

Implante Percutâneo de Bioprótese Valvular Aórtica: Conciliando os Valores Clínicos e Econômicos de um Tratamento Estabelecido

Dimytri Alexandre Siqueira¹, Alexandre A. C. Abizaid², Susheel Kodali³, Martin B. Leon⁴

Ao longo das últimas décadas, avanços significativos têm sido obtidos no tratamento percutâneo das doenças estruturais do coração. Dentre os procedimentos utilizados com esse propósito, o implante transcatheter da válvula aórtica (TAVR, sigla do inglês *transcatheter aortic valve replacement*) ocupa destacado papel, devido à sua comprovada eficácia em promover benefício sintomático e reduzir a mortalidade de pacientes idosos com estenose aórtica e impossibilitados de cirurgia,¹ os quais são frequentemente encontrados na prática clínica e que outrora não possuíam alternativa terapêutica para uma doença de alta letalidade, com taxas de mortalidade de até 75% após 3 anos ou de 2% por mês.² Impulsionada pelo contínuo acúmulo de evidências (provenientes de grandes registros^{3,4} e de estudos randomizados^{1,5}), pelo rápido desenvolvimento nos instrumentais e pela vasta experiência técnica adquirida, o TAVR foi adotado em todo o mundo e sua indicação já se encontra estabelecida em diretrizes nacionais e internacionais.^{6,7} Atualmente, recomenda-se que este seja o tratamento de escolha para pacientes portadores de estenose aórtica grave e considerados inoperáveis (classe I, nível de evidência B) e que represente estratégia alternativa para a cirurgia de troca valvar (SAVR, sigla do inglês *surgical aortic valve replacement*) naqueles indivíduos com alto risco cirúrgico (classe IIa, nível de evidência B).

Ver página 213

Desde o primeiro implante em 2002,⁸ estimativas apontam que mais de 90 mil pacientes tenham sido submetidos ao TAVR em todo o mundo. Atualmente,

dois tipos de próteses implantadas pela via de acesso femoral estão disponíveis e são comercializadas no Brasil (Sapien XT®, Edwards Lifesciences e CoreValve®, Medtronic Inc.) e estima-se que aproximadamente 700 pacientes tenham sido tratados com esta técnica no país. De certo, esse número está bem abaixo do universo potencial de pacientes com indicação para TAVR, se considerarmos que: (1) atualmente, o Brasil tem mais de 9 milhões de indivíduos acima dos 70 anos de idade;⁹ (2) estudo recentemente publicado demonstra que a prevalência da estenose aórtica grave é de 3,4% nessa faixa etária, e cerca de 40% desses pacientes não são candidatos para cirurgia; desse universo de indivíduos sem possibilidade cirúrgica, aproximadamente 40% teriam indicação para TAVR¹⁰. Nesse cenário, haveria mais de 45 mil pacientes que, potencialmente, beneficiariam-se do TAVR no Brasil. A falta de reembolso para TAVR pelos sistemas de saúde público e suplementar constitui um dos principais motivos para não haver uma adoção mais abrangente desse procedimento em nosso país.

Em virtude dos crescentes gastos em saúde observados a nível global, é indispensável a avaliação cuidadosa da efetividade e dos custos de novas tecnologias, visando à adequada alocação de recursos limitados e finitos. No âmbito da cardiologia intervencionista, poucas das inovações diagnósticas e terapêuticas eficazes introduzidas na prática diária são inicialmente de baixo custo. A questão não poderia ser diferente com o TAVR e torna relevante a discussão de custo-efetividade desse novo procedimento, uma vez que, como exposto, para muitos pacientes não há outra opção de tratamento capaz de alterar o curso inexorável da doença.

¹ Cardiologista intervencionista do Centro de Intervenção em Doenças Estruturais do Coração do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

² Diretor do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil. São Paulo, SP, Brasil.

³ Columbia University Medical Center/New York-Presbyterian Hospital and the Cardiovascular Research Foundation. New York, USA.

⁴ Columbia University Medical Center/New York-Presbyterian Hospital and the Cardiovascular Research Foundation. New York, USA.

