

2º CICLO
MESTRADO EM GESTÃO E ECONOMIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE

Análise Custo-efetividade da Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica *versus* Substituição Cirúrgica da Válvula Aórtica em Doentes com Estenose Aórtica Grave

Sara Maria Ramos Maia

M

2019



FACULDADE DE ECONOMIA





Sara Maria Ramos Maia. **Análise Custo-efetividade da Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica versus Substituição Cirúrgica da Válvula Aórtica em Doentes com Estenose Aórtica Grave**

M. FEP. 2019

ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE DA IMPLANTAÇÃO PERCUTÂNEA
DE BIOPRÓTESE AÓRTICA *VERSUS* SUBSTITUIÇÃO CIRÚRGICA
DA VÁLVULA AÓRTICA EM DOENTES COM ESTENOSE AÓRTICA
GRAVE

Sara Maria Ramos Maia

Dissertação

Mestrado em Gestão e Economia de Serviços de Saúde

Orientado por

Professora Doutora Susana Maria Sampaio Pacheco Pereira de Oliveira

2019

Nota Biográfica

Sara Maria Ramos Maia nasceu na cidade do Porto a 19 de maio de 1990. Concluiu a Licenciatura em Cardiopneumologia em 2012, na Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, atual Escola Superior de Saúde (ESS). Realizou de seguida um estágio voluntário no laboratório de Ecocardiografia do Serviço de Cardiologia, na unidade I do Centro Hospital de Vila Nova de Gaia/Espinho. Iniciou a sua atividade profissional em janeiro de 2013 no Gabinete de Cardiologia da Boavista. Em julho do mesmo ano exerceu funções como Cardiopneumologista na área de ecocardiografia no Hospital de Santa Luzia – Viana do Castelo e no Hospital Conde de Bertiandos – Ponte de Lima.

Entre janeiro de 2014 e setembro de 2015 exerceu funções como Cardiopneumologista, no Reino Unido, no “Kettering General Hospital - NHS”. Durante este período realizou duas creditações: Acreditação Europeia e Britânica em Ecocardiografia Transtorácica em Adultos.

Em outubro de 2015 regressou a Portugal, iniciando atividade como técnica de Cardiopneumologia na Clínica da Liga das Associações de Socorro Mútuo de Vila Nova de Gaia e no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, onde trabalha atualmente. Ingressou no Mestrado em Gestão e Economia de Serviços de Saúde da Faculdade de Economia do Porto em setembro de 2016, encontrando-se a frequentar o 2º ano do mesmo, onde se insere a realização desta dissertação para obtenção de grau de Mestre.

Ao meu pai,

“However difficult life may seem, there is always something you can do and succeed at”

Stephen Hawking

Agradecimentos

A realização desta Dissertação de Mestrado foi possível devido à ajuda de várias pessoas de elevado nível profissional e pessoal, às quais presto o meu mais louvado agradecimento.

Em primeiro lugar um agradecimento profundo à Professora Doutora Susana Oliveira pela sua orientação, disponibilidade, compreensão e motivação demonstrada ao longo da realização da presente dissertação.

Ao Professor Doutor Filipe Macedo, coordenador do laboratório de ecocardiografia e responsável pela consulta externa do serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ), pelo interesse demonstrado no tema e ajuda no estabelecimento de contactos de forma a tornar possível a realização desta dissertação.

À Professora Doutora Maria Júlia Maciel, diretora do Serviço de Cardiologia do CHUSJ, pela sua autorização para a execução desta dissertação no respetivo serviço.

Ao Dr. Paulo Pinho, diretor de serviço de Cirurgia Cardiorácica do CHUSJ, pela sua autorização para a realização desta dissertação no respetivo serviço, pelo interesse demonstrado no tema, disponibilidade e por todas as opiniões e sugestões fornecidas.

Ao Professor Doutor Adelino Leite Moreira, diretor da Unidade de Investigação Cardiovascular e do Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, pela ajuda na seleção do grupo da Substituição Cirúrgica da Válvula Aórtica e pela autorização da utilização de bases de dados clínicas.

Ao Dr. Rui André Rodrigues pelo interesse demonstrado no tema, pela autorização da utilização e cedência de bases de dados clínicas e pelas suas sugestões.

Ao Doutor Afonso Pedrosa, Diretor do Serviço de Inteligência de Dados do CHUSJ, pela sua disponibilidade e ajuda na recolha dos dados económicos.

À Dra. Francisca Saraiva, Cardiopneumologista e investigadora na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, colega de licenciatura e amiga, por toda a ajuda, a vários níveis, em especial no que diz respeito ao tratamento estatístico dos dados.

À Enfermeira Carla Rodrigues pela ajuda na seleção dos materiais utilizados na Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica.

À minha colega de mestrado, Marta Rocha, pelo apoio e incentivo para o término desta etapa.

Aos meus pais, avó e namorado por serem o meu maior pilar e por todo o suporte emocional, motivação, apoio e paciência demonstrados.

Resumo

Introdução: A IPBA surgiu como uma nova opção de tratamento, menos invasiva do que a SCVA, para doentes com estenose aórtica grave. Prevê-se um aumento da realização de IPBAs em Portugal e, face ao seu elevado custo, torna-se pertinente efetuar uma avaliação económica de forma a perceber o seu impacto.

Objetivo: Efetuar uma avaliação custo-efetividade da IPBA via transfemoral *versus* SCVA em doentes com estenose aórtica grave.

Métodos: Estudo observacional, longitudinal e retrospectivo. Foram incluídos consecutivamente doentes submetidos a IPBA no CHUSJ, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2017 e selecionados, de acordo com o género e idade no mesmo período, doentes similares submetidos a SCVA. A informação de seguimento foi consultada nos períodos 1, 6 e 12 meses após procedimento, tendo sido utilizado o método de imputação múltipla para tratamento de dados ausentes. Os custos foram determinados segundo a perspetiva do Prestador de Cuidados de Saúde. Foi efetuada a comparação de custos e de efetividade medida em AVAQ, entre os dois grupos, IPBA e SCVA, e posteriormente calculado o RCEI. Foram utilizados testes estatísticos apropriados para comparação de dois grupos independentes e usado o método *bootstrap resampling*, com 1000 simulações, para representar o plano custo-efetividade. Foi ainda efetuada análise de subgrupos e análise de sensibilidade.

Resultados: Foram incluídos 112 indivíduos em cada grupo. A IPBA, comparativamente com a SCVA, revelou menores custos com recursos humanos, medicamentos e internamento, mas custos superiores com MCDTs, materiais e utilização da sala de hemodinâmica. O RCEI foi de 465.874 €/AVAQ, resultando em valores superiores com *bootstrap* e com o método de imputação múltipla. Os doentes com STS >8% e o cenário de 90% de desconto no custo da prótese valvular percutânea apresentaram RCEIs de 36.988 €/AVAQ e 30.547 €/AVAQ, respetivamente.

Conclusão: Segundo a perspetiva adotada, de acordo com o limiar de DPP de 30.000 €/AVAQ e para um horizonte temporal de 1 ano, a IPBA via TF não foi considerada custo-efetiva face à SCVA neste estudo unicêntrico e retrospectivo. Contudo, a sua aplicação nos casos específicos acima apresentados revelou-se mais próxima de ser custo-efetiva.

Palavras-chave: estenose aórtica grave, implantação percutânea de bioprótese aórtica, via transfemoral, substituição cirúrgica da válvula aórtica, análise custo-efetividade, AVAQ.

Abstract

Background: TAVI has emerged as a new treatment option, less invasive than SAVR, for patients with severe aortic stenosis. TAVI is expected to increase in Portugal and due to its high cost, it becomes relevant to perform an economic assessment in order to understand its impact.

Objective: To evaluate cost-effectiveness of transfemoral TAVI *versus* SAVR in patients with severe aortic stenosis.

Methods: Observational, longitudinal and retrospective study. We consecutively included patients undergoing TAVI in CHUSJ, between January 2015 and December 2017, and selected, according to gender and age in the same time horizon, similar patients undergoing SAVR. Follow-up information was consulted after 1, 6 and 12 months of the procedure and the multiple imputation method was used to treat the missing data. Costs were determined from the perspective of the Health Care Provider. The comparison of costs and effectiveness (measured in QALY) was made between the two groups, TAVI and SAVR and subsequently the ICER was calculated. Appropriate statistical tests were used to compare two independent groups and the bootstrap resampling method with 1000 simulations was used to represent the cost-effectiveness plan. Subgroup and sensitivity analysis were also performed.

Results: 112 individuals were included in each group. TAVI, compared to SAVR, revealed lower human resources, medicines and hospitalization costs, but higher costs with materials, diagnostic tests and use of the Cardiac Catheterization Laboratory. The ICER was 465.874 €/QALY, resulting in higher values with bootstrapping and the multiple imputation method. Patients with STS > 8% and the scenario of 90% off on percutaneous valve prosthesis cost had an ICER of 36.988 €/QALY and 30.547 €/QALY, respectively.

Conclusion: In this unicentric retrospective study and from the perspective adopted, according to the WTP threshold of 30.000 €/QALY and for a 1-year time horizon, transfemoral TAVI was not considered cost-effective. However, in the specific cases above it has shown to be closer to being cost-effective.

Key-words: severe aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, transfemoral approach, surgical aortic valve replacement, cost-effectiveness, QALY.

Índice

Nota Biográfica.....	ii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract.....	vi
Índice.....	vii
Índice de figuras.....	x
Índice de tabelas.....	xi
Abreviaturas.....	xiii
1 Introdução	1
2 Síntese da Literatura	5
2.1 Estenose aórtica grave	5
2.1.1 Definição, prevalência e diagnóstico.....	5
2.1.2 Opções de tratamento da Estenose Aórtica grave.....	5
2.2 Estudos de avaliação económica da IPBA versus SCVA.....	7
3 Metodologia.....	14
3.1 Desenho do estudo e amostra	14
3.2 Definição das variáveis clínicas	16
3.3 Custos.....	16
3.3.1 Custos pré-procedimento	17
3.3.2 Custos dos procedimentos	17
3.3.3 Custos de medicamentos	17
3.3.4 Custos pós-procedimento.....	18
3.4 Anos de Vida Ajustados pela Qualidade.....	19
3.5 Análise Estatística.....	21
3.5.1 Análise de subgrupos e de sensibilidade.....	23
4 Resultados.....	24

4.1	Comparação dos Resultados em Saúde.....	24
4.1.1	Caraterização da amostra	24
4.1.2	Eventos Adversos	25
4.1.3	Análise de sobrevivência.....	26
4.1.4	Ganhos em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade.....	27
4.2	Duração dos procedimentos e dias de internamento.....	28
4.3	Comparação dos Custos.....	29
4.4	Determinação do Rácio Custo-Efetividade Incremental.....	32
4.5	Análise de subgrupos	34
4.6	Análise de sensibilidade	36
5	Discussão, limitações e considerações futuras	38
5.1	Discussão	38
5.2	Limitações e considerações futuras.....	41
6	Conclusão	43
7	Apêndices	44
7.1	Apêndice I	44
7.1.1	Categorias de risco de mortalidade cirúrgica.....	44
7.2	Apêndice II.....	46
7.2.1	Decisão entre IPBA e SCVA	46
7.3	Apêndice III.....	48
7.3.1	STS PROM – Versão 2.81	48
7.4	Apêndice IV	50
7.4.1	Definição das variáveis clínicas.....	50
7.5	Apêndice V.....	52
7.5.1	Aplicação de Business Intelligence.....	52
7.6	Apêndice VI.....	53
7.6.1	Custo Angio-Tomografia Computorizada para IPBA	53
7.7	Apêndice VII.....	54

7.7.1	Cálculo custo/hora por categoria profissional	54
7.8	Apêndice VIII	55
7.8.1	Custos dos materiais	55
7.9	Apêndice IX	56
7.9.1	Cálculo do custo de utilização da sala de hemodinâmica e bloco operatório ..	56
7.10	Apêndice X	58
7.10.1	Custos dos medicamentos	58
7.11	Apêndice XI	60
7.11.1	Custo médio por dia de internamento	60
7.12	Apêndice XII	61
7.12.1	Custo do Ecocardiograma Transesofágico	61
7.13	Apêndice XIII	62
7.13.1	Ponderadores de utilidade de acordo com a Classificação Funcional NYHA.	62
7.14	Apêndice XIV	63
7.14.1	Tratamento de dados ausentes	63
7.15	Apêndice XV	65
7.15.1	Plano custo-efetividade com bootstrap das bases de dados resultantes da imputação múltipla	65
8	Bibliografia	67
9	Anexos	73
9.1	Ética	73
9.1.1	Parecer e Autorização da Comissão de Ética do CHUSJ para a realização da dissertação de mestrado	73
9.1.2	Autorização da Comissão de Ética do CHUSJ ao pedido de prolongamento do período de recolha de dados	82

Índice de figuras

Figura 1 Seleção da amostra.....	15
Figura 2 Curvas de Kaplan Meier ao longo de 12 meses.....	27
Figura 3 Curvas de Kaplan Meier ao longo de 12 meses excluindo os indivíduos com mortalidade precoce	27
Figura 4 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA – amostra original	33
Figura 5 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA com reta de DPP de 30.000 €/AVAQ – amostra original	33
Figura 6 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA – imputação n.º 533	
Figura 7 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA - imputação n.º 1.65	
Figura 8 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA - imputação n.º 2.65	
Figura 9 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA - imputação n.º 3.66	
Figura 10 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA - imputação n.º 4	66

Índice de tabelas

Tabela 1 Estudos económicos IPBA versus SCVA em doentes com EA grave e alto risco cirúrgico; Fonte: elaboração própria.....	10
Tabela 2 Estudos económicos IPBA versus SCVA em doentes com EA grave e risco cirúrgico intermédio; Fonte: elaboração própria.....	11
Tabela 3 Classe funcional NYHA (tabela adaptada da American Heart Association (AHA, 2017)).....	20
Tabela 4 Valores de utilidade usados de acordo com a classificação funcional NYHA (Calcerrada, Sanchez, Callejo, Parrondo, & Blasco, 2010)	20
Tabela 5 Características clínicas da amostra	24
Tabela 6 - Eventos adversos	26
Tabela 7 AVAQS ganhos e respetiva variação ao fim de 1 ano, sem e com imputação múltipla	28
Tabela 8 Tempo de sala e dias de internamento no CHUSJ.....	29
Tabela 9 Custos IPBA versus SCVA.....	31
Tabela 10 Análise de subgrupos	35
Tabela 11 Análise de sensibilidade.....	37
Tabela 12 Aspectos a serem considerados pela equipa multidisciplinar para decisão entre IPBA e SCVA.....	46
Tabela 13 Definição de variáveis clínicas para caracterização da amostra	50
Tabela 14 Definição de complicações da IPBA e SCVA para caracterização da amostra	51
Tabela 15 Meio Complementar de Diagnóstico pré-IPBA considerado como acréscimo de custo.....	53
Tabela 16 Remuneração bruta, carga semanal média, número de trabalhadores ativos ETC e custo por hora de acordo com categoria profissional.....	54
Tabela 17 Custo médio do material usado para SCVA e IPBA respetivamente (referentes aos anos 2015, 2016 e 2017)	55
Tabela 18 Horário de funcionamento e cálculo do número médio de horas de utilização por ano das salas de hemodinâmica	56
Tabela 19 Horário de funcionamento e cálculo do número médio de horas de utilização por ano dos blocos operatório.....	57
Tabela 20 Cálculo do custo por hora de utilização das salas de hemodinâmica e bloco operatório.....	57

Tabela 21 Custo médio por doente de acordo com o tipo de medicamento - grupo SCVA	58
Tabela 22 Custo médio por doente de acordo com o tipo de medicamento - grupo IPBA	59
Tabela 23 Custo médio por dia de internamento no Serviço de Cardiologia e no Serviço de Cirurgia Cardiorácica do CHUSJ	60
Tabela 24 Meio Complementar de Diagnóstico pós-IPBA considerado como acréscimo de custo.....	61
Tabela 25 Valores de utilidade para cada categoria da classificação funcional NYHA.....	62
Tabela 26 Variáveis utilizadas na imputação múltipla	64

Abreviaturas

A seguinte lista de abreviaturas está apresentada por ordem alfabética.

