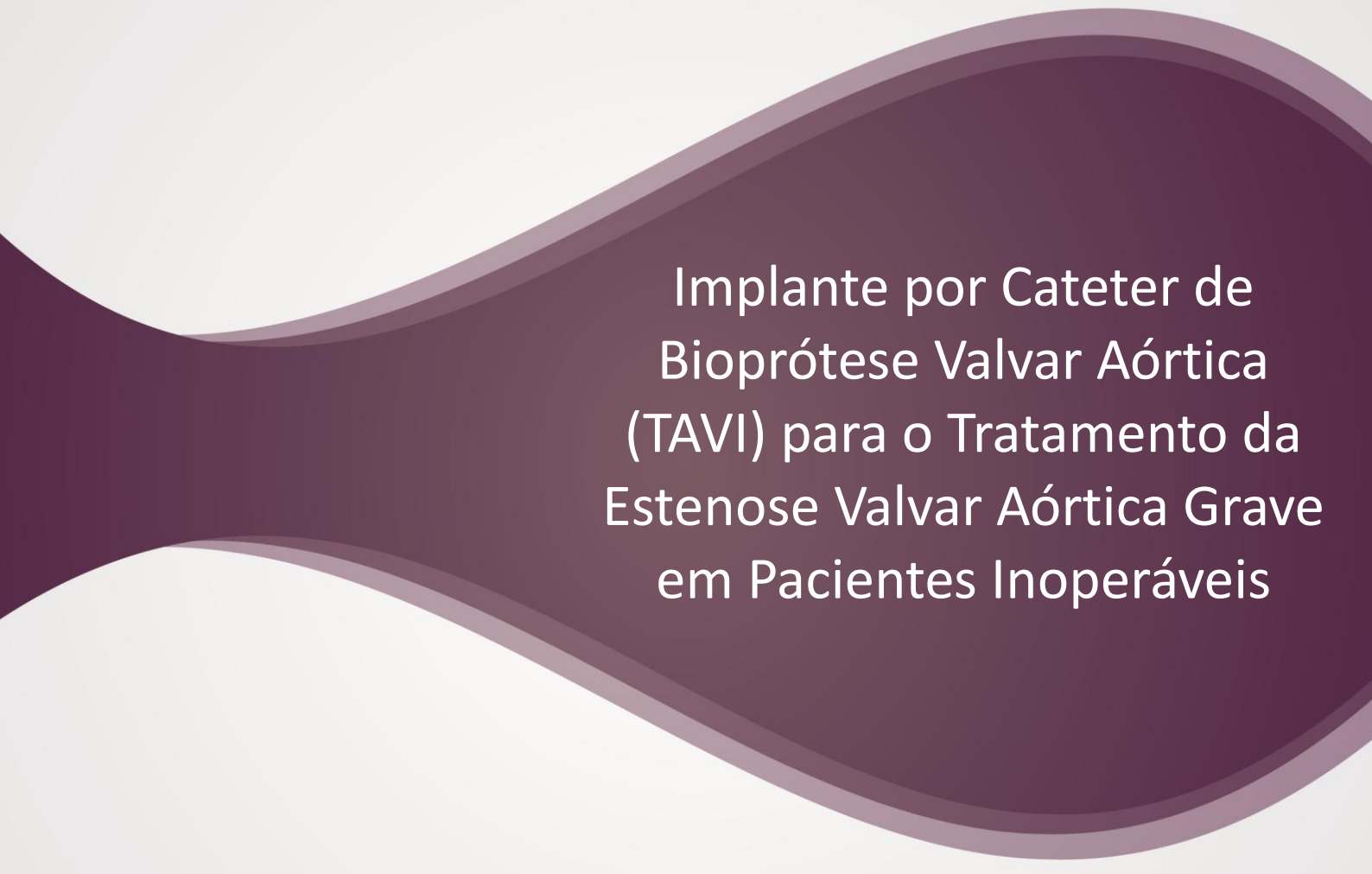


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

A large, decorative purple wavy shape that frames the central text. It has a gradient from light purple to dark purple and a subtle drop shadow.

Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI) para o Tratamento da Estenose Valvar Aórtica Grave em Pacientes Inoperáveis

Agosto de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 92

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de pareceres conclusivos para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste

relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todos os pareceres conclusivos emitidos pelo Plenário são submetidos à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	4
2.	A DOENÇA	5
3.	A TECNOLOGIA	6
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	7
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	20
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	22
8.	CONSULTA PÚBLICA	22
9.	DELIBERAÇÃO FINAL	33
8.	REFERÊNCIAS	33

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Implante por cateter de bioprótese de valva aórtica (TAVI)

Indicação: Pacientes portadores de estenose aórtica grave inoperáveis

Demandante: Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

Contexto: Estenose aórtica é uma doença grave que apresenta curso acelerado a partir do aparecimento dos sintomas, podendo evoluir para óbito ou complicações graves como AVC. Estima-se que 3 a 5% dos idosos acima de 75 anos podem ser acometidos. O tratamento padrão-ouro é a cirurgia com implante de prótese valvar. A doença afeta habitualmente pacientes idosos, que algumas vezes não podem ser operados pela presença de comorbidades avançadas ou por problemas anatômicos (aorta em porcelana). Neste grupo de pacientes o tratamento padrão é o clínico, raramente sendo utilizada a valvuloplastia com balão. A sobrevida neste grupo é pequena e de difícil estimativa.

Pergunta: O uso do TAVI é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes inoperáveis com estenose aórtica sintomática grave quando comparado ao tratamento padrão?

Evidências científicas: Existe apenas um ensaio clínico randomizado (Partner B) que mostra uma redução absoluta de 24,7% de óbito em 2 anos (68% controle x 43,3% TAVI). A intervenção apresenta aumento nos risco nos primeiros 30 dias após o procedimento, em especial de óbito (5% TAVI x 2,8% padrão) e AVC (6,7% TAVI x 1,7% padrão).

Avaliação econômica: Modelo de Markov apresentado foi considerado inadequado, dificultando a análise. O demandante estima a razão de custo-efetividade incremental (ICER) em R\$ 72.520,65/ano de vida salvo (LYG).

Análise de Impacto Orçamentário: Demandante estimou em impacto incremental em 5 anos de 65 milhões. Este valor foi revisado e chegou-se a uma estimativa de R\$ 952.963.174,08.

Experiência Internacional: As maiores agências incorporaram a tecnologia.

Discussão: Foram considerados o alto custo, benefício questionável e riscos consideráveis associados à tecnologia. Necessita grande *expertise* da equipe e condições estruturais complexas como a sala híbrida. População com sobrevida restrita, provável benefício maior em subgrupo de indicações anatômicas (aorta em porcelana) sem comorbidades maiores, no entanto não há dados na literatura que suportem esta avaliação. A recomendação inicial da CONITEC foi contrária à incorporação da tecnologia.

2. A DOENÇA

1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A estenose aórtica é a doença valvar adquirida mais comum e acomete cerca de 3% a 4,5% da população com idade superior a 75 anos de idade (1, 2). O último censo do IBGE em 2010 evidenciou o envelhecimento acelerado da população brasileira e estima-se que em 2050 o Brasil terá cerca de 15 milhões de idosos sendo que 13,5 milhões acima de 80 anos (3).

As principais causas de estenose valvar aórtica são (4):

- a. Febre Reumática;
- b. Doença degenerativa com calcificação da válvula aórtica tricúspide;
- c. Válvula aórtica bicúspide;
- d. Estenose aórtica congênita.

As manifestações clínicas de estenose aórtica são(5): angina, tonteira ou síncope, insuficiência cardíaca. O prognóstico clínico após o início dos sintomas de disfunção ventricular esquerda reportado é de 50% de mortalidade em dois anos, sendo recomendado o tratamento de troca valvar aórtica nesses pacientes (6).

A troca valvar cirúrgica (SARV) é o tratamento de escolha para os pacientes com estenose aórtica sintomática. Segundo registro norte-americano, a mortalidade cirúrgica da troca valvar aórtica isolada é de 3,2% e a taxa de complicação de acidente vascular encefálico (AVE) perioperatório é 1,5% e ventilação mecânica prolongada é de 10,9% (7). Dados brasileiros mostram piores resultados(8) com letalidade intra-hospitalar de 13,9% em média, chegando a 20% para procedimentos com revascularização associada.

Como a prevalência de doença é maior em pacientes idosos, a presença de comorbidades que elevam o risco cirúrgico faz com que cerca de 30% dos idosos com indicação de troca valvar aórtica tenha o procedimento contra-indicado(9).

Outra condição relevante em que a cirurgia de troca valvar aórtica é contra-indicada é a aorta em porcelana em que a contra-indicação não se dá por parâmetros clínicos mas sim devido a anatomia desfavorável da válvula aórtica calcificada.

2. Tratamento recomendado

A troca valvar aórtica por cateter (TAVI) foi desenvolvida no intuito de oferecer uma alternativa para os pacientes sintomáticos com contra-indicação à troca valvar aórtica cirúrgica por elevado risco cirúrgico ou por condições técnicas que inviabilizam a cirurgia (ex. válvula aórtica em porcelana, radiação torácica prévia, etc.). Em 2002 foi realizado o primeiro procedimento de TAVI em pacientes considerados inoperáveis(10).

