estenose aórtica leve Estenose aórtica moderada 	<ul style="list-style-type: none"> Disfunção diastólica precoce do ventrículo esquerdo pode estar presente FEVE normal 	Nenhum
C: estenose aórtica grave assintomática					

C1	Estenose aórtica grave assintomática	Calcificação grave de folheto ou estenose congênita com abertura de folheto gravemente reduzida	<ul style="list-style-type: none"> V_{\max} aórtica ≥ 4 m/s ou AVA tipicamente $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ (ou $AVA_i \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) Estenose aórtica muito grave com V_{\max} aórtica ≥ 5 m/s ou gradiente médio de pressão ≥ 60 mm Hg 	<ul style="list-style-type: none"> Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo Hipertrofia leve do ventrículo esquerdo FEVE normal 	Nenhum: teste de esforço físico é razoável para confirmar a ausência de sintoma
C2	Estenose aórtica grave assintomática com disfunção do ventrículo esquerdo	Calcificação grave do folheto ou estenose congênita com abertura do folheto gravemente reduzida	<ul style="list-style-type: none"> V_{\max} aórtica ≥ 4 m/s ou AVA tipicamente $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ (ou $AVA_i \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) 	FEVE $< 50\%$	Nenhum

D: estenose aórtica grave sintomática

D1	Estenose aórtica sintomática grave de alto gradiente	Calcificação grave do folheto ou estenose congênita com abertura do folheto gravemente reduzida	<ul style="list-style-type: none"> V_{\max} aórtica ≥ 4 m/s ou AVA tipicamente $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ (ou $AVA_i \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) mas pode ser maior com estenose aórtica e regurgitação aórtica combinadas 	<ul style="list-style-type: none"> Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo Hipertrofia do ventrículo esquerdo Hipertensão pulmonar pode se fazer presente 	<ul style="list-style-type: none"> Dispneia devido a exercício ou tolerância reduzida ao exercício Angina devido a exercício Síncope ou pré-síncope devido a exercício
D2	Estenose aórtica grave sintomática com baixo fluxo/baixo gradiente e FEVE reduzida	Calcificação grave do folheto com movimento do folheto gravemente reduzido	<ul style="list-style-type: none"> $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ com Estresse ecocardiográfico por dobutamina demonstrando $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ com V_{\max} aórtica ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo Hipertrofia do ventrículo esquerdo FEVE $< 50\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiência cardíaca Angina Síncope e pré-síncope

			m/s em qualquer taxa de fluxo		
D3	Estenose aórtica grave sintomática com baixo gradiente e FEVE normal ou estenose aórtica grave com baixo fluxo paradoxal	Calcificação grave do folheto com movimento do folheto gravemente reduzido	<ul style="list-style-type: none"> • $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ com V_{\max} aórtica $< 4 \text{ m/s}$ ou gradiente médio de pressão $< 40 \text{ mm Hg}$ • $AVA \text{ indexada} \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e • Índice de volume do curso $< 35 \text{ mL} / \text{m}^2$ • Mensurado quando o paciente é normotenso (pressão sanguínea sistólica $< 140 \text{ mm Hg}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento relativo da espessura da parede de ventrículo esquerdo • Pequena câmara do ventrículo esquerdo com volume de curso baixo • Preenchimento diastólico restrito <ul style="list-style-type: none"> • $FEVE \geq 50\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência cardíaca • Angina • Síncope e pré-síncope

AVA: área valvar aórtica; AVAi: área valvar aórtica indexada à área da superfície corporal; V_{\max} : velocidade aórtica máxima; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

De acordo com a AHA, a estenose aórtica grave é definida por uma área valvar menor que 1,0 cm², gradiente médio transvalvar aórtico maior ou igual a 40 mmHg, e/ou velocidade de jato transvalvar aórtico no pico da sístole maior que 4 m/s (Tabela 2). (15)

Tabela 2. Classificação de gravidade da Estenose Aórtica. Adaptado de Grimard, 2008. (21)

Gravidade	Velocidade do jato aórtico (m/s)	Gradiente médio (mm Hg)	Área valvar (cm ²)
Normal	< 2,5	-	3 a 4
Leve	2,5 a 2,9	< 25	1,5 a 2
Moderada	3 a 4	25 a 40	1 a 1,5
Grave	> 4	> 40	< 1

Nesse relatório, de acordo com a Diretrizes Brasileiras de Valvopatias (22), foi considerado pacientes de alto risco àqueles que apresentassem escore *Society of Thoracic Surgeons* > 8% ou EuroSCORE logístico > 20%.

2.6 Impacto da doença

Qualidade de vida relacionada à saúde

De acordo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a qualidade de vida é a percepção de um indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e dos sistemas de valores em que vive e em relação às suas metas, expectativas, padrões e preocupações. Trata-se de um conceito abrangente, afetado de maneira complexa pela saúde física, estado psicológico, nível de independência, relações sociais, crenças pessoais e sua relação com as características mais evidentes do seu ambiente. (23)

A estenose aórtica degenerativa é a doença cardíaca valvar mais comum nos países desenvolvidos e representa um problema de saúde crescente. A terapia médica não retarda a progressão da estenose aórtica grave nem provou reduzir os eventos adversos (EAs) cardíacos principais. (24)

A estenose aórtica em adultos de idade avançada pode levar a sintomas de falta de ar, tonturas, síncope e angina. (24,25) Assim, é possível observar que os sintomas de estenose aórtica podem diminuir as funções físicas, psicológicas e sociais. (24,26) Sendo o comprometimento funcional, bem como a mortalidade, extremamente elevados entre os pacientes sintomáticos. (27)

van Geldorp *et al.*, 2013 (24) conduziram um estudo, na Holanda, com os resultados do *Short Form-36v2™ Health Survey* (SF-36v2™) em pacientes com estenose aórtica grave comparados à população geral a fim de investigar se, e em que medida, os pacientes vivenciam prejuízos em sua rotina diária devido à doença.

O SF-36v2™ consiste em 36 perguntas relacionadas à saúde, agrupadas em oito domínios os quais não são específicos para doença e mensuram a função do paciente em diferentes aspectos da vida diária: função física, papel físico, dor corporal, saúde geral, vitalidade, função social, papel emocional e saúde mental. (24)

No estudo, foram incluídos 191 pacientes (idade média de 70,6 anos) com estenose aórtica. A Tabela 3 apresenta os escores baseados em normas e os desvios padrões (DPs) de cada grupo comparado com a população holandesa geral. (24)

Tabela 3. Escores baseados em normas de pacientes sintomáticos com estenose aórtica grave e a população holandesa geral. van Geldorp, 2013. (24)

Domínios de saúde	Escore baseados em normas			Escore baseados em normas		
	Pacientes sintomáticos com estenose aórtica grave			População holandesa geral		
	41-60 anos (n=18)	61-70 anos (n=25)	>70 anos (n=86)	41-60 anos	61-70 anos	>70 anos
Resumo dos componentes físicos	41,2 ± 9,9	36,2 ± 9,7	36,5 ± 9,8	48,4	44,1	40,7
Resumos dos componentes mentais	48,5 ± 9,9	47,8 ± 10,2	47,3 ± 12,7	51,6	53,2	51,6
Função física	41,1 ± 10,1	34,8 ± 10,1	34,6 ± 11,6	49,8	44,4	38,8
Papel físico	40,7 ± 10,5	34,3 ± 10,9	34,2 ± 11,1	48,0	45,9	42,8

Dor corporal	48,1 ± 10,8	46,7 ± 12,3	45,4 ± 12,3	48,4	47,9	46,9
Saúde geral	40,1 ± 8,1	36,0 ± 8,6	37,9 ± 9,0	48,8	44,8	43,4
Vitalidade	47,9 ± 10,2	47,0 ± 9,7	45,9 ± 12,1	53,6	53,2	50,4
Função social	43,5 ± 10,6	41,6 ± 12,1	42,9 ± 13,7	50,0	49,3	46,4
Papel emocional	44,0 ± 13,9	36,1 ± 15,0	35,9 ± 15,3	50,1	49,9	47,9
Saúde mental	46,7 ± 9,8	46,6 ± 11,1	45,2 ± 14,4	50,4	51,1	49,0

A Figura 1 mostra que os desfechos de qualidade de vida em todos os domínios estão relacionados à classificação da NYHA. Os pacientes assintomáticos apresentaram uma tendência de escores maiores na maioria dos domínios quando comparados à população geral. Pacientes na classe II de NYHA apresentaram escores mais baixos nas escalas de função física, papel físico, saúde geral e papel emocional. Pacientes nas classes III e IV de NYHA apresentaram escores menores em todas as escalas, e as diferenças comparadas com a população geral foram amplas.

(24)

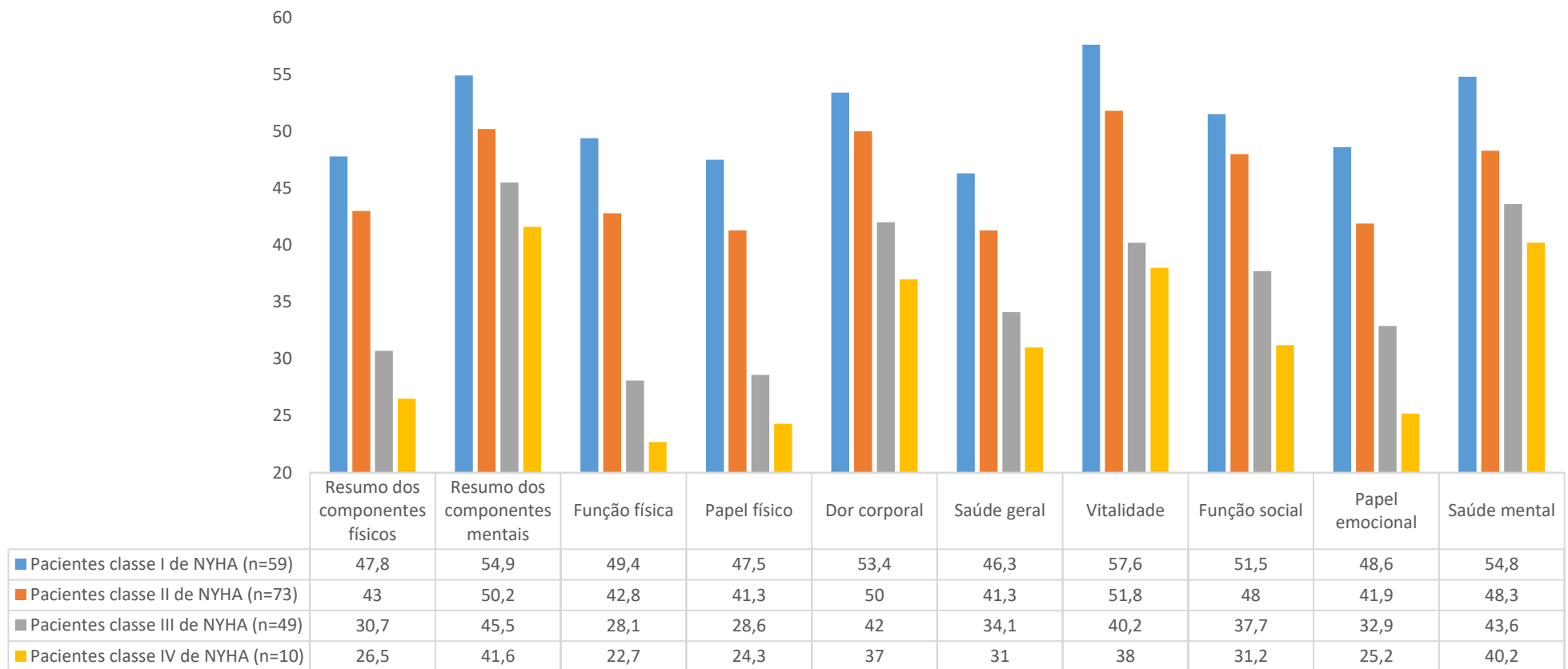


Figura 1. Qualidade de vida dos pacientes com estenose aórtica de acordo com o *status* sintomático. van Geldorp, 2013. (24)

NYHA: *New York Heart Association*.

Ao interpretar os resultados principais do mencionado estudo, é possível observar que a qualidade de vida diminui com o aumento da idade, tanto na população em geral quanto nos pacientes com estenose aórtica grave sintomática. No entanto, as diferenças entre a população em geral e os pacientes sintomáticos são grandes e permanecem significativas para a maioria dos domínios de saúde em todos os três grupos de idade estudados. (24)

Os baixos escores no domínio de função física indicam que os pacientes têm fortes restrições físicas devido à dispneia ou fadiga. Não só os domínios físicos, mas também os resultados de saúde mental mostram grandes diferenças em comparação com a população normal. Entre os pacientes com idade superior a 60 anos, a maior diferença com a população geral é observada na escala de papel emocional, significando que os pacientes sofrem de ansiedade ou um estado mental deprimido que afeta as atividades diárias. Também os escores de função social, vitalidade e saúde geral indicam que os pacientes com estenose aórtica não têm energia e têm uma visão negativa sobre sua saúde, dificultando o contato social. (24)

Assim, notou-se que a qualidade de vida é fortemente prejudicada em pacientes com estenose aórtica em comparação com a população em geral. Não só as queixas físicas afetam a vida diária em grande medida, os pacientes também sofrem de problemas emocionais que dificultam as atividades diárias normais e funcionamento social. (24)

Impacto econômico

Durante o período latente assintomático, é improvável que a estenose aórtica esteja associada a custos incrementais, diretos ou indiretos. No entanto, assim que os sintomas clássicos de angina, insuficiência cardíaca e síncope surgem, é provável que os custos associados com a estenose aórtica comecem a acumular. À medida que a estenose aórtica avança, a insuficiência cardíaca pode se desenvolver levando a uma elevação acentuada do custo dos cuidados. Não há informação suficiente na literatura que descreva o custo direto e/ou indireto da estenose aórtica. (28) Sendo, então, os custos associados aos seus sintomas – como a insuficiência cardíaca – levados em consideração na tentativa de estimar sua carga econômica.

Entre os gastos, os custos com os cuidados de saúde, especialmente a hospitalização, representam o principal componente do custo total da insuficiência cardíaca. O componente mais importante do custo de cuidados de saúde para o controle da insuficiência cardíaca é a

admissão hospitalar de pacientes, sendo necessário um exame mais aprofundado, além de longos períodos de permanência e readmissões. De cada 1000 admissões hospitalares agudas na Europa, 5 são por insuficiência cardíaca, que também representa a causa mais comum de hospitalização em idosos. O número total de diárias em internações por insuficiência cardíaca é o dobro daquelas causadas por infarto agudo do miocárdio. (28)

Um aumento acentuado na hospitalização é observado em pacientes com insuficiência cardíaca mais grave. Tudo isso contribui para a carga econômica da estenose aórtica e reflete um impacto econômico relevante para os sistemas de saúde. (28)

2.7 Manifestações clínicas

A estenose aórtica entre os idosos, apesar de poder apresentar várias características clínicas, pode não produzir sinais de alerta imediatos. Isso se dá uma vez que com o envelhecimento também vem uma série de comorbidades relacionadas à idade, o que complica a avaliação dos sintomas da estenose aórtica: alguns pacientes podem não reconhecer os sintomas, enquanto que os sintomas não atribuíveis à estenose aórtica podem ser mal interpretados. Dessa forma, sua detecção torna-se difícil. Ocasionalmente, a condição é descoberta em um exame de rotina, onde o sopro sistólico é percebido. (6,29)

Os sintomas clássicos da estenose aórtica compreendem dispneia e outros sintomas de insuficiência cardíaca, angina e síncope. A ocorrência destes sintomas, tidos como clássicos, indica estenose aórtica hemodinamicamente significativa. (30) Caso não seja implementada a correção invasiva da valvulopatia, a evolução clínica e o prognóstico dos pacientes mudam radicalmente com o surgimento dos sintomas. A manifestação de angina e síncope prevê uma sobrevida média de 1 a 3 anos. O quadro clínico de pior prognóstico é a insuficiência cardíaca, com metade dos pacientes atingindo uma sobrevida média de apenas dois anos após início dos sintomas. (31)

2.8 Diagnóstico

Como meios de diagnosticar a estenose aórtica, são utilizados anamnese, exame físico, e avaliação complementar. Em relação à indicação de intervenção cirúrgica, são determinados o

gradiente transvalvar, a área valvar e o grau de comprometimento do miocárdio, através de exames hemodinâmicos e ecodopplercardiográficos. (15,32)

No eletrocardiograma (ECG) podem ser vistos sinais de sobrecarga de ventrículo esquerdo nas lesões moderadas a graves, apesar do aumento de voltagem não ser muito habitual na estenose aórtica. O teste ergométrico pode ser realizado com baixo risco em alguns pacientes selecionados, porém com cautela. Na radiografia de tórax, é frequente a chamada dilatação pós-estenótica da aorta. Os sinais radiológicos de aumento do ventrículo esquerdo não são frequentes até que a estenose aórtica se torne grave, uma vez que a hipertrofia é tipicamente concêntrica. (1)

Segundo as recomendações de AHA/ACC o diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes com estenose aórtica incluem: (16)

- O ecocardiograma transtorácico está indicado em pacientes com sinais ou sintomas de estenose aórtica ou com uma válvula aórtica bicúspide para diagnóstico preciso da causa de estenose aórtica, gravidade hemodinâmica, tamanho do ventrículo esquerdo e função sistólica, como também para a determinação do prognóstico e do momento da intervenção valvar;
- O teste de estresse com baixa dose de dobutamina utilizando medidas hemodinâmicas ecocardiográficas ou invasivas é razoável em pacientes em estágio D2 da estenose aórtica com todos os seguintes itens:
 - Válvula aórtica calcificada com abertura sistólica reduzida;
 - FEVE inferior a 50%;
 - Área valvar calculada em $1,0 \text{ cm}^2$ ou menor;
 - Velocidade aórtica inferior a $4,0 \text{ m/s}$ ou gradiente médio de pressão inferior a 40 mm Hg .
- O teste de esforço físico é razoável para avaliar as mudanças fisiológicas com o exercício e confirmar a ausência de sintomas em pacientes assintomáticos com valva aórtica calcificada e velocidade aórtica $\geq 4,0 \text{ m/s}$ ou gradiente médio de pressão $\geq 40 \text{ mm Hg}$ (estádio C).

