

Implante transcater de valva aórtica para o tratamento da estenose aórtica grave: uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica completa

Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe aortic stenosis: a systematic review of complete economic evaluation studies

Joan Emmanuelle Amato¹, Isandra Oliveira Meirelles^{2,3}, Andressa Araújo Braga⁴, Márcia Pinto³

DOI: 10.21115/JBES.v15.n2.p129-45

Palavras-chave:

TAVI, revisão sistemática, avaliação econômica, avaliação de custo-efetividade, avaliação de custo-utilidade

Keywords:

TAVI, systematic review, economic analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis

RESUMO

Objetivo: Comparar o implante transcater de valva aórtica (TAVI) ao tratamento conservador em pacientes inoperáveis ou à cirurgia de troca valvar (SAVR) em pacientes com risco cirúrgico alto ou intermediário conforme a *Society of Thoracic Surgeons* (STS), por meio de uma revisão sistemática de avaliações econômicas completas. Avaliar a variabilidade de modelos econômicos, parâmetros, pressupostos e sua influência nos resultados finais. **Métodos:** Foi realizada uma busca da literatura nas bases Medline, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, SciELO e International HTA Base e busca manual. Foram incluídas análises econômicas completas baseadas em modelos econômicos publicadas entre 2011 e 2022, em português, inglês e espanhol. A qualidade dos estudos foi avaliada usando o instrumento QHES (*Quality of Health Economic Studies*). **Resultados:** Foram incluídos 36 estudos, majoritariamente análises de custo-utilidade (64%), da Europa (41%), utilizando dados de eficácia dos estudos PARTNER. O modelo de Markov (61%) foi predominante. O custo da prótese do TAVI foi um parâmetro de impacto na análise de sensibilidade nos três grupos. Os estudos alcançaram uma boa qualidade no instrumento QHES. **Conclusão:** O TAVI tendeu a ser custo-efetivo em relação aos comparadores. Os modelos não foram homogêneos nos parâmetros, horizontes temporais e taxa de desconto, podendo impactar a custo-efetividade do TAVI e dificultar a comparação dos resultados entre diferentes países e perspectivas.

ABSTRACT

Objective: To compare transcatheter aortic valve implantation (TAVI) to conservative treatment in inoperable patients or to valve replacement surgery (SAVR) in patients at high or intermediate surgical risk according to the *Society of Thoracic Surgeons* (STS), through a systematic review of comprehensive economic evaluations. Evaluate the variability of economic models, parameters, assumptions and their influence on final results. **Methods:** A literature search was performed in Medline, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, SciELO and International HTA Base and manual search. Complete economic analyzes based on economic models published between 2011 and 2022 in Portuguese, English and Spanish were included. The quality of the studies was evaluated using the QHES (*Quality of Health Economic Studies*) instrument. **Results:** Thirty-six studies were included, mostly cost-utility analyses (64%), from Europe (41%), and using efficacy data from the PARTNER studies. The Markov model (61%) was predominant. The cost of the TAVI prosthesis was the most important parameter in the sensitivity analysis in the three groups. The studies achieved a good quality in QHES instrument. **Conclusion:** TAVI tended to be cost-effective relative to comparators. The models were not homogeneous in parameters, time horizons and discount rate, which may have an impact on the cost-effectiveness of TAVI, making it difficult to compare the results between different countries and perspectives.

Recebido em: 31/03/2023. Aprovado para publicação em: 27/09/2023.

1. Programa de Mestrado Profissional em Avaliação em Tecnologia da Saúde – Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. IQVIA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4. Núcleo de Avaliação em Tecnologia da Saúde – Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Conflitos de interesse: As autoras declaram não haver conflitos de interesse.

Fonte de financiamento: Não houve.

Autora correspondente: Joan Emmanuelle Amato. E-mail: amato.joan@me.com

INTRODUÇÃO

Entre as doenças orovalvares, a estenose aórtica (EAO) é a principal causa de doença valvar do idoso no Brasil (Oliveira *et al.*, 2022), atingindo até 5% dos pacientes com mais de 75 anos no mundo inteiro (Nkomo *et al.*, 2006). A EAO grave representa uma perda importante da qualidade de vida e um custo importante para os sistemas de saúde, principalmente naqueles pacientes que não são submetidos ao tratamento cirúrgico, por conta do número de reinternações, muitas vezes por um tempo prolongado de hospitalização (Clark *et al.*, 2012).

O tratamento de escolha para a EAO grave é a cirurgia aberta de troca valvar (SAVR, do inglês *surgery of aortic valve replacement*), entretanto muitos pacientes agregam outras comorbidades relacionadas à idade, o que aumenta consideravelmente seu risco cirúrgico, tornando de 30% a 40% deles inelegíveis para a SAVR (Brown *et al.*, 2008). Com o desenvolvimento do implante transcaterter da valva aórtica (TAVI, do inglês *transcatheter aortic valve implantation*), uma bioprótese, com inserção via cateter arterial transfemoral (TAVI-TF) ou transapical (TAVI-TA), com implantação na valva nativa doente, os pacientes inelegíveis para a SAVR começaram a ter uma possível alternativa de tratamento, já que a mortalidade em dois anos é alta nesse grupo sem intervenção.

O TAVI é uma tecnologia que começou a ser usada no início dos anos 2000, e os primeiros ensaios clínicos randomizados sobre sua segurança e eficácia começaram a ser publicados no início dos anos 2010 (Leon *et al.*, 2010; Smith *et al.*, 2011). O uso do TAVI está relacionado a complicações pós-operatórias graves e limitantes, como eventos vasculares graves, como sangramentos no sítio da punção, ou bloqueio atrioventricular total, levando à necessidade de implante de marca-passo definitivo (Leon *et al.*, 2010; Popma *et al.*, 2014). O acidente vascular cerebral (AVC) no pós-operatório do TAVI é frequentemente causado por embolia, relacionada à manipulação da aorta e da valva nativa calcificadas, levando a múltiplas lesões cerebrais isquêmicas, distribuídas em diferentes territórios cerebrais; já os eventos hemorrágicos ocorrem em menos de 5% dos AVCs após o TAVI (Armijo *et al.*, 2018). Quando comparada ao TAVI, a SAVR apresenta menor risco de hemorragias e eventos vasculares graves, de necessidade de implantação de marca-passo e de perfuração cardíaca, mas há maior necessidade de transfusão sanguínea e maior risco de insuficiência renal, fibrilação atrial e choque cardiogênico para os pacientes que a ela se submetem (Reardon *et al.*, 2017). Apesar de apresentar claras vantagens relacionadas a um procedimento minimamente invasivo, o preço elevado da bioprótese sempre foi uma questão importante.

Atualmente, o TAVI pode ser indicado para pacientes após análise e decisão do *Heart Team* (um comitê multidisciplinar envolvendo cardiologistas clínicos, intervencionistas e ecografistas, cirurgiões cardíacos e anestesistas). Conforme a Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias de 2020,

o procedimento deve ser evitado em pacientes com menos de 70 anos de idade, pois não existem dados robustos de durabilidade das próteses. No Brasil, o TAVI foi incorporado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 2021 pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) para o tratamento da EAO grave em pacientes considerados inoperáveis.

Novas tecnologias precisam ser avaliadas do ponto de vista econômico para que os sistemas de saúde possam debater as vantagens e desvantagens de sua incorporação. As revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica são ferramentas úteis para evidenciar os aspectos econômicos da intervenção em diferentes contextos, sendo possível indicar quais parâmetros da intervenção influenciam mais nos resultados de custo-efetividade, assim como também permite identificar as prováveis vantagens e desvantagens de diferentes modelos, identificar a avaliação econômica mais relevante sobre uma determinada questão e permitir a comparação entre os estudos (Cochrane Collaboration, 2011; Anderson, 2010), sendo o objetivo principal avaliar os métodos e técnicas adotadas do que propriamente os seus resultados (Akers *et al.*, 2009; Oxlade *et al.*, 2013).

As avaliações econômicas são cada vez mais usadas na tomada de decisão sobre o reembolso ou financiamento de tecnologias em saúde em diversos países. Porém, uma revisão das avaliações econômicas submetidas à agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) mostrou que 67% delas apresentavam falhas metodológicas significativas, destacando-se a incerteza das estimativas de eficácia clínica comparativa e os dados utilizados na construção dos modelos econômicos. Entre o total dessas falhas, 64% foram consideradas evitáveis (Drummond & Sculpher, 2005; Hill *et al.*, 2000), o que levanta preocupações quanto à confiabilidade dos resultados desse tipo de estudo e, consequentemente, da tomada de decisão baseada neles.

Dada a diversidade dos elementos considerados em cada avaliação econômica, como, por exemplo, as diferenças nas perspectivas utilizadas, nos sistemas de financiamento e nos horizontes temporais, é difícil alcançar um resultado padronizado desses estudos (Schwarzer *et al.*, 2015). Logo, as inconsistências nos métodos empregados nas revisões de avaliações econômicas podem gerar resultados conflitantes entre elas e, consequentemente, ceticismo em relação à validade dos resultados de tais estudos (Carande-Kulis *et al.*, 2000).