AIT – Acidente Isquémico Transitório

AVAQ – Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BI – *Business Intelligence*

BO – Bloco Operatório

CE – *Conformité Européenne*

CHUSJ – Centro Hospitalar Universitário São João

CRM – Cirurgia de Revascularização Miocárdica

CSS – Conta Satélite da Saúde

CV - Cardiovascular

C\$ - Dólares Canadianos

DAC – Doença Arterial Coronária

DAP – Doença Arterial Periférica

DCV – Doença Cerebrovascular

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DPP – Disponibilidade para Pagar

EA – Estenose Aórtica

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

EAPCI – *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*

ETC – Equivalente de Tempo Completo

ETE – Ecocardiograma Transesofágico

EuroSCORE – *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*

EUA – Estados Unidos da América

FA – Fibrilhação Auricular

FDA – *Food and Drug Administration*

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

HR - *Hazard Ratio*

HTA – Hipertensão Arterial

IC – Intervalo de Confiança

ICER – *Incremental Cost Effectiveness Ratio*

ICP – Intervenção Coronária Percutânea
IPBA – Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica
IRA – Insuficiência Renal Aguda
MCDT – Meio Complementar de Diagnóstico e Terapêutica
NA – não aplicável
ND – não descrito
NMB – *Net Monetary Benefit*
NYHA – *New York Heart Association*
PIB – Produto Interno Bruto
PMP – *Pacemaker* Permanente
PROM – *Predictive Risk of Operative Mortality*
QALY – *Quality Adjusted Life Year*
RCEI – Rácio Custo-Efetividade Incremental
RNU – Registo Nacional de Utentes
RSE – Registo de Saúde Electrónico
RU – Reino Unido
SAVR – *Surgical Aortic Valve Replacement*
SCVA – Substituição Cirúrgica da Válvula Aórtica
STS – *Society of Thoracic Surgeons*
TA – Transapical
TAVI – *Transcatheter Aortic Valve Implantation*
TCTMD – *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Medicine*
TC – Tomografia Computorizada
TF – Transfemoral
TFG – Taxa de Filtração Glomerular
TT – Transtorácica
UC – Unidade de Cuidados
UCI – Unidade de Cuidados Intensivos
UGR – Unidade de Glóbulos Rubros
VIV – *Valve-in-Valve*
WTP – *Willingness to Pay*

1 Introdução

A Estenose Aórtica (EA) é a doença valvular cardíaca primária mais comum na Europa e na América do Norte (Baumgartner et al., 2017a) e uma importante causa de morbilidade e mortalidade cardiovascular (Baumgartner et al., 2017b), provocando redução da capacidade funcional, insuficiência cardíaca, hospitalização recorrente e mortalidade precoce (d'Arcy et al., 2016).

O crescente envelhecimento da população, assim como a inovação tecnológica em termos de equipamentos de diagnóstico têm contribuído para a deteção precoce e para o aumento da incidência registada desta patologia com impacto em termos económicos (Osnabrugge et al., 2013; Baumgartner et al., 2017a). Além disso, a inovação tecnológica e o envelhecimento da população são também dois dos fatores que contribuem para o aumento da despesa de saúde (Bodenheimer, 2005).

De acordo com a Conta Satélite da Saúde (CSS) para o período de 2015-2017 a despesa corrente em Saúde em Portugal ascendeu a 17.344,8 milhões de euros e aumentou 3% em 2017. Este aumento ocorreu a um ritmo inferior ao do Produto Interno Bruto (PIB) (+4,1%). A despesa em saúde representou cerca de 9% do PIB e foi de 1.683,9 euros *per capita* (OECD, 2017; INE, 2018; SNS, 2018).

A Substituição Cirúrgica da Válvula Aórtica (SCVA) é o tratamento *gold-standard* para a EA grave sintomática, no entanto, em 2012, as *Guidelines* das Doenças Valvulares Cardíacas da Sociedade Europeia de Cardiologia reconheceram a eficácia da Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica (IPBA) em doentes com alto risco ou com contraindicação cirúrgica (Smith et al., 2011; Vahanian et al., 2012) e, mais recentemente, em doentes com risco cirúrgico intermédio (Baumgartner et al., 2017a). Em março de 2019, foram publicados dois estudos que apresentaram resultados clínicos promissores no que diz respeito à realização de IPBA *versus* SCVA em doentes com EA grave e baixo risco cirúrgico (Popma et al., 2019) e, consequentemente, em agosto de 2019 a *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Medicine* (TCTMD) da *Cardiovascular Research Foundation* anunciou a aprovação da IPBA, pela *Food and Drug Administration* (FDA), em doentes com baixo risco cirúrgico (O'Riordan, 2019).

A IPBA é considerada uma inovação disruptiva, constituindo um avanço promissor na área da medicina Cardiovascular e, sendo um procedimento menos invasivo comparativamente à SCVA, é uma alternativa de tratamento que deve ser tida em consideração. Inicialmente, com a sua aprovação pelo *Conformité Européenne* (CE) em 2007 e pela FDA em 2011 (Mork, Masovic, Greig, Nicolini, & Hanseth, 2018) para doentes

inoperáveis e posteriormente de alto risco cirúrgico, o número de doentes submetidos a IPBA na Europa aumentou exponencialmente nos anos seguintes (Mylotte et al., 2013). Durko et al. (2018) estimaram cerca de 115.000 potenciais candidatos a IPBA por ano na Europa e 58.000 na América do Norte. Defendem ainda que estes números irão aumentar, para cerca de 177.000 e 90.000 doentes por ano, com a indicação de realização de IPBA em doentes com baixo risco cirúrgico (Durko et al., 2018).

A questão das desigualdades socioeconómicas e geográficas no acesso e utilização da IPBA tem sido estudada mundialmente. Segundo uma análise realizada entre 2007 e 2011, em 11 países europeus, as taxas mais baixas de IPBA por ano foram registadas em Portugal (0,6%) e na Irlanda (0,4%), os quais passaram grandes dificuldades económicas devido à crise Mundial de 2008. Por outro lado, a maior taxa de IPBA por ano foi registada na Alemanha (45,9%). Constataram assim uma variação do número de IPBAs por milhão de habitantes entre 6,1, em Portugal, e 88,7 na Alemanha (Mylotte et al., 2013). Estima-se ainda que, em Portugal, em 2015, apenas cerca de 19% dos candidatos a IPBA foram submetidos a este procedimento e que o rácio IPBA/SCVA é de 1:6, em comparação com outros países europeus que já atingiram taxas de 1:1 (Teles, 2017). As desigualdades no acesso à IPBA fizeram com que, em 2015, tenha sido lançada pela *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI) a iniciativa “Valve for Life” na Polónia e em França, para melhorar o acesso a intervenções percutâneas valvulares na Europa (Windecker, Haude, & Baumbach, 2016). Portugal integrou esta iniciativa em janeiro de 2017, sendo o terceiro país piloto a aderir e tendo sido selecionado devido a uma subutilização da IPBA em comparação com outros países europeus e por ter uma equipa de cardiologistas empenhados e bem organizados, capazes de a adotar (EAPCI, 2019). Esta iniciativa visa mostrar a importância da IPBA em Portugal, envolver os intervenientes nacionais e europeus, promover sinergias entre os países participantes e a longo prazo aumentar o número de IPBAs em Portugal (EAPCI, 2018).

São múltiplas as forças que levarão à expansão da realização da IPBA, nomeadamente a melhoria contínua em termos de procedimento e nos seus resultados a longo prazo, a diminuição de regurgitação periprotésica e o novo perfil das válvulas de terceira geração, bem como a melhoria da técnica e o uso cada vez mais frequente da via de acesso transfemoral (Pilgrim & Windecker, 2018).

O financiamento de cuidados de saúde e o sistema de reembolso são fatores críticos na adoção de novas tecnologias médicas, onde os países com sistemas de reembolso restritivo

têm maiores dificuldades (Mylotte et al., 2013). Em Portugal existiam, em 2016, 27 laboratórios de cateterismo, sendo 95% das IPBAs realizadas em hospitais públicos. Assim, a maioria dos laboratórios fazem parte do sistema de saúde público e são financiados pelo orçamento do Estado anual para a saúde (Teles, 2017).

De acordo com esta informação e face à grande variabilidade no uso da IPBA na prática clínica entre países anteriormente descrita, e à sua correlação com os indicadores económicos nacionais, torna-se necessário efetuar análises específicas para cada país. Desta forma, e tendo em conta o elevado custo dos tratamentos inovadores, assim como o crescente número de potenciais candidatos a estes tratamentos, torna-se necessário, para a tomada de decisões e definição de políticas de saúde, efetuar não só uma avaliação clínica, mas também uma avaliação económica, apresentando as implicações da aplicação desta nova tecnologia. Assim, e pelo facto de não terem sido encontrados, durante a realização desta dissertação, estudos de avaliação económica publicados em Portugal sobre este tema, torna-se pertinente comparar a efetividade e o custo dos dois tratamentos de EA grave que recorrem à implantação de próteses valvulares cardíacas biológicas, IPBA e SCVA, de forma a perceber o seu impacto económico. Para o efeito, neste estudo serão comparados os resultados obtidos num centro hospitalar em Portugal com uma e com outra intervenção, assim como com os resultados obtidos noutros estudos internacionais, procurando avaliar em que medida a relação custo-efetividade pode diferir entre países.

Tendo em conta os motivos anteriormente referidos, o objetivo principal desta dissertação é estimar o custo-efetividade da IPBA via femoral, comparativamente com a SCVA, em doentes com EA grave.

Foi escolhida a abordagem transfemoral por ser a via de acesso globalmente mais utilizada (cerca de 80% do volume anual das IPBAs) (Mikhailova & Olsen, 2018), assim como a maioritariamente usada no laboratório de hemodinâmica do CHUSJ.

Esta dissertação de mestrado é constituída por seis capítulos. Após o capítulo 1 que diz respeito à introdução e pertinência do tema a ser estudado, segue-se a síntese da literatura, no capítulo 2, que engloba aspetos relativos à definição, prevalência, diagnóstico e opções de tratamento da EA grave sintomática, assim como apresenta uma descrição e comparação dos principais estudos económicos realizados até à data em diferentes países. O capítulo 3 refere-se à metodologia utilizada para a realização deste estudo custo-efetividade englobando o desenho do estudo, definição das variáveis clínicas, custos, Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ), assim como os métodos estatísticos utilizados. Os resultados

encontram-se descritos no capítulo 4 e a respetiva discussão dos mesmos, limitações e desenvolvimentos futuros no capítulo 5. No capítulo 6 serão apresentadas as principais conclusões deste estudo, seguindo-se os Apêndices, a Bibliografia utilizada e os Anexos.

2 Síntese da Literatura

2.1 Estenose aórtica grave

2.1.1 Definição, prevalência e diagnóstico

A estenose aórtica consiste numa doença valvular cardíaca que provoca obstrução à passagem do fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo para a artéria aorta, durante a sístole ventricular.

Fatores como o envelhecimento da população têm contribuído para o aumento da prevalência da EA. Na Europa e na América do Norte a calcificação da válvula aórtica é a etiologia mais frequente e a sua prevalência é dependente da idade (Roberts & Ko, 2005).

A EA é a patologia valvular cardíaca que requer intervenção mais comum nos países desenvolvidos, com uma prevalência de 3,4% (estenose aórtica grave) [intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,1-5,7%] na população idosa (≥ 75 anos de idade) (Osnabrugge et al., 2013).

Para o diagnóstico e uma avaliação precisa do grau de severidade da EA é necessário realizar uma abordagem integrativa, aglomerando por exemplo toda a informação Doppler e bidimensional, através da realização de um ecocardiograma, assim como a apresentação clínica (Baumgartner et al., 2017a; Baumgartner et al., 2017b).

2.1.2 Opções de tratamento da Estenose Aórtica grave

Atualmente existem quatro possíveis tipos de tratamento para a EA grave sintomática: SCVA, IPBA, valvuloplastia por balão ou tratamento médico.

Segundo as *Guidelines* das Doenças Valvulares Cardíacas da Sociedade Europeia de Cardiologia/Associação Europeia de Cirurgia Cardiorádica, a realização de algum tipo de intervenção está indicada em doentes sintomáticos (ex.: síncope, dor torácica, fadiga ou dispneia) com estenose aórtica grave e gradiente transaórtico médio superior a 40 mmHg ou velocidade de pico superior a 4 m/s (Classe I, nível B)¹, e em doentes com gradiente transaórtico médio inferior a 40 mmHg, com fração de ejeção reduzida e evidência de reserva de fluxo contrátil (Classe I, nível C²) (Baumgartner et al., 2017a).

¹ Classe I - evidência e/ou concordância geral de que determinado tratamento ou procedimento é benéfico, útil e eficaz; nível B - dados derivados de um único ensaio clínico randomizado ou de grandes estudos não randomizados.

² Nível C - consenso de opinião dos especialistas e/ou estudos de pequena dimensão, estudos retrospectivos, registos.

As intervenções à válvula aórtica apenas devem ser realizadas em centros com departamentos de Cardiologia e de Cirurgia Cardiorácica, os quais colaborem entre si (Classe I, nível C) e a escolha do tipo de intervenção deve ser baseada numa avaliação individual cuidadosa da técnica mais adequada e na ponderação de riscos (Apêndice I) e benefícios de cada intervenção (Baumgartner et al., 2017a).

A SCVA, realizada pela primeira vez em 1960, por Harken (Gott, Alejo, & Cameron, 2003), é o tratamento *gold-standard* para doentes com estenose aórtica grave sintomática e baixo risco cirúrgico (Baumgartner et al., 2017a). É um procedimento invasivo efetuado por Cirurgiões Cardiorácicos, onde é geralmente realizado corte cirúrgico do esterno (esternotomia) para a substituição da válvula aórtica nativa por uma prótese valvular artificial, enquanto a circulação sanguínea é assegurada por uma máquina de circulação extracorporeal.