2.9 Abordagem terapêutica

Tratamento clínico

O tratamento farmacológico na estenose aórtica é voltado ao alívio de sintomas em pacientes que não podem ser considerados elegíveis ao tratamento cirúrgico ou como ponte para o tratamento cirúrgico. (1) Pacientes assintomáticos com estenoses moderadas e discretas são mantidos em tratamento expectante e devem realizar o acompanhamento do desenvolvimento de sintomas. Recomenda-se que a avaliação da possível evolução do grau da estenose e da função do ventrículo esquerdo seja documentada ecocardiograficamente a cada dois anos. (33) Já pacientes assintomáticos com estenose grave podem ser mantidos sob tratamento conservador, devendo o controle ecocardiográfico ser realizado a cada 6 a 12 meses, sendo esperado um aumento do gradiente de 4 a 8 mmHg por ano. (15)

Em pacientes já sintomáticos, o tratamento clínico tem papel limitado sendo a terapêutica eminentemente cirúrgica. Pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca podem se beneficiar do uso de diuréticos ou vasodilatadores para alívio dos sintomas congestivos, mas devem ser usados com cautela. Digitálicos podem ser usados em pacientes com volume ventricular aumentado e/ou diminuição da fração de ejeção. Em pacientes com edema agudo de pulmão e estenose aórtica grave, o uso de nitroprussiato de sódio pode ser considerado. Condições associadas à estenose aórtica devem ser tratadas, entre elas a dislipidemia e a hipertensão arterial sistêmica. (1,15)

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico padrão compreende a troca da valva aórtica por uma prótese, podendo ser biológica ou metálica. As principais indicações para o tratamento cirúrgico são estenose aórtica grave em pacientes sintomáticos, sendo considerados sintomas, angina, síncope e dispneia. Adicionalmente, incluem-se os pacientes com estenose grave que serão submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica ou cirurgia na aorta ou outras valvas, além de pacientes com disfunção sistólica ventricular. (15,32)

A SAVR determina melhora clínica e hemodinâmica, com uma taxa de complicação do procedimento em torno de 4 a 5%, e atingindo menos de 1% em pacientes com idade abaixo de 70 anos. Nas cirurgias de urgência, em pacientes com franca insuficiência ventricular esquerda,

a taxa de mortalidade pode variar de 8% a 20%. (34) No Brasil, em um estudo com pacientes mais idosos e com hipertensão pulmonar, a mortalidade pelo procedimento cirúrgico pode chegar a 27%. (35)

Os pacientes que sobrevivem ao procedimento cirúrgico apresentam uma expectativa de vida próxima da normal: 99% sobrevivem por pelo menos cinco anos, 85% por 10 anos, e 82% por menos 15 anos. A maior parte evolui com melhora na fração de ejeção e nos sintomas de insuficiência cardíaca. (36)

Valvuloplastia aórtica por balão

Até recentemente, pacientes com estenose aórtica grave considerados de alto risco cirúrgico eram encaminhados para valvuloplastia por balão através do cateterismo como uma opção paliativa. O procedimento consiste em insuflação de um balão através da válvula aórtica para aliviar a estenose, fraturando os depósitos de cálcio nos folhetos e separando as comissuras. A maioria dos pacientes apresenta melhora dos sintomas e diminuição no gradiente de pressão imediatamente após o procedimento, mas os resultados têm pouca duração, com uma taxa de reestenose elevada e nenhuma diminuição na mortalidade. (17)

Abordagem das lesões anatomicamente importantes

A diretriz brasileira de valvulopatias foi atualizada em 2017 com o intuito de abordar especificamente o manejo de pacientes com lesões anatomicamente importantes. A cirurgia de troca valvar aórtica é o tratamento de primeira escolha para pacientes de baixo risco e risco intermediário (*Society of Thoracic Surgeons* - STS<8%). Para o uso de TAVI é necessária a decisão de um time institucional, preferencialmente através de via femoral, sendo este o tratamento de primeira escolha para pacientes com risco cirúrgico proibitivo ou com contraindicações à cirurgia convencional, além da ampliação da indicação para pacientes de risco intermediário (STS 4 a 8%) e alto risco cirúrgico (STS >8% ou EuroSCORE logístico >20%). O uso da valvuloplastia aórtica por cateter-balão é considerado uma ponte terapêutica para procedimentos definitivos e como método paliativo em casos em que a cirurgia e uso do TAVI são contraindicados. (22)

Limitações com o tratamento atual

A SAVR é o tratamento consolidado como de eleição para pacientes com estenose aórtica acentuada, determinando alívio dos sintomas e aumento da sobrevida. (37,38) Ainda que o amplo contraste entre uma taxa de mortalidade de 75%, em três anos, em pacientes sintomáticos que não se submetem à cirurgia *versus* uma taxa de sobrevida próxima do normal no pós-operatório torne a decisão de realizar a substituição da valva aórtica uma escolha aparentemente óbvia, nem todos os pacientes podem obter este benefício.

O alto risco cirúrgico causado por doenças associadas e outros fatores tais como: hipertensão pulmonar, doença pulmonar obstrutiva grave, insuficiência renal crônica, cirurgia cardíaca prévia, idade avançada, enxertos coronarianos prévios, irradiação torácica extensa, aortas em porcelana, fragilidade biológica e carência de sintomatologia bem documentada, acaba por causar a recusa à intervenção cirúrgica, podendo, esses fatores, determinar a contra indicação do procedimento em até 30% dos casos. (37,38) Além disso, sabe-se que a própria SAVR está associada a morbidade significativa. Entre as complicações incluem-se a disfunção de prótese, vazamento paravalvular ("*leak*"), formação de trombos, êmbolos arteriais, endocardite infecciosa e os problemas associados à anticoagulação. (1)

O risco associado ao procedimento de intervenção cirúrgica se eleva significativamente com o avançar da idade e com a associação de comorbidades. Dessa forma, a estenose aórtica degenerativa – mais frequente em pacientes com 60-70 anos ou mais – geralmente tem seu tratamento cirúrgico contraindicado devido aos riscos estimados do procedimento. (5) No Brasil, a mortalidade cirúrgica por algum distúrbio valvar cardíaco é de aproximadamente 8%, incluindo pacientes de baixo risco e mais jovens. (39)

Klomp e colaboradores (2016) avaliaram a incidência de complicações perioperatórias, a sobrevida e a qualidade de vida de indivíduos submetidos à SAVR, comparando os desfechos entre indivíduos com idade superior e inferior a 80 anos. Pacientes mais idosos apresentaram maior frequência de complicações e um maior tempo de internação. (8)

Estima-se que 30% dos pacientes com estenose aórtica sintomática grave não seja submetido a SAVR, sendo considerados inoperáveis, devido à idade avançada, disfunção do ventrículo esquerdo ou comorbidades. (37)

Uma nova opção terapêutica minimamente invasiva, com implante de uma bioprótese aórtica através de cateteres, tem apresentado resultados mais sólidos que a colocam como alternativa

terapêutica neste grupo de pacientes portadores de estenose aórtica considerados de alto risco, incluindo inoperáveis. (8)

Inicialmente proposto como uma alternativa para pacientes considerados de risco muito alto para a cirurgia, o alcance e a aplicação clínica dessa nova opção terapêutica se ampliou à medida em que a tecnologia se desenvolveu ainda mais. Assim, tal tratamento deve ser utilizado como uma alternativa ao SAVR em pacientes considerados de alto risco cirúrgico e até risco intermediário dependendo do perfil de risco individual (classe de recomendação IIa B; Tabela 4). (37,38,40,41)

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Devido à existência não só de pacientes com alto risco associado, mas também daqueles considerados não elegíveis ao tratamento cirúrgico, diversos grupos propuseram alternativas à cirurgia de troca de valva tradicional. (42) O TAVI é uma nova técnica para o tratamento destes pacientes. Este procedimento foi realizado com sucesso pela primeira vez em 2002 e ganhou popularidade, sendo atualmente utilizado mundialmente. (43–46) Desde então, múltiplos registros clínicos conduzidos por centros de todo o mundo, principalmente na Europa, têm mostrado que ele pode ser realizado em pacientes com alto risco clínico, com resultados muito semelhantes aos de substituição cirúrgica da válvula aórtica como previsto pela pontuação STS e EuroSCORE. (47) Nos Estados Unidos e na Europa, 2/3 dos pacientes com estenose valvar aórtica grave de alto risco, incluindo inoperáveis, são submetidos à TAVI. (48)

O principal objetivo do procedimento é possibilitar a restauração da função valvar aórtica através de um procedimento minimamente invasivo, evitando o uso da circulação extracorpórea, esternotomia mediana e pinçamento aórtico. (4,49) Ao reduzir o risco do procedimento invasivo, o TAVI permite o tratamento de indivíduos de muito alto risco para o tratamento cirúrgico clássico.

O implante pode ser realizado através da via retrógrada, habitualmente pela artéria femoral (via transfemoral [TF]). Outros acessos arteriais têm sido progressivamente explorados com sucesso, como a via subclávia ou transaórtica direta. Também, a via anterógrada através da região apical do ventrículo esquerdo (via transapical [TA]) pode ser utilizada naqueles sem possibilidade de acesso vascular. (1) A técnica mais utilizada é a via TF. (1) No entanto, uma importante limitação ao implante percutâneo utilizando a via TF são as complicações vasculares, que contribuem para pior prognóstico dos pacientes. Grande tortuosidade na aorta e artérias ilíacas e femorais estreitas ou muito envolvidas por aterosclerose dificultam o procedimento, aumentando a incidência de complicações embólicas distais. Placas em excesso na aorta ascendente também aumentam a morbidade, podendo promover embolização cerebral. (37,43,47) A via TA costuma ser reservada para aqueles pacientes que apresentam vasculopatia periférica importante. (50) Diversos estudos demonstram a importância da curva de aprendizado da técnica, com crescimento da taxa de sucesso do procedimento de 80% para mais de 95% nos últimos anos. (47)

O TAVI é realizado sob orientação fluoroscópica e ecocardiográfica, em uma sala de hemodinâmica convencional, sem a necessidade de sala híbrida. Uma abordagem multidisciplinar, envolvendo hemodinamicista, cirurgiões cardíacos, cardiologistas clínicos e anestesistas, é considerada crucial para o sucesso do procedimento. (51)

No Consenso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre as valvopatias publicado em 2011 (1), o TAVI é avaliado com o intuito de ajudar a tomada de decisão. De acordo com este consenso, a seleção dos pacientes para o implante por cateter de prótese valvar aórtica deve obedecer aos seguintes critérios: presença de estenose valvar aórtica acentuada, sintomática, definida como orifício valvar aórtico com área $< 1 \text{ cm}^2$ (ou $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$); idade > 75 anos e alta probabilidade de morbidade e mortalidade cirúrgicas pela presença de comorbidades; e presença de condição anatômica e morfológica favorável para o procedimento por cateter. Diz ainda que as evidências científicas indicam que TAVI é capaz de melhorar os sintomas e reduzir a mortalidade de pacientes com estenose aórtica e com contraindicação cirúrgica, quando comparado ao tratamento conservador. Em 2017, a Sociedade Brasileira de Cardiologia atualizou esta diretriz, abordando especificamente pacientes com lesões anatomicamente importantes e recomenda o TAVI como primeira escolha para pacientes com risco cirúrgico proibitivo ou com contraindicações à cirurgia convencional, além da ampliação da indicação para pacientes de risco intermediário (STS 4 a 8%) e alto risco cirúrgico (STS $> 8\%$ ou EuroSCORE logístico $> 20\%$). (52)

Em 2017, a *European Society of Cardiology* recomendou em sua diretriz que TAVI seja reservado para o tratamento de pacientes com estenose aórtica sintomática que não são elegíveis para SAVR conforme avaliação de uma equipe multidisciplinar. Em pacientes com risco cirúrgico aumentado (STS ou EuroSCORE II $\geq 4\%$ ou EuroSCORE logístico I $\geq 10\%$ ou outros fatores de risco não incluídos nesses escores como fragilidade, aorta em porcelana, sequela de radiação no tórax), a decisão também deve ser tomada através da avaliação de uma equipe, com TAVI sendo mais indicado que a SAVR para pacientes mais idosos (> 75 anos), especialmente se elegíveis para acesso TF. (1,50,53)

A Diretriz Brasileira de Valvopatias recomenda uma cuidadosa avaliação clínica com conhecimento e adequação dos escores de risco, pois estes nem sempre traduzem a realidade do risco cirúrgico de um determinado paciente individual, apenas apoiando a avaliação clínica. Ademais, o estabelecimento de fluxos e normativas para escolha do acesso arterial, tipo de dispositivo, técnica de implante, suporte anestésico, cuidados periprocedimentos e seguimento

dos pacientes em curto, médio e longo prazo são indispensáveis, segundo esta diretriz. Pode-se obter também uma avaliação semiquantitativa por meio dos escores de fragilidade, que levam em consideração critérios clínicos, laboratoriais e funcionais. O escore de fragilidade da Columbia utilizado no estudo randomizado *Placement of Aortic Transcatheter Valves* (PARTNER) é um deles. (1,48,51) Segundo a diretriz, a seleção de pacientes para o implante transcater de prótese valvar aórtica deve obedecer a determinados critérios gerais de avaliação. É necessário ter mais de 80 anos ou alta probabilidade de morbimortalidade cirúrgica, presença de estenose aórtica importante sintomática, presença de comorbidades que elevem de forma proibitiva o risco da cirurgia cardíaca tradicional, por exemplo: cirrose hepática; doença pulmonar grave; múltiplas cirurgias cardíacas prévias, especialmente com enxerto de artéria mamária; aorta em porcelana; HP acentuada (> 60mmHg); radioterapia torácica prévia; fragilidade orgânica acentuada, e presença de condição anatômica e morfológica favorável para o procedimento por cateter, incluindo a avaliação pormenorizada da via de acesso e trajeto vascular, bem como dos aspectos cardíacos de interesse para a exequibilidade do procedimento. (22) Na Tabela 4, são apontadas as indicações para realização do TAVI, que apresenta como pré-requisito obrigatório a avaliação por uma equipe institucional visando avaliar o risco cirúrgico, grau de fragilidade, condições anatômicas e comorbidades. (22)

Tabela 4. Recomendações para implante de bioprótese valvar aórtica por cateter. Extraído de Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias, SBC 2017. (55)

Indicação	Nível de Evidência/Grau de Recomendação*		
	SBC	AHA	ESC
Pacientes sintomáticos com expectativa de vida >1 ano			
Com contraindicações/risco proibitivo à cirurgia convencional	IA	IA	IB
Alto risco cirúrgico	IA	IA	Ila B
Risco cirúrgico intermediário	Ila A	Ila B	-

SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology.

*: o anexo 2 deste documento contempla uma explicação sobre os níveis de evidência e grau de recomendação.

3.1 Registro Brasileiro de TAVI

De acordo com a publicação do Registro Brasileiro de TAVI em 2015, envolvendo 819 pacientes submetidos ao tratamento com TAVI, a mortalidade por todas as causas em 30 dias e 1 ano foi de 9,1 e 21,5%, respectivamente. Para a mortalidade por causas cardiovasculares, esse valor foi de 8,2% e 14,7%, respectivamente. (55)

Comparativamente, em relação a outros registros internacionais, a mortalidade por todas as causas em 30 dias pós realização de TAVI no Brasil foi menor, quando comparada aos dados da Alemanha, Canada, Bélgica e França (12,4%; 12,4%; 11% e 9,7%, respectivamente). Em relação à mortalidade por todas as causas em um ano após a realização do procedimento, os valores entre o registro brasileiro e os registros internacionais foram similares. (56) Esses dados demonstram que a técnica pode ser realizada de maneira segura em nosso meio, com resultados satisfatórios e comparáveis aos melhores centros do mundo.

4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes de alto risco cirúrgico (escore <i>Society of Thoracic Surgeons</i> > 8% ou EuroSCORE logístico > 20%), incluindo pacientes inoperáveis, com estenose valvar aórtica grave.
I – Intervenção	TAVI.
C – Comparação	Tratamento medicamentoso e cirurgia convencional.
O – Desfechos	Eficácia e segurança: Sem restrição de desfechos, porém desfechos duros foram considerados preferenciais em relação aos desfechos intermediários Avaliação econômica: Utilização de recursos, custo da doença, razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental
Desenho de Estudo	Eficácia e segurança: Metanálise e Revisão Sistemática Avaliação econômica: Estudos observacionais e de custo da doença, análises econômicas

TAVI: implante de válvula aórtica transcater (do inglês *transcatheter aortic valve implantation*)

Pergunta: TAVI é eficaz e seguro no tratamento da estenose valvar aórtica grave em pacientes inoperáveis ou de alto risco cirúrgico, quando comparada ao tratamento medicamentoso ou à cirurgia convencional?

4.1.1 Intervenção

TAVI.

4.1.2 População

Pacientes de alto risco cirúrgico (escore *Society of Thoracic Surgeons* > 8% ou EuroSCORE logístico > 20%), incluindo pacientes inoperáveis, com estenose valvar aórtica grave. Foram considerados estudos que considerassem os pacientes sintomáticos acometidos pela doença.

4.1.3 Comparação

Tratamento medicamentoso e cirurgia convencional.

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se estudos que avaliaram TAVI no tratamento da estenose valvar aórtica grave em pacientes de alto risco cirúrgico, incluindo pacientes inoperáveis, com estenose valvar aórtica grave. As buscas eletrônicas foram realizadas até o final de janeiro de 2019 nas bases de dados: Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (RS e metanálise)**

(((((("Aortic Valve Stenosis"[Mesh]) AND ("severe" OR "high risk" OR "inoperable")))) AND ((("Transcatheter Aortic Valve Replacement"[Mesh] OR ("Heart Valve Prosthesis Implantation "[Mesh] AND "transcatheter") OR "Transcatheter Aortic Valve Implantation")))) AND (search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh])

Resultados: 482 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - FILTRO ECONÔMICO**

(((((("Aortic Valve Stenosis"[Mesh]) AND ("severe" OR "high risk" OR "inoperable")))) AND ((("Transcatheter Aortic Valve Replacement"[Mesh] OR ("Heart Valve Prosthesis Implantation "[Mesh] AND "transcatheter") OR "Transcatheter Aortic Valve Implantation")))) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 97 títulos

LILACS

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Aortic Valve Stenosis" OR "Estenosis de la Válvula Aórtica" OR "Estenose da Valva Aórtica") AND ((("Transcatheter Aortic Valve Replacement" OR "Reemplazo de la Válvula Aórtica Transcatéter" OR "Substituição da Valva Aórtica Transcateter") OR ("Heart Valve Prosthesis Implantation" OR "Implantación de Prótesis de Válvulas Cardíacas" OR "Implante de Prótese de Valva Cardíaca"))

Resultado: 102 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - FILTRO ECONÔMICO**

("Aortic Valve Stenosis" OR "Estenosis de la Válvula Aórtica" OR "Estenose da Valva Aórtica") AND ((("Transcatheter Aortic Valve Replacement" OR "Reemplazo de la Válvula Aórtica Transcatéter" OR "Substituição da Valva Aórtica Transcateter") OR ("Heart Valve Prosthesis Implantation" OR "Implantación de Prótesis de Válvulas Cardíacas" OR "Implante de Prótese de Valva Cardíaca")) AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos

Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 5 títulos

CRD

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(Aortic Valve Stenosis) AND (Transcatheter Aortic Valve Replacement OR Heart Valve Prosthesis Implantation)

Resultados: 61 títulos

COCHRANE

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA REVISÕES COMPLETAS DA COCHRANE

(Aortic Valve Stenosis) AND (Transcatheter Aortic Valve Replacement OR Heart Valve Prosthesis Implantation)

Resultados: 6 títulos

RS: revisão sistemática.

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes de alto risco cirúrgico, incluindo pacientes inoperáveis, com estenose valvar aórtica grave.

4.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

4.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (57), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

4.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (57), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito na Figura 2.