O estudo PARTNER demonstrou que a TAVI reduziu a mortalidade em um ano nos pacientes considerados inoperáveis (coorte B) quando comparados ao tratamento clínico conservador com 30,7% de mortalidade no grupo TAVI *versus* 49,7% mortalidade no grupo conservador. Porém a taxa de AVE em 30 dias foi significativamente maior no grupo TAVI (6,7% *versus* 1,7%)(11).

Com esse resultado, a TAVI deixou de ser considerado um procedimento experimental e passou a ser considerada como alternativa terapêutica para esse subgrupo de paciente, figurando como indicação classe I, nível de evidência B na Diretriz Brasileira de Valvulopatias da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2011 e na Diretriz Interamericana de Valvopatias de 2011(12).

Apesar de resultados clínicos a TAVI é um procedimento de alto custo de realizar em pacientes idosos com múltiplas comorbidades. No Reino Unido, onde a saúde é financiada coletivamente, foi realizado um estudo de análise econômica que demonstrou ser um procedimento custo-efetivo para pacientes ineligíveis para SARV(13).

Alguns aspectos técnicos para realizar a TAVI são necessários: um ambiente de sala híbrida, em que o centro cirúrgico tenha um arco para realizar procedimento endovascular, equipe de cirurgia cardíaca em “*stand by*”, estrutura de banco de sangue e terapia intensiva para o pós operatório.

3. A TECNOLOGIA

Nome comercial: Existem três valvas de diferentes fabricantes aprovadas para o procedimento de TAVI pela ANVISA: CoreValve® (Medtronic), Sapien® (Edwards Lifescience) e Inovare® (Braile Biomédica) - (ANVISA 17/06/2011; ANVISA 17/06/2011; ANVISA 19/09/2011).

Indicação proposta pelo demandante: pacientes com estenose aórtica grave inoperáveis.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

População	portadores de estenose aórtica grave e não candidatos a cirurgia convencional de implante valvar
Intervenção	Implante transcater (percutâneo) de valva aórtica (TAVI)
Comparação	Tratamento clínico
Desfechos	Sobrevida, segurança, custos e impacto orçamentário
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR), revisões sistemáticas.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do RELATÓRIO (PICO).

Pergunta: O uso do TAVI é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com estenose aórtica sintomática inoperáveis quando comparado ao tratamento padrão?

4.1 Evidência Clínica

- Foi apresentada pelo demandante apenas por um estudo randomizado - Estudo Partner B , baseado no qual foi construído o modelo de custo-efetividade. Os estudos observacionais apresentam resultados muito discordantes, destacando a coorte brasileira com óbito em 30 dias de 18,18%(14) e uma idade média bem inferior ao do estudo original (75,51 no Brasil x 83,1 anos no Partner B).
- O estudo em questão (Partner B) (11) tem limitações metodológicas, descritas na tabela.
- População: a população do estudo apresenta faixa etária mais avançada e o percentual de sobrevida em dois anos não é compatível com a população brasileira.
- Comparador: 64% do grupo controle foi submetido à valvuloplastia por balão, procedimento considerado de exceção na prática clínica brasileira, sendo apenas uma ponte para a cirurgia em pacientes agudamente instáveis.

Item	Julgamento	Explicação
Randomização	Baixo risco	Alocação randômica
Sigilo da alocação	Risco incerto	Incerto, descrição incompleta
Performance	Risco incerto	Aberto, sem cegamento (comum em estudos envolvendo próteses), comitê adjudicador independente sem relato sobre cegamento
Detecção	Risco incerto	Não descreve cegamento da análise
Seguimento	Baixo risco	Perdas descritas não interferem
Relato	Risco incerto	Patrocinador com acesso aos dados, mas sem decisão sobre a publicação

Tabela 2. Qualidade metodológica do estudo Partner B

O ensaio original previa dois braços, o primeiro comparando com a cirurgia tradicional (pacientes operáveis)(15) e o Partner B (pacientes inoperáveis). No primeiro, a tecnologia obteve um resultado inadequado com uma sobrevida similar, mas maior número de AVCs graves e lesões vasculares. A partir deste resultado a tecnologia passou a ser recomendada apenas para pacientes inoperáveis e os resultados do Partner B foram analisados em separado.

Nem todos os dados do ensaio clínico foram publicados, em publicação de Neyt(16) uma tabela com resultados completos dos estudos Partner mostra no grupo “acesso continuado” uma letalidade em um ano de 34,3% no TAVI e 21,6% no controle. Também questiona o desbalanço entre os grupos com pacientes mais graves no grupo controle.

Table 1 Thirty-day and 1-year mortality rates in the PARTNER pivotal and Continued Access trial (cohort B)

	Pivotal trial cohort B						Continued Access cohort B	
	Pivotal trial		Anatomically inoperable subgroup		Medically inoperable subgroup		TAVI	Control
	TAVI	Control	TAVI	Control	TAVI	Control		
n	179	179	53	37	126	142	41	49
30-Day mortality (%)	5.0	2.8	1.9	2.7	6.3	2.8	9.8	2.1
1-Year mortality (%)	30.7	50.7	24.5	52.4	33.3	50.3	34.3	21.6

Intention-to-treat analyses. Sources: Pivotal trial data: Leon *et al*.²; Anatomically and medically inoperable subgroups: Edwards Lifesciences SA, Switzerland (10 August 2011); Continued Access: FDA (20 July 2011).

n, number of patients per subgroup; TAVI, trans-catheter aortic valve implantation; Control, 'standard treatment as defined in study protocol.

Tabela 3. Tabela retirada de Neyt(16) refletindo dados não publicados pelo Partner B

Tabela 4: Resultados do estudo PARTNER: coorte B (Leon, Smith et al. 2010; Makkar, Fontana et al. 2012)

Desfecho	30 dias (Leon, Smith et al. 2010)			1 ano (Leon, Smith et al. 2010)			2 anos (Makkar, Fontana et al. 2012)		
	TAVI*	Terapia padrão	Valor p	TAVI*	Terapia padrão	Valor p	TAVI*	Terapia padrão	Valor p
Mortalidade Global	5%	2,8%	,41	30,7%	49,7%	<,001	43,3%	68%	<,001
Mortalidade Cardiovascular	4,5%	1,7%	,22	19,6%	41,9%	<,001	31%	62,4%	<,001
Re-hospitalizações [†]	5,6%	10,1%	,17	22,3%	44,1%	<,001	35%	72,5%	<,001
Mortalidade global ou re-hospitalização	10,6%	12,3%	,74	42,5%	70,4%	<,001	56,7%	87,9%	<,001
Infarto Agudo do Miocárdio	0	0	-	0,6%	0,6%	1,00	1,6%	2,5%	,69
Complicações vasculares graves	16,2%	1,1%	<,001	16,8%	2,2%	<,001	-	-	-
Sangramento maior	16,8%	3,9%	<,001	22,3%	11,2%	,007	28,9%	20,1%	,09
Nova necessidade de marca-passo	3,4%	5%	,60	4,5%	7,8%	,27	6,4%	8,6%	,47
AVC ou AIT [§]	6,7%	1,7%	,03	10,6%	4,5%	,04	13,8%	5,5%	,01
AVC grave [§]	5%	1,1%	,06	7,8%	3,9%	,18	-	-	-
AVC grave ou morte	8,4%	3,9%	,12	33%	50,3%	,001	46,1%	68%	<,001
Classe Funcional III-IV NYHA (entre os pacientes vivos)	92,2% (na linha de base)	93,9% (na linha de base)	-	23,7%	60,8%	<,001	16,8%	57,5%	<,001

*Grupo Implante de TAVI

[†]Apenas eventos relacionados à estenose aórtica ou ao procedimento

[§]Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT). AVC grave definido como déficit neurológico persistente focal ou global associado a escala de Rankin modificada ≥ 2

Tabela 4. resultados do estudo Partner B

Resultados:

-30 dias:

A tecnologia apresentou aumento no risco de óbito RR 2,65 (aumento no risco absoluto de 2,2%, NNH óbito 46).

Destaca-se o risco de AVC relacionado ao procedimento RR 3,94 (aumento no risco absoluto em 5% NNH AVC 20), sendo que a maioria AVC maiores, necessitando tratamento e ocasionando sequelas.

- um ano de seguimento

A tecnologia apresentou uma redução no risco de óbitos RR 0,62 (NNT 6), mas permaneceu carreando o aumento no risco de AVCs RR 2,35 (NNH 17), também, na maioria,

AVCs maiores. As lesões vasculares também foram mais frequentes no grupo de intervenção (tabela 4).