No entanto, estima-se que cerca de 33% dos doentes idosos com EA grave sintomática não tenham sido considerados candidatos a SCVA devido essencialmente à idade avançada e disfunção do ventrículo esquerdo, contudo também, em menor peso, devido à presença de comorbilidades (Iung et al., 2005), tendo sido necessário encontrar uma alternativa eficaz de tratamento que conseguisse abranger também estes doentes. Porém, a SCVA foi o único tratamento verdadeiramente eficaz para doentes com EA grave sintomática até surgir a IPBA (Khosravi & Wendler, 2018).

A IPBA veio revolucionar o tratamento de doentes com estenose aórtica grave inoperáveis ou de alto risco cirúrgico e, mais recentemente, de risco cirúrgico intermédio, ao proporcionar uma implantação não cirúrgica da válvula e, portanto, uma abordagem menos invasiva, sendo uma oportunidade de tratamento viável para estes doentes.

Este mais recente procedimento interdisciplinar é guiado por raio X, onde é implantada uma prótese valvular biológica (autoexpansível ou expansível por balão, dependendo da marca/fornecedor) no interior da válvula nativa estenosada, através de cateteres, sendo apenas necessária uma pequena incisão que pode ser realizada em diferentes locais de acesso alternativos no corpo humano (transfemoral, transapical, via subclávia ou transaórtica).

A IPBA é um exemplo de uma tecnologia disruptiva da prática clínica existente e, portanto gerou vários desafios e opiniões contraditórias, desde a sua primeira realização em humanos, em 2002, por Alain Cribier, em França (Cribier et al., 2002), a sua aprovação Europeia pela CE em 2007 e a aprovação Americana pela FDA em 2011 (Edwards Lifesciences) e 2014 (Medtronic), até aos dias de hoje. Este novo procedimento ao permitir que mais doentes sejam tratados, implicará aumento dos custos em saúde, levantando

diferentes questões segundo as perspetivas que forem usadas. Por exemplo, valerá a pena, na perspetiva do sistema de saúde, gastar muito dinheiro em doentes idosos e com muitas comorbilidades, em vez de o usar noutra tipo de cirurgias em doentes mais jovens? Será possível obter poupanças a longo prazo com estas intervenções? (Mork, Masovic, Greig, Nicolini, & Hanseth, 2018).

As *Guidelines* das Doenças Valvulares Cardíacas da Sociedade Europeia de Cardiologia (Baumgartner et al., 2017a) apresentam os principais aspetos a serem considerados pela equipa multidisciplinar para a decisão entre tratamento com IPBA ou SCVA, os quais se encontram descritos no Apêndice II.

O tratamento médico e a valvuloplastia por balão constituem as restantes duas opções de tratamento da estenose aórtica grave e são utilizadas na impossibilidade da realização de SCVA ou IPBA, servindo apenas na tentativa de controlar a doença e estabilizar clinicamente o doente, pelo que não fazem parte do foco/objetivo deste trabalho.

2.2 Estudos de avaliação económica da IPBA *versus* SCVA

Após a aprovação da utilização da IPBA, vários estudos custo-efetividade têm sido realizados, inicialmente comparando este procedimento com o tratamento médico em doentes inoperáveis com EA grave sintomática, posteriormente comparando com a SCVA em doentes de alto risco cirúrgico (Tabela 1) e, mais recentemente, com a SCVA em doentes com risco cirúrgico intermédio (Tabela 2).

Os principais estudos económicos realizados sobre este tema abrangem diferentes metodologias, sistemas de saúde, limiares de Disponibilidade para Pagar (DPP) e taxas de desconto.

Apesar destas diferenças, foram obtidos resultados consistentes que levaram à conclusão de que a IPBA é um tratamento economicamente atraente em comparação com o tratamento médico em doentes que não são candidatos a SCVA, em alguns países, aumentando a esperança de vida a um custo incremental por ano de vida dentro dos valores aceites para as tecnologias cardiovasculares comumente usadas (Reynolds et al., 2012b; Watt et al., 2012; Doble, Blackhouse, Goeree, & Xie, 2013; Ferreira-González et al., 2013; Hancock-Howard et al., 2013; Osnabrugge, Kappetein, Reynolds, & Cohen, 2013).

A Tabela 1 apresenta os principais estudos custo-efetividade da IPBA *versus* SCVA em doentes com EA grave e alto risco cirúrgico. Nos Estados Unidos da América (EUA) a IPBA via transfemoral foi considerada uma estratégia dominante face à SCVA, com menores custos (-\$1.249) e um ganho de 0,068 Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ), durante o

primeiro ano de *follow-up* (Reynolds et al., 2012a), ou uma estratégia economicamente atrativa, com custos incrementais considerados aceitáveis pelos padrões atuais dos EUA (Rácio Custo-efetividade Incremental (RCEI) entre \$52.773 e \$52.897 por AVAQ) (Gada, Kapadia, Tuzcu, Svensson, & Marwick, 2012; Reynolds et al., 2016).

Em concordância com estes dados, o estudo realizado por Fairbairn et al. (2013), no Reino Unido (RU), concluiu que apesar de a IPBA ter maiores custos em termos de procedimento comparativamente com a SCVA (£16.500 *versus* £9.256), é um procedimento com menores custos totais face à SCVA numa projeção de 10 anos (custos de £52.593 *versus* £53.943), essencialmente devido a menores custos pós-procedimento. Foi considerada também uma estratégia dominante face à SCVA dado que proporcionou 2,81 AVAQs em vez de apenas 2,75 AVAQs.

Contudo, foram realizados outros estudos custo-efetividade que retiraram conclusões diferentes. Por exemplo, foram efetuados três estudos no Canadá, em Espanha e na Bélgica, concluindo que a IPBA é substancialmente mais cara e apenas minimamente mais efetiva (ou até proporcionando menos AVAQs) do que a SCVA, sugerindo a IPBA como uma estratégia não atrativa do ponto de vista económico comparativamente com a SCVA (Neyt, Van Brabant, Devriese, & Van De Sande, 2012; Doble, Blackhouse, Goeree, & Xie, 2013; Bayón Yusta et al., 2014).

Após vários estudos clínicos e económicos realizados em doentes com EA grave sintomáticos inoperáveis e de alto risco cirúrgico, surgiu a necessidade de perceber se os mesmos resultados se verificavam em doentes com risco cirúrgico intermédio, de forma a compreender se seria vantajoso e custo-efetivo realizar IPBA a este grupo de doentes. A IPBA demonstrou resultados comparáveis à SCVA em termos de taxa de mortalidade (Thyregod et al., 2015; Leon et al., 2016) e de qualidade de vida (Baron et al., 2017) em doentes com risco cirúrgico intermédio, sendo considerada uma alternativa não inferior e com diferentes eventos adversos (Reardon et al., 2017).

Na Tabela 2 encontram-se descritos estudos económicos da IPBA *versus* SCVA em doentes com EA grave e risco cirúrgico intermédio.

Segundo um estudo realizado por Osnabrugge et al. (2012) em Roterdão, na Holanda, os doentes com EA grave e risco cirúrgico intermédio submetidos a IPBA tiveram custos intra-hospitalares superiores aos que realizaram SCVA (40.802 € *versus* 33.354 €, respetivamente) e os custos totais ao fim de um ano foram de 46.217 € no grupo IPBA e de 35.511 € no grupo SCVA. Esta diferença pode ser explicada pelos custos dos materiais

utilizados na IPBA terem sido quatro vezes superiores aos da SCVA. E, apesar de o grupo submetido a IPBA ter tempos de internamento inferiores, uma menor duração do procedimento e menor utilização de hemoderivados, esta diminuição não foi suficiente para ultrapassar a diferença do custo dos materiais. Os maiores custos de *follow-up* verificados no grupo IPBA podem ser explicados por uma monitorização mais rigorosa destes doentes.

Um estudo realizado por Ribera et al. (2015), com dados de seis hospitais Espanhóis, obteve um custo médio por doente submetido a IPBA (com prótese Edwards SAPIEN e creatinina $\leq 1,3$ mg/dl) 8.800 € superior à SCVA, um ganho em AVAQs de 0,036 e um RCEI de 148.525 €/AVAQ. O custo da IPBA, com prótese Medtronic-CoreValve, foi 9.729 € superior à SCVA com -0,011 AVAQs, sendo a IPBA considerada uma estratégia dominada. Concluíram ainda que em países com custos de cuidados de saúde relativamente baixos, a IPBA não é custo-efetiva comparativamente com a SCVA em doentes com risco cirúrgico intermédio, maioritariamente devido ao elevado custo da prótese percutânea comparativamente com os custos de internamento.

Por outro lado, do ponto de vista do sistema de saúde Canadano, a SCVA comparativamente com a IPBA pode ser uma opção custo-efetiva para o tratamento da EA grave em doentes com risco cirúrgico intermédio, tendo um RCEI de \$46.083/AVAQ. Contudo, existe incerteza moderada a alta, uma vez que segundo este estudo, apenas 52,7% e 55,4% dos RCEIs calculados estavam abaixo dos limiares de DPP de \$50.000 e \$100.000/AVAQ respetivamente, sendo necessário estudos mais rigorosos (Tam et al., 2018). Baron et al. (2019) efetuaram uma análise custo-efetividade da IPBA *versus* SCVA, em doentes com estenose aórtica grave e risco cirúrgico intermédio, com base no estudo PARTNER 2A, concluindo que, do ponto de vista do sistema de saúde dos EUA, a IPBA é economicamente dominante, proporcionando uma maior esperança de vida ajustada à qualidade e menores custos a longo prazo do que a SCVA. Apesar de a duração do procedimento ser significativamente inferior nos grupos IPBA (Sapien XT-TAVR e Sapien 3-TAVR), os custos deste procedimento foram aproximadamente \$20.000 superiores à SCVA, essencialmente devido ao custo da prótese percutânea ser superior à prótese biológica cirúrgica. Contudo, os custos de *follow-up* foram significativamente mais baixos nos grupos Sapien XT-TAVR ($\Delta = -\$9.304$; $p < 0,001$) e Sapien 3-TAVR ($\Delta = -\$11.377$; $p < 0,001$) do que no grupo SCVA. Estimaram ainda que, ao longo do horizonte do tempo de vida do doente, a IPBA reduzia os custos totais em \$8.000-\$10.000 e aumentou a sobrevivência ajustada pela qualidade em 0,15-0,27 anos.

Autor	Ano	País	Horizonte temporal	Perspetiva	Desconto (%)	Custo IPBA	Custo SCVA	ΔCustos (IPBA-SCVA)	ΔAVAQ (IPBA-SCVA)	RCEI (por AVAQ)	Limiar DPP	Prob. IPBA custo-efetiva
Reynolds <i>et al.</i>	2012	EUA	1 ano	Sistema de Saúde	Não efetuado	\$96.743 (TF)	\$97.992	-\$1.249	0,068	IPBA dominante	\$50.000	70,9%
Gada <i>et al.</i>	2012	EUA	Tempo de vida	Prestador de Cuidados de Saúde	5%	\$59.503 (TF)	\$56.339	\$3.164	0,06	\$52.773	\$100.000	ND
Neyt <i>et al.</i>	2012	Bélgica	1 ano	Financiador de Cuidados de saúde	Não efetuado	43.571€ (TF+TA)	23.749€	20.400€	0,03	~750.000€	ND	ND
Fairbain <i>et al.</i>	2013	RU	10 anos	Prestador de Cuidados de Saúde	3,5%	£52.593	£53.943	-£1.350	0,06	IPBA dominante	£20.000	64,6%
Doble <i>et al.</i>	2013	Canadá	20 anos	Financiador de Cuidados de Saúde	Custos: 5%	C\$85.755 (TF+TA)	C\$74.602	C\$11.153	-0,102	IPBA dominada	C\$49.000	11,6%
Bayón Yusta <i>et al.</i>	2014	Espanha	Tempo de vida	Financiador do Sistema Nacional de Saúde	3%	39.861€	30.789€	9.072€	0,08	113.400€	30.000€	39%
Reynolds <i>et al.</i>	2016	EUA	Tempo de vida	Sistema de Saúde	3%	\$202.799 (TF)	\$191.479	\$11.320	0,214	\$52.897	\$50.000 \$150.000	42,6% 75,2%

AVAQ: Anos de Vida Ajustados pela Qualidade; C\$: Dólares Canadianos; DPP: Disponibilidade para pagar; EUA: Estados Unidos da América; ND: não descrito; Prob.: probabilidade; RCEI: Rácio Custo-efetividade Incremental; RU: Reino Unido; TA: transapical; TF: transfemoral.

Tabela 1 Estudos económicos IPBA versus SCVA em doentes com EA grave e alto risco cirúrgico; Fonte: elaboração própria

Autor	Ano	País	Horizonte temporal	Perspetiva	Desconto (%)	Custo IPBA		Custo SCVA	ΔCustos (IPBA-SCVA)	ΔAVAQ (IPBA-SCVA)	ICER (por AVAQ)	Limiar DPP	Prob. IPBA custo-efetiva
<i>Osnabrugge et al.</i>	2012	Holanda	1 ano	ND	Não efetuado	46.217 €		35.511 €	10.706€	ND	ND	ND	ND
<i>Ribera et al.</i>	2015	Espanha	1 ano	Sistema de Saúde	Não efetuado	Edwards SAPIEN (TF)	32.087€	23.288€	8.800€	0,036	244.444€	ND	ND
						Medtronic CoreValve (TF)	32.111€		9.729€	-0,011	IPBA dominada		
<i>Tam et al.</i>	2018	Canadá	Tempo de vida	Terceiro pagador Canadano	1,5%	SAPIEN XT (TF+TT)	C\$46.904	C\$36.356	C\$10.548	0,23	C\$46.083	C\$50.000	52,7%
						SAPIEN XT (TF)	C\$46.129	C\$36.314	C\$9.815	0,40	C\$24.790	C\$100.000	55,4%
<i>Baron et al.</i>	2019	EUA	Tempo de vida	Sistema de Saúde	3%	SAPIEN XT (TF+TT)	\$227.363	\$235.312	-\$7.949	0,15	IPBA dominante	\$50.000	84%
						SAPIEN 3 (TF+TT)	\$231.179	\$240.871	-\$9.692	0,27			97%

AVAQ: Anos de Vida Ajustados pela qualidade; C\$: Dólares Canadianos; DPP: Disponibilidade para pagar; EUA: Estados Unidos da América; ND: não descrito; Prob.: probabilidade; RCEI: Rácio Custo-Efetividade Incremental; TF: transfemoral; TT: transtorácica.