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

MÉTODOS

Pergunta do estudo

Esta revisão sistemática obedeceu aos padrões do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) para responder à pergunta estruturada: de acordo com as avaliações econômicas completas publicadas até o momento, conforme o contexto regulatório de tomada de decisão de cada país, o TAVI é mais custo-efetivo do que o tratamento conservador, no tratamento de pacientes com EAo grave considerados inoperáveis, ou do que a SAVR, em pacientes de risco cirúrgico alto ou intermediário pelo STS, em relação a sobrevida, complicações, anos de vida ganhos (LYG, do inglês *life years gained*), QALY, custos diretos e RCEI?

A revisão sistemática foi registrada na base Prospero, sob o número CRD42022343275.

Estratégia de busca e critérios de inclusão

A busca foi realizada em 27 de maio de 2022. Dois revisores independentes (JEA & AAB e JEA & IOM) decidiram quais publicações seriam incluídas, e as discordâncias foram avaliadas por um terceiro revisor (MP). Foi realizada uma busca de estudos nas bases: Medline (via PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Web of Science, SciELO e International HTA Base, cujos descritores estão listados na Tabela 1. Também foi realizada a busca manual em *sites* de agências de avaliação em tecnologias da saúde. Não foram aplicados limites de data na estratégia de busca. Foram incluídos estudos de avaliação econômica completa com modelo econômico descrito com desfechos de saúde e de custos, incluindo TAVI comparado ao tratamento conservador (pacientes considerados inoperáveis) ou SAVR convencional em pacientes com risco cirúrgico alto ou intermediário pela STS. Somente estudos

em português, inglês e espanhol foram selecionados. Não foram incluídos estudos farmacoeconômicos de avaliação de desfechos e custos, resumos de congresso, editoriais ou cartas, estudos metodológicos, diretrizes de sociedades, revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica e estudos nos quais não foi possível avaliar a intervenção em relação a um dos comparadores selecionados.

Extração de dados

Foi realizada a extração de dados de forma independente pelos revisores (JEA & AAB e JEA & IOM). Custos foram inflacionados para dólar americano (\$) de 2021, usando calculadoras dos bancos nacionais e a taxa de conversão do Fundo Monetário Internacional (FMI) de 20 de dezembro de 2021 (Imf.org [site da internet]).

Avaliação da qualidade dos estudos

O instrumento QHES (*Quality of Health Economic Studies*) foi utilizado para avaliar a qualidade de três tipos de análises econômicas: custo-minimização, custo-efetividade e custo-utilidade. Os pontos dos critérios cuja resposta foi “sim” são somados e resultam no escore. A qualidade perfeita para um estudo é de 100 (Ofman *et al.*, 2003).

Aspectos éticos e legais

Por se tratar de uma revisão sistemática, o estudo não foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa.

RESULTADOS

A busca na literatura resultou em 1.623 referências, e 36 estudos foram selecionados por preencherem os critérios de inclusão (Figura 1).

Tabela 1. Descritores e termos de busca utilizados na estratégia de busca

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

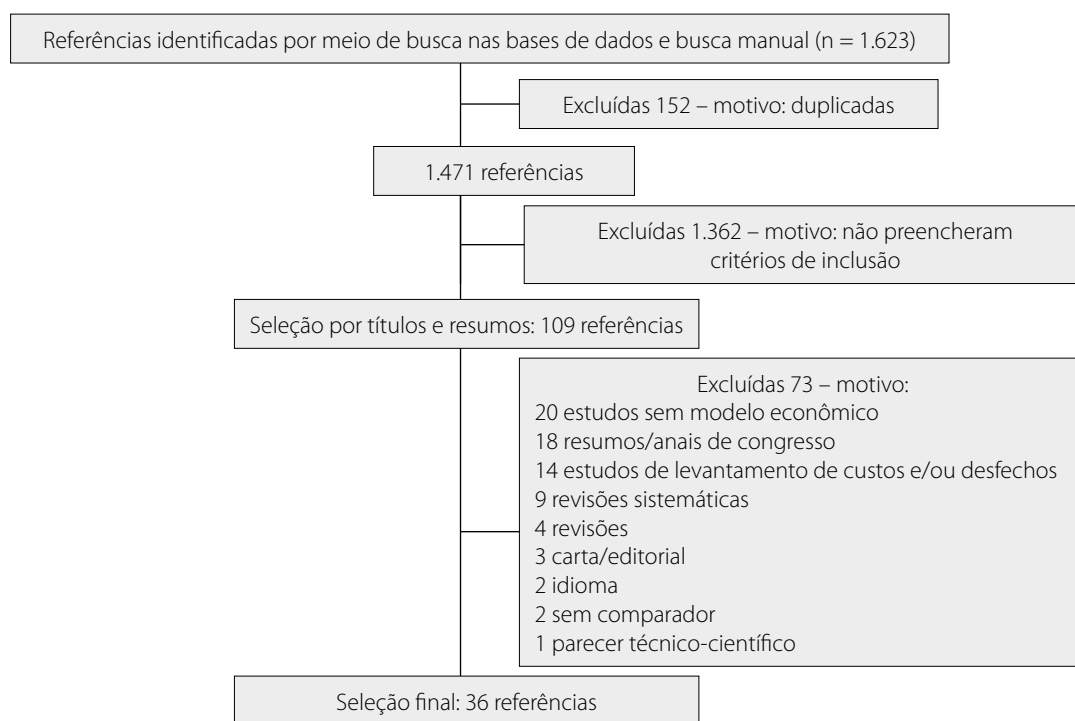


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conforme PRISMA.

Características dos estudos e dos modelos de avaliação econômica

Os 36 estudos publicados entre 2011 e 2022 e suas características gerais são apresentados na Tabela 2.

Ao todo, foram incluídos estudos de 14 países de correspondência dos autores, de todos os continentes, exceto a África. Austrália, França, Holanda, Itália, Noruega, País de Gales e Singapura publicaram um estudo cada. Outros dois países publicaram dois estudos cada: Bélgica e Japão. Três estudos selecionados são da Espanha e três do Brasil, cinco do Reino Unido, e os países com maior número de estudos incluídos (sete cada um) foram Canadá e Estados Unidos.

Em relação aos comparadores, em 21 estudos (58%), o comparador foi o tratamento conservador no grupo de pacientes considerados inoperáveis, ou seja, inelegíveis para cirurgia aberta. A maioria desses estudos (80%) foi publicada até 2014. Já a cirurgia convencional em pacientes de alto risco cirúrgico (STS > 10%) foi o comparador em 17 estudos (47%), publicados majoritariamente entre 2011 e 2017; em 8 (47%) deles se realizaram ainda comparações em paralelo do TAVI com o grupo de tratamento conservador (Neyt *et al.*, 2011; Gada *et al.*, 2012a; Gada *et al.*, 2012b; Neyt *et al.*, 2012; Sehatzadeh *et al.*, 2012; Doble *et al.*, 2013; Orlando *et al.*, 2013; Inoue *et al.*, 2020). Os estudos comparando a cirurgia convencional em pacientes de risco cirúrgico intermediário (4% < STS < 8%) com o TAVI começaram a surgir nas publicações a partir de 2018, totalizando 12 estudos incluídos (33%); o estudo de Inoue *et al.* (2020) também comparou TAVI ao tratamento conservador, e o de

Tarride *et al.* (2019) comparou o TAVI em relação ao grupo de alto risco para SAVR. Tanto Lorenzoni *et al.* (2021) quanto Pinar *et al.* (2022) analisaram os três comparadores.

As características das populações e os dados de eficácia foram provenientes de grandes ensaios clínicos randomizados, como o PARTNER A (Smith *et al.*, 2011), o PARTNER B (Leon *et al.*, 2010) e o PARTNER 2 (Leon *et al.*, 2016). Essas populações têm em comum a idade avançada, acima de 80 anos, e diferenciam-se entre si em relação ao risco cirúrgico e à elegibilidade para cirurgia aberta convencional. Outros estudos que tiveram seus dados de eficácia utilizados foram: *Bazian Report 2008*, SOURCE (Thomas *et al.*, 2010), ADVANCE (Linke *et al.*, 2014), *CoreValve Pivotal Trial* (Adams *et al.*, 2014), SURTAVI (Reardon *et al.*, 2017), PARTNER S3i (Baron *et al.*, 2018), SOURCE XT Registry (Schymik *et al.*, 2015) e OCEAN (Yamamoto *et al.*, 2016). Em todos os estudos a população era octogenária, exceto no de *Bazian Report*, cuja idade era superior a 75 anos.

As avaliações econômicas mais frequente foram de custo-utilidade em 22 estudos (61%).

As perspectivas utilizadas nas análises foram classificadas de acordo com o termo descrito no próprio estudo, sendo utilizada a perspectiva do Sistema Nacional de Saúde em 27 estudos (75%). Dois estudos canadenses utilizaram a perspectiva do governo e um estudo belga, do governo e do terceiro pagador. Cinco estudos (13%) utilizaram a perspectiva do terceiro pagador, sendo quatro deles do Canadá e um dos Estados Unidos. Já o de Simon *et al.* (2013) utilizou a perspectiva da sociedade.