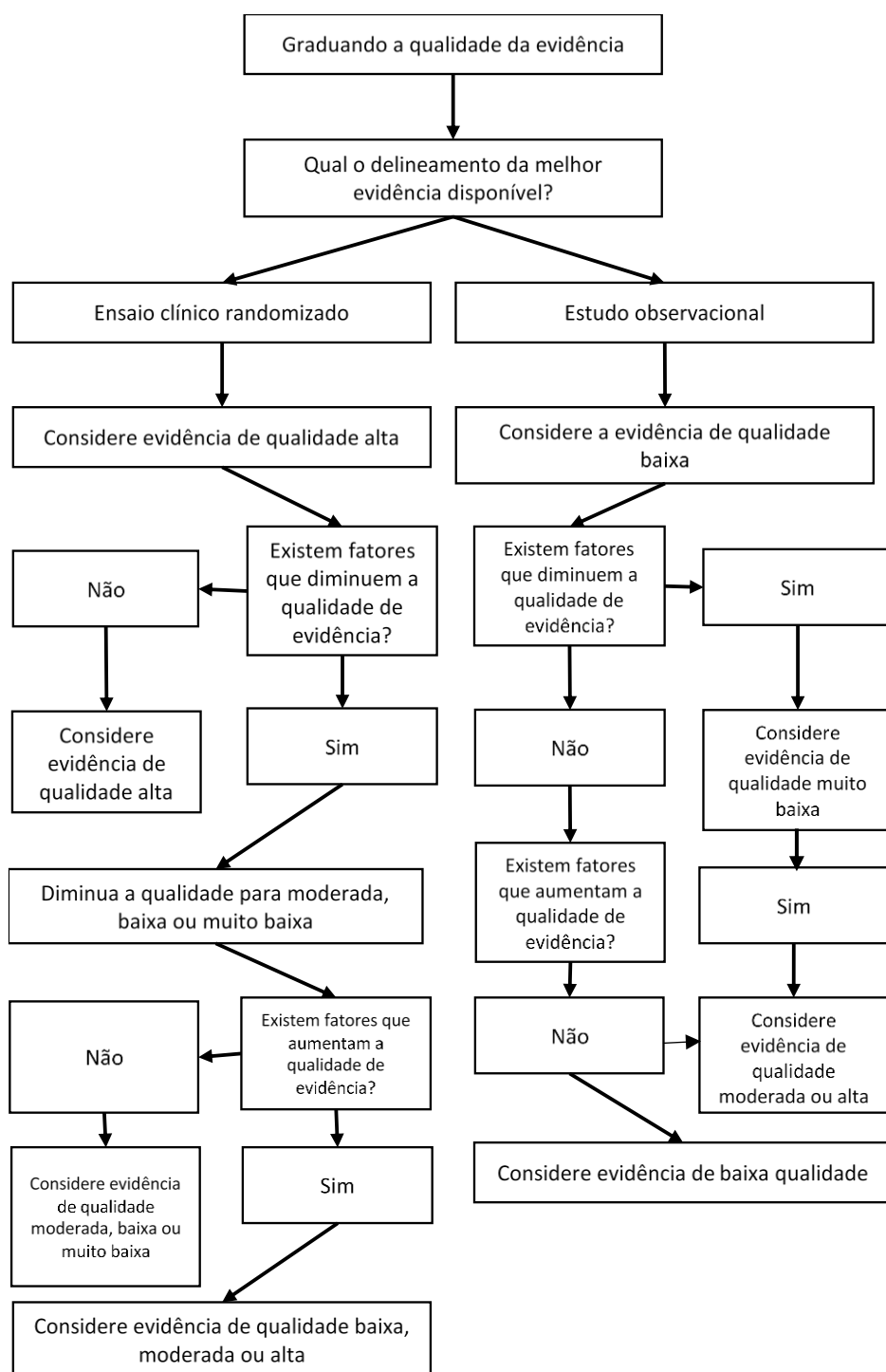


Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.

(46)

4.5 Resultados da busca realizada

4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 753 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 72 estudos para leitura na íntegra. Desses, 9 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 3).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os estudos incluídos encontram-se na Tabela 7. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 21, com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 2)

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

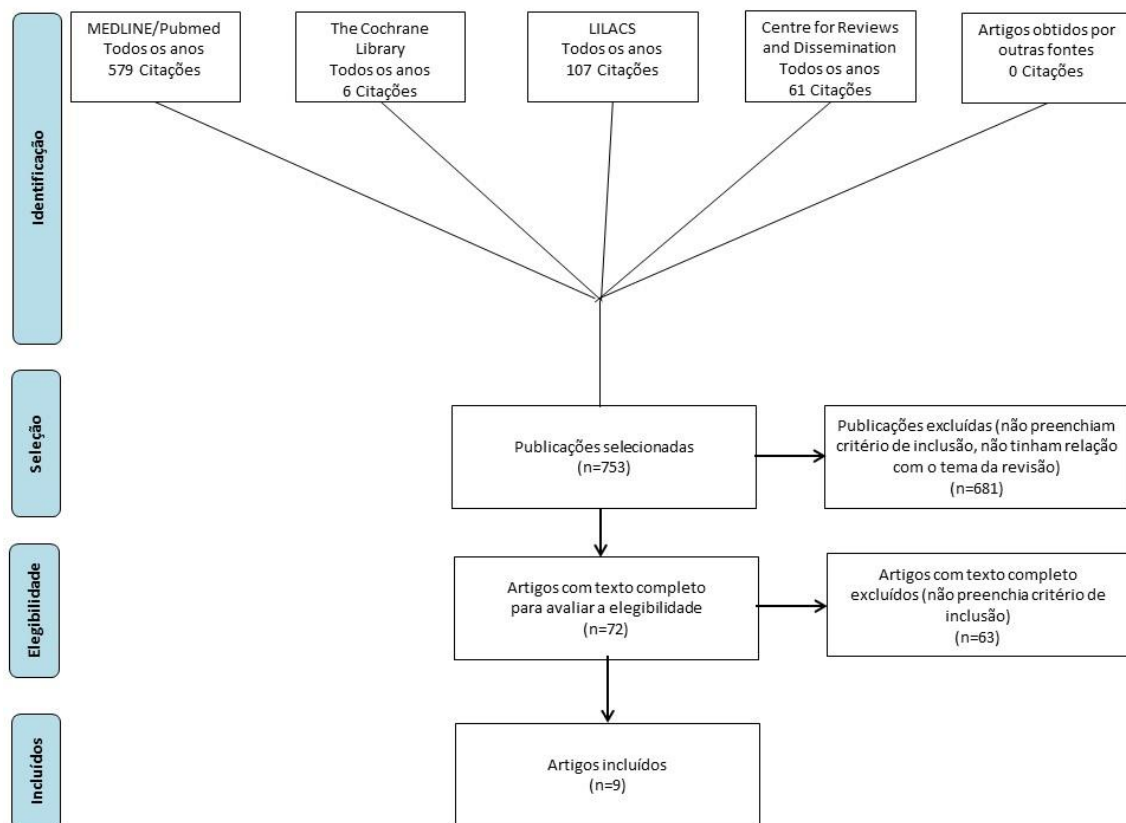


Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
ESTUDOS CLÍNICOS			
Liu	<i>PLOS one</i>	2018	(58)
Svensson	<i>J Thorac Cardiovasc Surg</i>	2013	(59)
Figulla	<i>Clin Res Cardiol</i>	2011	(38)
Yan	<i>J Thorac Cardiovasc Surg</i>	2010	(60)
ESTUDOS ECONÔMICOS			
Reynolds	<i>Journal Of The American College Of Cardiology</i>	2016	(61)
Brecker	<i>Open Heart</i>	2014	(62)
Eaton	<i>Journal of Medical Economics</i>	2014	(63)
Fairbairn	<i>Heart</i>	2013	(64)
Gada	<i>Am J Cardiol</i>	2012	(46)

4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

ESTUDOS CLÍNICOS

Liu 2018

Liu *et al.*, 2018 (46), realizaram uma revisão sistemática da literatura com objetivo de avaliar a eficácia clínica e a segurança do uso de TAVI em pacientes com estenose aórtica grave, em casos onde o uso de SAVR não é uma opção ou representa um alto risco para o paciente.

Para isso, foram realizadas buscas nas bases *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination Databases*, MEDLINE, EMBASE, e ZETOC entre janeiro de 2002 e agosto de 2016. Estudos clínicos que compararam TAVI com outros tratamentos para estenose aórtica em pacientes cirurgicamente inoperáveis ou operáveis de alto risco cirúrgico foram incluídos. A extração de dados e avaliação da qualidade foram conduzidas por dois revisores. Os dados

encontrados foram agrupados usando metanálise de efeitos aleatórios. Os desfechos primários avaliados foram mortalidade por todas as causas, eficácia e complicações maiores.

As buscas resultaram em 14.224 citações. Após a triagem de títulos e resumos, 125 artigos foram selecionados para a avaliação na íntegra da elegibilidade, dos quais 23 preencheram os critérios de inclusão. Um ensaio clínico randomizado (ECR) (PARTNER 1B) reportado em cinco publicações com pacientes inoperáveis e 2 ECRs (PARTNER 1A e US CoreValve) relatados em 18 artigos em pacientes cirurgicamente operáveis de alto risco, foram incluídos nas análises.

A média de idade dos pacientes inscritos nos 3 ECRs variou de 83,1 a 84,5 anos e cerca de metade dos pacientes eram do sexo feminino. A maioria dos pacientes apresentava classe funcional III ou IV da escala NYHA (92,8% no PARTNER 1B, 94,2% no PARTNER 1A e 83,8% no US CoreValve).

Em relação aos pacientes inoperáveis, não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade em 30 dias entre TAVI e terapia medicamentosa (TAVI *versus* terapia medicamentosa: 2,6% *versus* 5,9%, $p = 0,09$). Comparado com terapia medicamentosa, TAVI foi associado a um menor risco estatisticamente significativo de mortalidade por todas as causas e mortalidade por causas cardiovasculares nos anos 1, 2, 3 e 5 de acompanhamento (Tabela 8).

Tabela 8. Mortalidade: TAVI *versus* terapia medicamentosa em pacientes inoperáveis. Liu, 2018. (46)

Acompanhamento	Mortalidade por todas as causas		Mortalidade relacionada a causas cardiovasculares	
	<i>Hazard ratio</i>	IC 95%	<i>Hazard ratio</i>	IC 95%
1 ano	0,58	0,36 a 0,92; $p=0,02$	0,39	0,27 a 0,56; $p<0,001$
2 anos	0,50	0,39 a 0,65; $p<0,001$	0,44	0,32 a 0,60; $p<0,001$
3 anos	0,53	0,41 a 0,68; $p<0,001$	0,41	0,30 a 0,56; $p<0,001$
5 anos	0,50	0,39 a 0,65; $p<0,001$	0,41	0,31 a 0,55; $p<0,001$

IC: intervalo de confiança.

Em relação aos desfechos secundários para os pacientes inoperáveis, a classificação NYHA, quando comparada ao grupo de terapia medicamentosa, o grupo TAVI teve uma proporção menor estatisticamente significativa de pacientes em classes NYHA III/IV em 1, 2 e 3 anos e uma maior proporção de pacientes nas classes I e II da NYHA aos 5 anos de acompanhamento.

Em relação à qualidade de vida, TAVI foi superior ao tratamento medicamento por, pelo menos, 1 ano, atingindo uma diferença de 26 pontos a mais entre a pontuação do questionário do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) a favor de TAVI, 5,7 pontos a mais no escore físico do SF-12 e 6,4 pontos a mais no escore de saúde mental de SF-12 no grupo TAVI do que no grupo de terapia medicamentosa em 1 ano ($p < 0,001$ para todas as três comparações de qualidade de vida).

Adicionalmente, TAVI foi associado a um risco estatisticamente maior de AVE em 1 ano (11,2% *versus* 5,5%, $p = 0,06$), 2 anos (HR: 2,79; IC 95%: 1,25 a 6,22; $p = 0,009$) e 3 anos (HR: 2,81; IC 95%: 1,26 a 6,26; $p = 0,012$) de acompanhamento, com a diferença tornando-se não significativa em 5 anos. TAVI também foi associado a um aumento estatisticamente significativo no risco de sangramento maior em até 1 ano de acompanhamento (24,2% *versus* 14,9%, $p = 0,04$), quando comparado ao tratamento medicamentoso, com a diferença tornando-se não significativa entre os grupos de tratamento aos 2 anos e 3 anos (incidência cumulativa de 32,0% para TAVI e 32,9% para SAVR; $p = 0,92$). O risco de complicações vasculares maiores, relatadas por apenas 3 anos de seguimento, foi significativamente maior no grupo tratado com TAVI *versus* grupo de terapia medicamentosa (HR: 8,27; IC 95%: 2,92 a 23,44; $p = 0,001$).

Ainda, pacientes no grupo TAVI apresentaram menor risco de re-hospitalização devido à estenose aórtica ou complicações relacionadas à TAVI em 1 ano (27,0% *versus* 53,9%; $p < 0,001$), 2 anos (HR: 0,41; IC 95%: 0,30 a 0,58; $p < 0,001$), 3 anos (43,5% *versus* 75,5%; $p < 0,0001$) e 5 anos (47,6% *versus* 87,3%; $p < 0,0001$) de acompanhamento. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamentos em relação ao risco de implante de marcapasso definitivo (TAVI: em um ano - 4,7% *versus* terapia medicamentosa: 8,6%; $p = 0,15$; em dois anos: 6,4% *versus* 8,6%; $p = 0,47$; em 3 anos: 7,6% *versus* 8,6%; $p = 0,75$), infarto do miocárdio (IM) (TAVI: em um ano - 0,8% *versus* terapia medicamentosa: 0,7%; $p = 0,91$; em dois anos: 1,6% *versus* 2,5%; $p = 0,69$; em 3 anos: 4,1% *versus* 2,5%; $p = 0,59$), lesão renal (TAVI: em um ano - 2,3% *versus* terapia medicamentosa: 4,7%; $p = 0,26$; em dois anos: 3,2% *versus* 7,6%; $p = 0,15$; em 3 anos: 3,2% *versus* 11,1%; $p = 0,08$) ou endocardite (TAVI: em um ano - 1,4% *versus*

terapia medicamentosa: 0,8%; p=0,62; em dois anos: 2,3% *versus* 0,8%; p=0,32; em 3 anos: 2,3% *versus* 0,8%; p=0,32) em 1, 2 e 3 anos de acompanhamento.

Em relação aos pacientes de alto risco cirúrgico, não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade por todas as causas em pacientes tratados com TAVI ou SAVR nos 5 anos de acompanhamento (58). Não houve diferenças estatisticamente significativas nas mortalidades cardiovascular individual ou agrupada nos anos 1, 2 e 5 (Figura 5).

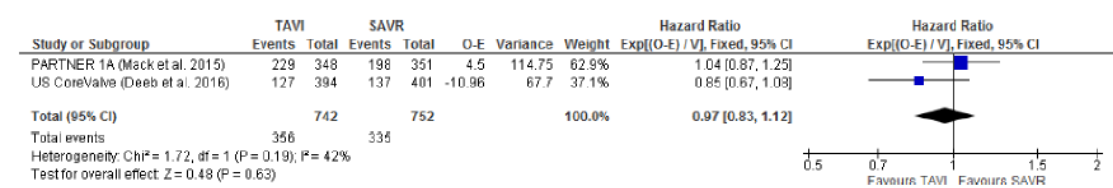


Figura 4. Hazard ratio da mortalidade por todas as causas em até 5 cinco anos (pacientes de alto risco). Liu, 2018. (46)

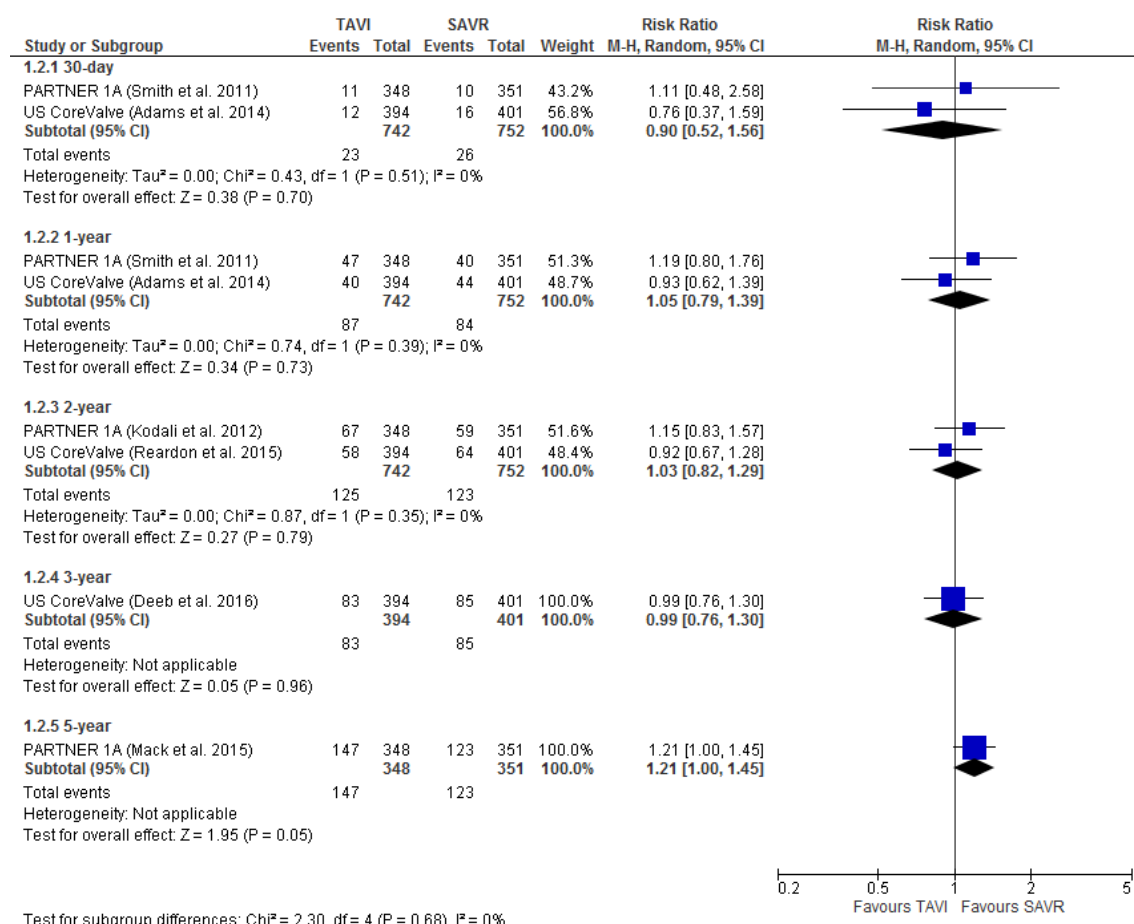


Figura 5. Hazard ratio da mortalidade cardiovascular (pacientes de alto risco). Liu, 2018. (58)

Os pacientes submetidos a TAVI tiveram um aumento estatisticamente significativo no perfil de classificação da NYHA até 6 meses, mas, após isso, os perfis da NYHA em 5 anos foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Em relação à qualidade de vida, comparando o TAVI com SAVR, tanto o PARTNER 1A, quanto os ensaios CoreValve, relataram uma maior melhora na pontuação nos escores físico e mental SF-12 no grupo TAVI, quando comparado ao grupo SAVR no seguimento de 1 mês. Em 6 meses, a única diferença estatisticamente significativa foi relatada no ensaio CoreValve dos EUA para a melhora do escore mental no grupo TAVI em comparação com o grupo SAVR. Ainda, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois tratamentos no risco de AVE.

Em conclusão, o uso de TAVI em pacientes inoperáveis mostrou-se uma estratégia eficaz e segura de tratamento, quando comparado ao tratamento medicamentoso. Em pacientes

elegíveis para cirurgia, mas com alto risco, houve vantagens em curto prazo na eficácia de TAVI sobre SAVR e evidências mistas sobre os resultados de segurança.