Correspondência: Dimytri Alexandre Siqueira. Setor de Cardiologia Invasiva – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, prédio III, 1º andar – Ibirapuera – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012909
E-mail: dimytrisiqueira@dantepazzanese.org.br

Recebido em: 1º/9/2013 • Aceito em: 2/9/2013

O TAVR é um tratamento de grande valor clínico

Diversos estudos têm demonstrado a eficácia do TAVR, com elevadas taxas de sucesso; a mortalidade observada tem sido significativamente menor que a mortalidade cirúrgica prevista pelos escores de risco (euroSCORE e STS-PROM)^{1,3-5} O procedimento é eficaz no alívio da estenose, com redução acentuada do gradiente transvalvar e obtenção de áreas valvares comparáveis, senão maiores, que as observadas após a SAVR. O seguimento a mais longo prazo sugere que esse resultado agudo persiste por pelo menos 5 anos.¹¹ Um dos aspectos mais gratificantes do TAVR é a melhora dramática dos sintomas e da qualidade de vida após o tratamento, que tem sido demonstrada em todos os estudos. As complicações associadas ao procedimento, tais como acidente vascular cerebral, eventos vasculares e sangramentos são preocupantes, mas a frequência desses eventos tem diminuído com os novos dispositivos e o aumento da experiência.¹²

No primeiro ensaio clínico randomizado a respeito desse tratamento – o PARTNER (*The Placement of Aortic Transcatheter Valves*) coorte B¹ –, 358 pacientes idosos (média de idade de 83 anos) com estenose aórtica grave sintomática (93% dos pacientes em classe funcional NYHA III ou IV) e com risco cirúrgico proibitivo, foram randomizados para TAVR com a prótese Edwards SAPIEN® ou para tratamento clínico otimizado, que frequentemente incluiu a valvuloplastia aórtica com balão. De fato, os pacientes incluídos assemelham-se àqueles encontrados em nosso dia a dia, com várias comorbidades e prognóstico adverso. Após 12 meses, foi observada uma redução expressiva da mortalidade com o TAVR, em comparação com o tratamento clínico (30,7% vs. 50,7%; $p < 0,001$); esse benefício foi consistente em todos os subgrupos analisados, com um número necessário para tratar (NNT) de 5 para a mortalidade em 1 ano. A expectativa de vida dos pacientes submetidos ao procedimento elevou-se de 1,2 para 3,1 anos; menor taxa de novas hospitalizações e significativa melhoria da disfunção do ventrículo esquerdo constituíram outros benefícios advindos do implante da prótese. Ao combinar desfechos de qualidade de vida (QOL, sigla do inglês *quality of life*) com dados de sobrevivência – definindo-se como evolução favorável permanecer vivo e com um incremento de 10 pontos em questionário específico para portadores de insuficiência cardíaca (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) –, 48% dos pacientes tratados com a TAVR e 14% dos tratados clinicamente experimentaram evolução satisfatória¹³ Notavelmente, cerca de 25% dos pacientes submetidos à TAVR obtiveram excelente evolução, estando em classe funcional NYHA I aos 12 meses. Em análise posterior, demonstrou-se ainda que os benefícios observados em termos de sobrevida, hospitalizações e sintomas, sustentam-se após evolução de 2 anos.¹⁴

Outros registros, como o SOURCE XT (composto por 1.694 pacientes tratados com a prótese Sapien XT® por via femoral) e o ADVANCE (1.015 pacientes submetidos a implante da prótese CoreValve®), indicadores de desfechos no “mundo real”, confirmam os excelentes resultados dos estudos randomizados, com taxas de sucesso do implante de até 95% e taxas de sobrevida aos 30 dias entre 87% e 95,7%.

Seria o TAVR um tratamento de valor econômico adequado?

Análises econômicas na área da saúde são baseadas em comparações entre uma nova terapia e outra já praticada, avaliando-se não apenas seus custos, mas também suas diferenças em eficácia clínica. Embora existam outras possibilidades, essas análises são necessárias quando o novo tratamento em questão é mais efetivo, porém de maior custo. Os principais tipos de avaliação econômica são: de custo-efetividade e de custo-utilidade.¹⁵

Análises de custo-efetividade constituem a forma mais frequente de análises econômicas em saúde e revelam o equilíbrio entre os benefícios e os custos de um novo tratamento ou de uma nova abordagem. Em geral, a análise de custo-efetividade é medida em aumento de custo por unidade de efetividade (por exemplo, anos de vida salvos), ou pela razão custo-efetividade incremental (ICER, sigla do inglês *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*). Por outro lado, a análise de custo-utilidade leva em consideração não apenas o objetivo final do tratamento (sobrevivência), como também sua influência na qualidade de vida do paciente (por exemplo, sintomas), sendo expressa em anos de vida ajustados à qualidade (QALY, sigla do inglês *Quality Adjusted Life Years*).¹⁶