DESFECHO	TAVI	PADRÃO	
AVC/AIT 30 DIAS	6,7%	1,7%	NNH 20
AVC/AIT 1 ANO	10,6%	4,5%	NNH 17
AVC MAIOR 30 DIAS	5%	1,1%	NNH 26
AVC MAIOR 1 ANO	7,8 %	3,9%	NNH 26
COMPLICAÇÃO VASCULAR 30 DIAS	30,7%	5%	NNH 4
COMPLICAÇÃO VASCULAR 1 ANO	32,4%	7,3%	NNH 4

Tabela 5. Resumo da análise crítica dos resultados do estudo Partner B

4.2 Análise de Custo-efetividade

A análise de custo-efetividade foi considerada inadequada pelos motivos descritos a seguir:

- a) Modelo de Markov – o modelo (figura 1) apresenta um desenho inadequado com apenas dois estados, sem estado absorvente; bem diferente de outros modelos disponíveis na literatura (figura 2). Este modelo não reflete a situação clínica de um paciente com EA. As complicações frequentes envolvem custos e influenciam o risco de óbito, aumentando em especial o tempo de internação em UTI.

O modelo utiliza a mesma coorte Partner B sem adaptar para dados etários ou de letalidade esperada no Brasil.

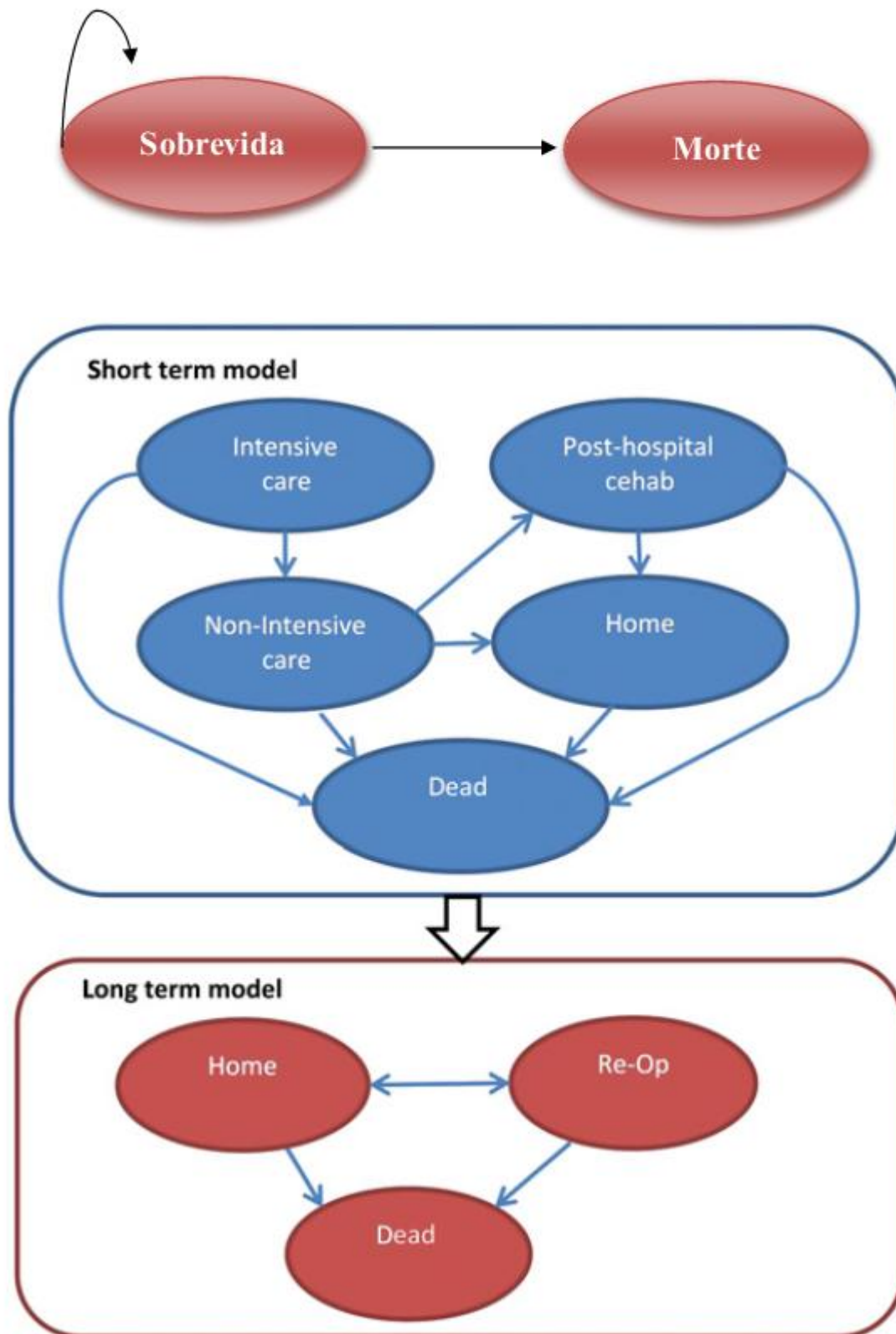


Figura 1 – Modelo de Markov apresentado pelo demandante

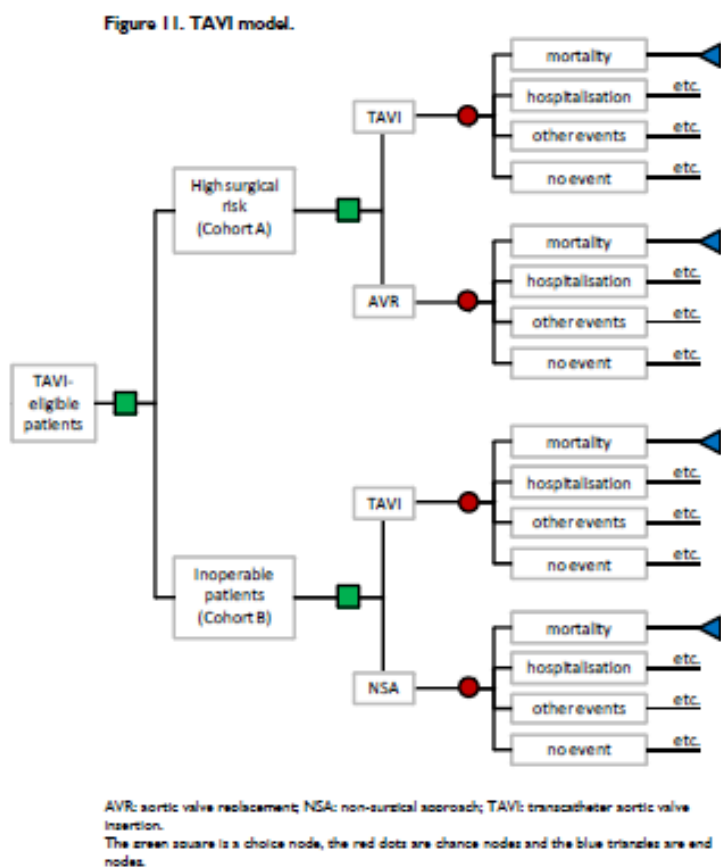


Figura 2 - Dois modelos localizados na literatura (13, 17)

b) Projeção da sobrevida

Utilizada a regressão de Weibull, inadequada para o objetivo, mal ajustada aumentando a provável sobrevida dos pacientes. O horizonte de tempo exigido pela CONITEC é longo para a população de eleição.

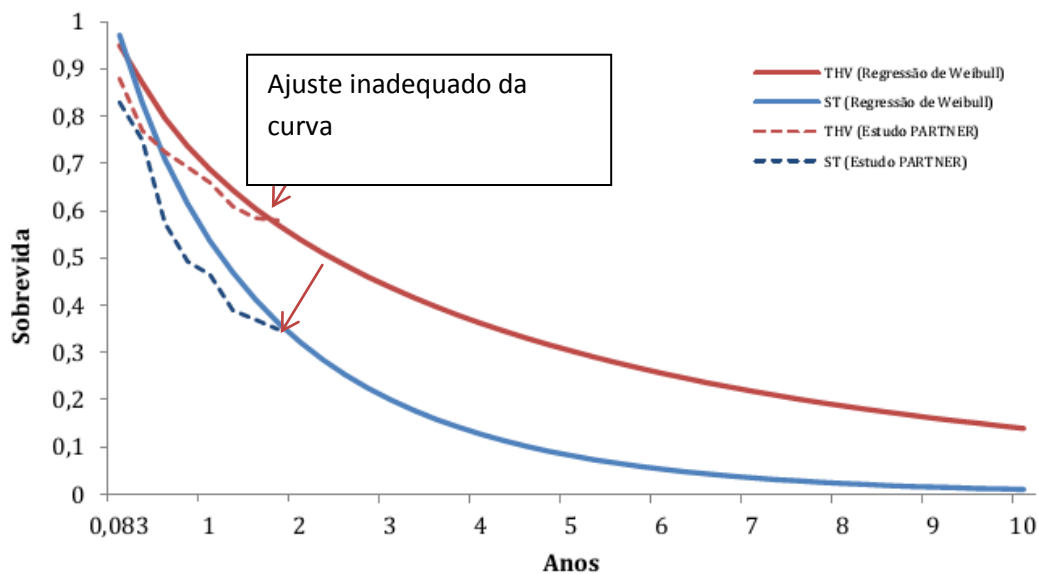


Figura 3. Projeção da sobrevida apresentada pelo demandante

Custos e Utilização de Recursos

Destacam-se alguns pontos:

- O preço estimado para a válvula é considerado baixo (R\$ 65.000,00). O Inst. Nacional de Cardiologia comprou a válvula por R\$ 72.000,00 e as unidades privadas têm pago R\$ 75 a 90.000,00 segundo informação colhidas pela nossa equipe.
- Ao estimar a valvuloplastia por balão em 30% dos pacientes do grupo controle a razão de custo-efetividade incremental (ICER) é reduzida. Em consulta ao banco AIH Datasus 2012 localizamos apenas 111 procedimentos. A valvuloplastia não tem potencial de cura, uma vez que a estenose valvar tende a fechar novamente, sendo indicada pelas diretrizes(12) apenas como ponte para a cirurgia.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	TAVI	
3. Comparador	Tratamento clínico, 30% valvuloplastias	Elevado frente à consulta AIH 2012 com 111 procedimentos em todo o Brasil
4. População-alvo	83,1 anos em média	Elevado para a gravidade e a realidade brasileira. Os pacientes devem ser mais jovens na coorte brasileira, dado a expectativa de vida da população.
5. Desfecho e Horizonte temporal	Sobrevida em 5 anos	Além de 3 anos é pouco plausível frente a gravidade e idade média do paciente, de difícil estimativa, mas atende a norma prevista pela CONITEC.
6. Duração de cada ciclo	3 meses	Adequado
7. Taxa de desconto	5%	Adequada
8. Perspectiva	SUS	Adequada
9. Modelo	Markov	Desenho inadequado, coorte do caso base inadequada
10. Tipos de custos	Diretos	Adequado
11. Busca por evidência	Medline, LILACS, CENTRAL	Adequada ao objetivo.
12. Origem dos dados econômicos	BPS, utilização de recursos do Partner B	Utilização de recursos inadequada para a realidade do SUS
13. Origem dos dados de efetividade	Partner B, modelagem por regressão de Weibull para extrapolar de 1 ano para 5 anos	Mal ajustado, não verossímil
14. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 72.520,65.	Inverossímil, inputs inadequados
15. Análise de sensibilidade	Determinística univariada e probabilística	Erro na planilha na taxa de desconto (5% DP varia para uma taxa de desconto negativa na análise probabilística)
16. Resultado das análises de sensibilidade	Univariada - ICER aumenta para R\$	Difícil julgar frente à ausência de limiar de custo-efetividade

	<p>82.275,00 se a prótese aumenta o preço para R\$72.500,00 (fig 4)</p> <p>Probabilística – LYG máximo de 2 anos, quadrante sugerindo alto custo e benefício restrito.</p>	<p>brasileiro e aos erros na planilha e inputs necessitam reedição para melhor avaliação.</p> <p>Provavelmente não é custo-efetiva utilizando-se o limiar de 3 X PIB per capita de R\$ 63.756,00 (valor do ano 2011 no qual foram calculados os custos).</p>
--	--	--

Tabela 6. Resumos dos parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade

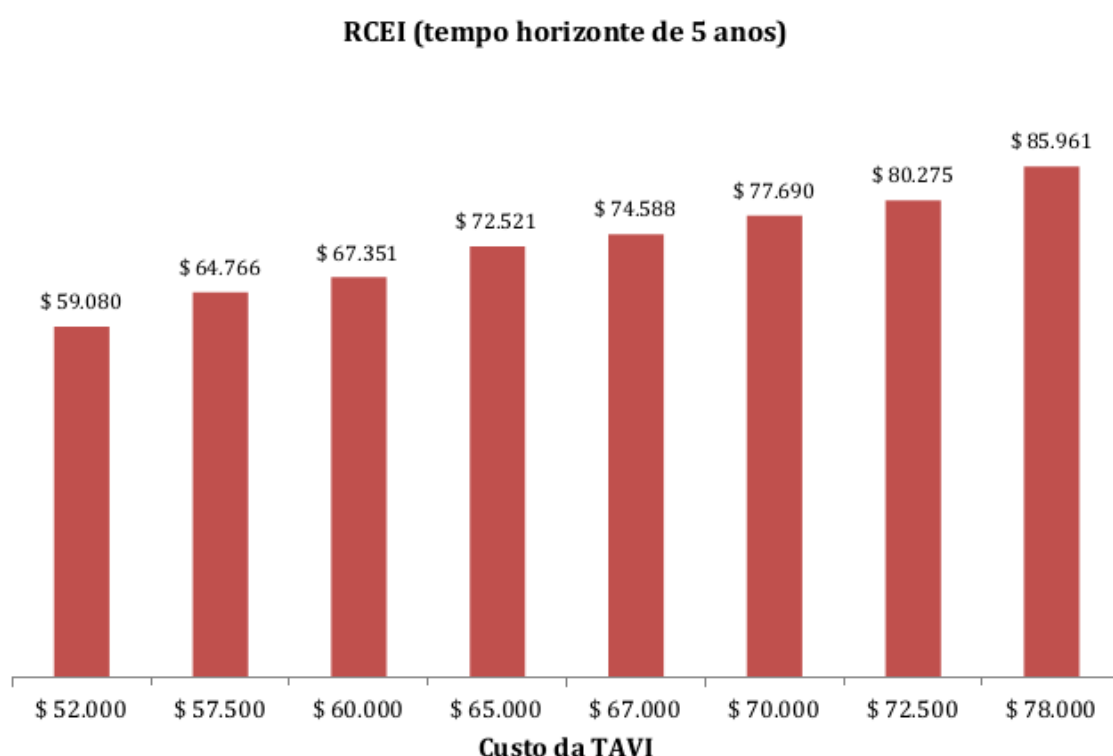


Figura 4 análise de sensibilidade univariada realizada pelo demandante com aumento no valor da prótese

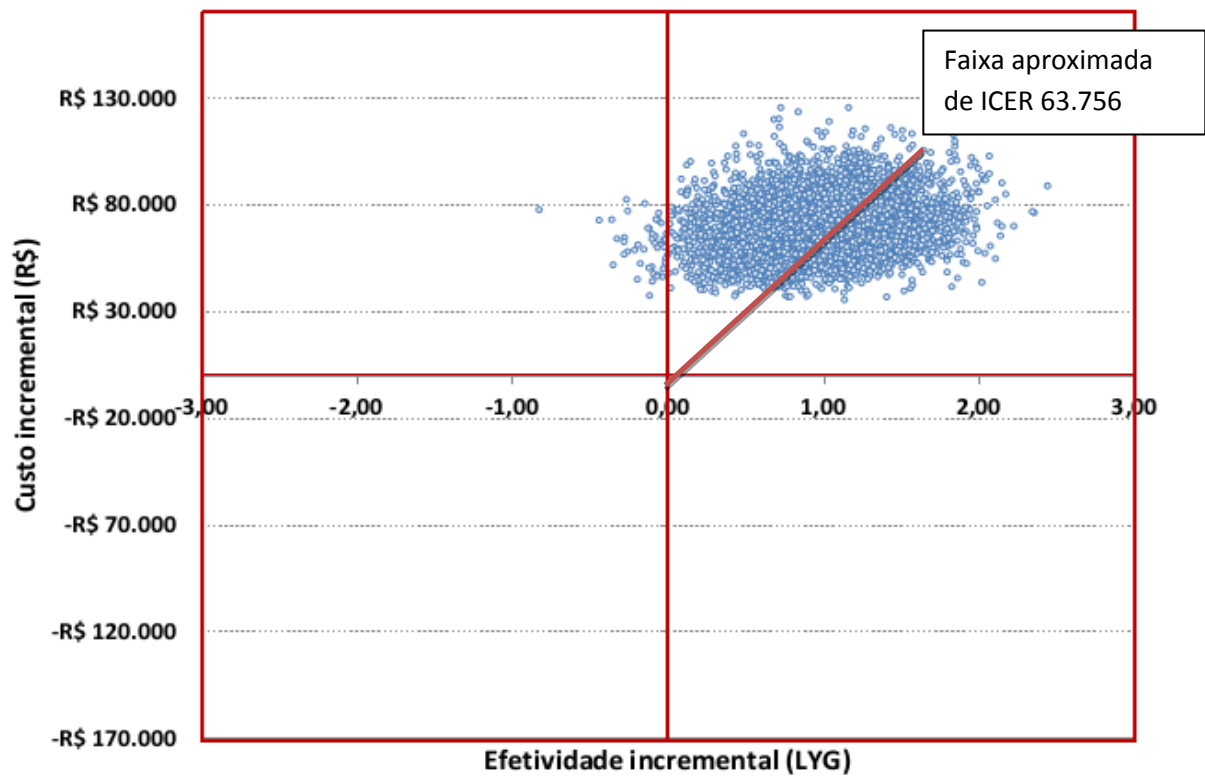


Figura 5. Plano de custo-efetividade segundo cálculos do demandante

4.3 Análise de Impacto Orçamentário

Foi realizado pela SBHCI estudo de impacto orçamentário com os seguintes parâmetros e pressupostos:

Item	Utilizado no estudo da SBHCI	Valor utilizado	Estimativa para 2014	Observações	Sugestões de adequação
Perspectiva	SUS			adequada	-
Custo da tecnologia	Prótese +	pressuposto	R\$ 65.000,00 +	subestimada	Compra do Instituto Nacional de Cardiologia R\$ 72.000,00
	Serviço profissional +	troca valvar com RVM no SIGTAP +	R\$4.800,00	elevado	R\$ 3.365,37 (implante prótese valvar)
	Serviço hospitalar permanência 5 dias	SIGTAP implante valvar	R\$ 2.956,37=		R\$ 8.869,11 (15 de permanência)
	total		R\$ 72.756,37		Total proposto R\$ 84.234,48

Tamanho da população total com estenose aórtica	Procedimentos na base DATASUS	42% do total das AIH pagas para cirurgias valvares	21.600	Subestimada	Utilizar dados epidemiológicos ¹
Número de inoperáveis	Painel de especialistas da SBHCI	44% dos aórticos e 33% elegíveis	3.992	Sujeito a vies	Usar dados de estudos com base populacional ²
Market-share	Painel de especialistas da SBHCI	13% ano 1-4 14% ano 5	1.317	Sujeito a viés, subestimado	
SUS	pressuposto	70%	922	subestimado	% correto se não houver migração da saúde complementar
Horizonte temporal	pressuposto	5 anos		Adequado ao pedido da CONITEC	Longo para a população-alvo
Resultado		127 milhões impacto total, incremental 65 a 90 milhões em 5 anos		subestimado	pacientes 12.571 x R\$ 84.234,48 = 1.058.911.648,08(tavi/ano) - 105.948.474 (padrão/ano) = R\$ 952.963.174,08 increm/ano ou R\$ 4.764.815.870,4 increm./5 anos

Observações do Impacto Orçamentário

1. A população do estudo determinada pelo demandante: não ficou claro como se chegou ao valor de 18.616 procedimentos valvulares em 2013 e os valores até 2017; partindo dos valores 2011-2012.

Estimamos em:

- A população brasileira com idade acima de 70 anos em 2012, segundo **Estimativas de 2000 a 2012 utilizadas na publicação "Saúde no Brasil - 2012", segundo faixa etária e sexo (18) é de 8.465.950 ajustada (9.935.825 população 2012 entre 70-79 anos = 6.718.880; e com 80 anos ou mais = 3.216.945),**
 - Estenose aórtica sintomática prevalência estimada de 3% a 5% nos indivíduos acima dos 75 anos de idade.(19) –3%= 253.978
 - 33% dos pacientes portadores de estenose aórtica grave com idade acima de 75 anos foram considerados inoperáveis por causa da idade, baixa fração de ejeção ventricular esquerda e de comorbidades(9). Também outros estudos mostram taxas de inoperabilidade de até 40% (20). Correspondem a estimativa de 83.812.
 - Market share (dificuldade de acesso, diagnóstico) pressuposto da equipe 15%= 12.571 pacientes
 - O impacto estimado chega a aproximadamente R\$ 953 milhões por ano
2. Não foram considerados: procedimentos para diagnóstico como ecocardiograma (R\$ 39,94), e internação em terapia intensiva (pelo menos 1 dia de UTI), valor este não contemplado nos custos com internação.
3. Não ocorreu ajuste do custo com internação (o valor se aplica a uma permanência de 5 dias, porém a média real é de 13-15 dias de internação).
4. No cálculo dos custos da doença as taxas de incidência utilizadas para os desfechos como, por exemplo, AVC foram para 30 dias de acompanhamento e não para um ano; e o resultado está expresso em custo anual. Corrigindo as taxas de 30 dias para 1 ano, os custos variam conforme abaixo, corrigidos AVC, marcapasso e complicações vasculares:

Custo de doença anual	TAVI	ST
Total com taxas 1 ano	4.809,90	7.272,37
Total com taxas 30 dias	4.468,96	7.181,67

5. A população idosa vem crescendo com grande velocidade, o número de casos precisaria ser estimado por simulação.

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Bélgica	Favorável à incorporação
Inglaterra	Favorável à incorporação
Nova Zelândia	Favorável à incorporação
Canadá	Favorável à incorporação

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra, apesar de ter sido favorável à incorporação, recomendou o desenvolvimento de novas pesquisas com o TAVI para estenose aórtica. O Instituto considera que as informações dos estudos serão importantes para a definição dos pacientes que serão submetidos ao TAVI ou à cirurgia. Os resultados dos estudos devem incluir a incidência de acidente vascular cerebral e outros eventos adversos, o alívio dos sintomas, qualidade de vida, a ocorrência de regurgitação aórtica e durabilidade da válvula, a curto e longo prazo.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A definição da sobrevida esperada pela história natural da estenose aórtica sem cirurgia no Brasil é de difícil estimativa, uma vez que o comportamento da doença é modificado por lesões prévias como as reumáticas e pelo acesso ao sistema de saúde. Autores estimam que a gravidade e a velocidade de evolução da doença em especial dos pacientes com insuficiência cardíaca, é maior em idosos(21).

A cirurgia tradicional apresenta melhores resultados e permanece como padrão-ouro de tratamento.

A tecnologia agrega um potencial importante de riscos associados ao procedimento, destacando-se o óbito durante o procedimento, AVC e lesões vasculares. O cateter utilizado é de grosso calibre dificultando a inserção e aumentando os riscos do procedimento.

O procedimento necessita de treinamento avançado, um ambiente cirúrgico, da presença de um intensificador de imagens e de aparelho de ecocardiograma, caracterizando a

necessidade de uma estrutura de sala híbrida disponível em poucos centros no Brasil. A realização do procedimento em unidades de hemodinâmica simples pode acarretar o risco de infecções e em caso de conversão para cirurgia aberta o deslocamento necessário do paciente para o centro cirúrgico aumenta o risco de óbito.

A população escolhida é de extrema gravidade com sobrevida restrita frente a outras comorbidades como insuficiência renal e insuficiência cardíaca, limitando a efetividade avaliada (anos de vida ganhos – LYG).

O custo é elevado e o procedimento é complexo necessitando recursos estruturais e treinamento para a equipe não contabilizados nos custos.

A opinião de Neyt (22) é que os resultados do estudo Partner B (utilizado como base da avaliação de custo-efetividade do demandante) superestima a efetividade do TAVI e que a indicação é mais custo-efetiva (figura 6) em pacientes cuja inoperabilidade é determinada por motivos anatômicos (aorta em porcelana) e não pela gravidade clínica, uma vez que neste grupo a disposição a pagar precisa ser muito mais elevada para que o procedimento seja considerado custo-efetivo.

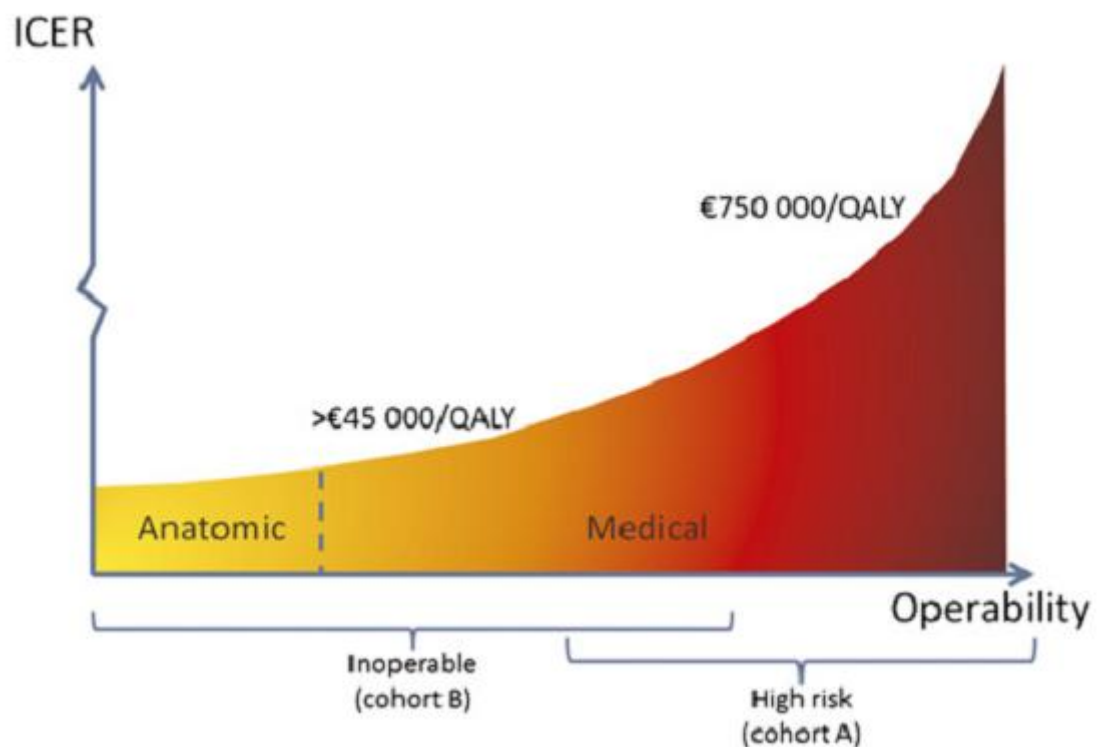


Figura 6 Aumento do ICER conforme a indicação do TAVI (22).