Svensson 2013 – REVISÃO DOS ESTUDOS PARTNER A e B

Svensson *et al.*, 2013 (59), desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar os estudos PARTNER A e B.

Resumidamente, os pacientes PARTNER A (n=699) apresentavam alto risco cirúrgico para SAVR, sendo determinada pela *Society of Thoracic Surgeons* uma pontuação de 10% para a morte e a avaliação dos cirurgiões do risco cirúrgico como > 15%. Além disso, os pacientes apresentavam estenose aórtica sintomática com uma área < 0,8 cm² e gradientes ou menores que uma média de 40 mmHg ou com um pico de 64 mmHg, a último equivalente a uma velocidade de 4 m/s. Para PARTNER B (n=358), os pacientes selecionados para o estudo apresentaram pelo menos duas confirmações de cirurgiões diferentes do *status* de inoperável do paciente com base em um risco combinado de morte e morbidade grave irreversível > 50%.

A mortalidade em 30 dias no estudo PARTNER A foi de 3,4% para a TAVI e 6,5% para SAVR. As mortalidades em 1 ano foram de 24,2% e 26,8%, respectivamente (p= 0,001 para não inferioridade). As prevalências de AVE foram de 3,8% e 2,1% (p=0,2), embora para todos os eventos neurológicos a diferença entre TAVI e a SAVR tenha sido significativa (p=0,04), incluindo 4,6% TAVI *versus* 1,4% para SAVR (p=0,05).

No estudo o PARTNER B, a mortalidade em 30 dias para TAVI *versus* tratamento medicamentoso foi de 5,0% *versus* 2,8% (p=0,61). Em 1 ano, esse mesmo parâmetro foi de 30,7% e 50,7% (p<0,001), respectivamente. Uma análise do PARTNER A mostrou que o risco de AVE com o uso de TAVI permaneceu constante em relação a SAVR.

Adicionalmente, os dados em 2 anos do estudo PARTNER A mostraram que a regurgitação paravalvular estava associada ao aumento da mortalidade, mesmo quando leve (p<0,001). Em 2011, 105 pacientes foram submetidos à TAVI: 34 pacientes para a troca valvar aórtica transapical, sem óbito; e 71 pacientes com acesso à artéria femoral substituição valvar aórtica com 1 óbito.

Os autores concluíram que os estudos PARTNER A e B mostraram que a mortalidade com o uso de TAVI vem sendo estatisticamente menor *versus* SAVR. Quanto à segurança, recomendam uma melhor avaliação do dispositivo para a redução da ocorrência de AVE e vazamento perivalvular com dispositivos de nova geração.

Figulla 2011

Uma revisão sistemática, publicada em 2011 por Figulla e colaboradores (59) teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do TAVI em pacientes com estenose aórtica grave, sem intervenções prévias, com um período de seguimento de pelo menos 1 ano, e avaliar o quanto TAVI promove benefícios em termos de sobrevida, quando comparado ao tratamento medicamentoso (MM). Foram localizadas 2.038 citações (1.849 para TAVI e 189 para MM) e 23 foram selecionadas (12 para TAVI e 11 para MM)(Tabela 9 e Tabela 10).

Todos os estudos incluídos eram observacionais. O número total de pacientes envolvidos na revisão foi de 1.049 para TAVI e 946 para tratamento medicamentoso. Três estudos avaliaram exclusivamente a via transvascular (TV), com o dispositivo CoreValve, Medtronic (n=213). Os demais estudos reportaram o dispositivo Cribier-Edwards/Edwards Sapien (n=836), por diferentes vias de acesso. Os dados demográficos entre os grupos em TAVI ou tratamento medicamentoso eram semelhantes, com média de idade de 82 anos para TAVI e 79,9 anos para tratamento medicamentoso. Todos os pacientes eram sintomáticos e considerados não elegíveis ao tratamento cirúrgico ou com alto risco associado. O risco cirúrgico estimado pelo EuroSCORE era maior para o grupo TAVI quando comparado ao grupo tratamento medicamentoso (27,8% *versus* 13,5%).

A taxa média de sucesso do procedimento foi de 93,3% (n=948; 86%-100%) para todos os estudos incluindo TAVI, com uma taxa de sucesso de 89,2% (n = 382; 85,7%-97,3%) para procedimentos TVs *versus* 97,3% (n = 353; 96,1-100%) para via transapical (TA) (Tabela 9 e Tabela 10). Nenhum estudo observou evidências de deterioração estrutural da válvula ou disfunção valvular durante o período de seguimento.

A mortalidade média combinada (no procedimento, pós-procedimento e cumulativa hospitalar em 30 dias) foi de 11,4% (n = 116; 5,3%-23%).

Um ano após o procedimento TAVI, a taxa global de sobrevida era de 75,9% (64,1%-87%). As taxas de mortalidade em 30 dias e 1 ano para cada estudo selecionado estão apresentadas na Tabela 9 e Tabela 10. Mesmo após 1 ano, as melhoras na função valvular foram mantidas e houve tendência de melhora na função ventricular.

A permanência média hospitalar foi de 9,5 dias (5-19), com 2,7 dias em unidade de tratamento intensivo (UTI). Entre as diferentes vias de acesso, a média de permanência foi de 9 dias (5-15) para TV e 10,6 dias (7-19) para TA.

Tabela 9. Resumo dos estudos incluídos para TAVI. Figulla, 2011. (65)

Local do estudo	Desenho	Período	N	Média de acompanhamento (meses)	Válvula	Idade (média ± DP)	Sexo (% masc.)	Risco Log EURO score	Risco STS score
6 centros, Canadá (66)	Prosp. Multic.	01/2005-06/2009	339 ^a (TV 162/TA 177)	8,0 ^c	Cribier-Edwards/ Edwards Sapien	81,0 ± 8,0 (TV 83,0 ± 8,0/ TA 80,0 ± 8,0)	45 (TV 56/TA 35)	NA	9,8 ± 6,4 (TV 9 ± 5,8/ TA 10,5 ± 6,9)
Brighton, Reino Unido (67)	Coorte retrospect., centro único	12/2007-06/2009	38 (TV)	8,8 ^c	CoreValve	83,0 ^c	55	24,0 ± 15,0	NA
Leipzig, Alemanha (68)	Coorte retrospect., centro único	10/2006-11/2008	100 (TA)	12,0	Edwards Sapien	82,7 ± 5,0	23	29,4 ± 13	15,2 ± 8,3
Paris, França (69)	Prosp., série de casos, único centro	09/2006-05/2008	50 (TV 35/TA 15)	8,6	Edwards Sapien	83,0 ± 8,0 (TV 83,0 ± 6,0/ TA 83,0 ± 10,0)	54 (TV 51/ TA 60)	28,0 ± 14,0 (TV 26,0 ± 14,0/ TA 30,0 ± 12,0)	16,0 ± 7,0 (TV 15,0 ± 6,0/ TA 19,0 ± 9,0)
Paris, França (70)	Prosp., série de casos, único centro	02/2006-01/2008	75 (TV 51/ TA 24)	10,0	Edwards Sapien	82,0 ± 8,0 (TV 82,0 ± 7,0/ TA 82,0 ± 10,0)	55 (TV 49/ TA 67)	26,0 ± 13,0 (TV 25,0 ± 13,0/ TA 28,0 ± 13,0)	16,0 ± 7,0 (TV 15,0 ± 7,0/ TA 18,0 ± 9,0)
Cleveland, OH, EUA (40)	Coorte prosp., único centro	02/2006-03/2007	18 (NA ^b)	9,3	Cribier-Edwards	81,0 ± 6,0	67	27,8 ± 18,8	11,4 ± 7,5
Essen, Alemanha (71)	Prosp., série de casos, único centro	05/2007-11/2008	39 (TV 15/TA 24)	12,0	Cribier-Edwards/ Edwards Sapien	81,4 ± 5 (TV 79,6 ± 4,5/ TA 82,7 ± 5,1)	38 (TV 47/TA 33)	44,2 ± 12,6 (TV 38,1 ± 8,1/ TA 52,5 ± 13,4)	17,9 ± 6,1 (TV 15,1 ± 4,1/ TA 19,9 ± 7,5)
Vancouver, Canadá (72)	Prosp., série de casos, único centro	01/2005-04/2008	168 (TV 113/ TA 55)	7,4	Cribier-Edwards/ Edwards Sapien	84,0 ^c (TV 85,0 ^c / TA 83,0 ^c)	52 (TV 58/TA 40)	28,6 ^c (TV 25,0 ^c / TA 35,0 ^c)	9,1 ^c (TV 8,7 ^c / TA 10,3 ^c)
Vancouver, Canadá (73)	Prosp., série de casos, único centro	10/2005-01/2007	26 (TA)	12,0	Edwards Sapien	80,1 ± 9,1	50	37,0 ± 20,0	11,0 ± 6,0

Frankfurt, Alemanha (74)	Coorte retrospectiva, centro único	01/2006-04/2007	21 (TA)	12,0	Cribier-Edwards	85,0 ± 6,0	29	38,0 ± 14,0	NA
Siegburg, Alemanha (75)	Prosp., série de casos, único centro	02/2005-03/2008	136 (TV)	12,0	CoreValve	81,5 ± 6,9	42	23,1 ± 15	8,9 ± 6,5
Rotterdam, Holanda (59)	Coorte prospetiva, único centro	09/2005-09/2007	39 (TA)	13,0	CoreValve	81 ± 7	46	15,0 ± 6,0	NA

TV: transvascular; TA: transapical; NA: não disponível; DP: desvio padrão. ^a O número de pacientes foi 339, mas um total de 345 procedimentos (TV 168/TA 177) foram realizados. ^b Técnica não especificada. ^c Mediana. ^d Média.

Tabela 10. Resumo dos estudos incluídos para tratamento medicamentoso. Figulla, 2011. (76)

Local do estudo	Desenho	Período	N	Média de acompanhamento (meses)	Válvula	Idade (média ± DP)	Sexo (% masc.)	Risco Log EURO score	Risco STS score
Houston, TX, EUA (66)	Coorte retrospectiva, centro único	01/1997-04/2008	140 (M)	NA	-	75,7 ± 8,6	NA	9,0 ± 2,0	NA
Brighton, Reino Unido (77)	Coorte retrospectiva, centro único	12/2007-06/2009	47 (M 33/M+BAV 14)	7,2 ^c	-	81,0 ^c	48	13,0 ^d	NA
Ann Arbor, MI, EUA (70)	Coorte retrospectiva, multic.	01/2005-12/2005	126 (M)	16,7	-	75,0 ± 12,5	62	NA	3,8 ^c
Cleveland, OH, EUA (67)	Coorte prospetiva, centro único	02/2006-03/2007	36 (M)	6,0	-	83,0 ± 8,0	47	25,4 ± 17,6	12,6 ± 9,2
Rotterdam, Holanda (78)	Coorte retrospectiva, multic.	10/2004-12/2007	101 (M)	15,1	-	73,3 ± 12,3	51	11,3 ± 9,6	NA

Hertfordshire, Reino Unido (75)	Coorte retrospect., multic.	01/2001-12/2006	86 (M)	19,2	-	86,2 ^c	37	16,8 ± 12,2	NA
Rotterdam, Holanda (79)	Coorte prosp., centro único	09/2005-09/2007	16 (M)	11,0	-	82,0 ± 14,0	38	25,0 ± 14,0	NA
Boston, EUA (80)	Coorte retrospect., multic.	01/1995-12/1997	75 (M)	NA	-	81,5 ± 8,3	29	NA	NA
Los Angeles, EUA (81)	Coorte retrospect., centro único	01/1993-12/2003	197 (M)	30,0	-	85,3 ± 4,1	42	NA	NA
Paris, França (82)	Coorte prosp., multic.	04/2001-07/2001	72 (M)	NA	-	81,7 ± 4,6	43	NA	NA
Rochester, EUA (59)	Retrospect., centro único, séries de casos	01/1978-12/1985	50 (M)	20,1	-	77,0 ^d	72	NA	NA

M: terapia medicamentosa; BAV: valvuloplastia aórtica por balão; NA: não disponível; DP: desvio padrão. ^a O número de pacientes foi 339, mas um total de 345 procedimentos (TV 168/TA 177) foram realizados. ^b Técnica não especificada. ^c Mediana. ^d Média.

Tabela 11. Desfechos no procedimento, 30 dias e 1 ano após TAVI. Figulla, 2011. (65)

Publicação	Taxa de sucesso no procedimento [% (n)]			Taxa de mortalidade em 30 dias [% (n)]			Taxa de sobrevida em 1 ano (%)		
	Global	TV	TA	Global	TV	TA	Global	TV	TA
6 centros, Canadá (66) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	93,3 (322)	90,5 (152)	96,1 (170)	10,4 (36)	9,5 (16)	11,3 (20)	76	75	78
Brighton, Reino Unido (67) (Válvula Medtronic CoreValve system)	97,3 (37)	97,3 (37)	NA	5,3 (2)	5,3 (2)	NA	87	87	NA
Leipzig, Alemanha (68) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	97 (97)	NA	97 (97)	10 (10)	NA	10 (10)	72	NA	72
Paris, França (69) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	90 (45)	85,7 (30)	100 (15)	14 (7)	8 (3)	27 (4)	67	74	60
Paris, França (70) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	93 (70)	90 (46)	100 (24)	10 (8)	8 (4)	16 (4)	78	81	74
Cleveland, OH, EUA (40) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	94 (17)	NA	NA	5,6 (1)	NA	NA	78	NA	NA
Essen, Alemanha (71) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	97,4 (38)	NA	NA	17,9 (7)	13,3 (2)	20,8 (5)	64,1	68,1	61,9
Vancouver, Canadá (72) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	94,1 (158)	NA	NA	11,3 (19)	8 (9)	18,2 (10)	73,8	NA	NA
Vancouver, Canadá (73) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	100 (26)	NA	100 (26)	23 (6)	NA	23 (6)	65,4	NA	65,4

Frankfurt, Alemanha (74) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	100 (21)	NA	100 (21)	14 (3)	NA	14 (3)	76	NA	76
Siegburg, Alemanha (75) (Válvula Medtronic CoreValve system)	86 (117)	86 (117)	NA	12,5 (17)	12,5 (17)	NA	81,6	81,6	NA
Rotterdam, Holanda (59) (Válvula Medtronic CoreValve system)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	87	87	NA

TV: transvascular; TA: transapical; NA: não avaliado.

Tabela 12. Complicações associadas ao procedimento TAVI e ao período após o procedimento [% (n)]. Figulla, 2011. (65)

Publicação	Complicações vasculares maiores			AVE			Infarto do Miocárdio		
	Global	TV	TA	Global	TV	TA	Global	TV	TA
6 centros, Canadá (66) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	0,6 (2)	1,2 (2)	0 (0)	2,3 (8)	3,1 (5)	1,7 (3)	1,2 (4)	0,6 (1)	1,7 (3)
Brighton, Reino Unido (67) (Válvula Medtronic CoreValve system)	2,6 (1)	2,6 (1)	0 (0)	2,6 (1)	2,6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leipzig, Alemanha (68) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Paris, França (69) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	12 (6)	11,4 (4)	13,3 (2)	4 (2)	5,7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Paris, França (70) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	10,7 (8)	11,8 (6)	8,3 (2)	4 (3)	5,9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cleveland, OH, EUA (40) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Essen, Alemanha (71) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	12,8 (5)	33,3 (5)	0 (0)	2,6 (1)	6,7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vancouver, Canadá (72) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	6,5 (11)	8 (9)	3,6 (2)	4,2 (7)	5,3 (6)	1,8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vancouver, Canadá (73) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3,8 (1)	0 (0)	3,8 (1)	3,8 (1)	0 (0)	3,8 (1)

Frankfurt, Alemanha (74) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	NA		NA	NA		NA	NA		NA
Siegburg, Alemanha (75) (Válvula Medtronic CoreValve system)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4,4 (6)	4,4 (6)	0 (0)	2,2 (3)	2,2 (3)	0 (0)
Rotterdam, Holanda (59) (Válvula Medtronic CoreValve system)	NA	NA		NA	NA		NA	NA	

AVE: acidente vascular encefálico; TV: transvascular; TA: transapical; NA: não avaliado.

Tabela 13 (continuação). Complicações associadas ao procedimento TAVI e ao período após o procedimento [% (n)]. Figulla, 2011. (65)

Publicação	Tamponamento cardíaco			Bloqueio cardíaco/necessidade de marca-passo permanente			“Valve-in-valve”		
	Global	TV	TA	Global	TV	TA	Global	TV	TA
6 centros, Canadá (66) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4,9 (17)	3,7 (6)	6,2 (11)	2,6 (9)	2,5 (4)	2,8 (5)
Brighton, Reino Unido (67) (Válvula Medtronic CoreValve system)	2,6 (1)	2,6 (1)	0 (0)	34,2 (13)	34,2 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leipzig, Alemanha (68) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (9) ^a	0 (0)	9 (9) ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Paris, França (69) (Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)	6 (3)	2,9 (1)	13,3 (2)	4 (2)	2,9 (1)	6,7 (1)	4 (2)	2,9 (1)	6,7 (1)
Paris, França (70)	5,3 (4)	3,9 (2)	8,3 (2)	5,3 (4)	5,9 (3)	4,2 (1)	4 (3)	2 (1)	8,3 (2)

(Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)									
Cleveland, OH, EUA (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5,6 (1)			0 (0)	0 (0)	0 (0)
(Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)									
Essen, Alemanha (71)	2,61 (1)	6,7 (1)	0 (0)	10,3 (4)	26,7 (4)	0 (0)	2,6 (1)	0 (0)	4,2 (1)
(Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)									
Vancouver, Canadá (72)	2,4 (4)	1,8 (2)	3,6 (2)	5,4 (9)	4,4 (5)	7,3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
(Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)									
Vancouver, Canadá (73)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11,5 (3)	0 (0)	11,5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
(Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)									
Frankfurt, Alemanha (74)	NA		NA	NA		NA	NA		NA
(Válvula Cribier–Edwards/Edwards Sapien)									
Siegburg, Alemanha (75)	1,5 (2)	1,5 (2)	0 (0)	25 (34)	25 (34)	0 (0)	2,2 (3)	2,2 (3)	0 (0)
(Válvula Medtronic CoreValve system)									
Rotterdam, Holanda (59)	NA	NA		NA	NA		NA	NA	
(Válvula Medtronic CoreValve system)									

Se uma publicação reportou qualquer evento adverso, assumiu-se que, se um tipo de complicação importante não foi mencionado, não teria ocorrido. ^a 11 de 100 pacientes já tinham um marca-passo permanente antes do TAVI.