Vários estudos de custo-efetividade da TAVR *versus* tratamento clínico em pacientes considerados inoperáveis estão disponíveis. O maior deles foi realizado com base em dados individuais de cada um dos pacientes incluídos na coorte B do estudo PARTNER. Estimando-se o custo total do procedimento em US\$ 79 mil (incluindo-se hospitalização, honorários médicos e sendo o custo da prótese de US\$ 35 mil), o TAVR resultou em ICER de US\$ 50.212, com QALY de US\$ 62.000.¹³

Recentemente apresentado, o estudo econômico de Brecker utilizou os dados de 12 meses de sobrevivência de pacientes tratados com o sistema CoreValve® e incluídos no registro ADVANCE, comparando-os aos do braço de tratamento clínico do estudo PARTNER B.¹⁷ Tomando os valores de saúde praticados no Reino Unido, o custo por QALY com a prótese CoreValve® foi £ 11.265. Outras análises disponíveis usaram modelos estatísticos de Markov, sendo também baseadas nos resultados globais da coorte B do estudo PARTNER. Numa análise canadense, Doble et al. encontraram ICER de US\$ 36.458 canadenses por ano adicional de

vida e de US\$ 51.324 canadenses por QALY.¹⁸ Watt et al., sob a perspectiva do Reino Unido, estimaram em £ 16.100 por QALY, em tempo-horizonte de 10 anos.¹⁹ A despeito de algumas diferenças metodológicas e nos custos econômicos estimados do procedimento, os resultados desses estudos sugerem que o TAVR constitui um tratamento economicamente aceitável para os pacientes inoperáveis, determinando custo incremental que assemelha-se ao de outros tratamentos médicos já implementados, tais como o implante de cardioversores-desfibriladores implantáveis, o transplante de pulmão e a hemodiálise.

Seria possível argumentar, entretanto, que tais resultados em cenários internacionais não são aplicáveis à nossa realidade, especialmente devido às diferenças existentes quanto aos gastos, no setor da saúde, entre países distintos. Na presente edição da Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva, Queiroga et al.²⁰ avaliam, em estudo detalhado e sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar, a ICER do TAVR no Brasil. Utilizando estimativas dos custos médicos diretos do procedimento (referentes à internação hospitalar, do próprio procedimento e dos medicamentos administrados) e o modelo estatístico preditivo baseado nos resultados do estudo PARTNER B, os autores realizaram uma análise econômica do TAVR no cenário nacional. Tomando como referência um valor da prótese de R\$ 65 mil, os autores relatam que o custo total do tratamento com a TAVR após 5 anos foi R\$ 123.019,76, sendo de R\$ 35.815,12 com a estratégia conservadora. Estimando uma melhora da sobrevida com a TAVR, em comparação com o tratamento clínico, a ICER foi de R\$ 90.161,29 em 5 anos e de R\$ 55.130,84 num tempo-horizonte de 10 anos.

Partindo-se desses valores de custo-efetividade, há condições de financiá-los? Sob a perspectiva da saúde pública, alguns países (Estados Unidos, Canadá e Inglaterra, por exemplo) estabeleceram limiares aceitáveis para as razões de custo-efetividade, considerando novos tratamentos ou dispositivos. Por exemplo, estudos realizados nos Estados Unidos definem como limiar favorável US\$ 50 mil por QALY; tal valor está, no Canadá, entre US\$ 20 mil e 40 mil canadenses. Na Inglaterra, o limiar está estimado em £ 40 mil. No Brasil, a Organização Mundial da Saúde sugere como limiar atrativo o valor de até três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita*, ou aproximadamente R\$ 78.239,00 em 2012. Entretanto, e como foi bem destacado neste artigo, o Ministério da Saúde estabeleceu um valor limite ainda maior para a ICER de US\$ 50.000 dólares. No estudo em questão, a ICER para o TAVR está abaixo desse limiar. Infelizmente, a extrapolação dessas relações para a área da saúde suplementar é controversa.