Tabela 2. Características dos estudos de avaliação econômica do TAVI selecionados, em ordem cronológica de publicação

Estudo	País	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ano de custo/taxa de desconto	Conflito de interesse/financiamento
Neyt <i>et al.</i> , 2011	Bélgica	TC SAVR	TC: PARTNER B SAVR: PARTNER A	ACE/ACU	Governo e terceiro pagador	Markov Ciclo 1 mês no TC	Longo da vida (inoperável) 12 meses (alto risco)	Euro 2011 3% custos 1,5% benefícios (somente em TAVI vs. TC)	Sim/sim
Watt <i>et al.</i> , 2012	Reino Unido	TC	PARTNER B	ACU	Sistema de saúde	Markov Ciclo curto prazo: 1 dia Ciclo longo prazo: 30 dias	Curto prazo: 30 dias Longo prazo: 10 anos	Libra esterlina 2010 3,5% C/B	Sim/sim
Gada <i>et al.</i> , 2012a	Estados Unidos	TC SAVR	Coorte hipotética de 10.000 pacientes Idade média: TAVI 82 anos vs. 77 anos SAVR, STS score alto	ACU	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 ano	Longo da vida	Dólares americanos 2011 5% C/B	Não informado/não informado
Reynolds <i>et al.</i> , 2012a	Estados Unidos	TC	PARTNER B	ACE/ACU	Sistema de saúde	Avaliação econômica formal	Longo da vida	Dólares americanos 2010 3% C/B	Sim/sim
Neyt <i>et al.</i> , 2012	Bélgica	TC SAVR	TC: PARTNER B SAVR: PARTNER A	ACE/ ACU	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	Longo da vida (inoperável) 12 meses (alto risco)	Euro 2011 3% custos 1,5% benefícios	Não/não
Sehatazadeh <i>et al.</i> , 2012	Canadá	TC		ACE/ACU	Terceiro pagador	Ciclo 1 mês	20 anos	Dólares canadenses 2010 5% C/B	Não/não informado
Gada <i>et al.</i> , 2012b	Estados Unidos	TC SAVR	Idade média de 81 anos, STS score alto (12,51%-13,26%)	ACU	Terceiro pagador	Markov Ciclo 1 ano	Longo da vida	Dólares americanos 2012 5% C/B	Não/não
Reynolds <i>et al.</i> , 2012b	Estados Unidos	SAVR	PARTNER A	ACE/ ACU	Sistema de saúde	Avaliação econômica formal	12 meses	Dólares americanos 2010 sem taxa de desconto	Sim/sim
Orlando <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	TC SAVR	Bazian Report 2008	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão: Curto prazo Markov: Longo prazo Ciclo 1 mês	25 anos	Libra Esterlina 2010 3,5% C/B	Não informado/sim
Murphy <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	TC	PARTNER B	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão Curto prazo: 30 dias Markov Longo prazo: >30 dias Ciclo 12 meses	Longo da vida	Libra esterlina Não informado	Sim/sim

Estudo	País	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ano de custo/taxa de desconto	Conflito de interesse/financiamento
Doble <i>et al.</i> , 2013	Canadá	TC SAVR	TC: PARTNER B SAVR: PARTNER A	ACE/ACU	Terceiro pagador	Árvore de decisão Curto prazo: 30 dias Markov Longo prazo: 31 dias-20 anos Ciclo 12 meses	20 anos	Dólares canadenses 2010 5% C/B	Não/não
Ferreira-González <i>et al.</i> , 2013	Espanha	TC	SAVR: PARTNER A	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão	36 meses	Euro 2011 3% C/B	Sim/sim
Hancock-Howard <i>et al.</i> , 2013	Canadá	SAVR	PARTNER B	ACU	Governo	Curto prazo: 30 dias	3 anos	Dólares canadenses 2009 5% C/B	Sim/sim
Simons <i>et al.</i> , 2013	Estados Unidos	TC	Coorte hipotética, idade média de 83 anos, inelegível para SAVR	ACE/ACU	Sociedade	Markov	Longo da vida	Dólares americanos 2010 3% C/B	Sim/não informado
Fairbairn <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	SAVR	PARTNER A	ACU	Sistema de saúde	Longo prazo: >30 dias	10 anos	Libra esterlina 2011 3,5% C/B	Não/sim
Conitec, 2013	Brasil	TC	PARTNER B	ACE/AIO	Sistema de saúde	Ciclo 12 meses	5 anos	Real 2011 5% C/B	Não/não
Queiroga <i>et al.</i> , 2013	Brasil	TC	Pacientes com EAo grave, inoperável (inelegível para SAVR)	ACE/AIO	Sistema de saúde complementar	Árvore de decisão	5 anos	Real não informado 5% C/B	Não/não informado
Bayón <i>et al.</i> , 2014	Espanha	SAVR	PARTNER A	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão Curto prazo: 30 dias Markov Longo prazo: >30 dias Ciclo 12 meses	Longo da vida	Euro 2012 3% C/B	Não/não
Brecker <i>et al.</i> , 2014	Reino Unido	TC	TAVI: ADVANCE TC: PARTNER B	ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo curto prazo: 1 dia ciclo longo prazo: 30 dias	5 anos	Libra esterlina não informado 3,5% C/B	Sim/sim
Reynolds <i>et al.</i> , 2016	Estados Unidos	SAVR	CoreValve Pivotal Trial	ACE/ACU	Sistema de saúde	Avaliação econômica formal ciclo 12 meses para custos ciclo 2 anos para sobrevida/ QALY	Longo da vida	Dólares americanos 2013 3% C/B	Sim/sim
Sehatzadeh <i>et al.</i> , 2016	Canadá	SAVR	Pacientes com EAo grave e alto risco cirúrgico definido pelo heart team	ACU	Governo	Markov Ciclo 1 mês	5 anos	Dólares canadenses 2015 5% C/B	Não informado/não informado

Estudo	País	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ano de custo/taxa de desconto	Conflito de interesse/financiamento
Geisler <i>et al.</i> , 2017	Holanda	SAVR	CoreValve High Risk Trial	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão Markov Ciclo 1 mês	Longo da vida	Euro 2015 4% custos 1,5% benefícios	Sim/sim
Tam <i>et al.</i> , 2018a	Canadá	SAVR	SURTAVI	ACU	Sistema de saúde	Curto prazo: 30 dias	Longo da vida	Dólares canadenses 2016 1,5% C/B	Sim/não informado
Tam <i>et al.</i> , 2018b	Canadá	SAVR	PARTNER 2	ACU	Terceiro pagador	Markov	Longo da vida	Dólares canadenses 2016 1,5% C/B	Sim/não informado
Kodera <i>et al.</i> , 2018	Japão	TC SAVR	TC: PARTNER B SAVR: PARTNER 2	ACE/ACU	Sistema de saúde	Longo prazo:	10 anos	lone não informado 2% C/B	Não/não
Fagerlund <i>et al.</i> , 2019	Noruega	SAVR	Coorte hipotética, idade a partir de 80 anos, risco cirúrgico intermediário	ACU	Sistema de saúde	31 dias-20 anos	2 anos e longo da vida	Kroner noruegueses 2018 4% C/B	Não informado/não informado
Zhou <i>et al.</i> , 2019	Austrália	SAVR	PARTNER S3i	ACU	Sistema de saúde	Ciclo 12 meses	10 anos	Dólares australianos 2018 5% C/B	Sim/sim
Goodall <i>et al.</i> , 2019	França	SAVR	PARTNER 2	ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo 1 mês	15 anos	Euro 2013 4% C/B	Sim/sim
Baron <i>et al.</i> , 2019	Estados Unidos	SAVR	PARTNER 2 PARTNER S3i	ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo não informado	Longo da vida	Dólares americanos 2016 3% C/B	Sim/sim
Tarride <i>et al.</i> , 2019	Canadá	SAVR	TAVI vs. SAVR risco alto: PARTNER A TAVI vs. SAVR risco inter: PARTNER 2	ACU	Terceiro pagador	Markov Ciclo 30 dias	15 anos	Dólares canadenses 2018 1,5% C/B	Sim/sim
Inoue <i>et al.</i> , 2020	Japão	TC SAVR	TAVI vs. TC TC: PARTNER B TAVI: PARTNER 2 TAVI vs. SAVR TAVI: Source XT Registry SAVR: Source XT registry e CoreValve Pivotal Trial	ACU	Sistema público de saúde	Árvore de decisão: 2 primeiros anos Markov Ciclo 1 ano	Longo da vida	lone Não informado 2% C/B	Não/sim
Kuntjoro <i>et al.</i> , 2020	Singapura	SAVR	PARTNER 2	ACU	Sistema de saúde universitário nacional	Árvore de decisão: 30 dias Markov: >30 dias Ciclo 1 ano	8 anos	Dólares de Singapura 2014 3% C/B	Não informado/sim

Estudo	País	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ano de custo/taxa de desconto	Conflito de interesse/financiamento
Health Technology Wales, 2020	País de Gales	SAVR	SURTA PARTNER 2	ACU	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	Longo da vida	Libra Esterlina 2019 3,5% C/B	Não/não
Conitec, 2021	Brasil	TC	PARTNER B	ACU/AIO	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	5 anos	Real Não informado 5% C/B	Não/não
Lorenzoni <i>et al.</i> , 2021	Itália	TC SAVR	PARTNER A PARTNER B PARTNER 2	ACU/ACE	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	15 anos	Euro 2019 3% C/B	Sim/sim
Pinar <i>et al.</i> , 2022	Espanha	TC SAVR	PARTNER A PARTNER B PARTNER 2	ACU/ACE	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	15 anos	Euro 2019 3% C/B	Sim/sim

TAVI: implante transcater de valva aórtica (sigla em inglês); TC: tratamento conservador; SAVR: cirurgia convencional de troca valvar aórtica (sigla em inglês); ACE: análise de custo-efetividade; ACU: análise de custo-utilidade; AIO: análise de impacto orçamentário; C/B: custos e benefícios.