Tabela 2 Estudos económicos IPBA versus SCVA em doentes com EA grave e risco cirúrgico intermédio; Fonte: elaboração própria

A discrepância de resultados entre estudos e entre países descrita poderá estar relacionada com a diferença de custo dos procedimentos, do internamento ou dos materiais usados, assim como de diferentes vias de acesso utilizadas, tipo de doentes estudados e natureza e duração do modelo de projeção matemática usado. Assim, em países com custos de cuidados de saúde relativamente baixos, a IPBA tende a não ser custo-efetiva relativamente à SCVA em doentes com risco cirúrgico intermédio, maioritariamente devido ao elevado custo da prótese valvular percutânea comparativamente com os custos de internamento e de seguimento. No entanto, a IPBA tende a ser custo-efetiva em subgrupos específicos (ex.: via transfemoral) e em países com custos de SCVA e de internamento superiores, como é o caso dos EUA.

Encontram-se a decorrer vários estudos prospetivos randomizados (o estudo PARTNER 3, (clinicaltrials.gov NCT02675114), o estudo Medtronic TAVR *low risk* (clinicaltrials.gov NCT02701283), o estudo NOTION-2 (clinicaltrials.gov NCT02825134) e o estudo DEDICATE (clinicaltrials.gov NCT03112980; (Seiffert et al., 2019)), em fase de recrutamento de doentes ou *follow-up*, para avaliar os resultados após IPBA em doentes com risco cirúrgico intermédio a baixo, os quais determinarão as recomendações futuras acerca do tratamento da estenose aórtica grave neste grupo de doentes. A durabilidade da prótese valvular percutânea a longo prazo é um dos principais desafios da expansão da IPBA em doentes mais jovens e com menor risco cirúrgico (Voigtlander & Seiffert, 2018).

Mais recentemente, dois estudos publicados em março de 2019 reportaram resultados clínicos promissores relativamente à IPBA em doentes com estenose aórtica grave e baixo risco cirúrgico. Os resultados ao fim de um ano do estudo PARTNER 3 (Mack et al., 2019) realizado em doentes com EA grave e baixo risco cirúrgico (média de *score* de risco de mortalidade cirúrgica da *Society of Thoracic Surgeons* (STS) de 1,9%) foram melhores nos doentes submetidos a IPBA do que a SCVA. Verificou-se uma taxa de mortalidade de 1,0% no grupo IPBA *versus* 2,5% no grupo SCVA, uma ocorrência de Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) de 1,2% no grupo IPBA *versus* 3,1% no grupo SCVA e uma taxa de reinternamento de 7,3% no grupo IPBA *versus* 11,0% no grupo SCVA. Registou-se ainda um tempo de internamento significativamente inferior no grupo IPBA do que no grupo SCVA (3 dias *versus* 7 dias, $p < 0,001$). De modo semelhante, o estudo *Evolut Low Risk* (Popma et al., 2019) incluindo doentes de 86 centros na Austrália, Canadá, França, Japão, Amesterdão, Nova Zelândia e EUA, concluiu que a IPBA não é inferior à SCVA no que diz respeito à taxa de mortalidade e à ocorrência de AVC incapacitante aos 24 meses. Este estudo concluiu ainda

que ao fim de 30 dias, o grupo IPBA teve uma menor taxa de AVC incapacitante (0,5% *versus* 1,7%), de hemorragias (2,4% *versus* 7,5%), de Insuficiência Renal Aguda (IRA) (7,7% *versus* 2,8%) e de Fibrilhação Auricular (FA) (7,7% *versus* 35,4%). Contudo, no grupo IPBA registou-se maior taxa de regurgitação aórtica (3,5% *versus* 0,5%) e de implantação de *pacemakers* (17,4% *versus* 6,1%).

Face a estes resultados clínicos, em agosto de 2019, a TCTMD da *Cardiovascular Research Foundation* publicou uma notícia relevando a mais recente aprovação pela FDA da IPBA em doentes com baixo risco cirúrgico (O’Riordan, 2019), contudo isto não significa que a IPBA seja o procedimento mais adequado para todos os doentes, sendo também necessário efetuar estudos de avaliação económica neste grupo de doentes.

3 Metodologia

3.1 Desenho do estudo e amostra

Foi realizado um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo que consistiu em efetuar uma análise custo-efetividade comparando IPBAs e SCVAs realizadas no Centro Hospitalar Universitário São João.

A decisão do tratamento mais adequado (SCVA ou IPBA) é efetuada em data prévia ao procedimento por uma equipa de médicos cardiologistas de intervenção e cirurgiões cardíacos, considerando fatores como a fragilidade, a idade, a presença de aorta de porcelana, deformações torácicas, cirurgias cardíacas prévias e as preferências do doente.

Na tentativa de uniformizar, tanto quanto possível, as características dos doentes que integraram os grupos submetidos a SCVA e a IPBA foram definidos vários critérios de seleção da amostra e análise dos dados.

A Figura 1 representa a seleção da amostra. Foram selecionadas consecutivamente as IPBAs realizadas no CHUSJ entre janeiro de 2015 e dezembro de 2017 (n=166). Os critérios de exclusão, acordados em reunião multidisciplinar (incluindo a investigadora principal, cardiologistas e cirurgiões cardiotorácicos), no sentido de uniformizar as características dos indivíduos dos dois grupos, foram os seguintes:

- IPBAs realizadas no Bloco Operatório (BO) do Serviço de Cirurgia Cardiotorácica do CHUSJ, dado que este não é o local normalmente utilizado para esta intervenção. Foram assim excluídas as primeiras 6 IPBAs realizadas no CHUSJ de modo a eliminar o fator curva de aprendizagem inicial e dado que foram realizadas no BO apenas por questões de segurança;
- Procedimentos *valve-in-valve* (VIV) (colocação de prótese percutânea no interior de uma prótese biológica em posição aórtica previamente implantada), por constituírem um grupo de indivíduos com características diferentes e maior risco cirúrgico à partida (n=13);
- Realização de IPBA e Intervenção Coronária Percutânea (ICP) na mesma intervenção, já que os doentes deste grupo têm, além de EA grave, doença coronária passível de tratamento com influência na duração e custos do procedimento (n=6);
- Doentes que foram submetidos a ICP num período ≤ 6 meses pré-IPBA, por ter sido considerada uma estratégia de tratamento complementar à IPBA (n=23);

- IPBA por outras vias de acesso que não a transfemoral, uma vez que são procedimentos pouco frequentes no CHUSJ, não representando uma amostra com dimensão significativa (n=6).

Assim, foram excluídos 54 doentes no total. Desta forma, após aplicação dos critérios de exclusão, fazem parte deste estudo 112 indivíduos submetidos a IPBA - procedimento isolado - com próteses CoreValve Evolut (77,7%), Portico (14,2%), LOTUS Edge (3,6%), Edwards SAPIEN 3 (2,7%) ou ACURATE neo (1,8%) via transfemoral.

De seguida foram selecionados 112 doentes, emparelhados para o género e com idade o mais avançada possível, tendo em conta a amostra envelhecida do grupo IPBA, de uma base de dados, disponibilizada pelo Serviço de Cirurgia Cardiorácica, com cerca de 500 doentes submetidos a SCVA com próteses valvulares aórticas biológicas Trifecta ou Freedom SOLO (procedimento isolado e 1ª cirurgia), no mesmo intervalo de tempo que o grupo IPBA.

Foi ainda efetuado o seguimento destes doentes através da verificação dos relatórios das consultas no CHUSJ através do SClínico e em outros Hospitais através da plataforma Registo de Saúde Electrónico (RSE), sempre que possível, até um ano após o procedimento ou morte, resultando num seguimento completo em termos clínicos de 87 doentes no grupo IPBA e de 47 doentes no grupo SCVA.

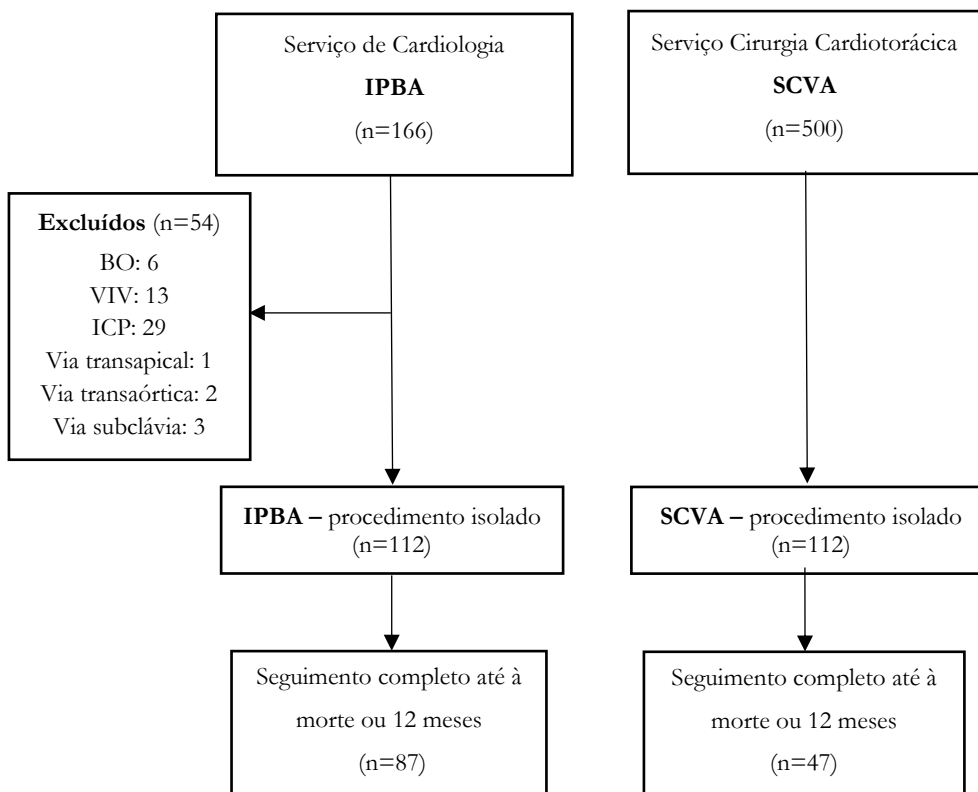


Figura 1 Seleção da amostra

3.2 Definição das variáveis clínicas

As características clínicas relevantes para o presente estudo foram recolhidas retrospectivamente com recurso ao programa SClínico, tendo sido consultados todos os processos clínicos dos doentes incluídos. Estas informações, nomeadamente diagnósticos prévios, fatores de risco e complicações dos procedimentos, foram retiradas de relatórios de consultas, resultados de Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica (MCDTs), relatórios cirúrgicos e notas de alta de cada doente.

O grau de risco de mortalidade cirúrgica foi também calculado retrospectivamente, pela investigadora principal e autora desta dissertação, para cada doente incluído, e de acordo com a versão 2.81 do calculador de risco da *Society of Thoracic Surgeons* (STS) (Apêndice III).

As principais variáveis clínicas e complicações da IPBA ou SCVA encontram-se definidas no Apêndice IV, na Tabela 13 e na Tabela 14, respetivamente.

3.3 Custos

As orientações metodológicas para estudos de Avaliação Económica de Medicamentos publicadas pelo INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) aconselham a adoção da perspetiva da sociedade, por ser mais abrangente, considerando custos e consequências para o doente e para a sua família e ainda para terceiros (pagadores públicos e privados) (Silva et al., 1998). No entanto, para a elaboração da presente dissertação os custos foram estimados sob a perspetiva do Prestador de Cuidados de Saúde, devido à dificuldade de medição e valorização dos custos indiretos. Assim, foi apenas possível recolher e analisar os custos diretos associados às duas intervenções (IPBA e SCVA).

A maioria dos dados usados para a análise dos custos e consumos de materiais, medicamentos e recursos humanos foram retirados da aplicação de *Business Intelligence* (BI) do CHUSJ (Apêndice V).

Os custos englobam dados referentes aos anos 2015, 2016 e 2017, estão expressos em euros e tendo em conta o horizonte temporal do presente estudo ser um ano não foram efetuados descontos.

Foram recolhidos os custos pré, peri e pós-procedimento, definidos nas secções seguintes.

3.3.1 Custos pré-procedimento

Para o cálculo dos custos pré-procedimento assumiu-se o mesmo número de consultas pré-procedimento e de MCDTs para os dois grupos, IPBA e SCVA, com a exceção de no grupo IPBA ser necessário realizar uma Angio Tomografia Computorizada (TC) específica e direcionada para avaliar a viabilidade de realização da IPBA, constituindo um acréscimo de custo apenas neste grupo. Esta Angio TC tem a particularidade de englobar adicionalmente TC do tórax, do abdómen superior e pélvico, assim como contraste endovenoso e o seu preço final foi calculado (Apêndice VI) através da consulta da tabela de preços da Portaria nº. 207/2017 de 11 de julho do Ministério da Saúde.

3.3.2 Custos dos procedimentos

Os custos dos procedimentos englobaram custos com recursos humanos, custo de materiais e custo de utilização da sala de hemodinâmica (no caso da IPBA) e BO (no caso da SCVA).

3.3.2.1 Custos com recursos humanos

Para o cálculo do custo com recursos humanos foi determinado para cada grupo, IPBA e SCVA, o custo médio por hora de cada membro da equipa multidisciplinar (Apêndice VII) multiplicado pelo tempo de utilização da sala de hemodinâmica ou BO, respetivamente. O tempo de uso da sala de hemodinâmica e do BO foi retirado dos relatórios de anestesia (programa PICIS) através do SClínico.

3.3.2.2 Custos de materiais

O custo de materiais foi calculado através do custo unitário em euros de cada material usado multiplicado pelo número de unidades utilizadas por doente (Apêndice VIII).

3.3.2.3 Custo de utilização da sala de hemodinâmica e Bloco operatório

As IPBAs são realizadas no laboratório de hemodinâmica do Serviço de Cardiologia do CHUSJ e as SCVAs são realizadas no BO do Serviço de Cirurgia Cardiorácica.

O cálculo do custo de utilização da sala de hemodinâmica e do BO foi realizado através da multiplicação do custo por hora de utilização da sala de hemodinâmica ou BO (Apêndice IX), pela duração de cada procedimento (tempo de sala, apresentado nos resultados na Tabela 8).

3.3.3 Custos de medicamentos

O custo com medicamentos foi calculado através do custo unitário em euros de cada medicamento administrado multiplicado pelo número de unidades utilizadas por doente.

Exemplos do custo médio por tipo de medicamento administrado por doente encontram-se no Apêndice X.

Nos dois grupos, IPBA e SCVA, foi considerada a lista extensiva de medicamentos administrados a cada doente associada ao respetivo episódio de internamento, não tendo sido possível separar a sua administração durante o procedimento e durante o período de internamento.

3.3.4 Custos pós-procedimento

3.3.4.1 Internamento

Foram retirados do processo de cada doente no SClínico, os dias de internamento em cada nível (1-enfermaria, 2-unidade cuidados intermédios e 3-unidade de cuidados intensivos) para os dois grupos. De salientar que o Serviço de Cardiologia do CHUSJ não tem unidade de cuidados intermédios.