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

A estenose aórtica é uma doença grave que apresenta curso acelerado a partir do aparecimento dos sintomas, podendo evoluir para óbito ou complicações graves como AVC, com prognóstico de 50% de mortalidade em dois anos. O tratamento padrão-ouro é a cirurgia com implante de prótese valvar que possui uma letalidade de 3,2%. O procedimento é indicado para pacientes idosos. Estima-se que 3 a 5% dos idosos acima de 75 anos podem ser acometidos. A indicação proposta para a TAVI é para o grupo de pacientes sintomáticos inoperáveis (comorbidades, aorta em porcelana e 30-40% inoperáveis por contra-indicações clínicas ou anatômicas). O tratamento padrão para esses casos é o clínico, raramente sendo utilizada a valvuloplastia com balão. A sobrevida neste grupo é pequena e de difícil estimativa. Além disso, enfatiza-se que, na intervenção com a TAVI, há a necessidade de o procedimento ser em sala híbrida e com equipe especializada (expertise).

Em relação às evidências científicas, existe apenas um ensaio clínico randomizado (Partner B), publicado em 2003, que mostra uma redução absoluta de 24,7% de óbito em 2 anos (68% controle x 43,3% TAVI). A intervenção com TAVI apresenta aumento nos risco nos primeiros 30 dias após o procedimento, em especial de óbito (5% TAVI x 2,8% padrão) e AVC (6,7% TAVI x 1,7% padrão). A avaliação econômica apresentada pelo demandante usou o modelo de Markov e foi considerado inadequado, dificultando a análise. O demandante estimou o ICER em R\$ 72.520,65/ano de vida salvo (LYG). A população indicada possui sobrevida restrita e o provável benefício maior seria em subgrupo de indicações anatômicas (aorta em porcelana) sem comorbidades maiores, no entanto não há dados na literatura que suportem esta avaliação.

Assim, os membros da CONITEC, presentes na 18ª reunião ordinária do dia 1º de agosto de 2013, recomendaram a não incorporação do implante por cateter de bioprótese valvar aórtica (TAVI) no SUS.

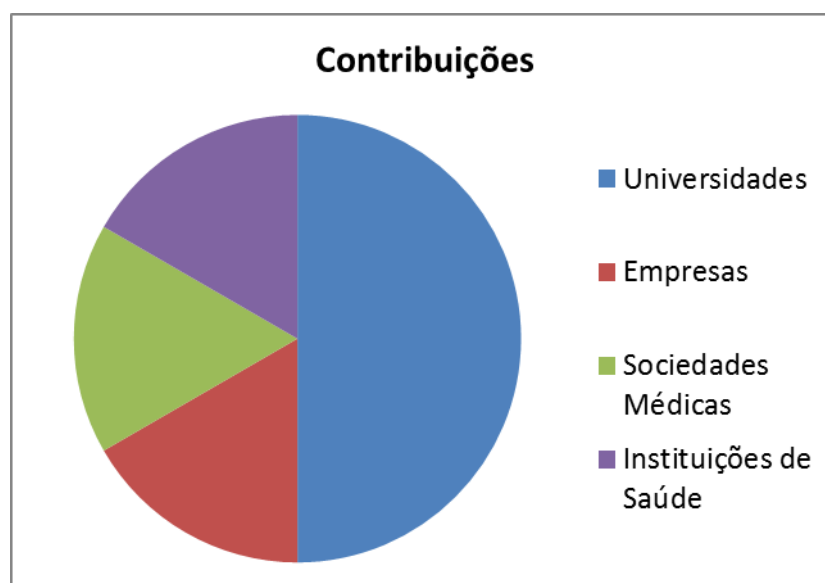
8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública do relatório CONITEC nº 92, que avaliou a solicitação de incorporação do Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI) para o Tratamento da Estenose Valvar Aórtica Grave em Pacientes Inoperáveis foi realizada entre os dias 11 e 30 de outubro de 2013. Foram recebidas 12 contribuições durante a consulta pública. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período

estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio. As contribuições recebidas neste período podem ser visualizadas na íntegra por meio do endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/CP_CONITEC_36_2013.pdf

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 3 se referiram a contribuições de Empresas, 6 de Universidades, 2 de Instituições de Saúde/Hospitais e 2 de Sociedades Médicas.

Gráfico 1. Contribuições de consulta pública



As 12 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC. As manifestações recebidas sugeriam a incorporação, contestando principalmente a segurança, eficácia e impacto orçamentário. Foi anexada uma nota fiscal com um valor do TAVI inferior ao utilizado no modelo. O impacto orçamentário foi recalculado, mas continuou elevado e não impactou na decisão, uma vez que o principal problema apontado foi o risco da tecnologia. Muitos estudos citados apresentaram índices elevados de letalidade e AVCs, ratificando a decisão da CONITEC.

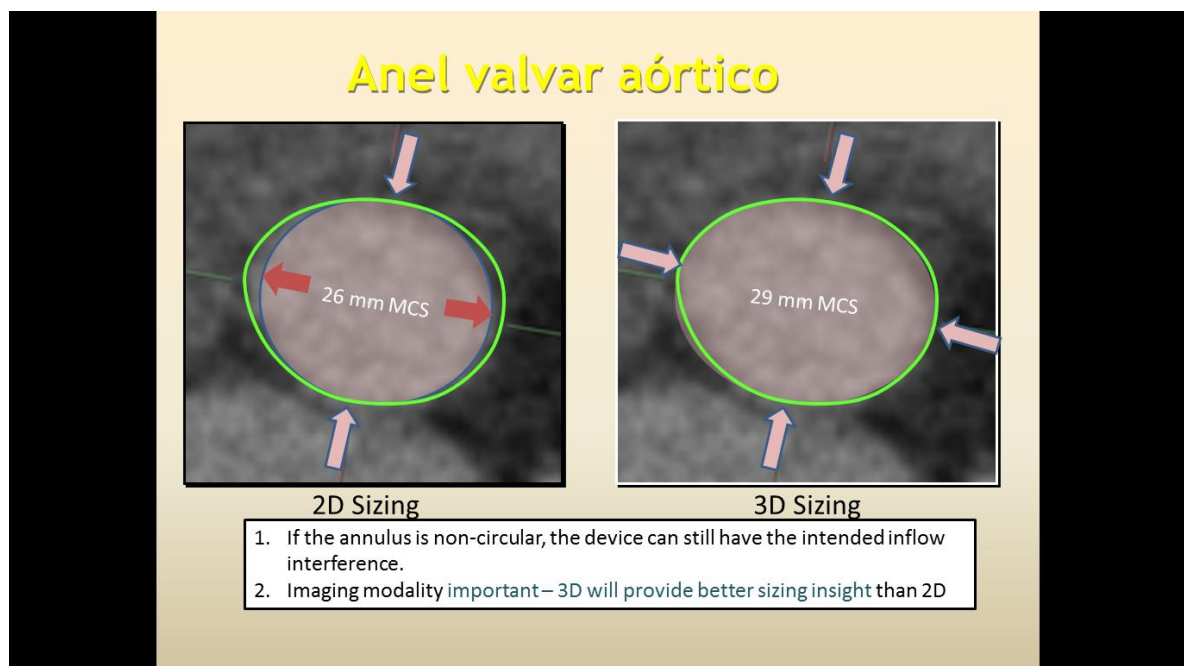
Quanto à necessidade de sala híbrida e segurança, a revisão da literatura inclusive parte dos artigos citados pela Consulta Pública. Os pontos revistos foram letalidade, eventos adversos, em especial infecções, conversão para cirurgia e necessidade de anestesia:

- Coincidentemente vários enviaram as mesmas contribuições com o mesmo erro ao considerar o NNT de 5. O cálculo foi errado uma vez que o valor calculado do NNT é 5,26 e obrigatoriamente deve ser arredondado para cima 6 (23).

- Buellfeld(24): observacional, patrocinado pela indústria, 21 pacientes inoperáveis, braço único, mortalidade em 30 dias 23,8%, conversão para cirurgia aberta em 8,3%, AVC 9,5%.
- Nuis (25) 2011: observacional, sangramento 41%, insuficiência renal 18%, AVC 11%.
- Loeser (26): revisão de 13 autópsias de pacientes que realizaram implante de TAVI com 20% dos casos com endocardite
- Reinsfelt (27): coorte de 21 pacientes com avaliação de microembolias pelo Doppler transcraniano observou uma media de 282 ± 169 êmbolos, sendo que o marcador de lesão cerebral S100B aumentou em todos os pacientes uma hora após o procedimento.
- Fassa (28): descreve as complicações do procedimento estimando que um terço dos pacientes apresenta complicações graves e descreve novos dispositivos para “filtrar” os êmbolos deslocados da aorta.