Os modelos econômicos adotados nos estudos foram diversificados. As análises econômicas formais foram adotadas em três estudos (8%). Vinte e dois estudos (61%) utilizaram o modelo de Markov. Dois estudos (5%) utilizaram a árvore de decisão como modelo econômico, tendo como horizonte temporal entre 36 meses e três anos. Sete estudos (20%) adotaram um modelo misto, composto por árvore de decisão nos primeiros 30 dias (curto prazo), seguido do Markov para análise a longo prazo, após os 30 dias iniciais. Os ciclos dos modelos tiveram valores muito diferente entre os estudos, variando de um dia a um ano.

O horizonte temporal também foi distinto entre os estudos e entre os comparadores, variando desde 30 dias até ao longo da vida. Em todos os comparadores, o horizonte temporal mais frequente foi o longo da vida (38% no tratamento conservador, 35% no grupo SAVR de alto risco e 41% no grupo SAVR de risco intermediário). No grupo do tratamento conservador, os horizontes temporais foram: 30 dias (4%), 3 anos (9%), 5 anos (19%), 10 anos (9%), 15 anos (9%), 20 anos (9%) e 25 anos (4%). No grupo de SAVR de alto risco cirúrgico, o horizonte temporal foi de 1 ano em 17% dos estudos, 5 anos em 5%, 10 anos em 11%, 15 anos em 17%, 20 anos em 11% e 25 anos em 5%. No grupo SAVR com risco cirúrgico intermediário, os horizontes temporais foram de 2 anos (8%), 8 anos (8%), 10 anos (16%) e 15 anos (33%).

Parâmetros dos modelos e resumo da análise de sensibilidade conforme os comparadores

Tratamento conservador

Os parâmetros mais encontrados nesse subgrupo foram: mortalidade, custos do procedimento e custos das complicações clínicas ou pós-operatórias, conforme mostrado na Tabela 3.

A utilidade foi descrita como parâmetros em 10 estudos (47%), e três desses estudos usaram fontes de utilidade de países diferentes da população estudada (Ferreira-González *et al.*, 2013; Orlando *et al.*, 2013; Koderá *et al.*, 2013). A utilização da valvuloplastia aórtica por balão (VAB) e seus custos foram descritos como parâmetros em quatro estudos (19%). Apesar do risco aumentado de implante de marca-passo definitivo no pós-operatório de TAVI (Mack *et al.*, 2019), somente cinco estudos (23%) descreveram esse item como parâmetro do modelo econômico. Tanto nesse perfil de população quanto nos demais, o marca-passo foi agregado ao parâmetro “complicações” em alguns dos estudos. O horizonte temporal foi parâmetro em quatro estudos (19%), mas foi utilizado na análise de diferentes cenários em dois estudos (9%). Brecker *et al.* (2014) mostraram que, num horizonte temporal de 10 anos, o TAVI foi custo-efetivo no limiar de \$ 26.635/QALY. Koderá *et al.* (2018) fizeram uma análise com horizontes temporais de 3, 5, 10, 15 e 20 anos e identificaram queda da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) conforme aumento desse horizonte; a partir de cinco anos, a RCEI fica próxima ao WTP (do inglês, *willingness-to-pay*) de \$ 41.850.

Na análise de sensibilidade, os modelos apresentados mostraram ser sensíveis ao custo da prótese do TAVI (28%) ou ao horizonte temporal (38%). Queiroga *et al.* (2013) descreveram mudanças na RCEI conforme alteração do preço e do horizonte temporal (TAVI com valor de \$ 19.000 apresentou RCEI de \$ 16.460/LYG em 10 anos, enquanto no TAVI custando \$ 8.957, a RCEI foi de \$ 16.115/LYG em 5 anos). O relatório da Conitec de 2021 aponta um valor máximo de \$ 5.650 da prótese para que o TAVI seja custo-efetivo. Simons *et al.* (2013) também demonstraram alteração na RCEI quando o preço da prótese foi ajustado (para RCEI abaixo de \$ 50.000/QALY, o preço do TAVI deve ser \$ 15.645 menor).

Tabela 3. Parâmetros dos modelos econômicos encontrados nos estudos de avaliação econômica do TAVI incluídos na revisão sistemática, em ordem cronológica de publicação

Estudo	País	Comparador	Parâmetros
Neyt <i>et al.</i> , 2011	Bélgica	TC SAVR RA	Mortalidade Horizonte temporal Custos do tratamento conservador Custo do TAVI Custos com honorários do TAVI Custos da prótese Inclusão de outros eventos Taxa de desconto
Watt <i>et al.</i> , 2012	Reino Unido	TC	Tempo de internação em UTI Tempo de internação enfermaria Conversão para SAVR Morte intraoperatória Reoperação (curto prazo) AVC Sangramento Complicação vascular Regurgitação aórtica IRA Implante de marca-passo Custo do procedimento Custo de diária de UTI Custo de diária de enfermaria Custo de implante de MP Custo de reabilitação
Gada <i>et al.</i> , 2012a	Estados Unidos	TC SAVR RA	Probabilidades de transição Razão de mortalidade Custos Utilidades
Reynolds <i>et al.</i> , 2012a	Estados Unidos	TC	Utilidade Custos do TAVI Exclusão dos custos do VAB Taxa de desconto Horizonte temporal HR de sobrevida HR de expectativa de vida
Neyt <i>et al.</i> , 2012	Bélgica	TC SAVR RA	Mortalidade Custos do TAVI Custos do VAB Custos de reinternação Custos de AVC menor Custos de AVC maior Custos de AIT Custos de acompanhamento Custos de medicação
Sehatazadeh <i>et al.</i> , 2012	Canadá	TC SAVR RA	Mortalidade Utilidade Custo da prótese do TAVI Complicações agudas (<30d) Complicações (>30d) Reoperação Custo de acompanhamento
Gada <i>et al.</i> , 2012b	Estados Unidos	TC SAVR RA	Utilidade Custos do TAVI-TA Mortalidade AVC pós-operatório Insuficiência cardíaca Complicações pós-operatórias Reoperação Complicações do sítio de acesso do TAVI Custos de acompanhamento em 1 ano
Reynolds <i>et al.</i> , 2012b	Estados Unidos	SAVR RA	Custo do procedimento Custo total da internação Custo de diária de UTI Custos médicos Custos de acompanhamento Custo de reabilitação Sobrevida Utilidade
Orlando <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	TC SAVR RA	Utilidade Custo do procedimento Custo de complicações Sobrevida TAVI 30 dias
Murphy <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	TC	Custo do procedimento Custo da prótese TAVI Custo de internação em UTI Custo de internação em enfermaria Custos de reabilitação Custos de reabilitação Custos de reinternação Custos com medicamentos Custos com casa de saúde
Doble <i>et al.</i> , 2013	Canadá	TC SAVR RA	Custos de internação Custos do procedimento Custos de complicações Custos de reinternação Mortalidade em 30 dias Mortalidade em 1 ano Taxa de complicação Tempo de internação Utilidade
Ferreira-González <i>et al.</i> , 2013	Espanha	TC	Custos de internação Custos da prótese do TAVI Custos de complicações Reinternações por ano Taxa de desconto Horizonte temporal Tempo de internação em UTI Utilidade