O custo médio da diária de internamento (Apêndice XI) foi calculado a partir dos custos correspondentes ao centro de custo da especialidade em causa (Cardiologia ou Cirurgia Cardiorácica) sobre o número médio de dias totais de internamento no período em causa. No caso da Cirurgia Cardiorácica não foi possível distinguir entre os diferentes níveis, devido à forma como é realizada a alocação de custos neste serviço).

De assinalar que os custos dos eventos adversos durante o internamento encontram-se incluídos, sempre que possível, nos custos dos procedimentos, assim como nos custos de internamento.

3.3.4.2 Seguimento no primeiro ano

Foi consultado o seguimento clínico dos doentes de ambos os grupos (IPBA e SCVA), sempre que possível, até um ano pós-procedimento ou até à morte.

Tendo em conta o protocolo utilizado no CHUSJ, o número e, conseqüentemente, o custo de consultas de seguimento no primeiro ano após o procedimento foi considerado ser idêntico nos dois grupos, pelo que não foi tido em consideração.

No que diz respeito aos MCDTs, foi apenas estimado como acréscimo de custo no grupo IPBA a necessidade de realização de um Ecocardiograma Transesofágico (ETE) aos 6 meses após procedimento. O preço do ETE encontra-se no Apêndice XII e foi retirado da tabela de preços do Serviço Nacional de Saúde (Portaria n.º. 207/2017 de 11 de julho do Ministério da Saúde).

Os custos anuais de medicação após alta não foram calculados por terem sido assumidos como semelhantes nos dois grupos, tal como no estudo PARTNER A (Reynolds et al., 2012a).

Foram ainda considerados os reinternamentos e os óbitos até 365 dias.

Os reinternamentos até 365 dias e as suas causas foram retiradas do SClínico, sempre que disponíveis. Contudo, não foi possível aceder aos seus respetivos custos por a sua maioria ter ocorrido noutros hospitais fora do CHUSJ.

A pesquisa de óbito dos participantes no estudo foi realizada e registada até 12 meses após o procedimento com o recurso ao Registo Nacional de Utentes (WebRNU), onde foi constatada a sua ocorrência assim como a data do evento, no entanto não foi possível apurar a sua causa quando o mesmo não ocorreu no CHUSJ.

3.4 Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

Os resultados em saúde da IPBA e da SCVA foram medidos com base no cálculo dos Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ). Os AVAQ são uma medida de resultado que engloba simultaneamente qualidade e quantidade de vida, combinando-os numa medida única, onde é atribuído a cada período de tempo um peso (utilidade) equivalente à qualidade de vida (estado de saúde) durante esse período. Normalmente, o valor 1 corresponde a saúde total e o valor 0 a um estado equivalente a morto (Gray, Clarke, Wolstenholme, & Wordsworth, 2011a).

Face à impossibilidade de aplicar questionários de qualidade de vida, uma vez que se trata de um estudo retrospectivo, os ganhos em saúde foram avaliados segundo a classe funcional *New York Heart Association* (NYHA), como medida indireta da qualidade de vida, tendo sido atribuído a cada nível um valor de utilidade.

A classificação funcional NYHA é amplamente usada por médicos na prática clínica e relaciona os sintomas de Insuficiência Cardíaca com as atividades quotidianas. Esta classificação engloba quatro categorias baseando-se no estado funcional que varia entre doentes sem sintomas (classe I) e doentes com sintomatologia em repouso (classe IV).

Na Tabela 3 encontram-se definidas as quatro categorias da classificação funcional NYHA (AHA, 2017).

Classe Funcional	Definição
NYHA I	Sem limitação da atividade física. A atividade física comum não causa fadiga excessiva, palpitações ou dispneia (falta de ar).
NYHA II	Ligeira limitação da atividade física. Confortável em repouso. A atividade física comum/quotidiana provoca fadiga, palpitações ou dispneia.
NYHA III	Limitação marcada da atividade física. Confortável em repouso. Fadiga, palpitações ou dispneia provocadas por atividades menos intensas que as quotidianas ou pequenos esforços.
NYHA IV	Incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca em repouso.

Tabela 3 Classe funcional NYHA (tabela adaptada da American Heart Association (AHA, 2017))

Apesar de algumas limitações, tais como o facto de a classificação funcional NYHA ser efetuada sob a perspetiva do médico relativamente ao doente e de poder existir uma ampla distribuição de resultados de qualidade de vida para cada classe NYHA, segundo alguns estudos publicados, esta classe funcional tem correlação significativa com escalas de qualidade de vida e, em doentes com insuficiência cardíaca, a qualidade de vida diminui à medida que a classe funcional NYHA se agrava (Juenger et al., 2002; Holland, Rechel, Stepien, Harvey, & Brooksby, 2010; Gallagher, Lucas, & Cowie, 2018).

Devido ao facto de não terem sido encontrados estudos publicados referentes ao valor de utilidade correspondente a cada classe NYHA para a população portuguesa, os valores aplicados à presente amostra foram retirados de um estudo espanhol realizado por Rivas *et al.* (2008), citado por Calcerrada, Sanchez, Callejo, Parrondo, and Blasco (2010) com base em questionários EQ-5D (Tabela 4).

Classe Funcional	Valor de utilidade
NYHA I	0,69
NYHA II	0,6
NYHA III	0,49
NYHA IV	0,35

Tabela 4 Valores de utilidade usados de acordo com a classificação funcional NYHA (Calcerrada, Sanchez, Callejo, Parrondo, & Blasco, 2010)

De acordo com o grupo EuroQol se não estiverem disponíveis valores de utilidade para um determinado país, deverá ser selecionado o conjunto de valores do país que mais se aproxime (EuroQol, 2019). Assim, a escolha do uso dos valores de utilidade para cada classe NYHA do estudo que avaliou a população espanhola com Insuficiência Cardíaca, realizado por Rivas *et al.* (2008), citado por Calcerrada, Sanchez, Callejo, Parrondo, and Blasco (2010), foi tomada após uma comparação de diferentes valores publicados por outros estudos internacionais, tendo sido feito uma tabela comparativa entre os diferentes resultados (Apêndice XIII).

Para o efeito, foram consultados os relatórios de cada consulta de cada doente pré e de seguimento após o procedimento (IPBA ou SCVA) com o recurso ao SClínico, tendo sido registados, sempre que possível, a classe funcional NYHA em que o doente se encontrava no momento de cada consulta (pré-procedimento, 1 mês, 6 meses e 12 meses após o procedimento).

Para os dois grupos, foram calculados os AVAQs ao fim de 12 meses, através da multiplicação do valor de utilidade correspondente à classe NYHA em que o doente se encontrava no momento da consulta pelo período/tempo em que o doente permaneceu no mesmo.

Para o cálculo dos AVAQs ganhos ao fim de um ano, para os dois grupos, foi realizada a diferença entre os AVAQs ao fim de 12 meses tendo realizado a intervenção (IPBA ou SCVA) e os AVAQs ao fim de 12 meses se não se tivesse realizado nenhum procedimento (tendo sido neste caso assumido o valor de utilidade que cada doente se encontrava pré-procedimento como constante ao longo de um ano).

3.5 Análise Estatística

As variáveis quantitativas encontram-se apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e mínimo e máximo, de acordo com a distribuição dos seus dados. As variáveis categóricas estão apresentadas como valor absoluto e percentagem. Foi verificada a normalidade através dos testes *Kolmogorov-Smirnov* e *Shapiro-Wilk* e da análise visual dos histogramas da amostra total e dos dois grupos a comparar.

Os grupos IPBA e SCVA foram comparados através do teste *Qui-quadrado* ou teste exato de Fisher se mais de 20% das células tivessem valor esperado menor que 5 na análise de variáveis categóricas, e pelos testes *t* de *Student* para duas amostras independentes para distribuição normal ou *Mann-Whitney* para distribuição não normal, no caso de variáveis contínuas.

Foram utilizados o método *Kaplan Meier* e o teste *Log-Rank* para análise de sobrevida ao longo dos 12 meses de seguimento. A regressão multivariada de Cox foi utilizada para estimar o efeito (*Hazard Ratio* (HR) e respetivo intervalo de confiança a 95%) do grupo IPBA *versus* SCVA na sobrevida aos 12 meses ajustado para a variável de risco de mortalidade cirúrgica *STS score*.

Os dados em falta relativos à classe funcional NYHA foram tratados através do método de imputação de dados ausentes por regressão múltipla (Apêndice XIV), dando origem a cinco novas bases de dados que foram estatisticamente analisadas.

O Rácio Custo-Efetividade Incremental (RCEI) foi calculado através do quociente entre a diferença dos custos médios da IPBA face à SCVA pela diferença da efetividade medida em AVAQs da IPBA face à SCVA, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{RCEI} = \frac{\text{Custo IPBA} - \text{Custo SCVA}}{\text{Efetividade IPBA} - \text{Efetividade da SCVA}} = \frac{\Delta \text{Custo}}{\Delta \text{Efetividade}}$$

Foi realizado *Bootstrap resampling* (com 1000 simulações) para avaliar a incerteza estatística em torno dos resultados de custo-efetividade e para determinar o conjunto de distribuições das diferenças de custos e de AVAQs, representando-as no plano custo-efetividade para a base de dados original (sem imputação) e para as 5 imputações.

Foi usado um valor de limiar de disponibilidade para pagar de 30.000€/AVAQ. Apesar de não existir um valor determinado formalmente para Portugal, este é o valor limite estabelecido pelo INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde para considerar uma intervenção como aceitável para comparticipação (custo-efetiva) (*Auditoria ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., e ao funcionamento do mercado do medicamento, 2011*).

Adicionalmente, foi representada a reta de DPP (λ) de 30.000 €/AVAQ no plano custo-efetividade e, segundo uma abordagem “net-benefit”, tanto a Δ AVAQ como a Δ Custos foram apresentadas em unidades monetárias (*Incremental Net Monetary Benefit* (NMB) = λ x Δ AVAQ - Δ Custos), permitindo a sua comparação sem o uso de rácios (como é o caso do RCEI). A NMB representa o valor de determinada intervenção em termos monetários, na presença de um limiar de DPP (λ) estabelecido, e se o seu valor for superior a zero indica que a intervenção é custo-efetiva em comparação com a alternativa (Zethraeus, Johannesson,

Jonsson, Lothgren, & Tambour, 2003; Gray, Clarke, Wolstenholme, & Wordsworth, 2011c; Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart, & Torrance, 2015).

A análise estatística foi efetuada com recurso ao *software* IBM SPSS *Statistics*, versão 24 e ao *package* “ICEInfer” (Obenchain, 2018) para o programa R, versão 3.6.1.

O nível de significância estatística foi estabelecido para valores de prova inferiores a 0,05 de duas caudas.

3.5.1 Análise de subgrupos e de sensibilidade

Tendo em conta que os diversos estudos custo-efetividade publicados relativamente à IPBA *versus* SCVA em doentes com estenose aórtica grave englobam geralmente grupos de doentes com o mesmo risco de mortalidade cirúrgica foi realizada uma análise de subgrupos de acordo com o grau de risco de mortalidade cirúrgica da STS (<4% baixo risco, 4-8% risco intermédio e >8% alto risco) estimando, separadamente, os resultados custo-efetividade para estes subgrupos. Adicionalmente, foram estimados o custo e a efetividade para outros subgrupos com interesse clínico, nomeadamente de acordo com o género (masculino e feminino) e a idade (<85 anos e ≥85 anos).

Face à existência de incerteza relacionada com possíveis imprecisões das estimativas de alguns parâmetros ou questões metodológicas, foi ainda realizada uma análise de sensibilidade, projetando alguns cenários, com o objetivo de avaliar o efeito da variação nos seguintes parâmetros: custo da prótese valvular percutânea (potencial redução do seu custo em 30%, 50%, 70% e 90%), utilização de diferentes valores de referência de utilidade para cada classe NYHA, de acordo com um estudo realizado no RU por Fairbairn et al. (2012) citado por Fairbairn et al. (2013) e com outro estudo que englobou uma amostra de doentes dos EUA, Europa Ocidental e América Latina (Gohler et al., 2009) e, por último, limite inferior e superior do IC de 95% da diferença das médias de efetividade e custo total ao fim de 1 ano.

4 Resultados

4.1 Comparação dos Resultados em Saúde

4.1.1 Caracterização da amostra

As principais características clínicas da amostra encontram-se descritas na Tabela 5.

Como se pode observar, os grupos são idênticos no que respeita à média de idades à data do procedimento (81 anos, $p=0,272$), ao género e aos seguintes fatores de risco cardiovasculares: Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial (HTA), dislipidemia e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC).

	Grupo Total (n=224)	IPBA (n=112)	SCVA (n=112)	Valor p
Idade [média (dp)]	81 (5)	81 (6)	81 (3)	0,272
Género feminino [n (%)]	136 (60,7)	68 (60,7)	68 (60,7)	1
DM [n (%)]	84 (37,5)	44 (39,3)	40 (35,7)	0,581
HTA [n (%)]	201 (89,7)	102 (91,1)	99 (88,4)	0,509
Dislipidemia [n (%)]	138 (61,6)	72 (64,3)	66 (58,9)	0,41
DAC [n (%)]	79 (35,3)	57 (50,9)	22 (19,6)	<0,001
EAM [n (%)]	28 (12,5)	20 (17,9)	8 (7,1)	0,015
DAP [n (%)]	21 (9,4)	17(15,2)	4 (3,6)	0,003
DCV [n (%)]	55 (24,6)	40 (35,7)	15 (13,4)	<0,001
DPOC [n (%)]	41 (18,3)	25 (22,3)	16 (14,8)	0,153
FEVE <50% [n (%)]	51 (22,9)	36 (32,1)	15 (13,5)	0,001
CRM [n (%)]	16 (7,1)	16 (14,3)	0 (0)	<0,001
TFG <60% [n (%)]	89 (39,7)	56 (50)	33 (29,5)	0,002
NYHA II [n (%)]	108 (48,2)	45 (40,2)	63 (56,3)	
NYHA III [n (%)]	106 (47,3)	62 (55,4)	44 (39,3)	0,048
NYHA IV [n (%)]	10 (4,5)	5 (4,5)	5 (4,5)	
STS score [mediana (mín-máx)]	4,04 (1,13-19,46)	4,55 (1,13-19,46)	3,49 (1,37-12,61)	<0,001

dp – desvio padrão; DM – Diabetes *Mellitus*; HTA – Hipertensão Arterial; DAC – Doença Arterial Coronária; EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio; DAP – Doença Arterial Periférica; DCV – Doença Cerebrovascular; DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; CRM – Cirurgia de Revascularização Miocárdica; TFG – Taxa de Filtração Glomerular; NYHA – *New York Heart Association*; STS – *Society of Thoracic Surgeons*

Tabela 5 Características clínicas da amostra

Por outro lado, o grupo IPBA é constituído por doentes com maior número de comorbilidades, relativamente ao grupo SCVA, tais como Doença Arterial Coronária (DAC), Doença Arterial Periférica (DAP), Doença Cerebrovascular (DCV), Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) <50%, Cirurgia de Revascularização Miorcárdica (CRM) prévia, refletindo-se no global num maior número de doentes em classe funcional NYHA mais agravada (NYHA III e IV) e *score* de risco de mortalidade cirúrgica *Society of Thoracic Surgeons* (STS) mais elevado (4,55% no grupo IPBA *versus* 3,49% no grupo SCVA, $p < 0,001$).