Foi realizada consulta a especialista que destacou a necessidade de anestesia geral (72% dos 100 casos avaliados), de sala híbrida e de angiotomografia da aorta para correta medição tridimensional da área valvar (figura 1), uma vez que a presença de insuficiência aórtica residual é um preditor de mortalidade.

Figura 1 – Consulta a especialista mostrando a diferença entre a medida por ecocardiograma e angiotomografia.



- Wood (29): avalia a crescente demanda por TAVI na Europa estimando a taxa anual de implante em 40,9 milhões de habitantes.
- Estimativa anterior: procedimento R\$ 84.234,48 (válvula R\$ 72.000,00 + profissional R\$ 3.365,37 + hospitalar R\$ 8.869,11) x 12.571 = 953 milhões de reais por ano.
- Nova estimativa: (válvula R\$ 65.000 + R\$ 3.365,37 + hospitalar R\$ 8.869,11= R\$ 77.234,48) x 8.180= R\$ 631.778.046,40 por ano
- 40,9/milhão= 8.180 procedimentos/ano

O demandante fez também algumas contribuições, sendo as mais relevantes comentadas na tabela abaixo:

Contribuição	Considerações	Análise da CONITEC
<p>1) Universidade do Estado do Rio de Janeiro- IATS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Destaca o NNT de 5 • Sugere aumento da pontuação GRADE pelo impacto do estudo Partner (ensaio randomizado) • Reafirma algumas inadequações do estudo da SBHCI e discorda de outros • Reafirma a incerteza quanto a sobrevida e frente ao uso de 	<ul style="list-style-type: none"> • Cálculo errado NNT é 5,26 que deve ser arredondado para 6 (rever texto). Existe eficácia, mas considerada pequena frente ao balanço dos riscos, sobrevida limitada, alto custo e impacto • A pontuação GRADE só permite aumento para estudos observacionais. • Opinião pessoal do autor, não apresenta evidências que modifiquem o julgamento a CONITEC • De acordo com o relatório da CONITEC

	<p>apenas um estudo como base</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reafirma inadequação da população utilizada para cálculo do impacto orçamentário 	<ul style="list-style-type: none"> • De acordo com o relatório da CONITEC
<p>2) Escola Paulista de Medicina - UNIFESP</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Destaca a eficácia do estudo • Cita que o modelo de TAVI utilizado não corresponde a dispositivos mais modernos 	<ul style="list-style-type: none"> • Considerada pequena frente ao balanço dos riscos, sobrevida limitada, alto custo e impacto, equidade, dificuldades de implementação • Sem estudos de qualidade que confirmem
<p>3) Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alega que há uma indicação do TAVI para pacientes com alto risco cirúrgico 	<ul style="list-style-type: none"> • Não acrescentou dados novos
<p>4) PUC – RS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cita que não há tratamento efetivo comparador • Destaca o NNT de 5 • Questiona a necessidade de sala híbrida 	<ul style="list-style-type: none"> • De acordo • Cálculo errado ver item 1 • A sala híbrida foi considerada necessária pelo risco de conversão para cirurgia aberta, contaminação e anestesia geral (ver texto)

5) Hospital Universitário- Campo Grande MS	<ul style="list-style-type: none"> • Relato de um caso 	<ul style="list-style-type: none"> • Não apresenta dados novos
6) InCor – Unidade Clínica de Valvopatias	<ul style="list-style-type: none"> • Destaca o fato de não haver um bom tratamento substituto • Sugere a adoção de procedimento semelhante ao da Inglaterra com “sessão didática, simuladores, observação em centros experientes e proctor presente nos procedimentos.” 	<ul style="list-style-type: none"> • De acordo • Reforça a ideia de que o procedimento é de risco, e apresentaria dificuldades para implantar no SUS, não modificando a decisão original.
7) ANGIOCINE – HOSP VILA DA SERRA	<ul style="list-style-type: none"> • Repete vários argumentos já expostos no pedido do INCOR e da Edwards 	<ul style="list-style-type: none"> • Não apresenta dados novos
8) Universidade Federal de São Paulo	<ul style="list-style-type: none"> • Destaca a prótese nacional • Repete vários argumentos já expostos no pedido do INCOR e da Edwards 	<ul style="list-style-type: none"> • A prótese nacional só permite o implante por punção direta do coração. Os estudos publicados referentes a ela apresentam nível mais baixo de evidência do que os estudos feitos com os produtos desenvolvidos no exterior.
9) Medtronic	<ul style="list-style-type: none"> • Destaca o estudo de Clark(30), com menor risco de AVC 7,5%, Buellesfeld(24) e Nuis (25) • Anexa dados não publicados 	<ul style="list-style-type: none"> • Dados revistos (ver texto), não modificam as decisões, sendo que Nuis e Buellesfeld apresentavam resultados desfavoráveis ratificando o risco do procedimento (ver texto) • Não podem ser

		considerados para decisão final dados de eficácia não publicados
10) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto	<ul style="list-style-type: none"> • Cita dados observacionais de sucesso em 90% e taxas de AVC mais baixas • Destaca como favorável a necessidade de sala híbrida como um “qualificador” das equipes • Alega que a incorporação tornaria a tecnologia mais barata 	<ul style="list-style-type: none"> • Ver texto • Reforça os riscos do procedimento • Não há como afirmar isto, e o custo não foi o determinante maior da decisão e sim os riscos do procedimento

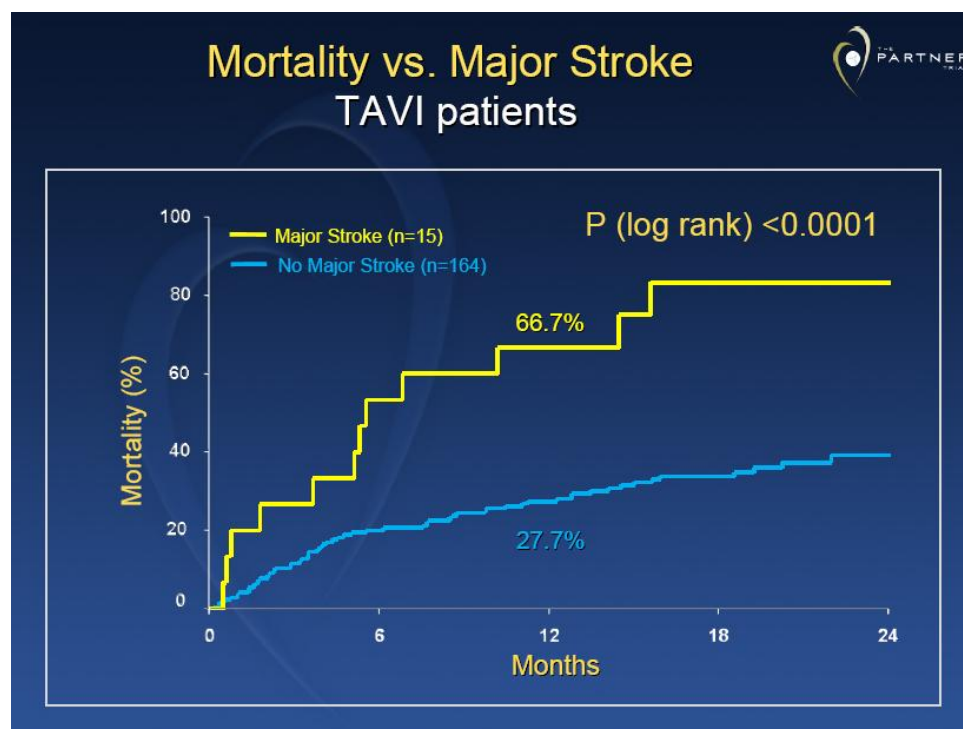
<p>11) SBHCI SOC BRAS HEMOD E CARD INTERVENCIONIST A</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cita que “ a ANS considera obrigatória a cobertura” • Faz defesa da metodologia utilizada para modelagem • Discute o preço da prótese ara R\$ 65.700,00 e questiona o cálculo do impacto orçamentário • Questiona o cálculo da população-alvo • Questiona o julgamento da qualidade da evidência • Repete vários trechos já discutidos nas considerações da Edwards • Cita NNT de 5 • Questiona sala híbrida • Destaca os dados do registro brasileiro 	<ul style="list-style-type: none"> • O Rol da ANS não inclui o procedimento até a presente data • Os dados foram avaliados e não modificaram as conclusões • Foi reanalisado o impacto orçamentário (ver texto) e novamente apresentado a Comissão que não modificou sua decisão uma vez que as dúvidas quanto à segurança foram os principais problemas destacados • Foi realizada uma nova busca (ver texto) e foi reanalisado o impacto orçamentário, sem modificar a decisão. • Ver contribuição 12 • Cálculo errado, ver texto • Realizada nova busca na literatura (ver texto acima) reforçando a necessidade da sala híbrida • Considerado de alto risco de viés de seleção, mesmo assim apresenta elevadas taxas de eventos adversos (ins. Renal 20%, marca-passo 24%, comp. Hemorrágicas 18,5%, comp. Vasculares 13,8%)
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Questiona a legalidade de a CONITEC avaliar segurança de um dispositivo aprovado pela ANVISA • Alega “discriminação ao idoso” 	<ul style="list-style-type: none"> • A ANVISA não avalia exaustivamente segurança de dispositivos no que tange a danos associados a dificuldades de implementação, sendo a CONITEC uma instância que visa garantir a segurança do usuário do SUS. • A ocorrência de AVCs é uma das complicações mais temidas pelos idosos, não devendo ser minimizada. Muitos idosos preferem a morte (“utilities” negativos) a permanecer acamados e dependentes, em especial os mais carentes. O AVC é considerado um forte fator de impacto na sobrevida dos pacientes com TAVI (ver figura abaixo)
<p>12) Edwards Lifesciences</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Destaca outros pacientes com contra-indicação anatômica como: Enxertos prévios, Parede peitoral irradiada e deformidades do esterno • NNT de 5 • Discorda da pequena sobrevida da população-alvo • Sugere limitar os centros que realizam o procedimento 	<ul style="list-style-type: none"> • De acordo, recorte pequeno no total da população-alvo, não modifica a decisão • Cálculo errado ver item 1 • Frente a idade média (80 anos) e comorbidades graves, não foram apresentados dados brasileiros para contestar a afirmação • Reforça o risco trazido pelo dispositivo