Estudo	País	Comparador	Parâmetros	
Hancock-Howard <i>et al.</i> , 2013	Canadá	TC	Custos de internação Custos do procedimento Custos de complicações Custos de reinternação Mortalidade	Horizonte temporal Complicação TAVI (30 dias) Taxa de AVC no grupo TAVI Utilidade no grupo TC Taxa de <i>nursing home</i> no grupo TC
Simons <i>et al.</i> , 2013	Estados Unidos	TC	Idade do paciente Taxa de sucesso do procedimento Risco de complicações maiores pós-operatórias Progressão da doença	Mortalidade Custos anuais Custos do procedimento Utilidade
Fairbairn <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	SAVR RA	Custo do procedimento Custo da internação Custo da reoperação Custo de complicações (2 anos)	Custos de acompanhamento (10 anos) Tempo de internação Utilidade
Conitec, 2013	Brasil	TC	Custos do procedimento Custos da prótese TAVI Custos de complicações Sobrevida	
Queiroga <i>et al.</i> , 2013	Brasil	TC	Custos de medicação Custos do TAVI Custos do VAB Custos de internação Custos de consulta médica	Implante de MP AVC Complicações graves Número de internações Número de consultas
Bayón <i>et al.</i> , 2014	Espanha	SAVR RA	Custo do procedimento Custo da internação Custo de complicações Custos de acompanhamento Utilidade	
Brecker <i>et al.</i> , 2014	Reino Unido	TC	Tempo médio de internação Tempo de internação em UTI Tempo de internação em enfermaria Conversão para SAVR Morte intraoperatória Reoperação Razão de AVC em 1 ano	Razão de sangramento em 1 ano Razão de evento vascular em 1 ano Regurgitação aórtica Implante de marca-passo Reabilitação pós-alta hospitalar VAB
Reynolds <i>et al.</i> , 2016	Estados Unidos	SAVR RA	Custo do procedimento Custo total da internação Custos médicos Custos de acompanhamento	Custo de reinternação Razão de risco de mortalidade Utilidade
Sehatzadeh <i>et al.</i> , 2016	Canadá	SAVR RA	Utilidade Custo da prótese Custo do procedimento Complicações relacionadas ao procedimento	Custo de complicações Custo do tratamento do AVC Custo de acompanhamento pós-operatório Custo de acompanhamento do AVC
Geisler <i>et al.</i> , 2017	Holanda	SAVR RA	Mortalidade Complicações pós-operatórias Custo pré-operatório Custo do procedimento	Custo da internação Custo do acompanhamento Utilidade
Tam <i>et al.</i> , 2018a	Canadá	SAVR RI	Custos das próteses Custos de honorários cirúrgicos Custo da anestesia Diária de UTI	Diária de enfermaria Utilidade Complicações peroperatórias
Tam <i>et al.</i> , 2018b	Canadá	SAVR RI	Custos das próteses Custos de internação Custos das complicações Custo de acompanhamento Utilidade	
Kodera <i>et al.</i> , 2018	Japão	TC SAVR RI	Morte peroperatória Hospitalização peroperatória Mortalidade em 1 ano Hospitalização em 1 ano Mortalidade das hospitalizações Custos do procedimento	Custos das complicações Custo mensal de acompanhamento Utilidade da EAo Utilidade pós-EAo Utilidade da hospitalização

Estudo	País	Comparador	Parâmetros
Fagerlund <i>et al.</i> , 2019	Noruega	SAVR RI	Mortalidade Utilidade Desutilidade Probabilidade de falha do tratamento Eventos adversos
Zhou <i>et al.</i> , 2019	Austrália	SAVR RI	Mortalidade por todas as causas Tempo de internação Custo da diária de internação Custo da prótese HR morte após 1 ano
Goodall <i>et al.</i> , 2019	França	SAVR RI	Utilidade Mortalidade Taxa de complicação Custos da internação
Baron <i>et al.</i> , 2019	Estados Unidos	SAVR RI	Taxa de desconto Custo da prótese do TAVI HR de mortalidade a longo prazo TAVI vs. SAVR Custos de acompanhamento do TAVI Mortalidade associada a regurgitação paravalvar
Tarride <i>et al.</i> , 2019	Canadá	SAVR RI	Horizonte temporal Taxa de desconto Custo da prótese Custo total da internação
Inoue <i>et al.</i> , 2020	Japão	TC SAVR RA	Árvore de decisão: Mortalidade por todas as causas IAM AVC IRA Implante de MP
Kuntjoro <i>et al.</i> , 2020	Singapura	SAVR RI	Custos pré-operatórios Custos do procedimento Custos pós-operatórios Custos de acompanhamento (1 ano)
Health Technology Wales, 2020	País de Gales	SAVR RI	Mortalidade Risco de complicação Custos do procedimento Custo da prótese Custo de diária em UTI
Conitec, 2021	Brasil	TC	Custos do TC Custos do TAVI Custos de internação Custos do AVC Custos da hemodiálise Custos do implante de MP Custos complicações vasculares Custos acompanhamento AVC Desutilidade da hemodiálise
Lorenzoni <i>et al.</i> , 2021	Itália	TC SAVR RA SAVR RI	Todos os grupos: Mortalidade AVC Reinternação por EAo Horizonte temporal SAVR RI: Insuficiência renal dialítica
Pinar <i>et al.</i> , 2022	Espanha	TC SAVR RA SAVR RI	Custos do tratamento Custo das complicações Anos de vida ganhos Utilidade

TAVI: implante transcater de valva aórtica (sigla em inglês); TC: tratamento conservador; SAVR RA: cirurgia convencional de troca valvar aórtica (sigla em inglês) em pacientes de risco cirúrgico alto; SAVR RI: cirurgia convencional de troca valvar aórtica (sigla em inglês) em pacientes de risco cirúrgico intermediário; AVC: acidente vascular cerebral; IRA: insuficiência renal aguda; UTI: unidade de terapia intensiva; MP: marca-passo definitivo; VAB: valvuloplastia aórtica por balão; HR: *hazard ratio*; AIT: ataque isquêmico transitório; TAVI-TA: TAVI via transapical; EAo: estenose aórtica; IAM: infarto agudo do miocárdio; FA: fibrilação atrial.

A eficácia do TAVI foi um parâmetro que mudou conforme o tempo. Foi mais eficaz no início do tratamento ou dois anos após o implante (Watt *et al.*, 2012) e diretamente relacionado ao quadro clínico do paciente no momento da indicação do procedimento. Neyt *et al.* (2011) identificaram que o subgrupo de pacientes tecnicamente inoperáveis tem redução do RCEI em \$ 14.090/QALY, devido à redução da mortalidade. Neyt *et al.* (2012) mostraram que pacientes anatomicamente inelegíveis para cirurgia têm RCEI mais favorável do que aqueles clinicamente inelegíveis, resultado semelhante ao do seu estudo de 2011.

Outros parâmetros que também tiveram impacto na análise de sensibilidade foram os custos do procedimento (14%), custos do acompanhamento (14%), utilidade (19%) e sobrevida (23%). Apesar de os custos de complicações terem sido um parâmetro muito usado, somente Doble *et al.* (2013) e Hancock-Howard *et al.* (2013) demonstraram que seus modelos tiveram uma sensibilidade moderada a esses. O modelo de Kodera *et al.* (2018) não foi sensível aos custos de complicações.

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

Pacientes de alto risco cirúrgico para SAVR

Nesse subgrupo, os parâmetros mais utilizados foram relacionados a mortalidade, utilidade e custos de complicações, conforme mostrado na Tabela 3. Nove estudos (52%) usaram a mortalidade como parâmetro em seus modelos e 12 estudos (70%) utilizaram a utilidade. Quanto às complicações, oito estudos (47%) avaliaram as complicações em conjunto, utilizando um único termo “custo das complicações”, enquanto outros quatro estudos (23%) especificaram as complicações e criaram parâmetros diferentes, destacando o AVC. O implante de marca-passo foi parâmetro somente em Inoue *et al.* (2020). Em relação aos custos relacionados ao procedimento cirúrgico, houve uma variabilidade na definição dos termos, pois 11% dos estudos adotaram o nome “custo do TAVI” e 47% adotaram “custo do procedimento”, sem especificar ao certo o que cada termo incluía. Quatro estudos (23%) separaram o custo da prótese e descreveram tanto o preço da prótese do TAVI, quanto o da utilizada na cirurgia convencional. Apesar de o TAVI poder ser realizado por duas vias de acesso diferentes, não houve diferenciação entre elas, exceto em Gada *et al.* (2012b), que utilizaram somente a via transapical e especificaram nos parâmetros do seu modelo.

Na análise de sensibilidade, os modelos apresentados mostraram ser sensíveis, principalmente, à mortalidade (23%) e ao custo da prótese do TAVI (23%). Alguns modelos também

foram sensíveis ao custo do TAVI (17%) ou ao custo do procedimento (11%). Os custos das complicações não tiveram impacto no modelo, exceto em Sehatzadeh *et al.* (2016), cujo modelo foi sensível ao custo do acompanhamento mensal do AVC pós-operatório.

Apesar de o TAVI ser um procedimento mais caro que a cirurgia, Fairbairn *et al.* (2013) e Geisler *et al.* (2017) demonstraram compensação, pelo menor tempo de internação hospitalar, e Reynolds *et al.* (2016), pelo menor tempo de internação em UTI. Porém os custos da internação foram próximos entre os dois grupos em 23% dos estudos. Após a alta hospitalar, os pacientes do grupo TAVI precisaram de menos tempo de reabilitação, mas sem impacto nos custos de acompanhamento desses doentes quando analisados os primeiros 12 meses após o procedimento (Reynolds *et al.*, 2012b).