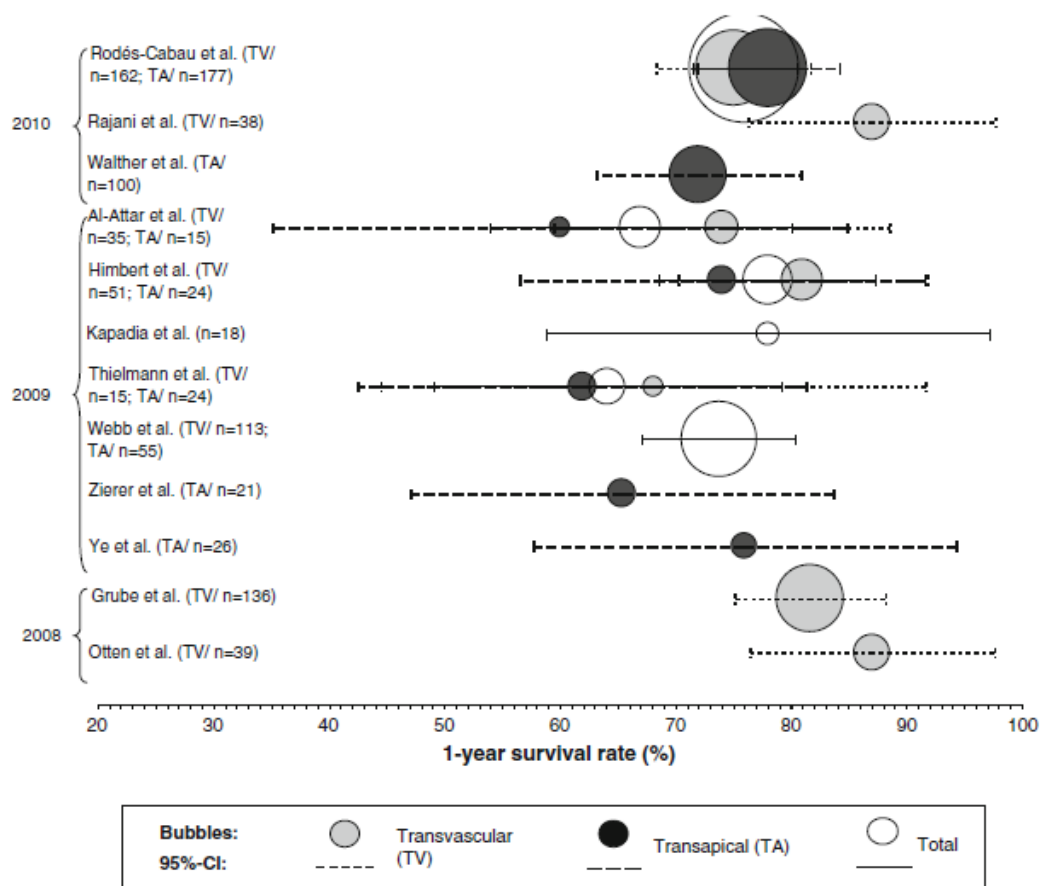


Figura 6. Sobrevida média em 1 ano e intervalo de confiança 95% para TAVI. Figulla, 2011. (59)

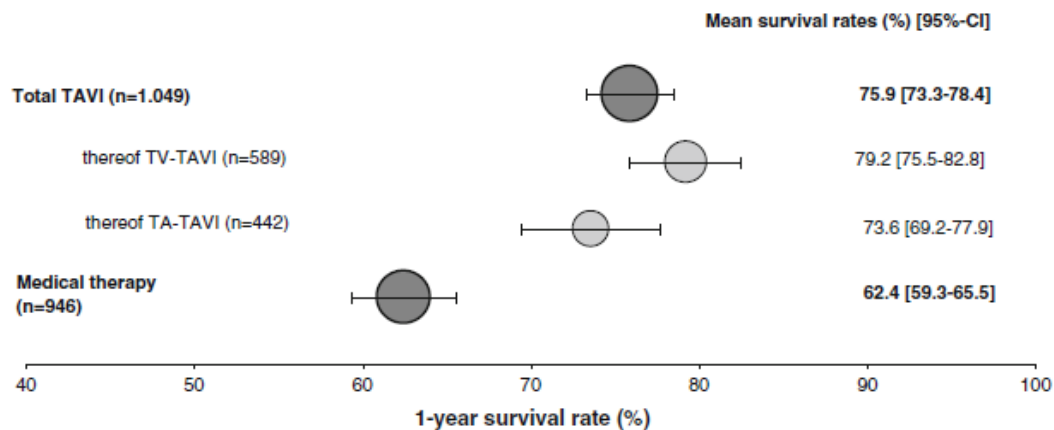


Figura 7. Sobrevida média em 1 ano e intervalo de confiança 95% para TAVI versus tratamento medicamentoso. Figulla, 2011. (38)

O estudo conclui que, baseando-se nas evidências disponíveis, em pacientes com estenose aórtica grave sintomática, TAVI demonstra melhorar a taxa de sobrevida em 1 ano quando comparado ao tratamento medicamentoso.

Yan 2010

Em 2010, Yan *et al.*, 2010 (38) publicaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a efetividade e a segurança do TAVI em pacientes com estenose aórtica grave e alto risco associado. Foram avaliados diferentes implantes: válvula expansível de 3 folhetos pericárdicos, inicialmente equinos (Cribier-Edwards; Edwards Life Sciences Inc, Irving, Calif) e posteriormente bovinos (Edwards-Sapien; Edwards Life Sciences); válvula aórtica percutânea auto-expansível porcina (CoreValve; CoreValve, Irving, Calif). Três diferentes vias de acesso foram utilizadas para as válvulas do fabricante Edwards: anterógrada, por via venosa; retrógrada, por via arterial; e TA, via ápice do ventrículo esquerdo.

Os desfechos primários avaliados foram o sucesso da técnica com correto implante da válvula e segurança do procedimento (taxa de sucesso do procedimento, mortalidade em 30 dias, taquiarritmia maior, bradiarritmia requerendo inserção de marca-passo definitivo, IM, tamponamento cardíaco, AVE, conversão para cirurgia, conversão para valvuloplastia, complicações vasculares, *leak* paravalvular moderado a grave, necessidade de procedimento *valve-in-valve*, intervenção coronariana de emergência, endocardite, dissecação/perfuração

aórtica, transfusão sanguínea > 2U, duração do procedimento e tempo de permanência hospitalar). Desfechos secundários incluíram eficácia e durabilidade baseados em achados ecocardiográficos e desfechos clínicos em 1, 6 e 12 meses (área valvular média antes e após o TAVI, gradiente de pressão máxima e média antes e após o procedimento, FEVE antes e após TAVI, melhora na classe funcional de acordo com o NYHA em relação ao período anterior ao procedimento, número de pacientes em risco aos 6 e 12 meses, e número de pacientes mortos aos 6 meses de acompanhamento). A revisão localizou 571 títulos, 28 foram avaliados na íntegra e 17 selecionados para extração de dados. Nenhum ensaio clínico controlado foi localizado, sendo todos eles estudos experimentais, sem grupo controle. As principais características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 14.

A taxa de sucesso do procedimento variou de 74% a 100%. A incidência de EAs maiores, incluindo mortalidade em 30 dias (0% a 25%), taquiarritmia ventricular maior (0% a 4%), IM (0% a 15%), tamponamento cardíaco (2% a 10%), AVE (0% a 10%), conversão para cirurgia (0% a 8%), *leak* paravalvular moderado a grave (4% a 35%), complicações vasculares (8% a 17%), procedimento *valve-in-valve* (2% a 12%) e dissecção/perfuração aórtica (0% a 4%). A taxa geral de EAs cardiovasculares e cerebrais maiores em 30 dias variaram de 3% a 35%.

A área média da área da válvula variou de 0,5-0,8 cm² antes do procedimento para 1,3-2,0 cm² após o implante. O gradiente de pressão médio variou de 34-58 mmHg antes do procedimento para 3-12 mmHg após. Não houve deterioração ecocardiográfica significativa durante o período de acompanhamento. A taxa de mortalidade em 6 meses variou de 18% a 48%. Os desfechos clínicos e ecocardiográficos encontrados estão resumidos nas Tabela 14, Tabela 15 e Tabela 16, respectivamente.

Por ser anterior às publicações de ensaios clínicos e estudos com maiores períodos de seguimento, esta revisão de Yan e colaboradores conclui que há evidências que comprovam os benefícios do TAVI em curto prazo, e que não havia, àquela época, dados elegíveis para avaliação de desfechos em longo prazo.

Tabela 14. Resumo dos 17 estudos incluídos na revisão sistemática. Yan, 2010. (83)

Estudo	População (n)	Incluídos (n)	Período do estudo	Idade (média ± desvio padrão)	EuroSCORE logístico (média ± desvio padrão)	Procedimento	Sucesso do procedimento, n (%)
Válvula anterógrada Edwards Rouen, França (84)	36	33	2003-2005	80 ± 7	12 ± 2	AL/sedação, anterógrada (26); retrógrada (7); estimulação ventricular rápida; sem CEC	27 (82)
Válvula anterógrada Edwards Vancouver, Canadá (85)	-	50	2005-2006	82 ± 7	28	AG; retrógrada; estimulação ventricular rápida, sem CEC	43 (86)
Válvula Edwards-Sapien Paris, França (86)	39	12	2006-2007	85 ± 6	31 ± 14	AG; retrógrada; estimulação ventricular rápida	10 (83)
Válvula Edwards-Sapien Atenas, Grécia (87)	-	12	2007-2008	81 ± 5	34 ± 15	AG; retrógrada (8); transapical (4); estimulação ventricular rápida; por cardiologistas e cirurgiões cardíacos	12 (100)
Válvula Edwards-Sapien Quebec, Canadá (72)	29	22	2007-2008	84 ± 7	26 ± 16	AG; retrógrada (11); apical (11); estimulação ventricular rápida; por cardiologistas e cirurgiões cardíacos	20 (91)
Válvula transapical Edwards Vancouver, Canadá (88)	-	26	2005-2007	80 ± 9	37 ± 20		26 (100)
Leipzig, Alemanha (89)	83	50	2006-2007	82 ± 5	28 ± 12	AG; minitoracotomia; transapical; estimulação ventricular rápida; por cirurgiões cardíacos	47 (94)
Frankfurt, Alemanha (90)	-	26	2006-2008	84 ± 7	37 ± 6		26 (100)
Multicenter (91)	-	59	2006	81 ± 6	27 ± 14		55 (93)
Bicenter (92)	163	40	2006-2008	83 ± 8	36 ± 15		35 (88)

Válvula retrógrada CoreValve Siegburg, Alemanha (93)	25	25	2005	80 ± 5	11*	AG; retrógrada; cateteres de 21 e 24F; CEC fêmoro-femoral	21 (84)
Válvula retrógrada CoreValve Brighton, Reino Unido (94)	-	12	2007-2008	80*	22*	AG (3); AL/sedação (9); retrógrada; cateteres de 18F; estimulação ventricular rápida	12(100)
Válvula retrógrada CoreValve Montreal, Canadá (95)	29	11	2005-2006	82 ± 7	36*	AG; retrógrada; CEC	11 (100)
Válvula retrógrada CoreValve Rotterdam, Holanda (96)	-	33	2005-2007	81 ± 7	20 ± 12	Retrógrada; estimulação ventricular rápida; cateteres de 18 e 21F; ± CEC	33 (100)
Válvula retrógrada CoreValve Catania, Itália (97)	69	30	2007-2008	82 ± 5	25 ± 8	AL/sedação ou AG; retrógrada; 18F; estimulação ventricular rápida	28 (93)
Válvula retrógrada CoreValve Multicenter (98)	-	86	2005-2007	82 ± 6	22 ± 13	AG ou AL/sedação; retrógrada; cateteres 18 e 21F; ± fêmoro-femoral CEC	64 (74)
Válvula retrógrada CoreValve Multicenter(38)	-	646	2007-2008	81 ± 7	23 ± 14	AL/sedação ou AG; retrógrada; 18F; estimulação ventricular rápida	628 (97)

CEC, Circulação extracorpórea; AG, anestesia geral; AL, anestesia local. *Mediana.

Tabela 15. Desfechos do procedimento e após 30 dias de seguimento para TAVI. Yan, 2010. (38)

Estudo	n	Morte em 30 dias, n (%)	Taquiarritmia, n (%)	Implantação de marca passo, n (%)	Infarto do miocárdio, n (%)	Tamp. cardíaco, n (%)	Acidente vascular encefálico, n (%)	Conversão para cirurgia, n (%)
Válvula anterógrada Edwards Rouen	33	6 (18)	1 (3)	1 (3)	0	2 (6)	1 (3)	0
Válvula anterógrada Edwards Vancouver	50	6 (12)	2 (4)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	2 (4)	0
Paris	12	3 (25)	-	1 (8)	0	1 (8)	0	0
Atenas	12	0	-	-	-	-	-	-
Quebec	22	2 (9)	1 (5)*	0	0	1 (5)	0	1 (5)
Válvula transapical Edwards Vancouver	26	6 (23)	0	3 (12)	1 (4)	-	1 (4)	0
Leipzig	50	4 (8)	-	-	-	-	-	3 (6)
Frankfurt	26	4 (15)	5 (19)*	-	-	-	0	2 (8)
Multicenter	59	8 (14)	18 (31)*	-	-	-	2 (3)	4 (7)
Bicenter	40	7 (18)	-	-	6 (15)	-	2 (5)	2 (5)
Válvula retrógrada CoreValve Siegburg	25	5 (20)	0	-	0	1 (4)	1 (4)	2 (8)
Brighton	12	1 (8)	-	3 (25)	-	-	-	-
Montreal	11	2 (18)	-	4 (36)	-	-	1 (9)	0
Rotterdam	33	2 (6)	-	-	-	1 (3)	-	-
Catania	30	2 (7)	0	-	0	1 (3)	0	0

Multicenter	86	10 (12)	-	-	1 (1)	9 (10)	9 (10)	6 (7)
Multicenter	646	52 (8)	-	60 (9)	4 (1)	9 (1)	12 (2)	3 (1)

DP, Desvio padrão. *Arritmia supraventricular. †Média.

Tabela 16 (continuação). Desfechos do procedimento e após 30 dias de seguimento para TAVI. Yan, 2010. (38)

Estudo	Conversão valvoplastia, n (%)	Compl. vasculares, n (%)	Leaks paravalvulares > 2+, n (%)	Procedimento <i>valve-in-valve</i> , n (%)	Dissec/perf. da aorta, n (%)	Transfusão >2 U, n (%)	Duração procedimento, horas ± DP	Tempo de permanência, dias ± DP
Válvula anterógrada Edward Rouen	-	-	5 (15)	-	-	-	-	-
Válvula anterógrada Edwards Vancouver	-	6 (12)	3 (6)	-	1 (2)	9 (18)	-	5†
Paris	-	2 (17)	4 (33)	-	-	2 (17)	2,9 ± 1,2	17 ± 8
Atenas	-	1 (8)	1 (8)	1 (8)	-	-	-	8 ± 2
Quebec	-	0	4 (18)	1 (5)	-	1 (5)	-	7 ± 3
Válvula transapical Edwards Vancouver	0	-	1 (4)	1 (4)	-	3 (12)	-	9 ± 5
Leipzig	-	-	-	-	1 (2)	-	-	-
Frankfurt	-	2 (8)	6 (23)	-	1 (4)	-	2,5 ± 1,5	-
Multicenter	-	-	3 (5)	-	-	-	2,5 ± 1,5	-

Bicenter	-	-	14 (35)	-	-	1 (3)	-	-
Válvula retrógrada CoreValve	1 (4)	-	2 (8)	-	0	6 (24)	-	-
Siegburg								
Brighton	-	1 (8)	-	-	-	-	1,8-2,3†	3-5†
Montreal	-	-	-	-	-	2 (18)	0,5†	13,5†
Rotterdam	-	-	-	4 (12)	-	-		-
Catania	0	5 (17)	2 (7)	1 (3)	0	-		-
Multicenter	2 (2)	-	-	2 (2)	0	-		-
Multicenter	-	12 (2)	-	17 (3)	4 (1)	-	2†	-

DP, Desvio padrão. *Arritmia supraventricular. †Média.

Tabela 17. Medidas ecocardiográficas e dados clínicos após 6 meses de seguimento para TAVI. Yan, 2010. (38)

Estudo	n	Média da área valvar aórtica antes do TAVI (cm ²) ± DP	Média da área valvar aórtica após TAVI (cm ²) ± DP	Pico do gradiente de pressão antes do TAVI (mm Hg) ± DP	Pico do gradiente de pressão após TAVI (mm Hg) ± DP	Média do gradiente de pressão antes do TAVI (mm Hg) ± DP
Válvula anterógrada Edwards Rouen	33	0,6 ± 0,1	1,7 ± 0,1	-	-	37 ± 13
Válvula anterógrada Edwards Vancouver	50	0,6 ± 0,2	1,7 ± 0,4	-	-	46 ± 17
Paris	12	0,5 ± 0,1	1,7 ± 0,5	-	-	50 ± 19
Atenas	12	0,6 ± 0,1	1,8 ± 0,1	91 ± 33	22 ± 7	57 ± 23
Quebec	22	0,6 ± 0,2	1,5 ± 0,3	56 ± 15	17 ± 5	34 ± 10
Válvula transapical Edwards Vancouver	26	0,5 ± 0,1	1,7 ± 0,5	-	-	45 ± 14
Leipzig	50	-	-	-	15 ± 7	-
Frankfurt	26	0,6 ± 0,1	-	-	-	-
Multicenter	59	0,5 ± 0,2	-	-	18 ± 11	-
Bicenter	40	0,6 ± 0,1	1,6 ± 0,4	65 ± 15	15 ± 5	40 ± 10
Válvula retrógrada CoreValve Siegburg	25	0,7 ± 0,1	-	70 ± 14	21 ± 5	44 ± 11
Brighton	12	-	-	-	-	-
Montreal	11	0,6 ± 0,2	1,3 ± 0,4	-	-	51 ± 19
Rotterdam	33	0,8 ± 0,2	2,0 ± 0,9	77 ± 28	20 ± 12	46 ± 16
Catania	30	0,6 ± 0,2	1,5 ± 0,4	86 ± 22	-	58 ± 18

Multicenter	86	0,6 ± 0,2	-	71 ± 23	-	44 ± 15
Multicenter	646	0,6 ± 0,2	-	78 ± 26	-	49 ± 14

TAVI, Implante de válvula aórtica transcater; NYHA, Associação do coração de Nova Iorque; DP, Desvio padrão.

Tabela 18 (continuação). Medidas ecocardiográficas e dados clínicos após 6 meses de seguimento para TAVI. Yan, 2010. (60)

Estudo	Média do gradiente de pressão após TAVI (mm Hg) ± DP	Fração de ejeção antes do TAVI (%) ± DP	Fração de ejeção após TAVI (%) ± DP	Melhora na classificação funcional da NYHA vs basal, n (%)	Pacientes com risco no acompanhamento de 6 meses, n (%)	Pacientes com risco no acompanhamento de 12 meses, n (%)	Morte em 6 meses, n (%)
Válvula anterógrada Edwards Rouen	9 ± 2	45 ± 18	53 ± 14	21 (64)	11 (33)	5 (15)	16 (48)
Válvula anterógrada Edwards Vancouver	11 ± 5	53 ± 15	57 ± 13	25 (50)	35 (70)	17 (34)	9 (18)
Paris	11 ± 3	47 ± 16	-	7 (58)	9 (75)	-	3 (25)
Atenas	10 ± 3	-	-	12 (100)	-	-	-
Quebec	9 ± 3	51 ± 16	54 ± 11	17 (77)	10 (45)	-	-
Válvula transapical Edwards Vancouver	9 ± 5	56 ± 13	63 ± 9	Maioria	17 (65)	17 (65)	9 (35)
Leipzig	7 ± 4	53 ± 14	-	-	37 (74)	36 (72)	13 (26)

Frankfurt	6 ± 2	-	-	-	-	-	-
Multicenter	9 ± 6	47 ± 16	-	-	15 (25)	5 (8)	13 (22)
Bicenter	8 ± 3	52 ± 15	55 ± 19	-	-	-	13 (33)
Válvula retrógrada CoreValve	12 ± 3	54 ± 16	-	18 (72)	7 (28)	2 (8)	-
Siegburg							
Brighton	-	-	-	-	-	-	-
Montreal	9 ± 4	49 ± 17	56 ± 11	11 (100)	1 (9)	1 (9)	5 (45)
Rotterdam	12 ± 7	41 ± 12	46 ± 15	-	-	-	-
Catania	9 ± 4	53 ± 8	-	-	13 (43)	5 (17)	-
Multicenter	9	54 ± 16	-	-	-	-	-
Multicenter	3 ± 2	52 ± 14	-	-	-	-	-

ESTUDOS ECONÔMICOS

Reynolds 2016

Reynolds *et al.*, 2016 (99), realizaram uma análise econômica para avaliar o custo-efetividade de TAVR *versus* SAVR para pacientes com estenose aórtica grave de alto risco cirúrgico.