	<ul style="list-style-type: none"> • Contesta a necessidade de sala híbrida baseado no registro da SBHCI • Destaca a redução na taxa de rehospitalização e sugere vários desfechos compostos (por exemplo: mortalidade + AVC) • Afirma que o subgrupo “acesso continuado” não foi planejado e sim “compassivo” e questiona as dúvidas citadas no parecer • Destaca aprovação de várias entidades como o FDA, NICE e CFM • Questiona a taxa de AVC • Apresenta o valor da válvula vendida para UNIMED por R\$ 65.700,00 e questiona a população-alvo utilizada para o 	<ul style="list-style-type: none"> • O registro brasileiro foi considerado enviesado uma vez que existe um claro conflito de interesses. Foi realizada nova revisão da literatura (ver texto) e não foi modificada a decisão • Desfechos compostos são considerados metodologicamente inadequados, principalmente quando somam eficácia e eventos adversos • O parecer não foi baseado apenas em uma evidência, e sim na efetividade considerada pequena frente ao balanço dos riscos, sobrevida limitada, alto custo, impacto, equidade, dificuldades de implementação • O sistema de saúde brasileiro é muito diferente do sistema inglês e americano, a CONITEC é autônoma para avaliar a incorporação • Revisadas as evidências (ver texto) o risco de AVC continuou a ser considerado elevado • Foi reanalisado o impacto orçamentário e novamente apresentado a Comissão que não modificou sua decisão
--	--	--

	cálculo do impacto orçamentário	uma vez que as dúvidas quanto à segurança foram os principais problemas destacados
13) BRAILE BIOMEDICA IND COM E REPRES	<ul style="list-style-type: none"> Alega que “os estudos não deveriam comparar o TAVI com a cirurgia” 	<ul style="list-style-type: none"> O TAVI foi comparado ao tratamento medicamentoso e não a cirurgia

Figura 1 – Dados do subgrupo de pacientes com AVC no estudo Partner



9. DELIBERAÇÃO FINAL

O plenário da CONITEC considerou que existe um benefício, entretanto, não há estudo que comprove a sobrevida, enfatizou a gravidade dos pacientes com a doença, as incertezas das evidências, os riscos de AVC, os riscos de morte durante o procedimento, as complicações renais e o alto custo da tecnologia. Assim, na 21ª reunião ordinária, em 4 de dezembro de 2013, a CONITEC deliberou, por unanimidade, recomendar a não incorporação do implante por cateter de bioprótese valvar aórtica (TAVI). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 73/2013.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 2, DE 29 DE JANEIRO DE 2014

Torna pública a decisão de não incorporar o implante por cateter de bioprótese valvar aórtica (TAVI) para o tratamento da estenose valvar aórtica grave em pacientes inoperáveis no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o implante por cateter de bioprótese valvar aórtica (TAVI) para o tratamento da estenose valvar aórtica grave em pacientes inoperáveis no âmbito no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEONARDO BATISTA PAIVA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 21, de 30 de janeiro de 2014, pág. 93.

11.REFERÊNCIAS

1. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009 Mar 14;373(9667):956-66. PubMed PMID: 19232707.
2. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3316-26. PubMed PMID: 15967862.
3. Estatística IBdGe. 2010. Available from: Disponível em: www.ibge.gov.br
4. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):920-5. PubMed PMID: 15710758.
5. Katz M, Tarasoutchi F, Grinberg M. [Severe aortic stenosis in asymptomatic patients: the dilemma of clinical versus surgical treatment]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2010 Oct;95(4):541-6. PubMed PMID: 21180786. Estenose aortica grave em pacientes assintomaticos: o dilema do tratamento clinico versus cirurgico.
6. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982 Nov;66(5):1105-10. PubMed PMID: 7127696.
7. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2009 Jul;88(1 Suppl):S23-42. PubMed PMID: 19559823.
8. Caneo LF, Jatene MB, Riso AA, Tanamati C, Penha J, Moreira LF, et al. Evaluation of surgical treatment of congenital heart disease in patients aged above 16 years. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2012 May;98(5):390-7. PubMed PMID: 22460167.
9. lung 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? *European heart journal*. 2005 Dec;26(24):2714-20. PubMed PMID: 16141261.
10. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3006-8. PubMed PMID: 12473543.
11. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. PubMed PMID: 20961243.
12. Sociedade Brasileira de C, Bacelar AC, Lopes AS, Fernandes JR, Pires LJ, Moraes RC, et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2011;97(5 Suppl 1):1-67. PubMed PMID: 22286365. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011.
13. 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 Mar;98(5):370-6. PubMed PMID: 22076021.
14. Gaia DF, Palma JH, Ferreira CB, Souza JA, Gimenes MV, Macedo MT, et al. Transcatheter aortic valve implantation: results of the current development and implantation of a new Brazilian prosthesis. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2011 Jul-Sep;26(3):338-47. PubMed PMID: 22086569.
15. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2011 Jun 9;364(23):2187-98. PubMed PMID: 21639811.
16. Neyt M, Van Brabandt H. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement: overoptimistic study results and a call for publication of complete trial results. *Heart*. 2012 Jul;98(13):1031-3; author reply 3-4. PubMed PMID: 22543269.
17. Neyt M, HANS VAN BRABANDT, STEFAAN VAN DE SANDE, STEPHAN DEVRIESE. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): a Health Technology Assessment Update. *KCE Reports 16C* [Internet]. 2011 17 julho de 2013. Available from: <https://kce.fgov.be/publication/report/transcatheter-aortic-valve-implantation-tavi-a-health-technology-assessment-updat>.
18. Brasil MdSd. Saúde no Brasil 2012. 2012.

19. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006 Sep 16;368(9540):1005-11. PubMed PMID: 16980116.
20. Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, Weissman G, Li Y, Goldstein SA, et al. Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*. 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S37-42. PubMed PMID: 20837923.
21. Wagner S, Selzer A. Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study. *Circulation*. 1982 Apr;65(4):709-12. PubMed PMID: 7060249.
22. 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). PubMed PMID: 22561354. Pubmed Central PMCID: 3358616.
23. Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P. Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. Evidence-Based Medicine Working Group and the Cochrane Applicability Methods Working Group. *JAMA*. 1999 May 19;281(19):1836-43. PubMed PMID: 10340372.
24. Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW, et al. 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Apr 19;57(16):1650-7. PubMed PMID: 21492762.
25. Nuis RJ, Piazza N, Van Mieghem NM, Otten AM, Tzikas A, Schultz CJ, et al. In-hospital complications after transcatheter aortic valve implantation revisited according to the Valve Academic Research Consortium definitions. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2011 Sep 1;78(3):457-67. PubMed PMID: 21563291.
26. Loeser H, Wittersheim M, Puetz K, Friemann J, Buettner R, Fries JW. Potential complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI)-an autopsy perspective. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2013 Sep-Oct;22(5):319-23. PubMed PMID: 23395535.
27. Reinsfelt B, Westerlind A, Ioanes D, Zetterberg H, Freden-Lindqvist J, Ricksten SE. Transcranial Doppler microembolic signals and serum marker evidence of brain injury during transcatheter aortic valve implantation. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2012 Feb;56(2):240-7. PubMed PMID: 22092012.
28. Fassa AA, Himbert D, Vahanian A. Mechanisms and management of TAVR-related complications. *Nature reviews Cardiology*. 2013 Dec;10(12):685-95. PubMed PMID: 24101101.
29. Wood S. TAVI Numbers Rise in Europe as Reimbursement, Expertise Expands 2012.
30. Clark MA, Duhay FG, Thompson AK, Keyes MJ, Svensson LG, Bonow RO, et al. Clinical and economic outcomes after surgical aortic valve replacement in Medicare patients. Risk management and healthcare policy. 2012;5:117-26. PubMed PMID: 23152716. Pubmed Central PMCID: 3496980