Já os resultados de custo-efetividade foram discordantes; três estudos (17%) concluíram que o TAVI foi dominado e em outros três (17%) o TAVI não foi considerado custo-efetivo. Em 66% dos estudos, o TAVI foi classificando como custo-efetivo. Desses últimos, Reynolds *et al.* (2012b), Sehatzadeh *et al.* (2016), Geisler *et al.*, (2017) e Tarride *et al.* (2019) utilizaram o WTP superior e, assim, o TAVI foi considerado custo-efetivo em mais de 50% das análises.

Pacientes de risco cirúrgico intermediário para SAVR

Os parâmetros mais utilizados nos modelos deste subgrupo estão relacionados a mortalidade (58%), utilidade (58%) e custo da prótese do TAVI (50%), conforme a Tabela 3. Outros parâmetros menos frequentes entre os estudos foram os custos relacionados ao acompanhamento (41%), ao procedimento (40%), à internação (40%), à diária de internação (30%) e às complicações (30%).

A análise de sensibilidade trouxe resultados diferentes entre os estudos, sendo o parâmetro ao qual os modelos foram mais sensíveis o custo do TAVI (50%). Baron *et al.* (2019) e Tarride *et al.* (2019) adotaram modelos que não foram sensíveis a esse parâmetro.

Alguns modelos foram sensíveis ao tempo de internação (Tam *et al.*, 2018a; Tam *et al.*, 2018b) ou ao custo da diária de internação (Zhou *et al.*, 2019). O custo do procedimento também mostrou impacto no resultado do modelo em Fagerlund *et al.* (2019) e no relatório de ATS do País de Gales de 2020. Nesse último, na análise do cenário com a prótese do TAVI mais barata, o TAVI atingiria o limiar de custo-efetividade do Reino Unido de \$ 26.635/QALY.

A avaliação de custo-efetividade do TAVI foi diferente entre os estudos, sendo considerado dominado em Kodera *et al.* (2018) e dominante em Goodal *et al.* (2019) e em Zhou *et al.* (2019). O estudo de Baron *et al.* (2019) foi o único que comparou duas endopróteses diferentes para o TAVI, utilizadas em vias de acesso diferentes; nele o TAVI foi considerado 100% custo-efetivo no limiar de \$ 50.000/QALY,

independentemente da prótese utilizada (SAPIEN XT[®] ou SAPIEN 3[®], Edwards Lifesciences).

Apesar de o TAVI ter sido mais caro, ao analisar os custos do acompanhamento, gerou uma economia potencial de \$ 13.857/paciente no TAVI durante dois anos de acompanhamento, devido ao menor número de reinternações e menor necessidade de reabilitação (Baron *et al.*, 2019).

Em quatro estudos (40%), foi necessário adotar um limiar maior para que o TAVI atingisse, pelo menos, 50% de chance de ser custo-efetivo. Kodera *et al.* (2018) mostraram que o TAVI foi custo-efetivo em um horizonte temporal de 20 anos.

Qualidade do estudo

Os 36 estudos incluídos na revisão sistemática obtiveram nota entre 85 e 100 pontos (Figura 2).

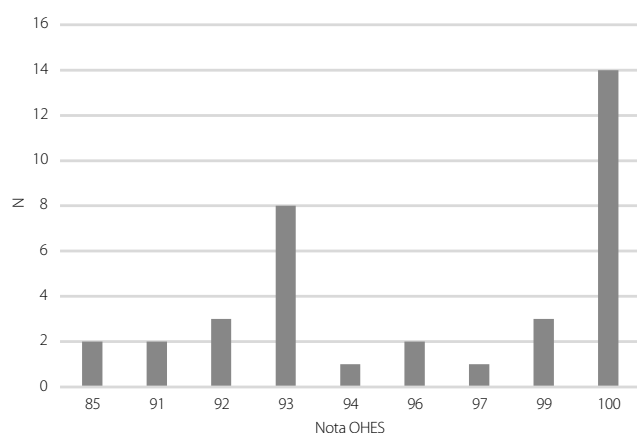


Figura 2. Distribuição de notas QHES dos estudos incluídos na revisão sistemática.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática incluiu 36 estudos de avaliação econômica completa, cujos resultados foram variados em relação à custo-efetividade do TAVI, provavelmente por causa das importantes diferenças metodológicas nos estudos incluídos. Entre seus resultados, o TAVI tendeu a ser custo-efetivo em relação aos seus comparadores (tratamento conservador, pacientes com risco cirúrgico intermediário e com risco alto para a cirurgia convencional de troca valvar aórtica). O procedimento minimamente invasivo é uma tecnologia mais custosa, mas se mostrou mais efetivo em relação ao tratamento conservador em 42% dos estudos incluídos. Comparando com a SAVR em pacientes de alto risco cirúrgico, o TAVI apresentou maior probabilidade de ser custo-efetivo (41%), porém foi dominado em outros estudos, principalmente quando a via transapical foi avaliada separadamente (Gada *et al.*, 2012b; Reynolds *et al.*, 2012b). Ao analisar o grupo de pacientes com risco intermediário para SAVR, os resultados de custo-efetividade são menos sólidos, sendo o TAVI dominado em 20%

dos estudos, enquanto 50% das avaliações consideraram o TAVI custo-efetivo ao adotar WTP maior.

Esta revisão mostrou que os modelos econômicos adotados não foram homogêneos mesmo quando os estudos avaliaram os mesmos comparadores. Nos primeiros estudos do início da década de 2010, apenas o PARTNER B havia sido publicado, sendo a única fonte de dados para nove avaliações econômicas do TAVI, publicadas até 2013. A discordância dos modelos pode ser justificável pela escassez dos dados clínicos de acompanhamento pós-operatório dos pacientes submetidos ao TAVI, o que resultou em modelos com muitos pressupostos e também com extrapolação de dados para diferentes populações.

No Brasil, o primeiro relatório da Conitec de 2013 sobre o TAVI destaca essa questão, pois o PARTNER B tem uma população com faixa etária média de 81 anos, sendo essa superior à expectativa de vida da população brasileira, de 74,9 anos (Ibge.gov.br [site da internet]). Outros países, como Estados Unidos e Canadá, apresentavam, no ano da publicação do PARTNER B, a expectativa de vida da sua população em torno de 78,7 (cdc.gov [site da internet]) e de 81,45 anos (Statista.com [site da internet]), respectivamente. A expectativa de vida da população é um importante ponto de discussão, já que alguns estudos adotaram horizontes temporais de 10 a 20 anos na avaliação, sendo esses superiores à expectativa de vida da população avaliada. Como visto anteriormente, o horizonte temporal foi um dos parâmetros ao qual os modelos foram mais sensíveis no grupo do tratamento conservador. Portanto, horizontes temporais longos tornaram o TAVI mais custo-efetivo, às custas de expectativas de vida além das estatísticas previstas na população analisada.

As utilidades em saúde são amplamente usadas em análises de custo-utilidade de medicamentos ou intervenções, provendo o valor do QALY usado nos modelos econômicos (Roudijk *et al.*, 2019). Mesmo sendo utilizada como parâmetros em todos os grupos de comparadores desta revisão, a maioria dos modelos econômicos não foi sensível à utilidade. Um fator que pode ter influenciado foi a adoção de muitos pressupostos em relação a essa variável, sendo atribuídos valores fixos de utilidade em 25% das avaliações após um determinado tempo ou pressupondo valores de utilidade iguais para diferentes estados resultantes de diferentes tratamentos em 19% dos estudos. Brecker *et al.* (2014) adotaram um acréscimo de 0,002/mês na utilidade do grupo submetido ao TAVI. Houve também extrapolação de dados de utilidade, como, por exemplo, adoção da utilidade do PARTNER B, um estudo multicêntrico dos Estados Unidos e Canadá, para populações de outros países (Ferreira-González *et al.*, 2013; Orlando *et al.*, 2013; Kodera *et al.*, 2018). O mesmo ocorreu com as primeiras avaliações econômicas em relação aos pacientes com alto risco cirúrgico para SAVR que utilizaram os dados do PARTNER A (Neyt *et al.*, 2011; Neyt *et al.*, 2012; Fairbairn *et al.*, 2013; Bayón Yusta *et al.*, 2014). As diferenças nos valores dos estados de

saúde mais graves podem variar em até mais de 0,4 ponto entre os diferentes países (Olsen *et al.*, 2018). Quanto mais esse valor difere, mais afetados são os ganhos de QALY e, consequentemente, as razões de custo-efetividade da tecnologia estudada (Olsen *et al.*, 2018).

As complicações do TAVI são fatores importantes na avaliação econômica da tecnologia, já que podem acontecer ainda no período pós-operatório até 30 dias e serem graves ao ponto de deixar sequelas permanentes e incapacitantes. Isso pode resultar em elevação de gastos na internação ou com o acompanhamento a longo prazo, como no caso dos pacientes que apresentaram AVC, necessidade de marca-passo definitivo ou eventos vasculares graves (Kolte *et al.*, 2017). Apesar disso, poucos modelos foram sensíveis a esses custos. É interessante ressaltar que alguns estudos não especificaram o custo de determinadas complicações do TAVI e agruparam todas as complicações pós-operatórias em um único parâmetro (Sehatazadeh *et al.*, 2012; Doble *et al.*, 2013; Hancock-Howard *et al.*, 2013; Orlando *et al.*, 2013). Desagregar as complicações em diferentes parâmetros nos estudos mais antigos seria mais razoável, pois permitiria analisar qual impacto cada uma das complicações isoladamente teria no modelo. O agrupamento das complicações em um só parâmetro seria mais compreensível em estudos mais recentes, nos quais o risco cirúrgico é menor e a população tem menos comorbidades (Tam *et al.*, 2018a; Health Technology Wales, 2020).