Para a realização do estudo, foram coletados dados individuais do estudo CoreValve. (61) Dados empíricos sobre sobrevida e qualidade de vida em 2 anos, e uso de recursos médicos e custos hospitalares até 12 meses foram usados para projetar a expectativa de vida, a expectativa de vida ajustada pela qualidade e custos médicos, a fim de estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de TAVR *versus* SAVR em uma perspectiva dos Estados Unidos. Foi considerada uma taxa de desconto de 3%.

Em relação ao SAVR, TAVR reduziu a duração inicial da internação em média 4,4 dias (IC 95%: -3,1 a -5,7; $p < 0,001$) e diminuiu a necessidade de reabilitação para alta hospitalar, com a redução de dias de reabilitação (TAVI: $9,5 \pm 26,3$ *versus* $13,2 \pm 22,9$ no grupo SAVR; diferença de -3,7 dias (IC 95%: -7,2 a -0,1; $p < 0,04$). Quanto à qualidade de vida, TAVI obteve melhores resultados no primeiro mês de acompanhamento, com escores médios em EQ-5D de $0,79 \pm 0,19$ no grupo TAVR *versus* $0,67 \pm 0,25$ no grupo SAVR (diferença média: 0,10; IC 95%: 0,07 a 0,14; $p < 0,001$). Nos pontos de tempo subsequentes, a qualidade de vida foi similar entre os dois grupos.

Índice de admissão e os custos foram maiores com o TAVR do que com o SAVR (diferenças de US\$ 11.260 e US\$ 17.849 por paciente, respectivamente), enquanto o TAVI foi projetado para fornecer um ganho de vida útil de 0,32 anos de vida ajustados pela qualidade ([QALY]; 0,41 anos de vida). As RCEI foram de US\$ 55.090 por QALY ganho e US\$ 43.114 por ano de vida ganho. As análises de sensibilidade indicaram que uma redução no custo inicial de TAVR em US\$ 1.650, o que levaria a uma RCEI $< \text{US\$ } 50.000/\text{QALY}$ ganho.

Os autores concluíram que em população de alto risco, o TAVI forneceu benefícios clínicos em comparação com SAVR, com custos incrementais considerados aceitáveis pelos padrões atuais do pagador (Estados Unidos).

Brecker 2014

Foi desenvolvida uma análise econômica para avaliar o custo-efetividade da implantação de TAVI em comparação com o uso de medicamentos para o tratamento de pacientes inoperáveis com estenose valvar aórtica grave pela perspectiva do *National Health Service* do Reino Unido. (62)

Um modelo analítico de decisão publicado foi adaptado para incluir informações sobre TAVI a partir de dados do estudo ADVANCE. Dados do paciente informaram as funções matemáticas que foram usadas para modelar a mortalidade por todas as causas, a qualidade de vida relacionada à saúde e hospitalizações. Uso de recursos relacionados a TAVI foram baseados no estudo ADVANCE. O tratamento medicamentoso foi modelado de acordo com informações disponíveis publicamente do estudo PARTNER-B. Os desfechos avaliados foram RCEIs em um horizonte de tempo de cinco anos, com os benefícios expressos como QALY. Análises de subgrupos e de sensibilidade foram realizadas para explorar o impacto da incerteza nas principais áreas clínicas.

Em horizonte temporal de cinco anos, a RCEI para a comparação de todos os pacientes dos estudos ADVANCE e PARTNER-B foi de £ 13.943 por QALY ganho. Para o subgrupo de pacientes do estudo ADVANCE considerados de alto risco, a RCEI foi de £ 17.718 por QALY ganho.

A RCEI permaneceu abaixo de £ 30.000 por QALY ganho em todas as análises de sensibilidade relativas à escolha de tratamento medicamentoso e modelagens alternativas para parâmetros-chave. Quando o horizonte temporal foi extrapolado para 10 anos, todas as RCEI geradas em as análises estavam abaixo de £ 20.000 por QALY ganho.

Dessa forma, concluiu-se que TAVI é um tratamento custo-efetivo para pacientes com estenose aórtica grave.

Eaton 2014

Eaton *et al.*, 2014 (100) conduziram uma análise com o objetivo de determinar se TAVI comparado com MM é custo-efetivo em pacientes inelegíveis para SAVR, entre diferentes jurisdições e avaliações de países específicos.

A busca realizada pelos autores retornou 171 artigos potencialmente relevantes, dos quais cinco foram incluídos para extração formal de dados: Watt *et al.*, 2012 (101), Reynolds *et al.*, 2012 (102), Gada *et al.*, 2012 (103), Neyt *et al.*, 2012 (104) e Sehatzadeh *et al.*, 2012. (105) Subsequentemente, a análise de Sehatzadeh foi publicada por Doble *et al.*, 2013. (106) A busca suplementar de relatórios de ATS identificou o modelo de custo-efetividade realizado pela *Scottish Health Technologies Group* (SHTG). (100)

Nenhuma abordagem padronizada foi identificada para relatar os componentes de custo, com autores relatando custo total do procedimento, custos iniciais de hospitalização inicial e custos anuais de acompanhamento. A duração da permanência em UTIs após TAVI variou de 2-4 dias, com permanência hospitalar geral de 10 dias.

Três dos grupos de pesquisa estimaram um custo total para a intervenção da TAVI entre US\$ 37.000 e US\$ 47.000, apesar de haver diferenças substanciais de US\$ 10.000 em custo de aquisição de dispositivos na Europa e na América do Norte. Levando em conta as diferenças de desconto e moedas, houve uma ampla gama de custos *lifetime* previstos para pacientes tratados com MM, variando de \$ 7900 (101) para \$ 73.854 (101,106). Da mesma forma, os insumos de custo associados à TAVI variaram de \$ 47.097-158.203. (101,103)

Duas avaliações (100) utilizaram os valores de EQ-5D observados no ensaio PARTNER (corte B) e relataram ganhos de QALY de 0,74 e 1,29 respectivamente, sendo a diferença atribuída mais às diferentes abordagens na estimativa da sobrevida ao longo da vida do que a modelagem da QVRS.

Em resposta a uma crítica à publicação de Watt (103) por Neyt, (100) uma análise posterior do modelo de Watt resultou em uma diminuição do ganho de QALY e aumento na RCEI reportada de aproximadamente £ 3000, resultando em uma RCEI de £ 20.100 por QALY.

Os resultados relatados de custo-efetividade são apresentados na Tabela 19. Todos os estudos incluídos relataram resultados em termos de RCEIs por QALYs ganhos. As RCEIs reportadas variaram de £ 16.700/QALY ganho (101) para US\$ 61.889/QALY ganho. (100,106) Os limites de disposição de pagar utilizados por todos os autores em suas análises foram explicitamente declarados em todas as publicações. Ambos Watt e SHTG (100) usaram um limiar de £ 30.000/QALY ganho, e relataram a probabilidade de TAVI ser custo-efetivo como 100% e 82%, respectivamente. Em um limite inferior de £ 20,000/QALY ganho, a probabilidade de TAVI ser custo-efetivo permaneceu em 100% em Watt, (106) mas não foi relatado por SHTG. (62)

Tabela 19. *Outputs* econômicos para os modelos de custo-efetividade. Eaton, 2014. (100)

	Watt <i>et al.</i> (101)	Reynolds <i>et al.</i> (102)	Gada <i>et al.</i> (106)	SHTG (105)	Doble <i>et al.</i> (103)	Ney <i>et al.</i> (103)
Custos (MM)	£5.000 (\$8.016)*	\$69.903 (\$73.854)*	Não reportado	£13.971 (\$22.963)*	\$57.963 (\$47.837)*	Não reportado
Custos (TAVI)	£30.200 (\$48.416)*	\$149.740 (\$158.203)*	\$59.503 (\$60.941)*	£28.654 (\$47.097)*	\$88.991 (\$73.445)*	Não reportado
Custos incrementais	£25.200 (\$40.400)*	\$79.837 (\$84.349)*	Não reportado	£14.683 (\$24.133)*	\$31.028 (\$25.608)*	€33.200 (\$39.219)*
QALYs (MM)	0,8	0,73	Não reportado	1,53	Não reportado	Não reportado
QALYs (TAVI)	2,36	2,03	1,78	2,18	Não reportado	Não reportado

QALYs incrementais	1,56	1,29	Não reportado	0,65	0,6	0,74
RCEI (custo/QALY)	£16.700	\$61.889	\$ 39.964	£22.603	CAN\$51.324	€44.900
RCEI (equivalente em dólares, cotação de 2012)	\$26.773	\$65.387	\$ 40.930	\$37.151	\$42.358	\$53.040

QALY: ano de vida ajustado pela qualidade; TAVI: Implante de válvula aórtica transcater (do inglês *transcatheter aortic valve implantation*); MM: tratamento medicamentoso; RCEI: razão de custo-efetividade incremental. *O equivalente em dólares americanos de 2012.

Neyt *et al.*, 2012 (102) utilizaram o equivalente em euros dos limiares do Reino Unido (£ = € 1,14). A probabilidade de que a TAVI fosse mais custo-efetivo do que MM em £ 20.000 e £ 30.000 por QALY ganhos foi relatada como 9,2% e 36,7%, respectivamente. Tanto Gada *et al.*, (101) quanto Reynolds *et al.*, 2012 (102) utilizaram um limiar de US\$ 100.000/QALY. Gada *et al.*, 2012 (101) não relataram a probabilidade de TAVI ser custo-efetivo a este valor, mas Reynolds *et al.*, 2012 (101) concluíram que TAVI foi custo-efetivo em 100% das simulações. Os autores também avaliaram TAVI com um valor de limiar mais baixo (US\$ 50.000/QALY ganho) e observaram que, nesses casos, TAVI quase nunca foi custo-efetivo (3% de todas as simulações). (105) O valor limite utilizado por Doble *et al.*, 2013 (100) foi de CAD \$ 49.000/QALY ganho, com TAVI custo-efetivo em 44,1% de todas as simulações probabilísticas.

Os resultados publicados de custo-efetividade, quando padronizados para o equivalente em dólares dos EUA de 2012, estão apresentados na Tabela 19. Os valores variaram de \$ 26.773 (101) a \$ 65.387/QALY ganho. (101) O único estudo que gerou uma RCEI acima de US\$ 60.000/QALY ganho foi a avaliação econômica baseada em ensaios realizada nos EUA por Reynolds *et al.* (63)

A revisão identificou seis avaliações econômicas abrangendo cinco diferentes jurisdições de saúde: Bélgica, Canadá, Inglaterra e País de Gales, Escócia e EUA. Comparando as avaliações econômicas publicadas disponíveis de TAVI *versus* MM foi concluído que é provável que TAVI seja um procedimento custo-efetivo em pacientes com estenose aórtica que são inelegíveis para SAVR, independentemente das técnicas de avaliação utilizadas e jurisdição representada.

Fairbairn 2013

Fairbairn *et al.*, 2013 (64), desenvolveram um estudo para determinar o custo-efetividade do uso de TAVI *versus* SAVR em pacientes de alto risco cirúrgico com estenose valvar aórtica, considerando a perspectiva do *National Health Service* do Reino Unido.

Os dados clínicos foram retirados do estudo PARTNER. Custos foram modelados ao longo de um horizonte de 10 anos através de um modelo de Markov. A RCEI e a curva aceitabilidade de custo-efetividade foram calculadas com referência no limiar de disposição a pagar por QALY estabelecido pelo NICE. Análises de sensibilidade probabilísticas e determinísticas foram realizadas.

Apesar dos maiores custos relacionados à execução do procedimento (£ 16.500 *versus* £ 9.256), TAVI foi custo-efetivo comparado à SAVR ao longo do horizonte de 10 anos (custos de £ 52.593 *versus* £ 53.943 e QALYs 2,81 *versus* 2,75), indicando que TAVI é dominante *versus* SAVR. Esse resultado ocorre devido a um maior custo pós-cirúrgico relacionado à duração e ao custo da internação hospitalar. Os resultados foram robustos em um número de análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas. A curva de aceitabilidade custo-efetividade indicou que de acordo com o limiar de disposição a pagar do NICE de £ 20.000 por QALY, TAVI apresentou uma probabilidade de 64,6% de ser custo-efetivo, comparado com 35,4% para SAVR.

Portanto, concluiu-se que TAVI pode ser um tratamento custo-efetivo para pacientes de alto risco com estenose valvar aórtica, quando comparado à SAVR.

Gada 2012

Gada e colaboradores 2012 (107), realizaram uma análise de custo para comparar TAVI e SAVR usando um modelo analítico de decisão. O estudo teve como perspectiva o provedor de saúde norte-americano.

O presente modelo analítico de decisão avaliou os desfechos e custos inerentes a TAVI transfemoral e SAVR para o tratamento de pacientes de alto risco com estenose valvar aórtica grave. Um modelo de Markov com simulações de Monte Carlo foi desenvolvido usando *software* comercial padrão (TreeAge Pro 2008, TreeAge, Williamstown, Massachusetts) para estudar uma teoria em uma coorte hipotética de 10.000 pacientes através de vários estados de saúde decorrentes de TAVI, SAVR ou tratamento medicamentoso. O modelo estimou QALYs e custo *lifetime* para permitir a avaliação da RCEI. Foi considerado um desconto de 5% anualmente) para comparar os resultados atuais e futuros.

Os resultados e custo foram derivados de 10.000 simulações. As análises de sensibilidade foram baseadas em variações na probabilidade de mortalidade, AVE e outros resultados comumente observados. Tanto o TAVI como o SAVR foram custo-efetivos quando comparados ao tratamento medicamentoso. No caso base, a mortalidade perioperatória para o grupo submetido a TAVI e SAVR foi de 6,9% *versus* 9,8% e a mortalidade anual foi de 21% *versus* 24%, respectivamente.

Adicionalmente, a utilidade do TAVI foi superior à da SAVR (1,78 *versus* 1,72 QALY) e o custo *lifetime* de TAVI excedeu o da SAVR (US\$ 59.503 *versus* US\$ 56.339). A RCEI foi de US\$ 52.773/QALY ganho.

O estudo concluiu que TAVI satisfaz as métricas atuais de custo-efetividade em relação ao SAVR e pode fornecer benefícios líquidos para a saúde em um custo aceitável pela perspectiva do pagador para pacientes selecionados de alto risco, com estenose valvar aórtica grave.

4.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

Tabela 20. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Mortalidade por todas as causas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Mortalidade por causas cardiovasculares	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

4.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

Tabela 21. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Liu 2018	Svensson 2013	Figulla 2011	Yan 2010
País onde estudo foi realizado	-	-	-	-
Desenho	Revisão sistemática.	Revisão sistemática dos estudos PARTNER A e B.	Revisão sistemática.	Revisão sistemática.
População	Estudos clínicos que compararam TAVI com outros tratamentos para estenose aórtica em pacientes cirurgicamente inoperáveis ou operáveis de alto risco cirúrgico.	<ul style="list-style-type: none"> População PARTNER A: alto risco cirúrgico para SAVR. População PARTNER B: pacientes com <i>status</i> de inoperável do paciente confirmado. 	Pacientes com estenose aórtica grave, sem intervenções prévias, com um período de seguimento de pelo menos 1 ano.	Pacientes com estenose aórtica grave e alto risco associado.
Intervenção e comparadores	TAVI <i>versus</i> SAVR.	PARTNER A: TAVI <i>versus</i> SAVR. PARTNER B: TAVI <i>versus</i> tratamento medicamentoso.	TAVI <i>versus</i> tratamento medicamentoso.	TAVI.
Desfechos	Mortalidade por todas as causas, eficácia e complicações maiores.	Mortalidade em 30 dias e mortalidade em 1 ano.	Eficácia e segurança de TAVI.	<p>Desfechos primários: sucesso da técnica com correto implante da válvula e segurança do procedimento.</p> <p>Desfechos secundários: eficácia e durabilidade baseados em achados ecocardiográficos e desfechos clínicos em 1, 6 e 12 meses.</p>

Autor, data	Liu 2018	Svensson 2013	Figulla 2011	Yan 2010
Resultados	<p><u>Mortalidade por todas as causas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Em 1 ano de acompanhamento: HR = 0,58 (IC 95% 0,36 a 0,92; p=0,02); Em dois anos de acompanhamento: HR = 0,50 (IC 95% 0,39 a 0,65; p<0,001); Em três anos de acompanhamento: HR = 0,53 (IC 95% 0,41 a 0,68; p<0,001); Em 5 anos de acompanhamento: HR = 0,50 (IC 95% 0,39 a 0,65; p<0,001); <p><u>Mortalidade relacionada a causas cardiovasculares</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Em 1 ano de acompanhamento: HR = 0,39 (IC 95% 0,27 a 0,56; p<0,001); Em dois anos de acompanhamento: HR = 0,44 (IC 95% 0,32 a 0,60; p<0,001); Em três anos de acompanhamento: HR = 	<p><u>Mortalidade em 30 dias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PARTNER A: 3,4% para a TAVI e 6,5% para SAVR. PARTNER B: para TAVI foi de 5,0% <i>versus</i> 2,8% para tratamento medicamentoso (p=0,41). <p><u>Mortalidade em 1 ano</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PARTNER A: 24,2% para TAVI e 26,8% para SAVR (p= 0,001 para não inferioridade). PARTNER B: 30,7% para TAVI e 50,7% para tratamento medicamentoso (p<0,001). <p><u>Outros desfechos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A prevalência de AVE no estudo PARTNER A foi de 3,8% para TAVI e de 6,5% para SAVR (p = 0,2); A prevalência de eventos neurológicos no estudo PARTNER A foi de 4,6% para TAVI <i>versus</i> 1,4% para SAVR (p=0,05); O estudo PARTNER A mostrou que o risco de AVE com o uso de TAVI permaneceu constante em relação a SAVR. 	<ul style="list-style-type: none"> Risco cirúrgico EuroSCORE: 27,8% para TAVI <i>versus</i> 13,5% para tratamento medicamentoso; Taxa média de sucesso do procedimento: 93,3% (n=948; 86%-100%) para TAVI; de 89,2% (n = 382; 85,7%-97,3%) para via TVs <i>versus</i> 97,3% (n = 353; 96,1-100%) para via TA; Mortalidade média combinada foi de 11,4% (n = 116; 5,3%-23%); Mortalidade em 30 dias: de 9,5% (n = 53; 5,3%-13,3%) para TV <i>versus</i> 14% (n = 62; 10%-27%) para TA; Taxa de sobrevida: <ul style="list-style-type: none"> Taxa de global de sobrevida: 75,9% (64,1%-87%); Para procedimentos via TV foi de 79,2% (68,1%-87%) <i>versus</i> 73,6% (60%-78%; p=0,04) para TA; A taxa de sobrevida em 1 ano para pacientes em tratamento 	<p><u>Taxa de sucesso</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A taxa de sucesso do procedimento variou de 74% a 100%; <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A taxa geral de EAs cardiovasculares e cerebrais maiores em 30 dias variaram de 3% a 35%; Mortalidade em 30 dias: 0% a 25%; Taquiarritmia ventricular maior: 0% a 4%; IM: 0% a 15%; Tamponamento cardíaco: 2% a 10%; AVE: 0% a 10%; Conversão para cirurgia (0% a 8%), <i>Leak</i> paravalvular moderado a grave: 4% a 35%; Complicações vasculares: 8% a 17%; Procedimento <i>valve-in-valve</i>: 2% a 12%; Dissecção/perfuração aórtica: 0% a 4%. <p><u>Outros desfechos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Variação da área média da válvula: antes do procedimento

Autor, data	Liu 2018	Svensson 2013	Figulla 2011	Yan 2010
	<p>0,41 (IC 95%0,30 a 0,56; p<0,001);</p> <ul style="list-style-type: none"> Em 5 anos de acompanhamento: HR = 0,41 (IC 95% 0,31 a 0,55; p<0,001); <p><u>Em pacientes inoperáveis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A mortalidade em 30 dias não apresentou diferença significativa (TAVI <i>versus</i> terapia medicamentosa: 2,6% <i>versus</i> 5,9%, p = 0,09); Grupo TAVI apresentou uma proporção estatisticamente menor em relação ao desfecho da classe NYHA III/IV em 1, 2 e 3 anos. 		<p>medicamentoso foi de 62,4% (40%-84,8%; p<0,01 <i>versus</i> TAVI);</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes grupo TAVI: manutenção da melhora da função valvular e melhora na função ventricular; Permanência média hospitalar: 9,5 dias (5-19), com 2,7 dias em UTI. Para TV foi de 9 dias (5-15) e para TA foi de 10,6 dias (7-19). 	<p>foi de 0,5-0,8 cm² para 3-2,0 cm² após o implante;</p> <ul style="list-style-type: none"> Gradiente de pressão: antes do procedimento foi de 34-58 mmHg para 3-12 mmHg após o implante; Taxa de mortalidade em 6 meses: variação de 18% a 48%.