4.1.2 Eventos Adversos

Relativamente aos eventos adversos/complicações peri-procedimentos e a curto-prazo (durante o período de internamento), registaram-se mais *leaks* periprotésicos no grupo IPBA (50% de grau ligeiro e 25,9% de grau moderado *versus* 2,9% e 1,9%, respetivamente, no grupo SCVA, $p < 0,001$), assim como uma maior taxa de implantação de *pacemakers* (11,5% *versus* 3,8%, $p < 0,001$), de rehospitalizações até 12 meses (31,5% *versus* 16,7%, $p = 0,012$) e de complicações vasculares no local de acesso características da IPBA, tais como disseção, fístula arterio-venosa, hematoma, pseudoaneurisma da artéria femoral, etc. (4,5% de complicações vasculares *major* e 11,6% de complicações *minor*). De salientar que no grupo IPBA ocorreram, em quatro doentes, os seguintes casos de complicações: um doente com pericardite, uma migração da prótese biológica aórtica percutânea para a aorta ascendente com necessidade de implantação de uma segunda prótese percutânea, um trombo intraprotésico e uma rotura de anel valvular resultando num hematoma peri-aórtico e tendo evoluído para tamponamento cardíaco.

No grupo SCVA foi registada uma maior taxa de ocorrência de FA de novo (35,7% *versus* 7,1%, $p < 0,001$), de necessidade de transfusão de duas ou mais Unidades de Glóbulos Rubros (UGR) (22,4% *versus* 9%) e de reoperação (4,5% *versus* 0%, essencialmente por mediastinite e tamponamento cardíaco).

No que diz respeito à ocorrência de AVC/AIT e de IRA a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa (taxa de ocorrência de AVC/AIT no grupo IPBA de 2,7% *versus* 4,5% no grupo SCVA, $p = 0,722$ e de IRA de 11,6% no grupo IPBA e 10,7% no grupo SCVA, $p = 0,832$).

A taxa de mortalidade precoce (morte durante o internamento ou até 30 dias após o procedimento) foi significativamente superior no grupo SCVA (5,4% *versus* 0%, $p = 0,013$).

Eventos Adversos	IPBA (n=112)	SCVA (n=112)	Valor p
Leak periprotésico [n (%)]			
Mínimo	12 (10,7)	2 (1,9)	
Ligeiro	56 (50)	3 (2,9)	<0,001
Moderado	29 (25,9)	2 (1,9)	
AVC/AIT [n (%)]	3 (2,7)	5 (4,5)	0,722
Necessidade de transfusão [n (%)]			
0-1 UGR	102 (91,1)	87 (77,7)	
2-3 UGR	7 (6,3)	18 (16,1)	0,022
≥ 4 UGR	3 (2,7)	7 (6,3)	
IRA [n (%)]	13 (11,6)	12 (10,7)	0,832
FA de novo [n (%)]	8 (7,1)	40 (35,7)	<0,001
PMP [n (%)]	25 (11,5)	4 (3,8)	<0,001
Complicação vascular <i>major</i> [n (%)]	5 (4,5)	0 (0)	NA
Complicação vascular <i>minor</i> [n (%)]	13 (11,6)	0 (0)	NA
Reoperação [n (%)] (tamponamento/mediastinite)	0 (0)	5 (4,5)	NA
Rehospitalização 12 meses [n (%)]	34 (31,5)	17 (16,2)	0,012
Motivo CV	22 (64,7)	7 (41,2)	0,11
Mortalidade precoce* [n (%)]	0 (0)	6 (5,4)	0,013

*morte durante o internamento ou até 30 dias após o procedimento;

AVC – Acidente Vascular Cerebral; AIT – Acidente Isquémico Transitório; UGR – Unidade de Glóbulos Rubros; IRA – Insuficiência Renal Aguda; FA – Fibrilhação Auricular; PMP – *Pacemaker* Permanente; CV – Cardiovascular; NA – não aplicável

Tabela 6 - Eventos adversos

4.1.3 Análise de sobrevivência

4.1.3.1 Análise de sobrevida univariada

Apesar da sobrevida cumulativa aos 12 meses ter sido semelhante nos dois grupos (88% no grupo IPBA *versus* 91% no grupo SCVA, Log-Rank $p=0,559$, Figura 2), salienta-se que, excluindo os indivíduos com mortalidade precoce, o grupo IPBA apresentou maior número de eventos ao longo do seguimento, 13 casos de mortalidade *versus* 4 casos, equivalente a sobrevida cumulativa de 88% no grupo IPBA *versus* 96% no grupo SCVA, Log-Rank $p=0,032$, Figura 3).

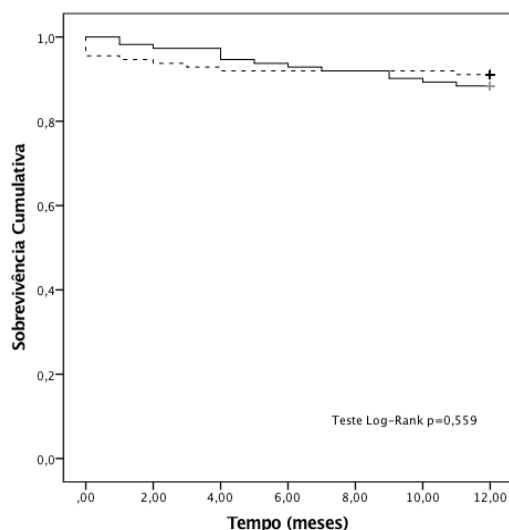


Figura 2 Curvas de Kaplan Meier ao longo de 12 meses

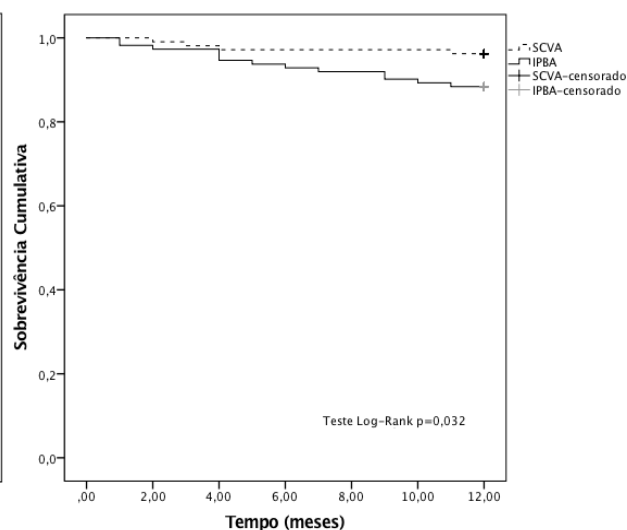


Figura 3 Curvas de Kaplan Meier ao longo de 12 meses excluindo os indivíduos com mortalidade precoce

4.1.3.2 Análise de sobrevida multivariada – Risco cirúrgico

Na análise de sobrevida multivariada, ajustada pelo STS *score*, o grupo IPBA revelou ter impacto semelhante na sobrevida aos 12 meses de seguimento comparativamente com o grupo SCVA (HR: 1,652, IC 95%: 0,487 – 5,607, $p=0,421$).

4.1.4 Ganhos em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

Utilizando a amostra original e tendo em conta apenas os doentes para os quais se dispunha dos valores de classe funcional NYHA aos 1, 6 e 12 meses após os procedimentos, obteve-se ao fim de um ano 0,081 AVAQs ganhos no grupo IPBA e 0,045 AVAQs ganhos no grupo SCVA, resultando num acréscimo de 0,036 AVAQs para o grupo IPBA, contudo este acréscimo de AVAQs não foi considerado estatisticamente significativo ($p=0,294$).

Os resultados dos AVAQs e a sua diferença com imputação múltipla, para colmatar a existência de dados ausentes de classe NYHA ao longo dos 12 meses, foram ligeiramente inferiores. A realização de 5 imputações múltiplas resultou numa estimativa de AVAQs ganhos ao fim de um ano superiores (0,066 AVAQs em vez dos 0,045 AVAQs obtidos na amostra original). Porém, os ganhos de AVAQs ao fim de 1 ano no grupo IPBA permaneceram idênticos ao valor da amostra original (0,088 AVAQs com imputação *versus* 0,081 AVAQs sem imputação). Desta forma, com os dados imputados obteve-se um acréscimo de ganhos ao fim de 1 ano de 0,022 AVAQs, valor inferior à diferença de AVAQs da amostra original, porém a diferença continua a não ser considerada estatisticamente significativa ($p=0,290$).

AVAQs ganhos IPBA	AVAQs ganhos SCVA	Δ AVAQs (IPBA- SCVA)	IC 95%	Valor p
Sem imputação (n=87)	Sem imputação (n=47)			
0,081	0,045	0,036	-0,033 a 0,104	0,294
Imputação (n=112)	Imputação (n=112)			
0,088	0,066	0,022	-0,018 a 0,061	0,290

AVAQ – anos de vida ajustados pela qualidade; IC – intervalo de confiança

Tabela 7 AVAQs ganhos e respetiva variação ao fim de 1 ano, sem e com imputação múltipla

4.2 Duração dos procedimentos e dias de internamento

Obteve-se uma duração média (em minutos) de ocupação da sala (de hemodinâmica no caso do grupo IPBA e BO no grupo SCVA), isto é, desde que o doente entra na sala até à sua saída, significativamente inferior no grupo IPBA relativamente ao grupo SCVA (137 min. *versus* 234 min., $p < 0,001$).

A média dos dias de internamento do grupo IPBA na Unidade de Cuidados Intensivos (Unidade Coronária) do Serviço de Cardiologia do CHUSJ foi significativamente superior à média de dias de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos do Serviço de Cirurgia Cardiorácica do CHUSJ (4,6 dias *versus* 2,3 dias, $p < 0,001$). De salientar que a Unidade de Cuidados Intensivos do Serviço de Cardiologia não é uma verdadeira unidade nível 3, como é o caso da Unidade de Cuidados Intensivos de Cirurgia Cardiorácica, apresentando custos por dia de internamento menos elevados do que o suposto para uma UCI (Apêndice XI) e, como anteriormente, referido o serviço de cardiologia do CHUSJ não possui Unidade de cuidados intermédios. O grupo SCVA apresentou uma média de 2,1 dias de internamento na unidade de cuidados intermédios.

Relativamente à média dos dias de internamento em enfermaria salienta-se o grupo IPBA com resultados inferiores ao grupo SCVA, sendo esta diferença estatisticamente significativa (4,2 dias *versus* 9,2 dias, respetivamente, $p = 0,004$).

Avaliando o número total de dias de internamento no CHUSJ, a amostra apresentou uma diferença significativa entre os dois grupos, com menor número de dias de internamento total no grupo IPBA face ao grupo SCVA ($8,7 \pm 8,2$ [6] *versus* $13,5 \pm 22,8$ [7], $p = 0,042$).

	IPBA (n=112)	SCVA (n=112)	Diferença (IC 95%)	Valor p
Tempo sala, min*	137±37 [137]	234±54 [240]	-97 (-110 a -84)	<0,001
Dias internamento CHUSJ				
UC Intensivos	4,6 ±3,0 [4]	2,3 ±5,4 [1]	2,3 (1,1 a 3,4)	<0,001
UC Intermédios		2,1±4,5 [1]		
Enfermaria	4,2±7,1 [3]	9,2±16,4 [5]	-4,9 (-8,3 a -1,6)	0,004
Total	8,7 ± 8,2 [6]	13,5 ± 22,8 [7]	-4,7 (-9,2 a -0,2)	0,042

Valores apresentados como média±desvio padrão [mediana]

*Tempo de sala é definido como o intervalo de tempo desde a entrada até à saída do doente na sala de hemodinâmica ou bloco operatório; min – minutos.

UC – unidade de cuidados

Tabela 8 Tempo de sala e dias de internamento no CHUSJ

4.3 Comparação dos Custos

Relativamente aos custos pré-procedimento, o grupo IPBA teve como acréscimo de custo 429,39 €, o qual diz respeito à realização de uma Angio TC específica para estudo da viabilidade de realização de IPBA.

A IPBA, relativamente à SCVA, teve um custo médio superior de utilização da sala (64,51 € *versus* 56,35 €, $p<0,001$), apesar da duração do tempo de sala ser inferior neste grupo, o custo/hora de utilização da sala de hemodinâmica é superior ao custo/hora de uso do BO (28,31 €/hora *versus* 14,43 €/hora - Apêndice IX).

A maior diferença de custos entre os dois grupos verificou-se no custo com materiais, onde no grupo IPBA corresponde a um total de cerca de 20.103 € face a um custo de 3.140 € na SCVA ($p<0,001$). Esta diferença deve-se essencialmente ao facto de o custo da prótese valvular biológica percutânea ser cerca de 11 vezes superior ao custo da prótese valvular biológica cirúrgica, custo médio unitário de 17.435 € *versus* 1.552 € (Apêndice VIII). Por outro lado, verificaram-se menores custos com recursos humanos durante o procedimento IPBA em comparação com a SCVA (222,56 € *versus* 333,19 €, $p<0,001$), assim como custos inferiores com medicamentos (94,61 € no grupo IPBA *versus* 249,36 € no grupo SCVA, $p<0,001$).

Quanto aos custos pós-procedimento, o grupo IPBA revelou custos médios de internamento inferiores ao grupo SCVA (3.576,88 € *versus* 5.730,12 €, $p=0,029$), por dois motivos, o primeiro porque o grupo IPBA teve menores dias de internamento e também porque o custo por dia de internamento no serviço de cardiologia é inferior ao custo por dia de internamento no Serviço de Cirurgia Cardiotorácica (Apêndice XI). Contudo, aos seis

meses após IPBA, este grupo, tem como acréscimo de custo cerca de 260,44 €, correspondendo à realização de um ETE, o qual não é necessário para o grupo SCVA.

Assim, obteve-se um custo total de IPBA de aproximadamente 24.751 € e de SCVA de cerca de 9.509 € ($p < 0,001$). Apesar dos custos inferiores com equipa multidisciplinar durante o procedimento, medicamentos e com internamento verificados no grupo IPBA, estes custos não foram suficientes para compensar o elevado custo essencialmente com materiais.