O custo da prótese teve grande impacto no custo total do procedimento, e as análises de cenários com valores menores da prótese conseguiram atingir uma RCEI menor em 36% dos estudos incluídos. Independentemente do comparador, o custo elevado da realização do procedimento com o TAVI foi compensado pela redução dos custos de outros recursos de saúde, como os custos da internação (Fairbairn *et al.*, 2013; Reynolds *et al.*, 2016; Geisler *et al.*, 2017), do acompanhamento após um ano (Reynolds *et al.*, 2012a; Sehatazadeh *et al.*, 2012; Baron *et al.*, 2019) ou da reabilitação (Reynolds *et al.*, 2012b; Baron *et al.*, 2019).

Entretanto, as reinternações em até 30 dias podem aumentar o custo total do TAVI (Kolte *et al.*, 2017). Um estudo mostrou que 47.255 pacientes foram submetidos ao TAVI entre 2012 e 2017 nos Estados Unidos e, desses, 6.471 (14%) foram reinternados antes de se completarem 30 dias de pós-operatório (Arora *et al.*, 2020). A idade dos pacientes submetidos ao procedimento permaneceu estável e houve redução gradativa das comorbidades na população ao longo dos anos, porém o número de reinternação por arritmia ou bloqueio atrioventricular aumentou com o tempo (1,0% para 1,4%, $p < 0,0001$). Os autores levantaram a hipótese de que a alta precoce do paciente poderia ser responsável pelas reinternações por arritmia, pois as alterações de condução do coração poderiam se manifestar alguns dias depois do procedimento, com o paciente já de alta, e resultar numa nova internação devido à necessidade de marca-passo.

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

Mesmo que o TAVI seja indicado para tratamento da EAO, o paciente pode ter que aguardar pelo procedimento em uma fila de espera. Durante esse período, o paciente pode evoluir com progressão da doença, aumento das chances de internação, complicações clínicas e perda de QALY (Ribera *et al.*, 2018). A análise de impacto orçamentário do relatório da Conitec de 2021 mostrou que os gastos acumulados em cinco anos pelos pacientes que aguardavam na fila de espera pelo procedimento correspondem a \$ 90.872.418.

A fila de espera poderia ter impacto negativo na efetividade da intervenção, pelo aumento dos custos do tratamento conservador e por priorizar para o procedimento pacientes clinicamente mais graves. Existe uma importante discussão da literatura em economia de saúde propondo que as estratégias formais de priorização de pacientes na fila de espera deveriam se apoiar em avaliações econômicas baseadas em dados do mundo real (Ribera *et al.*, 2018). Assim, haveria a maximização dos ganhos em saúde num contexto de recursos limitados, já que o TAVI apresentou gastos iniciais maiores, mas que foram revertidos devido à redução permanente de custos após seu implante (Siciliani *et al.*, 2009).

Mesmo com todas as diferenças entre os modelos, os estudos tiveram boa qualidade, 38% atingindo a nota máxima. Atualmente, as análises econômicas estão sendo produzidas em maior número, e um grupo maior ainda de profissionais se debruça sobre esse tipo de estudo para balizar sua tomada de decisão. Portanto, a ferramenta precisa ser objetiva para a avaliação da qualidade do estudo, deixando o menor espaço possível para questionamentos de quem a utiliza.

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

Outra possível limitação está relacionada ao idioma de publicações dos estudos; esta revisão incluiu estudos publicados em português, inglês e espanhol, excluindo duas avaliações econômicas publicadas em alemão.

CONCLUSÃO

A revisão sistemática realizada neste artigo incluiu 36 estudos completos de avaliação econômica que avaliaram os modelos analíticos em relação ao TAVI para o tratamento da EAo grave em pacientes inoperáveis, de risco cirúrgico intermediário ou de alto risco para a cirurgia aberta de troca valvar. Entre seus resultados, o TAVI tendeu a ser custo-efetivo em relação aos seus comparadores (tratamento conservador, pacientes com risco cirúrgico intermediário e com alto risco para a cirurgia convencional de troca valvar aórtica). Porém, é notável que a miríade encontrada de fontes de dados, parâmetros, horizontes temporais, taxa de desconto, pressupostos nas análises econômicas envolvendo o TAVI e falta de homogeneidade dos modelos econômicos pode levar a resultados diferentes. Também é necessário ressaltar como informações descoladas da realidade adotadas em algumas análises podem ter impacto na avaliação de custo-efetividade da tecnologia, como, por exemplo, um horizonte temporal superior à expectativa de vida da população estudada.

Uma avaliação de custo-efetividade comparável poderia ser alcançada se existisse uniformidade nos modelos econômicos, por meio de diretrizes que normatizem a avaliação econômica, como a existente no Brasil (Brasil, 2014). O principal objetivo dos estudos de avaliação econômica é permitir identificar quais tecnologias podem gerar o maior benefício em saúde por quantidade de recurso utilizado, auxiliando a tomada de decisão sobre a incorporação e a alocação do recurso em tecnologias que apresentem maior benefício, assim como pode auxiliar na exclusão de tecnologias nos sistemas de saúde. Conforme o tipo de metodologia utilizada na avaliação econômica, seu resultado pode variar consideravelmente entre si e levar a mais dúvidas do que certezas, fazendo com que a avaliação perca o seu propósito de auxiliar os gestores na tomada de decisão. Portanto, a padronização dos métodos utilizados nesses estudos e sua publicação de forma clara podem aumentar a qualidade dos estudos, reduzir a variabilidade entre eles e produzir resultados mais confiáveis, possibilitando que o leitor alcance suas próprias conclusões (Brasil, 2014).

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

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Dra. Marisa Santos (INC), o Dr. Bernardo Tura (INC) e o Dr. Ricardo Steffen (UERJ), pela contribuição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-8.
- Akers J, Aguiar-Ibáñez R, Sari A, Beynon S, Booth A, Burch J, et al. Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Centre for Reviews and Dissemination; 2009.
- Anderson R. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? *Health Econ*. 2010;19(3):350-64.
- Armijo G, Nombela-Franco L, Tirado-Conte G. Cerebrovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:1-14.
- Arora S, Hendrickson MJ, Strassle PD, Qamar A, Pandey A, Kolte D, et al. Trends in Costs and Risk Factors of 30-Day Readmissions for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2020;137:89-96.
- Baron SJ, Thourani VH, Kodali S, Arnold S V, Wang K, Magnuson EA, et al. Effect of SAPIEN 3 Transcatheter Valve Implantation on Health Status in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk: Results from the PARTNER S3i Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):1188-98.
- Baron SJ, Wang K, House JA, Magnuson EA, Reynolds MR, Makkar R, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis at Intermediate Risk. *Circulation*. 2019;139(7):877-88.
- Bayón Yusta JC, Gutiérrez Iglesias A, Mateos del Pino M, Ibarrola Gutiérrez MI, Gómez Inhiesto E, Acaturri Ayesta MT. Análisis coste-efectividad del recambio valvular aórtico mediante prótesis valvular percutánea frente al tratamiento quirúrgico habitual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBa.
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec). Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI) para o Tratamento da Estenose Valvar Aórtica Grave em Pacientes Inoperáveis. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec). Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI) para o Tratamento da Estenose Valvar Aórtica Grave em Pacientes Inoperáveis. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brecker S, Mealing S, Padhiar A, Eaton J, Sculpher M, Busca R, et al. Cost-utility of transcatheter aortic valve implantation for inoperable patients with severe aortic stenosis treated by medical management: a UK cost-utility analysis based on patient-level data from the ADVANCE study. *Open Heart*. 2014;1:1-9.
- Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(2):308-15.
- Carande-Kulis V, Maciosek M, Briss P, Teutsch S, Zaza S, Truman B, et al. Methods for systematic reviews of economic evaluations for the Guide to Community Preventive Services. Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000;18(1 Suppl):75-91.
- Cdc.gov [site na internet]. Centre for Disease Control National Vital Statistics Reports 2021. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr64/nvsr64_11.pdf. Accessed on: Apr, 2022.