Autor, data	Liu 2018	Svensson 2013	Figulla 2011	Yan 2010
Limitações	-	-	-	-
Nível de evidência/grau de recomendação	1A/A	1A/A	2B/A	2B/A

5 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

A *Food and Drug Administration* (FDA), publicou em outubro de 2015 a aprovação de TAVI indicado para uso em pacientes com doença cardíaca sintomática devido a estenose aórtica calcificada grave ou disfunção de uma válvula cirúrgica, por sua estenose, insuficiência ou dupla disfunção.

Atualmente, o NICE recomenda o uso de TAVI para o tratamento de estenose grave, em pacientes não elegíveis ao tratamento cirúrgico. (108) No Canadá, CADTH recomenda o uso de TAVI uma alternativa viável para pacientes com estenose grave, de alto risco para o tratamento cirúrgico convencional. (109)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes portadores de estenose aórtica grave com sintomatologia, inelegíveis ao tratamento cirúrgico aberto, e que não possuem acesso ao TAVI, são tratados com terapia medicamentosa conservadora. Contudo, a literatura mostra que o tratamento medicamentoso traz poucos benefícios aos pacientes, uma vez que não altera a história natural da estenose aórtica. (109)

A implantação de TAVI no tratamento da estenose aórtica grave tem sua indicação voltada para a população de pacientes considerados inoperáveis ou de alto risco para a cirurgia. Portanto, sempre que possível, essa alternativa é preferencialmente utilizada frente ao tratamento conservador ou à valvuloplastia com balão. (59)

A eficácia clínica e a segurança de TAVI no tratamento de pacientes com estenose valvar aórtica inoperáveis ou de alto risco cirúrgico foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos nove artigos completos, sendo quatro estudos clínicos e cinco estudos econômicos.

De acordo com as evidências científicas, o uso de TAVI mostrou melhorar a taxa de sobrevivência em 1 ano quando comparado ao tratamento medicamentoso. (38,46) Adicionalmente, o uso de TAVI em pacientes inoperáveis mostrou-se uma estratégia eficaz e segura de tratamento, quando comparado ao tratamento medicamentoso. Em pacientes elegíveis para cirurgia, mas com alto risco, houve vantagens em curto prazo na eficácia de TAVI sobre SAVR e evidências mistas sobre os resultados de segurança. (60)

Segundo os dados da revisão econômica, TAVI aumentou significativamente a expectativa de vida a um custo incremental por QALY ganho dentro de valores considerados bem aceitos em tecnologias cardiovasculares comumente utilizadas. (61,63,64,110) Além disso, as avaliações econômicas sugerem que TAVI é uma alternativa custo-efetiva para pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia convencional. (57)

Considerando-se os impactos clínicos negativos decorrentes do não tratamento da doença, os benefícios clínicos associados ao TAVI com dados que comprovem sua eficácia, efetividade, segurança e viabilidade econômica, a incorporação de TAVI como estratégia de tratamento da estenose aórtica grave em pacientes não elegíveis ao tratamento cirúrgico se justifica, preenchendo uma lacuna terapêutica atualmente existente.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. Arq Bras Cardiol. 2011;97:1–67.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Qualidade Profissional e Institucional, Centro de Treinamento e Certificação Profissional em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (III Edição). 2013;101.
3. Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003 Jul;24(13):1231–43.
4. Chodór P, Wilczek K, Przybylski R, Krasoń M, Głowacki J, Niklewski T, et al. Immediate and 6-month outcomes of transapical and transfemoral Edwards-Sapien prosthesis implantation in patients with aortic stenosis. Kardiologia Pol. 2010;68(10):1124–31.
5. Gaia DF. Implante transapical de valva aórtica: resultados de uma nova prótese brasileira. 2010;25(3):293–302.
6. Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. Circ Res. 2013;113(2):179–85.
7. Dworakowski R, McCarthy P a, Monaghan M, Redwood S, El-Gamel A, Young C, et al. Transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis-a new paradigm for multidisciplinary intervention: a prospective cohort study. Am Hear J. 2010;160(2):237–43.
8. Allahwala UK, Hansen PS, Danson EJ, Straiton N, Sinhal A, Walters DL, et al. Transcatheter aortic valve implantation: current trends and future directions. Future Cardiol. 2016;12(1):69–85.
9. Cosmi JE, Kort S, Tunick P a, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with “benign” aortic valve thickening. Arch Intern Med. 2002;162(20):2345–7.
10. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D’Aloia A, Cas LD. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. Cardiovasc Ultrasound. 2006;4:27.
11. Marciniak A, Glover K, Sharma R. Cohort profile: Prevalence of valvular heart disease in community patients with suspected heart failure in UK. BMJ Open. 2017;7(1):e012240.
12. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(6):565–71.
13. Gravanis MB, Robinson PH, Hertzler GL. Hypertrophic cardiomyopathy evolving into a hypokinetic and dilated left ventricle: coronary embolization as a probable pathogenetic

- mechanism. *Clin Cardiol*. 1990 Jul;13(7):500–5.
14. Spaccarotella C, Mongiardo A, Indolfi C. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Approach to Treatment With Percutaneous Valve Implantation. *Circ J*. 2011;75(1):11–9.
 15. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Managem. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):e1-148.
 16. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 70, *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. 252-289 p.
 17. Peixoto R, Peixoto E, Messias LR, Silva CO, Peixoto R, Peixoto E, Messias LR, Silva CO. Estenose Valvar Aórtica Calcificada. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2005;13(2):85–94.
 18. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956–66.
 19. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE et al, Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630–4.
 20. Hughes BR, Chahoud G, Mehta JL. Aortic stenosis: is it simply a degenerative process or an active atherosclerotic process? *Clin Cardiol*. 2005;28(3):111–4.
 21. Grimard BH, Larson JM, Grimard BH, Larson JM. Aortic stenosis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2008;78(6):717–24.
 22. Tarasoutchi F, Montera M, Ramos A, Sampaio R, Rosa V, Accorsi T, et al. Atualização das diretrizes brasileiras de valvopatias: abordagem das lesões anatomicamente importantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 Supl. 2):1–34.
 23. Fleck MC, Souza JCRP, Barros NHS. A avaliação de qualidade de vida: guia para profissionais da saúde. *Ciênc saúde coletiva*. 2008;14(6):228.
 24. van Geldorp MWA. Quality of life among patients with severe aortic stenosis. *Netherlands Hear J*. 2013;21(1):28–35.
 25. Horrocks J, Closs J, Astin F. Quality of life in older adults with aortic stenosis: A narrative review. *Int J Older People Nurs*. 2014;9(3):227–46.
 26. Stańska A, Jagielak D, Brzeziński M, Zembala M, Wojakowski W, Kochman J, et al.

Poprawa jakości życia u pacjentów powyżej 80. roku życia poddanych zabiegowi przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej: 30-dniowa obserwacja na podstawie danych z bazy POL-TAVI. *Kardiologia Polska*. 2014;13–20.

27. Kaier K, Gutmann A, Baumbach H, von zur Mühlen C, Hehn P, Vach W, et al. Quality of life among elderly patients undergoing transcatheter or surgical aortic valve replacement– a model-based longitudinal data analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):109.
28. Vikki L. The implications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) adoption. University of Hong Kong; 2012.
29. Roberts WC, Perloff JK, Costantino T, Roberts WC, Perloff JK, Costantino T. Severe valvular aortic stenosis in patients over 65 years of age. *Am J Cardiol*. 1971;27(5):497–506.
30. Hirota M. Aortic Stenosis: etiology, pathophysiology and treatment. 2011. 254 p.
31. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343(9):611–7.
32. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(2):230–68.
33. Carabello BA. Clinical practice: aortic stenosis. *N Eng J Med*. 2002;346(9):677–82.
34. Carabello BA. Evaluation and Management of Patients With Aortic Stenosis. *Circulation*. 2002;105(15):1746–50.
35. Costa RL da, Lamas C da C, Azevedo VMP, Cardoso EM dos SC, Duarte LP, Weksler C. Impact of Pulmonary Hypertension on Surgical Mortality and 3-Year Survival After Aortic Valve Replacement. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(1):24–30.
36. Sawaya F, Stewart J, Babaliaros V. Aortic stenosis: Who should undergo surgery, transcatheter valve replacement? *Cleve Clin J Med*. 2012 Jul;79(7):487–97.
37. Gaia DF, Palma JH, Ferreira CBND, Souza JAM De, Gimenes MV, Macedo MT, et al. Implante transcater de valva aórtica: resultados atuais do desenvolvimento e implante de um nova prótese brasileira. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(3):338–47.
38. Yan TD, Cao C, Martens-Nielsen J, Padang R, Ng M, Vally MP, et al. Transcatheter aortic valve implantation for high-risk patients with severe aortic stenosis: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(6):1519–28.

39. Jansen Klomp W, Nierich A, Peelen L, Brandon Bravo Bruinsma G, Dambrink J, Moons K, et al. Survival and quality of life after surgical aortic valve replacement in octogenarians. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11(1):38.
40. Thielmann M, Wendt D, Eggebrecht H, Kahlert P, Massoudy P, Kamler M, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with very high risk for conventional aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2009 Nov;88(5):1468–74.
41. Patrus H, Pena M, Lopes S, Mandil A, Fº CS, Moreira C V, et al. Valvuloplastia Aórtica por Balão como Ponte para o Tratamento Definitivo na Estenose Aórtica Grave. *Arq Bras Cardiol*. 1997;69(1):55–7.
42. Cribier A. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation*. 2002;106(24):3006–8.
43. Webb JG, Altwegg L, Masson J-B, Al Bugami S, Al Ali A, Boone R a. A new transcatheter aortic valve and percutaneous valve delivery system. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May;53(20):1855–8.
44. Osten MD, Feindel C, Greutmann M, Chamberlain K, Meineri M, Rubin B, et al. Transcatheter aortic valve implantation for high risk patients with severe aortic stenosis using the Edwards Sapien balloon-expandable bioprosthesis: a single centre study with immediate and medium-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(4):475–85.
45. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Eng J Med*. 2012;366(18):1705–15.
46. Liu Z, Kidney E, Bem D, Bramley G, Bayliss S, de Belder MA, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 May 10;13(5):e0196877.
47. Gaia DF, Palma JH, Souza JAM De, Guilhen JCS, Telis A, Fischer CH, et al. Implante transapical de endoprótese valvada balão-expansível em posição aórtica sem circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):233–8.
48. Pilgrim T, Windecker S. Expansion of transcatheter aortic valve implantation: new indications and socio-economic considerations. *Eur Heart J*. 2018;39(28):2643–5.
49. Ewe SH, Delgado V, Ng ACT, Antoni ML, van der Kley F, Marsan NA, et al. Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Transfemoral Versus Transapical Approach. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(4):1244–51.
50. Smith CR, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, et al. Transcatheter

- versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Eng J Med*. 2011;364(23):2187–98.
51. Sândoli F, Júnior DB, Alves P, Neto L, Siqueira D, Sarmento-leite R, et al. Consenso de especialistas sobre o implante por cateter de biopróteses valvares para o tratamento da estenose aórtica de alto risco cirúrgico: relato da sociedade brasileira de hemodinâmica e cardiologia intervencionista. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2011;19(2):200–7.
 52. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
 53. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller C, Moses JW, Svensson LG. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Eng J Med*. 2010;363(17):1597–607.
 54. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller D, Moses JW, Svensson LG. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187–98.
 55. De Brito FS, Carvalho LA, Sarmento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, et al. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: Results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(5):E153–62.
 56. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 57. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 58. Svensson LG, Tuzcu M, Kapadia S, Blackstone EH, Roselli EE, Gillinov AM, et al. A comprehensive review of the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2013;145(Suppl. 3):S11–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.11.051>
 59. Figulla L, Neumann A, Figulla HR, Kahlert P, Erbel R, Neumann T. Transcatheter aortic valve implantation: evidence on safety and efficacy compared with medical therapy. A systematic review of current literature. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(4):265–76.
 60. 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.

61. 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 Hear.* 2014;1(1):e000155.
62. 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. *J Med Econ.* 2014;17(5):365–75.
63. 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.
64. Gada H, Agarwal S, Marwick TH. Perspective on the cost-effectiveness of transapical aortic valve implantation in high-risk patients: Outcomes of a decision-analytic model. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012;1(2):145–55.
65. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(11):1080–90.
66. Rajani R, Buxton W, Haworth P, Khawaja MZ, Sohal M, Brum RL, et al. Prognostic benefit of transcatheter aortic valve implantation compared with medical therapy in patients with inoperable aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(7):1121–6.
67. van Geldorp MWA, van Gameren M, Kappetein AP, Arabkhani B, de Groot-de Laat LE, Takkenberg JJM, et al. Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jun;35(6):953–7; discussion 957.
68. Al-Attar N, Himbert D, Descoutures F, Iung B, Raffoul R, Messika-Zeitoun D, et al. Transcatheter aortic valve implantation: selection strategy is crucial for outcome. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(6):1757–62.
69. Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, Iung B, Ducrocq G, Deltaint D, et al. Results of Transfemoral or Transapical Aortic Valve Implantation Following a Uniform Assessment in High-Risk Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):303–11.

70. Kapadia SR, Goel SS, Svensson L, Roselli E, Savage RM, Wallace L, et al. Characterization and outcome of patients with severe symptomatic aortic stenosis referred for percutaneous aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(6):1430–5.
71. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation.* 2009;119(23):3009–16.
72. Ye J, Cheung A, Lichtenstein S V., Altwegg LA, Wong DR, Carere RG, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation: 1-year outcome in 26 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):167–73.
73. Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, Moritz A, Doss M. Is transapical aortic valve implantation really less invasive than minimally invasive aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(5):1067–72.
74. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, Sauren B, Zickmann B, Nair D, et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1(3):167–75.
75. Otten AM, van Domburg RT, van Gameren M, Kappetein AP, Takkenberg JJM, Bogers AJC, et al. Population characteristics, treatment assignment and survival of patients with aortic stenosis referred for percutaneous valve replacement. *EuroIntervention.* 2008;4(2):250–5.
76. Bakaeen FG, Chu D, Ratcliffe M, Gopaldas RR, Blaustein AS, Venkat R, et al. Severe aortic stenosis in a veteran population: treatment considerations and survival. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(2):453–8.
77. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(6):533–9.
78. Kojodjojo P, Gohil N, Barker D, Youssefi P, Salukhe T V, Choong A, et al. Outcomes of elderly patients aged 80 and over with symptomatic, severe aortic stenosis: impact of patient's choice of refusing aortic valve replacement on survival. *QJM.* 2008;101(7):567–73.
79. Charlson E, Legedza ATR, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Hear Valve Dis.* 2006;15(3):312–21.

80. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged > or =80 years. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Nov;30(5):722–7.
81. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714–20.
82. O’Keefe JH, Vlietstra RE, Bailey KR, Holmes DR. Natural history of candidates for balloon aortic valvuloplasty. *Mayo Clin Proc*. 1987;62(11):986–91.
83. Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Brunet D, Baala B, Drogoul L, et al. [Aortic bioprosthesis implanted percutaneously: three year follow up]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007;100(11):901, 904–8.
84. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2007 Aug 14;116(7):755–63.
85. Descoutures F, Himbert D, Lepage L, Iung B, Deltant D, Tchetché D, et al. Contemporary surgical or percutaneous management of severe aortic stenosis in the elderly. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1410–7.
86. Spargias K, Manginas A, Pavlides G, Khoury M, Stavridis G, Rellia P, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first Greek experience. *Hell J Cardiol*. 49(6):397–407.
87. Rodés-Cabau J, Dumont E, De LaRochelière R, Doyle D, Lemieux J, Bergeron S, et al. Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2008;102(9):1240–6.
88. Walther T, Falk V, Kempfert J, Borger MA, Fassl J, Chu MWA, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jun;33(6):983–8.
89. Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, Moritz A, Doss M. The transapical approach for aortic valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136(4):948–53.
90. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation*. 2007 Sep 11;116(11 Suppl):I240-5.
91. Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, Roselli EE, Stewart A, Williams M, et al. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular

- apex. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(1):46-54-5.
92. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation*. 2006;114(15):1616–24.
 93. Behan M, Haworth P, Hutchinson N, Trivedi U, Laborde J-C, Hildick-Smith D. Percutaneous aortic valve implants under sedation: our initial experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(7):1012–5.
 94. Marcheix B, Lamarche Y, Berry C, Asgar A, Laborde J-C, Basmadjian A, et al. Surgical aspects of endovascular retrograde implantation of the aortic CoreValve bioprosthesis in high-risk older patients with severe symptomatic aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(5):1150–6.
 95. De Jaegere PPT, Piazza N, Galema TW, Otten A, Soliman OI, Van Dalen BM, et al. Early echocardiographic evaluation following percutaneous implantation with the self-expanding CoreValve Revalving System aortic valve bioprosthesis. *EuroIntervention*. 2008;4(3):351–7.
 96. Tamburino C, Capodanno D, Mulè M, Scarabelli M, Cammalleri V, Barbanti M, et al. Procedural success and 30-day clinical outcomes after percutaneous aortic valve replacement using current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis. *J Invasive Cardiol*. 2009 Mar;21(3):93–8.
 97. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):69–76.
 98. Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention*. 2008;4(2):242–9.
 99. Reardon M, Adams D, Kleiman N, et al. 2-Year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:113–21.
 100. 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.
101. Reynolds MR, Magnuson E a, 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):1102–9.
 102. 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.
 103. 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):e001032–e001032.
 104. Sehatzadeh S, Doble B, Xie F, Blackhouse G, Chandra Campbell K, Kaulback K, et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for treatment of aortic valve stenosis: an evidence update. *Ont Heal Technol Assess Ser*. 2013;13(1):1–40.
 105. 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):52–60.e3.
 106. Scottish Health Technologies Group (SHTG). Evidence Development Pilot Project: transcatheter aortic valve implantation in Scotland. 2010.
 107. Excellence NI for H and C. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. 2012;1–10.
 108. Health CA for D and T in. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Severe Aortic Stenosis: A Review of Comparative Durability and Clinical Effectiveness Beyond 12 Months. 2013;(April).
 109. Orlando R, Pennant M, Rooney S, Khogali S, Bayliss S, Hassan A, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis in patients who are high risk or contraindicated for surgery: A model-based economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013;17(33):1–86.
 110. 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. *J*

Med Econ. 2014;17(5):365–75.

111. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
112. Silva EN, Galvão TF, Gomes M, Tolentino M. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(3):219–27.
113. Azevedo FS, Correa MG, Paula DHG, Felix A dos S, Belém LHJ, Mendes APC, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Experience of One Brazilian Health Care Center. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2018;33(1):1–7.
114. Huchet F, d’Acremont F, Letocart V, Guerin P, Grimandi G, Manigold T. Is transcatheter aortic valve replacement a profitable procedure in a high-volume French hospital? *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(8–9):534–40.
115. Meco M, Miceli A, Montisci A, Donatelli F, Cirri S, Ferrarini M, et al. Sutureless aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of comparative matched studies using propensity score matching. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(2):207–9.
116. Nalluri N, Atti V, Munir AB, Karam B, Patel NJ, Kumar V, et al. Valve in valve transcatheter aortic valve implantation (ViV-TAVI) versus redo—Surgical aortic valve replacement (redo-SAVR): A systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol*. 2018;31(5):661–71.
117. Zusterzeel R, Mishra NK, Beydoun H, Laschinger J, Wu C, Dong LM, et al. Sex-Specific Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement: FDA Patient-Level Meta-Analysis of Premarket Clinical Trials. *J Women’s Heal*. 2018;27(6):808–14.
118. Huygens SA, Takkenberg JJM, Rutten-van Mölken MPMH. Systematic review of model-based economic evaluations of heart valve implantations. *Eur J Heal Econ*. 2018;19(2):241–55.
119. Mohananey D, Jobanputra Y, Kumar A, Krishnaswamy A, Mick S, White JM, et al. Clinical and Echocardiographic Outcomes Following Permanent Pacemaker Implantation after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis and Meta-Regression. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(7):e005046.
120. Sardar MR, Goldsweig AM, Abbott JD, Sharaf BL, Gordon PC, Ehsan A, et al. Vascular complications associated with transcatheter aortic valve replacement. *Vasc Med*. 2017;22(3):234–44.

121. Sud M, Tam DY, Wijeyesundera HC. The Economics of Transcatheter Valve Interventions. *Can J Cardiol*. 2017;33(9):1091–8.
122. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Thamcharoen N, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, Mao MA, et al. Association of frailty status with acute kidney injury and mortality after transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(5):e0177157. Available from: www.karger.ch/journals/ajn/ajn_jh.htm%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=2015165215
123. Yang Y, Huang FY, Huang BT, Xiong TY, Pu XB, Chen SJ, et al. The safety of concomitant transcatheter aortic valve replacement and percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(48):e8919.
124. Zhang S, Kolominsky-Rabas PL. How TAVI registries report clinical outcomes—A systematic review of endpoints based on VARC-2 definitions. *PLoS One*. 2017;12(9):e0180815.
125. Al-Hawwas M, Marmagkiolis K, Mehta JL. The Impact of Transcatheter Aortic Valve Implantation and Surgical Aortic Valve Replacement on Left Ventricular Remodeling. *Am J Cardiol*. 2017;120(7):1198–202.
126. Durko AP, Osnabrugge RL, Kappetein AP. Long-term outlook for transcatheter aortic valve replacement. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(3):174–83.
127. Klein H, Boleckova J. Resource utilization and procedure-related costs associated with transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *J Med Econ*. 2017;20(6):640–5.
128. Takagi H, Ando T, Umemoto T. Direct and adjusted indirect comparisons of perioperative mortality after sutureless or rapid-deployment aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2017;228:327–34.
129. Ando T, Briasoulis A, Holmes AA, Afonso L, Schreiber T, Kondur A. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical aortic valve replacement in patients with previous coronary artery bypass surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;215:14–9.
130. Anand A, Harley C, Visvanathan A, Shah ASV, Cowell J, MacLulich A, et al. The relationship between preoperative frailty and outcomes following transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3(2):123–32.
131. Xie X, Shi X, Xun X, Rao L. Efficacy and safety of transcatheter aortic valve implantation

- for bicuspid aortic valves: A systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;22(4):203–15.
132. Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, Abdul-Jawad Altisent O, Campelo-Parada F, Chiche O, et al. Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(7):673–84.
 133. Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, Barbanti M, Buccheri S, Perrino C, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: A Systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):334–44.
 134. Indraratna P, Tian DH, Yan TD, Doyle MP, Cao C. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016;224:382–7.
 135. Kleczynski P, Dziewierz A, Bagiński M, Rzeszutko L, Sorysz D, Trebacz J, et al. Impact of Coronary Artery Disease Burden on 12-Month Mortality of Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Interv Cardiol.* 2016;29(4):375–81.
 136. Kocaaslan C, Ketenci B, Yılmaz M, Kehlibar T, Memetoğlu ME, Ertaş G, et al. Comparison of Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement to Improve Quality of Life in Patients >70 Years of Age with Severe Aortic Stenosis. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2016;31(1):1–6.
 137. Kondur A, Briasoulis A, Palla M, Penumetcha A, Mallikethi-Reddy S, Badheka A, et al. Meta-analysis of transcatheter aortic valve replacement versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis. *Am J Cardiol.* 2016;117(2):252–7.
 138. Siontis GCM, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: A meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2016;37(47):3503–3512a.
 139. Takagi H, Umemoto T. Sutureless aortic valve replacement may improve early mortality compared with transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of comparative studies. *J Cardiol.* 2016;67(6):504–12.
 140. Villablanca PA, Mathew V, Thourani VH, Rodés-Cabau J, Bangalore S, Makkiya M, et al. A meta-analysis and meta-regression of long-term outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2016;225:234–43.

141. Eleid MF, Goel K, Murad MH, Erwin PJ, Suri RM, Greason KL, et al. Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Stroke Volume, Gradient, and Ejection Fraction After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2015;116(6):989–94.
142. Fajuri A, Martínez G. Is Trans-aortic Valve Implantation a cost-effective procedure for patients with severe Aortic valve Stenosis and high surgical risk in Chile? *Rev Chil Cardiol.* 2015;34:45–7.
143. Green P, Arnold S V., Cohen DJ, Kirtane AJ, Kodali SK, Brown DL, et al. Relation of Frailty to Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement (from the PARTNER Trial). *Am J Cardiol.* 2015;116(2):264–9.
144. Santarpino G, Pfeiffer S, Jessl J, Dell'Aquila A, Vogt F, Von Wardenburg C, et al. Clinical Outcome and Cost Analysis of Sutureless Versus Transcatheter Aortic Valve Implantation with Propensity Score Matching Analysis. *Am J Cardiol.* 2015;116(11):1737–43.
145. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Srivali N, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, Greason K, et al. Gastrointestinal Surgery and Related Complications in Patients with Ehlers- Danlos Syndrome : A Systematic Review. *Am J Nephrol.* 2015;41(4–5):372–82.
146. Awad W, Mathur A, Baldock L, Oliver S, Kennon S. Comparing post-operative resource consumption following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and conventional aortic valve replacement in the UK. *J Med Econ.* 2014;17(5):357–64.
147. Chatterjee S, Kumbhani DJ, Sardar P, Chakraborty A, Biondi-Zoccai G, Sabharwal MS, et al. Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: An updated review of literature. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(4):473.
148. Elmalem S, Dumonteil N, Marcheix B, Toulza O, Vellas B, Carrie D, et al. Health-Related Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Implantation in Elderly Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(3):201–6.
149. Giordana F, D'Ascenzo F, Nijhoff F, Moretti C, D'Amico M, Biondi Zoccai G, et al. Meta-analysis of predictors of all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2014;114(9):1447–55.
150. 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.
151. 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. *J Thorac Cardiovasc*

- Surg. 2014;148(2):509–14.
152. Mabin T, Candolfi P. An analysis of real-world cost-effectiveness of TAVI in South Africa. *Cardiovasc J Afr.* 2014;25(1):21–6.
 153. Panchal HB, Ladia V, Desai S, Shah T, Ramu V. A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2013;112(6):850–60.
 154. Sannino A, Gargiulo G, Schiattarella GG, Brevetti L, Perrino C, Stabile E, et al. Increased mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with severe aortic stenosis and low ejection fraction: A meta-analysis of 6898 patients. *Int J Cardiol.* 2014;176(1):32–9.
 155. Sannino A, Losi MA, Schiattarella GG, Gargiulo G, Perrino C, Stabile E, et al. Meta-analysis of mortality outcomes and mitral regurgitation evolution in 4,839 patients having transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2014;114(6):875–82.
 156. Tice JA, Sellke FW, Schaff H V. Transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis who are at high risk for surgical complications: Summary assessment of the California Technology Assessment Forum. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(2):482–91.
 157. Khatri PJ, Webb JG, Rodés-Cabau J, Fremes SE, Ruel M, Lau K, et al. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of contemporary studies. *Ann Intern Med.* 2013;158(1):35–46.
 158. 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.
 159. Queiroga MC, Nishikawa AM, Paladini LM, Neto PAL, Júnior FSB, Sarmiento-Leite R, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for the Treatment of Severe Aortic Valve Stenosis in Inoperable Patients under the Perspective of the Brazilian Private Healthcare System – Cost-Effectiveness Analysis. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2013;21(3):213–20.
 160. Rahnavardi M, Santibanez J, Sian K, Yan TD. A systematic review of transapical aortic valve implantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012;1(2):116–28.
 161. Agarwal S, Tuzcu M, Stewart W, Bajaj NS, Svensson LG, Kapadia SR. Comparison of multicenter registries and randomized control trials for transcatheter aortic valve

- replacement (TAVR). *Indian Heart J.* 2013;65(4):400–11.
162. Deutsch M-A, Bleiziffer S, Elhmidi Y, Piazza N, Voss B, Lange R, et al. QoL Beyond adding years to life: health-related quality-of-life and functional outcomes in patients with severe aortic valve stenosis at high surgical risk undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(4):281–94.
 163. Cao C, Ang SC, Indraratna P, Manganas C, Bannon P, Black D, et al. Systematic review and meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(1):10–23.
 164. Panchal HB, Ladia V, Amin P, Patel P, Veeranki SP, Albalbissi K, et al. A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients undergoing transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation using edwards valve for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2014;114(12):1882–90.
 165. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Goto SN, Umemoto T. A meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(2):513–9.
 166. Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: Comparison of Medtronic-Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(1):128–38.
 167. Lawrie GM. Role of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) versus conventional aortic valve replacement in the treatment of aortic valve disease. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2012;8(2):4–8.
 168. 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). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2683–92.
 169. 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):1102–9.
 170. 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.

171. 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.
172. Hara H, Schwartz R. Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circ J*. 2010;74:1513–7.
173. Valle FH, Costa AR, Pereira EMC, Santos EZ, Pivatto Júnior F, Bender LP, et al. Morbimortalidade em pacientes acima de 75 anos submetidos à cirurgia por estenose valvar aórtica. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(6):720–5.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

**ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO
DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (111)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Liu 2018	Svensson 2013	Figulla 2011	Yan 2010
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i>?	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	() Sim () Não (x) Sem resposta () Não aplicável	() Sim () Não (x) Sem resposta () Não aplicável	() Sim () Não (x) Sem resposta () Não aplicável	() Sim () Não (x) Sem resposta () Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	() Sim (x) Não () Sem resposta () Não aplicável	() Sim (x) Não () Sem resposta () Não aplicável	() Sim (x) Não () Sem resposta () Não aplicável	() Sim (x) Não () Sem resposta () Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de	() Sim (x) Não	() Sim (x) Não	() Sim (x) Não	() Sim (x) Não

Parâmetros	Liu 2018	Svensson 2013	Figulla 2011	Yan 2010
estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Fonte: (SHEA et al., 2007. Adaptado AMSTAR). (112)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de avaliações econômicas.

	Reynolds 2016	Brecker 2014	Eaton 2014	Fairbairn 2013	Gada 2012
a. Delineamento do estudo					
1. A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, clara e passível de ser respondida?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
2. A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
3. As principais alternativas foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
4. O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas?	(x) Sim () Não () Não está claro	() Sim (x) Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
5. A perspectiva do estudo foi informada?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro
6. O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
7. O tipo de avaliação econômica foi informado?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
b. Mensuração dos desfechos em saúde e dos custos					
Desfechos em saúde					
9. As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara e são pertinentes à pergunta do estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
10. As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas e estão em consonância com a população alvo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
11. Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados?	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável

12. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável
13. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de revisão sistemática, a qualidade da evidência foi informada?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input checked="" type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input checked="" type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input checked="" type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input checked="" type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input checked="" type="radio"/> Não aplicável
14. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de estudos observacionais ou de suposições, o uso dessas informações deveu-se pela ausência de evidência de melhor qualidade?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input checked="" type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input checked="" type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input checked="" type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input checked="" type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input checked="" type="radio"/> Não aplicável
Custos					
15. Os custos foram descritos de forma clara?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
16. A mensuração dos custos está de acordo com a perspectiva adotada no estudo?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
17. O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
18. Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
19. Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação?	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
20. Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto, e esta foi adequada?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável
c. Análise e interpretação dos resultados					
Modelo analítico					
21. Foi utilizado um modelo analítico e este é adequado aos objetivos propostos no estudo?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro

	<input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Não aplicável
22. Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença e as consequências do uso das tecnologias em investigação?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável
23. A incerteza metodológica foi contornada?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável
24. A incerteza estrutural foi contornada?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável
25. A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro
26. A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
Resultados					
27. A apresentação dos resultados do estudo foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
28. A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos pacientes e ao tomador de decisão?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
29. Houve informação sobre a consistência interna do modelo?	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
30. Houve informação sobre a consistência externa do modelo?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
d. Informações gerais					
31. A fonte de financiamento do estudo foi descrita de forma adequada?	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro

32. Os autores declararam seus potenciais conflitos de interesse?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
33. O estudo foi aprovado por alguma instituição habilitada em ética em pesquisa?	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro

Fonte: Silva *et al.*, 2014. (113)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Como critérios de exclusão para os estudos de eficácia e segurança foram definidos: revisões narrativas; artigos sobre medicamentos que não o de interesse; artigos que avaliaram outras populações que não as de interesse para esse dossiê; artigos que avaliaram intervenções que não estavam estruturadas na pergunta PICO como comparador.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Azevedo	2018	(114)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de risco cirúrgico intermediário.
2. Huchet	2018	(115)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
3. Meco	2018	(116)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de risco cirúrgico intermediário.
4. Nalluri	2018	(117)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
5. Zusterzeel	2018	(118)	O estudo está fora da pergunta PICO – Avaliação da eficácia de TAVA entre homens e mulheres; sem comparador.
6. Huygens	2017	(119)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
7. Mohananey	2017	(120)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
8. Sardar	2017	(121)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.

9. Sud	2017	(122)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
10. Thongprayoon	2017	(123)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
11. Yang	2017	(124)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
12. Zhang	2017	(125)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
13. Al-hawwas	2017	(126)	Desenho do estudo fora da pergunta PICO – Revisão narrativa.
14. Durko	2017	(127)	Desenho do estudo fora da pergunta PICO – Revisão narrativa.
15. Klein	2017	(128)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de risco cirúrgico intermediário.
16. Takagi	2017	(129)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
17. Ando	2016	(130)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
18. Anand	2016	(131)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
19. Xie	2016	(132)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
20. Auffret	2016	(133)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
21. Gargiulo	2016	(134)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de risco cirúrgico intermediário.
22. Indraratna	2016	(135)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.

23. Kleczynski	2016	(136)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
24. Kocaaslan	2016	(137)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
25. Kondur	2016	(138)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
26. Siontis	2016	(139)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de risco cirúrgico intermediário.
27. Takagi	2016	(140)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de risco cirúrgico intermediário.
28. Villablanca	2016	(141)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
29. Eleid	2015	(142)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
30. Fajuri	2015	(143)	Desenho do estudo fora da pergunta PICO – Editorial.
31. Green	2015	(144)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de risco cirúrgico intermediário.
32. Santarpino	2015	(145)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de risco cirúrgico intermediário.
33. Thongprayoon	2015	(146)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
34. Awad	2014	(147)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
35. Chatterjee	2014	(148)	Desenho do estudo fora da pergunta PICO – Revisão narrativa.

36. Elmalem	2014	(149)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
37. Giordana	2014	(150)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de risco cirúrgico intermediário.
38. Iannaccone	2014	(151)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
39. Indraratna	2014	(152)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de risco cirúrgico intermediário.
40. Mabin	2014	(153)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
41. Panchal	2014	(154)	O estudo está fora da pergunta PICO – Sem comparador e não especifica o risco cirúrgico dos pacientes incluídos nos estudos.
42. Sannino	2014	(155)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
43. Sannino	2014	(156)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
44. Tice	2014	(157)	Desenho do estudo fora da pergunta PICO – Parecer técnico científico.
45. Khatri	2013	(105)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de risco cirúrgico intermediário.
46. Doble	2013	(158)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
47. Murphy	2013	(159)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
48. Queiroga	2013	(160)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.

49. Rahnavardi	2013	(161)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
50. Agarwal	2013	(162)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de risco cirúrgico intermediário.
51. Deutsch	2013	(163)	Desenho do estudo fora da pergunta PICO – Revisão narrativa.
52. Cao	2013	(109)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de risco cirúrgico baixo.
53. Orlando	2013	(164)	Desenho do estudo fora da pergunta PICO – Parecer técnico científico.
54. Panchal	2013	(165)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
55. Takagi	2013	(166)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui estudos com pacientes de riscos cirúrgicos baixo e intermediário.
56. Jilaihawi	2012	(167)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de risco cirúrgico intermediário.
57. Lawre	2012	(168)	Desenho do estudo fora da pergunta PICO – Revisão narrativa.
58. Reynolds	2012	(169)	O estudo está fora da pergunta PICO – Comparação entre dois métodos de TAVI.
59. Reynolds	2012	(170)	O estudo está fora da pergunta PICO – Comparação entre dois métodos de TAVI.
60. Sehatzadeh	2012	(171)	Desenho do estudo fora da pergunta PICO – Parecer técnico científico.
61. Watt	2011	(172)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Sem especificação de risco do paciente.
62. Hara	2010	(173)	Desenho do estudo fora da pergunta PICO – Revisão narrativa.

63. Valle	2010	(48)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui pacientes de risco cirúrgico intermediário.
------------------	------	------	---