Algumas limitações desse artigo deveriam ser lembradas. Em primeiro lugar, os benefícios clínicos obtidos pelo TAVR foram considerados constantes

durante o tempo-horizonte de 5-10 anos, embora os dados publicados nos ensaios clínicos tenham período de acompanhamento de apenas 2 anos. Nesses e em outros estudos, as taxas de mortalidade a longo prazo são consistentes com o grupo etário e com as comorbidades associadas (doenças pulmonares, renais e neurológicas, além de neoplasias); cerca da metade das mortes no seguimento teve, em muitos estudos, etiologia não cardíaca. Portanto, considerando uma população idosa com importantes doenças associadas, conclui-se que os benefícios clínicos da intervenção diminuem à medida que o tempo passa. No estudo PARTNER B, a prótese utilizada foi de uma geração anterior (Edwards SAPIEN®) à que é empregada no Brasil e esteve associada a uma maior incidência de sangramento e de complicações vasculares – que podem aumentar a mortalidade e elevar os custos da internação hospitalar. Outro aspecto a ser debatido é a estimativa de utilização da valvuloplastia aórtica, realizada em pacientes do braço que recebeu tratamento clínico; nos últimos anos, nós temos observado um aumento na indicação desse procedimento, objetivando promover benefício sintomático a indivíduos para os quais o implante da prótese não é possível por diversos motivos, inclusive a ausência de reembolso. A inclusão dos custos da valvuloplastia aórtica no grupo de pacientes mantidos em tratamento clínico estrito poderia resultar em valores ainda menores da ICER no modelo econômico utilizado. Finalmente, deve ser ressaltado que as conclusões do artigo de Queiroga et al.²⁰ estão baseadas nos resultados de pacientes inoperáveis submetidos ao TAVR, não devendo ser extrapoladas para indivíduos com alto risco cirúrgico (avaliados no estudo PARTNER A, com análise de custo-efetividade específica).²¹

Em última análise, persiste nosso desafio: como garantir aos nossos pacientes os elevados valores clínicos de eficácia do TAVR conciliando-os ao seu alto custo econômico em nosso país? Nesse sentido, devemos continuar buscando estratégias para melhorar a ICER do TAVR, que envolvem não só a redução do custo da prótese. Respeitar os aspectos técnicos do procedimento, prevenir a ocorrência de complicações, mobilizar os pacientes precocemente – reduzindo o tempo de internação hospitalar – e evitar a solicitação de exames complementares desnecessários no acompanhamento desses indivíduos também são medidas recomendadas. Fundamentalmente, devemos selecionar adequadamente os pacientes a serem submetidos ao TAVR: aqueles que podem não apenas sobrepujar seus riscos, mas realmente desfrutar dos benefícios a longo prazo desse novo, eficiente e já estabelecido tratamento.

CONFLITO DE INTERESSES

S. Kodali e M. Leon são consultores da Edwards Lifesciences. Os demais autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
2. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968;38(1 Suppl):61-7.
3. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation.* 2011;124(4):425-33.
4. ADVANCE: TAVI Mortality with Corevalve Still Falling. In: Medscape [Internet]. [cited 2013 Oct 07]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/773203>
5. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-98.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2012;33(19):2451-96.
7. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CEM, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011, Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(5 Supl. 1):1-67.
8. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002;106(24):3006-8.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Perfil dos Idosos Responsáveis pelos Domicílios no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2000 [citado 2013 out. 07]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/perfilidoso/>
10. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(11):1002-12.
11. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):413-9.
12. SOURCE XT One-Year Numbers May Be Best TAVR Survival Data So Far. In: Medscape [Internet] [cited 2013 Oct 07]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/804576>
13. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Lei Y, Vilain K, Walczak J, et al.; PARTNER Investigators. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis results from the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial (Cohort B). *Circulation.* 2012;125(9):1102-9.
14. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1686-95.
15. Hlatky MA, Mark DB. Economics and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease.* Philadelphia: Saunders; 2001. p. 19-26.
16. Mark DB, Hlatky MA. Medical economics and the assessment of value in cardiovascular medicine: Part I. *Circulation.* 2002;106(4):516-20.
17. Brecker SJD. Long-term results and cost-effectiveness analysis of ADVANCE trial. In: Presented at EuroPCR 2013 [Internet]. [cited 2013 Sept 22]. Available from: europcr.com
18. 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 *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(1):52-60.
19. 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.
20. Queiroga MAC, Nishikawa AM, Paladini L, Lemos PA, Brito F, Sarmento-Leite R, et al. Implante por cateter de bioprótese valvar aórtica para o tratamento da estenose valvar aórtica grave em pacientes inoperáveis sob perspectiva da saúde suplementar: análise de custo-efetividade do TAVI. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2013;21(3):213-20.
21. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Wang K, Vilain K, Li H, et al.; PARTNER Investigators. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis results of the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2683-92.