- Clark MA, Arnold SV, Duhay FG, Thompson AK, Keyes MJ, Svensson LG, et al. Five-year clinical and economic outcomes among patients with medically managed severe aortic stenosis: results from a Medicare claims analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):697-704.
- 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).
- Drummond M, Sculpher M. Common methodological flaws in economic evaluations. *Medical Care*. 2005;43(Suppl 7):II5-II13.
- Fagerlund BC, Stoinska-Schneider A, Lauvra V, Juvet LK, Robberstad B. Health technology assessment of Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) as treatment of patients with severe aortic stenosis and intermediate surgical risk. Part 2. Health economic evaluation. Report from Norwegian Institute of Public Health (NIPH) – 2019. Oslo: NIPH; 2019.
- 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.
- Ferreira-González I, Serra V, Abdul O, Paz S, Lizan L, Banz K, et al. Evidencia del coste-efectividad de la implantación transcatheter de la prótesis valvular aórtica (TAVI) Edwards SAPIEN en pacientes de alto riesgo con estenosis aórtica sintomática en España: resultados preliminares. *Pharmacoeconomics - Spanish Res Artic*. 2013;10(1):1-13.
- Gada H, Agarwal S, Marwick TH. Perspective on the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients: Outcomes of a decision-analytic model. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012b;1(2):145-55.
- Gada H, Kapadia SR, Tuzcu EM, Svensson LG, Marwick TH. Markov model for selection of aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation (without replacement) in high-risk patients. *Am J Cardiol*. 2012a;109(9):1326-33.
- Geisler BP, Huygens SA, Reardon MJ, Van Mieghem N, Kappetein AP, Osnabrugge RLJ, et al. Cost-Effectiveness and Projected Survival of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement for High Risk Patients in a European Setting: A Dutch Analysis Based on the CoreValve High Risk Trial. *Struct Heart*. 2017;1(5-6):267-74.
- Goodall G, Lamotte M, Ramos M, Maunoury F, Pejchalova B, de Pouvourville G. Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 TAVI valve compared with surgery in intermediate-risk patients. *J Med Econ*. 2019;22(4):289-96.
- Hancock-Howard RL, Feindel CM, Rodes-Cabau J, Webb JG, Thompson AK, Banz K. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared to medical management in inoperable patients with severe aortic stenosis: Canadian analysis based on the PARTNER Trial Cohort B findings. *J Med Econ*. 2013;16(4):566-74.
- Health Quality Ontario. Transcatheter aortic valve implantation for treatment of aortic valve stenosis: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(19):1-94.
- Health Technology Wales. Evidence appraisal report. Transcatheter aortic valve implantation to treat people with severe symptomatic aortic valve stenosis, who are at intermediate surgical risk. Wales (UK); September 2020.
- Hill S, Mitchell A, Henry D. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analysis: a review of submissions to the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *JAMA*. 2000;283:2116-21.
- ibge.gov.br [site na internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Agência de Notícias. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/14712-asi-em-2013-esperanca-de-vida-ao-nascer-era-de-749-anos>. Accessed on: Apr, 2022.
- Imf.org [site na internet]. International Monetary Fund. Representative Exchange Rates for Selected Currencies for December 20, 2021. Available from: <https://www.imf.org/external/np/fin/ert/GUI/Pages/Report.aspx?CU=%27EUR%27;%27JPY%27;%27GBP%27;%27USD%27;%27AUD%27;%27BRL%27;%27CAD%27;%27NOK%27;%27SGD%27&EX=SDRC&P=DateRange&Fr=637755552000000000&To=637755552000000000&CF=Compressed&CUF=Comma&DS=Ascending&DT=Blank>. Accessed on: Apr, 2022.
- Inoue S, Nakao K, Hanyu M, Hayashida K, Shibahara H, Kobayashi M, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using a Balloon-Expandable Valve in Japan: Experience From the Japanese Pilot Health Technology Assessment. *Value health Reg Issues*. 2020;21:82-90.
- Kodera S, Kiyosue A, Ando J, Komuro I. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in patients with aortic stenosis in Japan. *J Cardiol*. 2018;71(3):223-9.
- Kolte D, Khera S, Sardar MR, Gheewala N, Gupta T, Chatterjee S, et al. Thirty-day readmissions after transcatheter aortic valve replacement in the United States: insights from the nationwide readmissions database. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e004472.
- Kuntjoro I, Tay E, Hon J, Yip J, Kong W, Keong Poh K, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Intermediate and Low Risk Severe Aortic Stenosis Patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2020;49:423-33.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Miller DC, Moses J, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;17:1597-607.
- Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE. *Eur Heart J*. 2014;35(38):2672-84.
- Lorenzoni V, Barbieri G, Saia F, Meucci F, Martinelli GL, Cerillo AG, et al. The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation: exploring the Italian National Health System perspective and different patient risk groups. *Eur J Health Econ*. 2021;22(9):1349-63.
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705.
- 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.
- Neyt M, Brabant H, De Sande SV, Devriese S. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a health technology assessment update. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011.
- Neyt M, Van Brabant H, Devriese S, Van De Sande S. A cost-utility analysis of transcatheter aortic valve implantation in Belgium: Focusing on a well-defined and identifiable population. *BMJ Open*. 2012;2(3).
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Enriquez-Sarano. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
- Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, Chiou CF, Henning JM, Wade WW, et al. Examining the value and quality of health economic analysis: implications of utilizing the QHES. *J Managed Care Pharm*. 2003;1(9):53-61.
- Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística Cardiovascular Brasil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115-373.
- Olsen JA, Lamu AN, Cairns J. In search of a common currency: A comparison of seven EQ-5D-5L value sets. *Health Econ*. 2018;27(1):39-49.

- Orlando R, Pennant M, Rooney S, Khogali S, Bayliss S, Hassan A, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis in patients who are high risk or contraindicated for surgery: A model-based economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(33):1-86.
- Oxlad O, Pinto M, Trajman A, Menzies D. How methodologic differences affect results of economic analyses: a systematic review of interferon gamma release assays for the diagnosis of LTBI. *PLoS One*. 2013;8(3).
- Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis. Part A: Technology assessment and impact model for East Midlands Specialist Commissioning Group. Bazian Ltd for the East Midlands Specialist Commissioning Group (UK). May 2008.
- Pinar E, García de Lara J, Hurtado J, Robles M, Leithold G, Martí-Sánchez B, et al. Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implant in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Rev Española Cardiol*. 2022;75(4):325-33.
- Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1972-81.
- Queiroga MC, Nishikawa AN, Paladini LM, Neto PAL, Júnior FSB, Leite RS, et al. Análise de custo-efetividade do TAVI implante por cateter de bioprótese valvular aórtica para tratamento de estenose valvar aórtica grave em pacientes inoperáveis sob perspectiva da saúde suplementar - análise de custo-efetividade. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013;21(3):213-20.
- Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;37:1321-31.
- 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.
- Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Wang K, Vilain K, Li H, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: Results of the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial (Cohort A). *JACC*. 2012b;60(25):2683-92.
- 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*. 2012a;125(9):1102-9.
- Ribera A, Slof J, Ferreira-González I, Serra V, García-del Blanco B, Cascant P, et al. The impact of waiting for intervention on costs and effectiveness: the case of transcatheter aortic valve replacement. *Eur J Health Econ*. 2018;19(7):945-56.
- Roudijk B, Donders ART, Stalmeier PFM. Cultural Values: Can They Explain Differences in Health Utilities between Countries? *Medical Decision Making*. 2019;39(5):605-16.
- Schymik G, Lefèvre T, Bartorelli AL, Rubino P, Treede H, Walther T, et al. European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from SOURCE XT Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:657-69.
- Schwarzer R, Rochau U, Saverno K, Jahn B, Born-Schein B, Muehlberger N, et al. Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. *J Comp Eff Res*. 2015;4:485-504.
- Sehatazadeh 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.
- Siciliani L, Stanciole A, Jacobs R. Do waiting times reduce hospital costs? *J Health Econ*. 2009;28:771-80.
- Simons CT, Cipriano LE, Shah RU, Garber AM, Owens DK, Hlatky MA. Transcatheter aortic valve replacement in nonsurgical candidates with severe, symptomatic aortic stenosis : A cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):419-28.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Craig D, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
- Statista.com [homepage]. Statista Canada: Life expectancy at birth from 2009 to 2019. Available from: <https://www.statista.com/statistics/263716/life-expectancy-in-canada/>. Accessed on: Apr, 2022.
- Tam DY, Hughes A, Fremes SE, Youn S, Hancock-Howard RL, Coyte PC, et al. A cost-utility analysis of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for the treatment of aortic stenosis in the population with intermediate surgical risk. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018b;155(5):1978-88.
- Tam DY, Hughes A, Wijeyesundera HC, Fremes SE. Cost-Effectiveness of Self-Expandable Transcatheter Aortic Valves in Intermediate-Risk Patients. *Ann Thorac Surg*. 2018a;106(3):676-83.
- Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias-2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(4):720-75.
- Tarride J-E, Luong T, Goodall G, Burke N, Blackhouse G. A Canadian cost-effectiveness analysis of SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implantation compared with surgery, in intermediate and high-risk severe aortic stenosis patients. *Clinoecon Outcomes Res*. 2019;11:477-86.
- The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011. Available from: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
- Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2010;122(1):62-9.
- Yamamoto M, Shimura T, Kano S, Kagase A, Kodama A, Koyama Y, et al. Impact of preparatory coronary protection in patients at high anatomical risk of acute coronary obstruction during transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2016;217:58-63.
- 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.
- Zhou J, Liew D, Duffy SJ, Walton A, Htun N, Stub D. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement in the intermediate surgical risk population. *Int J Cardiol*. 2019;294:17-22.