	IPBA (n=112)	SCVA (n=112)	Diferença (IC 95%)	Valor p
Custos por doente, €				
Pré-procedimento (Angio TC IPBA)	429,39	0		
Procedimento				
Sala hemodinâmica/BO	64,51±17,14 [64,84]	56,35±12,91 [57,61]	8,16 (4,16 a 12,15)	<0,001
Prótese valvular	17.591,34±1.769,22 [17.490]*	1.552,03±15,18 [1.558,20]	16.032,32 (15.708,03 a 16.370,60)	<0,001
Outro material	2.511,69±978,70 [2.339]	1.587,97±418,20 [1.479,43]	923,72 (725,01 a 1.122,43)	<0,001
Equipa multidisciplinar	222,56±59,94 [222,83]	333,19±76,36 [340,48]	-110,63 (-128,71 a -92,55)	<0,001
Medicamentos	94,61±123,59 [55,58]	249,36±407,06 [104,52]	-154,74 (-234,26 a -75,22)	<0,001
Pós-procedimento				
Internamento	3.576,88±3.172,81 [2.571,66]	5.730,12±9.808,78 [3.004,12]	-2.153,24 (-4.079,89 a -226,59)	0,029
MCDT (ETE)	260,44±67,55 [277,80]	0		
Total	24.751,43±3.983,98 [24.038,57]	9.509,02±10.066,04 [6.632,39]	15.242,41 (13.220,61 a 17.264,21)	<0,001

Valores apresentados como média±desvio padrão [mediana]

TC – tomografia computadorizada, BO – bloco operatório, ETE – ecocardiograma transesofágico

*o valor 17.591,34 € corresponde ao custo médio da prótese valvular percutânea por doente (incluindo a ocorrência da implantação de uma segunda prótese valvular percutânea como complicação). Por este motivo, este valor difere do custo médio unitário da prótese valvular percutânea (17.435 €) apresentado no Apêndice VIII.

Tabela 9 Custos IPBA versus SCVA

4.4 Determinação do Rácio Custo-Efetividade Incremental

Como anteriormente descrito na secção 3.5 da metodologia, o RCEI foi calculado através do quociente entre a diferença dos custos médios totais da IPBA face à SCVA pela diferença da efetividade (em AVAQs) da IPBA face à SCVA.

Numa primeira análise, foram incluídos apenas os doentes da amostra original com valores de custos e de NYHA simultaneamente (excluindo assim os doentes com valores ausentes de classe funcional NYHA, resultando em 87 doentes do grupo IPBA *versus* 47 doentes do grupo SCVA), obtendo-se um custo incremental (custo médio da IPBA menos custo médio da SCVA) de 16.771,47 € e um AVAQ incremental (AVAQ médio da IPBA menos AVAQ médio da SCVA) de 0,036, com o RCEI correspondente de 465.874,17 €/AVAQ.

Os resultados após aplicação de *bootstrap* com 1000 simulações da amostra original estão representados na Figura 4 (RCEI de 465.918 €/AVAQ). As simulações que se encontram no segundo quadrante (II) do plano custo-efetividade dizem respeito a casos em que a IPBA tem um custo mais elevado e é menos efetiva do que a SCVA, sendo a IPBA dominada pela SCVA. Por outro lado, as simulações que se localizam no primeiro quadrante (I) constituem casos em que a IPBA tem um custo mais elevado, mas é mais efetiva do que a SCVA. Contudo, uma vez que tanto o RCEI da amostra original como as respetivas simulações se encontram acima do valor de disponibilidade para pagar de 30.000 €/AVAQ, conclui-se que para este limiar de disponibilidade para pagar (DPP) a IPBA comparativamente com a SCVA não é custo-efetiva.

Na Figura 5, encontra-se representada a reta de DPP de 30.000 €/AVAQ, onde a Δ AVAQ e Δ Custos foram ambas apresentadas em unidades monetárias - *net monetary benefit* ($Incremental\ NMB = \lambda \times \Delta AVAQ - \Delta Custos$) segundo a “net-benefit approach” (definida no ponto 3.5 da metodologia), onde o λ corresponde ao valor de DPP, resultando num *Incremental NMB* inferior a zero (-15.688,87 sem *bootstrap* e -15.719,42 com *bootstrap*), sendo a favor de que a IPBA relativamente à SCVA não é um procedimento custo-efetivo.

A mesma análise foi ainda realizada para as cinco bases de dados resultantes do método de imputação múltipla descrito na metodologia. De seguida, será apresentado um exemplo, de uma das cinco bases de dados com imputações, de um gráfico do plano custo-efetividade resultante da aplicação do método de *bootstrap* e o respetivo RCEI (Figura 6). Os gráficos representativos do plano custo-efetividade das restantes quatro bases de dados imputadas

encontram-se no Apêndice XV e os RCEI calculados variaram entre 565.644 €/AVAQ e 899.524 €/AVAQ.

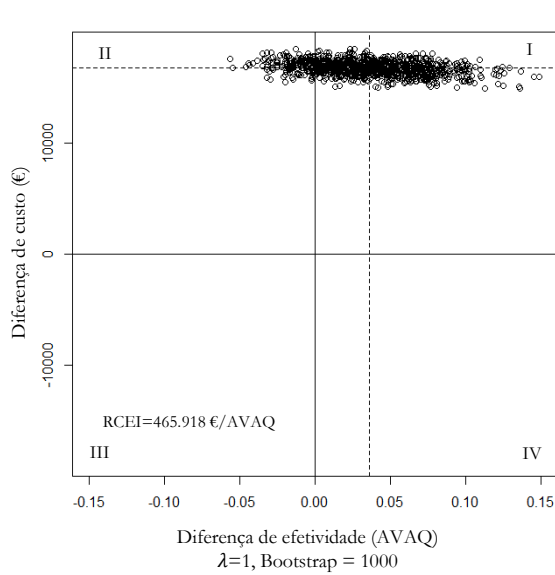


Figura 4 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA – amostra original

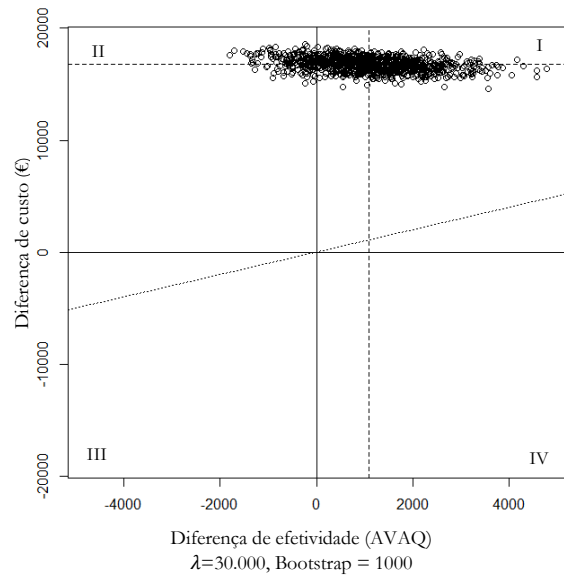


Figura 5 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA com reta de DPP de 30.000 €/AVAQ – amostra original

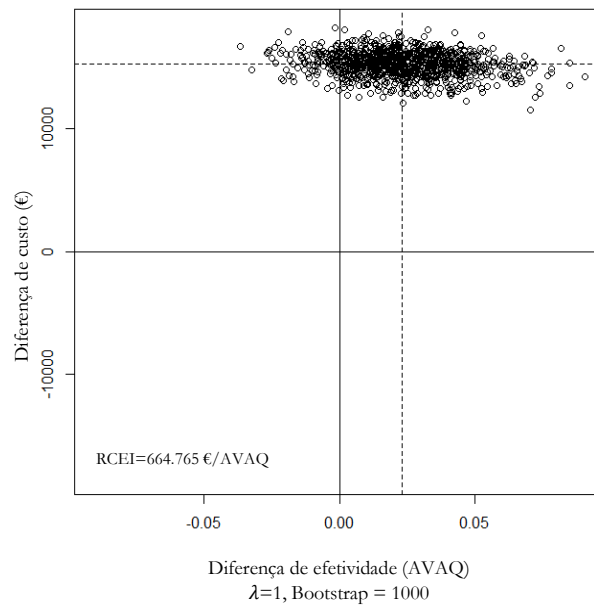


Figura 6 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA – imputação n.º 5

4.5 Análise de subgrupos

Uma síntese dos custos, da efetividade e do RCEI ao fim de um ano resultantes da análise de subgrupos encontra-se apresentada na Tabela 10.

Relativamente à análise de subgrupos relativa ao género, obteve-se uma maior variação de custos totais ao fim de 1 ano (IPBA-SCVA) no subgrupo masculino (17.330,13 € *versus* 16.460,20 €), contudo registou-se uma maior diferença de ganho de efetividade ao fim de 1 ano nos doentes do género feminino (0,0430 AVAQs) comparativamente com o género masculino (0,0244 AVAQs). Assim, o cálculo do RCEI do subgrupo do género masculino resultou num valor quase duas vezes superior ao RCEI do subgrupo feminino (710.251,23 €/AVAQ *versus* 382.795,35 €/AVAQ, respetivamente).

Ao efetuar uma análise de acordo com a faixa etária dos doentes, estimou-se uma diferença de custos totais ao fim de 1 ano inferior no subgrupo de indivíduos com idade ≥ 85 anos comparativamente com os com idade < 85 anos (15.747,24 € *versus* 16.824,44 €). Por outro lado, verificou-se uma diferença de AVAQs ganhos ao fim de 1 ano superior no subgrupo com idade ≥ 85 anos (0,1472 AVAQs) relativamente ao subgrupo com idade < 85 anos (0,0222 AVAQs), essencialmente devido ao facto de o grupo SCVA com idade ≥ 85 anos ter uma efetividade negativa (-0,0688 AVAQs). De acordo com estes dados, o RCEI resultante foi de 106.978,53 €/AVAQ nos indivíduos com idade ≥ 85 anos e de 757.857,66 €/AVAQ nos doentes com idade < 85 anos.

Na análise de subgrupos realizada de acordo com o grau de risco de mortalidade cirúrgica – STS *score*, a IPBA foi considerada uma opção dominada para o subgrupo com STS *score* $< 4\%$, uma vez que constituiu uma estratégia com custo total mais elevado face à SCVA (23.686,38 € *versus* 6.962,36 €, Δ custos = 16.724,02 €) e proporcionando menos AVAQs (0,1023 AVAQs no grupo IPBA *versus* 0,1104 no grupo SCVA, Δ AVAQ = -0,0081 AVAQs). O subgrupo de doentes com STS de 4 a 8% revelou, novamente, um menor custo total ao fim de 1 ano do grupo SCVA comparativamente com o grupo IPBA (7.632,54 € *versus* 24.180,64 €), porém uma efetividade negativa (-0,0034 AVAQs) comparativamente com o grupo IPBA (0,0730 AVAQs), resultando numa Δ AVAQ de 0,0764 e num RCEI de 216.598,17 €/AVAQ. Por último, na avaliação do subgrupo com STS $> 8\%$, registou-se a menor variação de custos totais ao fim de 1 ano desta análise de subgrupos (Δ custos = 13.959,46 €), contudo com custos do grupo IPBA ainda superiores ao grupo SCVA e por

outro lado a maior diferença de efetividade entre grupos, IPBA e SCVA, com uma Δ de efetividade de 0,3774 AVAQs, resultando num RCEI de 36.988,50 €/AVAQ.

Apesar destas diferenças, os RCEI calculados de acordo com as análises de subgrupos encontram-se todos acima do limiar de DPP considerado pelo INFARMED para Portugal (30.000 €/AVAQ), variando entre 36.988,50 €/AVAQ no grupo STS >8%, constituindo o valor mais aproximado do limiar de DPP previamente referido, e 757.857,66 €/AVAQ nos doentes com idade <85 anos.

	Custos (€)			AVAQ			RCEI (€/AVAQ)
	IPBA	SCVA	Δ (IPBA-SCVA)	IPBA	SCVA	Δ (IPBA-SCVA)	
Amostra original	n=87 24.459,53	n=47 7.688,06	16.771,47	n=87 0,081	n=47 0,045	0,036	465.874,17
Análise de subgrupos							
Género							
	n=32	n=18		n=32	n=18		
Masculino	25.372,30	8.042,17	17.330,13	0,0710	0,0466	0,0244	710.251,23
	n=55	n=29		n=55	n=29		
Feminino	23.928,47	7.468,27	16.460,20	0,0863	0,0433	0,0430	382.795,35
Idade (anos)							
	n=26	n=6		n=26	n=6		
≥85	24.713,36	8.966,12	15.747,24	0,0784	-0,0688	0,1472	106.978,53
	n=61	n=39		n=61	n=39		
<85	24.351,35	7.526,91	16.824,44	0,0816	0,0594	0,0222	757.857,66
STS score							
	n=30	n=31		n=30	n=31		
<4%	23.686,38	6.962,36	16.724,02	0,1023	0,1104	-0,0081	IPBA dominada
	n=45	n=12		n=45	n=12		
4-8%	24.180,64	7.632,54	16.548,10	0,0730	-0,0034	0,0764	216.598,17
	n=12	n=4		n=12	n=4		
>8%	27.438,27	13.478,81	13.959,46	0,0555	-0,3219	0,3774	36.988,50

AVAQ – Anos de Vida Ajustados pela Qualidade; STS – Society of Thoracic Surgeons

Tabela 10 Análise de subgrupos

4.6 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade (Tabela 11), no que diz respeito à possibilidade de redução do custo da prótese valvular percutânea, revelou que apenas com um desconto de 90% o valor do RCEI (30.547,37 €/AVAQ) se encontraria próximo do limiar de DPP de 30.000 €/AVAQ.

As alterações nos valores de referência de utilidade segundo a classe funcional NYHA, de acordo com dois diferentes estudos realizados por Gohler et al. (2009) e por Fairbairn et al. (2012) citado por Fairbairn et al. (2013), permitiram verificar um ligeiro aumento da Δ de efetividade (IPBA-SCVA) em comparação com a amostra original, e apesar de os RCEI calculados serem inferiores ao da amostra original (321.909,21 e 433.371,32 €/AVAQ *versus* 465.874,17 €/AVAQ), continuam acima do limiar de DPP de 30.000 €/AVAQ, sendo as conclusões finais idênticas, não tendo sido a IPBA considerada custo-efetiva.

Por outro lado, a IPBA foi considerada uma opção dominada (maiores custos e menor efetividade comparativamente com a SCVA) a partir dos valores correspondentes ao limite inferior do IC (Intervalo de Confiança) de 95% da diferença das médias de custos totais e efetividade tanto nos dados sem imputação como com imputação múltipla.

O cenário que representa o limite superior do IC de 95% face à diferença das médias de custo e efetividade, demonstrou uma vez mais que a IPBA é um procedimento com custos mais elevados comparativamente à SCVA (Δ de custo (IPBA-SCVA) de 17.955,60 €/AVAQ na amostra sem imputação e 17.264,21 €/AVAQ na amostra com imputação) mas, contrariamente ao cenário anterior, proporcionou uma diferença de AVAQs positiva, com uma Δ de AVAQs (IPBA-SCVA) de 0,104 na amostra sem imputação e 0,061 AVAQs na amostra com imputação múltipla. Os RCEI resultantes, apesar de inferiores aos da amostra original (172.650 €/AVAQ na amostra sem imputação e 283.019,84 €/AVAQ na amostra com imputação múltipla), continuam acima do limiar de DPP de 30.000 €/AVAQ.

	Custos (€)			AVAQ			RCEI (€/AVAQ)
	IPBA	SCVA	Δ (IPBA- SCVA)	IPBA	SCVA	Δ (IPBA- SCVA)	
Amostra original	n=87 24.459,53	n=47 7.688,06	16.771,47	n=87 0,081	n=47 0,045	0,036	465.874,17
Análise de sensibilidade	n=87	n=47		n=87	n=47		
Desconto prótese valvular IPBA							
30%	19.236,63	7.688,06	11.548,57	0,0807	0,0446	0,0361	319.904,99
50%	15.754,69	7.688,06	8.066,63	0,0807	0,0446	0,0361	223.452,36
70%	12.272,75	7.688,06	4.584,69	0,0807	0,0446	0,0361	126.999,72
90%	8.790,82	7.688,06	1.102,76	0,0807	0,0446	0,0361	30.547,37
Valores de utilidade classe NYHA							
EUA, Europa e América Latina	24.459,53	7.688,06	16.771,47	0,0664	0,0143	0,0521	321.909,21
Gohler et al. (2009)							
RU	24.459,53	7.688,06	16.771,47	0,0647	0,0260	0,0387	433.371,32
Fairbairn et al. (2013)							
IC 95% dif. médias							
Sem imputação múltipla							
Limite inferior			15.587,35			-0,032	IPBA dominada
Limite superior			17.955,60			0,104	172.650
Imputação múltipla							
Limite inferior			13.220,61			-0,018	IPBA dominada
Limite superior			17.264,21			0,061	283.019,84

AVAQ – Anos de Vida Ajustados pela Qualidade; NYHA – *New York Heart Association*; EUA – Estados Unidos da América; RU – Reino Unido; IC – Intervalo de confiança; dif. – diferença

Tabela 11 Análise de sensibilidade

5 Discussão, limitações e considerações futuras

5.1 Discussão

De acordo com a perspectiva adotada nesta dissertação e para um horizonte temporal de 1 ano, o resultado desta avaliação económica, para a amostra original revelou que a IPBA, comparativamente com a SCVA, tem um custo mais elevado (custo incremental de cerca de 16.771,47 €), e proporciona mais AVAQs (Δ AVAQ (IPBA-SCVA) de 0,036), resultando num RCEI de 465.874 €/AVAQ e de 465.918 €/AVAQ após aplicação do método de *bootstrap* com 1000 simulações.

As cinco amostras decorrentes do método de imputação múltipla e após o método de *bootstrap* revelaram RCEIs entre 565.644 €/AVAQ e 899.524 €/AVAQ.

De salientar que o acréscimo de efetividade da IPBA foi muito pequeno (0,022 AVAQs no método de imputação múltipla e 0,036 AVAQs na amostra original) comparativamente com o seu elevado acréscimo de custo, resultando assim em RCEIs extremamente acima do limiar de DPP de 30.000 €/AVAQ considerado pelo INFARMED como valor de referência para Portugal. Tendo em conta estes resultados, a IPBA não foi considerada uma intervenção/tratamento custo-efetiva(o).

Resultados semelhantes foram observados nos estudos realizados por Neyt, Van Brabant, Devriese, and Van De Sande (2012), Bayón Yusta et al. (2014) e Ribera et al. (2015), onde a IPBA não foi considerada um tratamento custo-efetivo para o respetivo Sistema de Saúde, com acréscimos de efetividade mínimos (0,03, 0,08 e 0,036 AVAQ, respetivamente) face à elevada diferença de custo dos procedimentos (IPBA-SCVA), resultando em RCEIs extremamente altos (750.000 €/AVAQ, 113.400 €/AVAQ e 244.444 €/AVAQ) para o limiar de DPP estabelecido pelo país em causa.

É possível verificar, como anteriormente referido, que o estudo efetuado por Ribera et al. (2015) obteve o mesmo acréscimo de efetividade (0,036), IPBA *versus* SCVA, observado na presente dissertação, podendo ter contribuído para este resultado o facto de as amostras estudadas terem algumas características semelhantes em termos de média de idades (entre 79 e 82 anos), de fatores de risco cardiovasculares e de a via de acesso usada ter sido a mesma (transfemoral).

No presente estudo, apesar de o procedimento IPBA ter revelado menores custos com recursos humanos (equipa multidisciplinar), medicamentos e internamento em relação à SCVA, esta diminuição de custos não foi suficiente para compensar o acréscimo de custos

provocado pelos MCDTs pré e pós-procedimento, pela utilização da sala de hemodinâmica e, essencialmente, pelo elevado custo da prótese valvular biológica percutânea (representa cerca de 97% do custo total com materiais).

Novamente, Bayón Yusta et al. (2014) e Ribera et al. (2015) chegaram a resultados semelhantes, onde se verificou um elevado custo da prótese valvular biológica percutânea (variando entre cerca de 19.000 € e 22.000 € em Espanha *versus* aproximadamente 17.435 € em Portugal), comparativamente com a prótese valvular cirúrgica (cerca de 2.900 € em Espanha e 1.600 € em Portugal) e um custo de internamento inferior na IPBA em relação aos doentes submetidos a SCVA. Contudo, este custo inferior de internamento também não foi suficiente para compensar o elevado custo da prótese valvular biológica percutânea. Ribera et al. (2015) concluíram ainda que o mesmo se poderá aplicar a todos os países com custos de internamento relativamente baixos, como é o caso, por exemplo, de Espanha.

Contrariamente, e em países onde os custos de internamento são mais elevados, como por exemplo no RU, Holanda ou EUA, a IPBA tende a ser uma opção dominante (Reynolds et al., 2012a; Fairbairn et al., 2013; Ribera et al., 2015; Baron et al., 2019) ou custo-efetiva (Gada, Kapadia, Tuzcu, Svensson, & Marwick, 2012; Reynolds et al., 2016; Tam et al., 2018), apesar da existência de algum grau de incerteza, em doentes com EA grave e risco cirúrgico intermédio e alto, chegando a conclusões diferentes do presente estudo, apresentando RCEIs dentro dos limiares de DPP dos respetivos países (RCEI de \$52.773/AVAQ, \$52.897/AVAQ, C\$46.083/AVAQ e C\$24.790/AVAQ).

O elevado custo da prótese valvular percutânea poderá explicar o baixo número de IPBA realizadas em Portugal, em comparação com outros países (Mylotte et al., 2013; Teles, 2017), que levou à sua entrada na iniciativa “Valve for Life” promovida pela EAPCI (EAPCI, 2018), referida na introdução.

Os resultados das análises de subgrupos e de sensibilidade efetuadas nesta dissertação, de uma forma global revelaram conclusões idênticas às da amostra original onde a IPBA não foi considerada uma opção de tratamento custo-efetiva. Apenas a análise de subgrupos dos doentes com STS >8% e o cenário de um desconto de 90% no custo da prótese valvular biológica percutânea apresentaram valores de RCEI próximos do limiar de DPP de 30.000 €/AVAQ (36.988,50 €/AVAQ e 30.547,37 €/AVAQ, respetivamente).

O valor do RCEI do subgrupo STS >8% próximo do limiar de DPP permitiu concluir que a IPBA poderá estar próxima de ser um procedimento custo-efetivo em doentes com

alto risco de mortalidade cirúrgica, calculado de acordo com o STS PROM (Apêndice I e Apêndice III).

Ribera et al. (2015) testaram a hipótese de diminuição no custo da prótese valvular biológica percutânea, concluindo que a IPBA poderia tornar-se uma estratégia de tratamento custo-efetiva em Espanha se o preço da prótese percutânea tivesse um desconto de 30%. Todavia, este desconto não foi suficiente para a amostra do CHUSJ, onde, como anteriormente referido, apenas uma diminuição de 90% do custo da prótese valvular percutânea tornaria esta intervenção custo-efetiva.

Apesar de o custo da prótese percutânea ser idêntica em Portugal e Espanha, a diferença de custo total entre os dois procedimentos, IPBA e SCVA, no caso do desconto de 30%, foi inferior no estudo realizado em Espanha comparativamente com Portugal (2.138 € no estudo Ribera et al. (2015) *versus* 11.5489 € no presente estudo). Esta diferença pode ser explicada pelo facto de a amostra estudada por Ribera et al. (2015) apresentar maior número de dias de internamento no grupo SCVA comparativamente com a amostra do CHUSJ (média de 21,9 dias de internamento no estudo de Ribera et al. (2015) face a uma média de 13,5 dias no presente estudo), contribuindo para um custo de internamento do grupo SCVA de cerca de o dobro da amostra do CHUSJ (11.498 € *versus* 5.730 €, respetivamente). Por outro lado, o custo de internamento do grupo IPBA foi semelhante nos dois estudos (3.963 € no estudo Espanhol e 3.577 € no presente estudo). Outro motivo que pode ter contribuído para uma diferença total de custos entre os dois procedimentos superior foi o facto de, no presente estudo, não ter sido possível calcular o custo de reoperação, a qual ocorreu em cinco doentes do grupo SCVA, implicando a necessidade de ida ao BO.

A ocorrência e o tipo de eventos adversos a curto-prazo (durante o período de internamento) relacionados com as intervenções variou de acordo com o grupo, IPBA ou SCVA, tendo-se registado, tal como na literatura existente (Gargiulo et al., 2016; Garg et al., 2017; Popma et al., 2019), maiores taxas de *leaks* periprotésicos (50% de grau ligeiro e 25,9% de grau moderado no grupo IPBA e apenas 2,9% de grau ligeiro e 1,9% de grau moderado no grupo SCVA, $p < 0,001$) e de implantação de *pacemaker* permanente no grupo IPBA (11,5% no grupo IPBA *versus* 3,8% no grupo SCVA) comparativamente com o grupo SCVA.

No grupo SCVA, foi registada uma maior percentagem de ocorrência de FA de novo (35,7% no grupo SCVA *versus* 7,1% no grupo IPBA) e de necessidade de transfusão de duas ou mais UGR (22,4% no grupo SCVA *versus* 9% no grupo IPBA). Estes resultados estão de acordo com estudos prévios (Genereux et al., 2014; Garg et al., 2017) que defendem uma

ocorrência superior de FA de novo no grupo SCVA e que a incidência de complicações hemorrágicas são mais comuns após SCVA do que após IPBA, estando associadas a pior prognóstico a longo prazo.

A ocorrência de AVC/AIT até 30 dias após procedimento foi inferior no grupo IPBA (2,7% *versus* 4,5% no grupo SCVA), contudo a diferença entre grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,722$). Da mesma forma, Kapadia et al. (2018) concluíram que a ocorrência de AVC ou AIT aos 30 dias, apesar de ter sido inferior no grupo IPBA, foi similar nos dois grupos (5,4% no grupo SCVA *versus* 4,2% no grupo IPBA, $p=0,18$). Porém, chegaram à conclusão de que a SCVA está associada a um risco superior de AVC *major* a 30 dias do que a IPBA via transfemoral (3,9% no grupo SCVA *versus* 2,2% no grupo IPBA, $p=0,018$).

A taxa de mortalidade precoce foi significativamente superior no grupo SCVA (5,4% *versus* 0%) tendo 50% destes doentes alto risco cirúrgico (STS *risk score* >8%). Numa meta-análise realizada recentemente por Lazkani et al. (2019), incluindo 7 estudos observacionais e 4 ensaios randomizados, concluíram que não existe diferença significativa na mortalidade por qualquer causa ou por causa cardíaca aos 30 dias, entre os dois grupos, IPBA e SCVA, em doentes com EA grave e risco cirúrgico intermédio. As diferenças encontradas na amostra do CHUSJ relativamente aos resultados anteriormente referidos podem ser justificadas pela existência de doentes com alto risco de mortalidade cirúrgica no grupo SCVA. Por outro lado, no que diz respeito à sobrevida ao longo do seguimento de 12 meses, os resultados da amostra do CHUSJ são concordantes com os da meta-análise citada, já que os grupos, IPBA e SCVA, quando ajustados ao risco de mortalidade cirúrgica segundo o STS *score* apresentaram risco de mortalidade semelhante.

5.2 Limitações e considerações futuras

Este estudo deve ser interpretado e analisado tendo em atenção algumas limitações.

Em primeiro lugar, tratando-se de um estudo retrospectivo e unicêntrico, a população incluída retrata apenas a realidade do CHUSJ, sendo os dois grupos um pouco heterogêneos em termos de comorbilidades e, conseqüentemente, de risco de mortalidade cirúrgica, o que poderá ter efeito nos resultados obtidos. Ainda pelo facto de se tratar de um estudo retrospectivo, o acesso a algumas informações que poderiam ser relevantes para este tema foi condicionado, impossibilitando a entrega de questionários de avaliação da qualidade de vida pré e após procedimentos, o que seria útil para uma avaliação mais precisa em termos de efetividade.

Para o cálculo do custo/hora de utilização da sala de hemodinâmica e bloco operatório não foi possível ter acesso ao valor do investimento inicial com equipamentos, tendo apenas sido considerado o seu valor refletido nas amortizações referentes aos anos 2015, 2016 e 2017, período referente aos dados deste estudo. Além disto, a estimativa de número de horas de utilização da sala de hemodinâmica e BO por dia encontra-se sobrestimada, tendo sido considerado nos dois casos que uma sala funcionava 24 horas 365 dias por semana, para englobar possíveis procedimentos de urgência. Assim o custo/hora de utilização do BO e da sala de hemodinâmica poderá estar subestimado.

Da mesma forma, não foi possível calcular o custo médio com reinternamentos, uma vez que de todas as rehospitalizações referentes ao grupo IPBA nenhuma ocorreu no CHUSJ.

Não foi ainda possível calcular o custo total de todas as complicações peri-procedimento que implicaram por exemplo idas de novo ao bloco operatório, tendo sido apenas contabilizado custos com medicação e algum material, o que possivelmente resultaria em acréscimo de custo para o grupo SCVA uma vez que, na amostra estudada, apenas doentes deste grupo tiveram necessidade de reoperação devido a complicações.

Segundo as orientações metodológicas para estudos de Avaliação Económica de Medicamentos do INFARMED é aconselhada a adoção da perspetiva da sociedade, a qual não foi possível aplicar devido à dificuldade de mensuração dos custos indiretos inerentes.

A durabilidade da prótese valvular percutânea é ainda desconhecida, o que na população estudada poderá não ter grande impacto, uma vez que se trata de uma população mais idosa (média de idade de 81 anos), contudo para uma população mais jovem, terá que ser tido em consideração a possibilidade de uma eventual necessidade mais precoce de repetição do procedimento.

Futuramente, seria desejável aumentar a dimensão da amostra estudada, o tempo e o número de doentes com seguimento, assim como projetar os custos e a efetividade num horizonte de tempo de vida, de forma a tornar possível estimar o impacto clínico e económico de uma forma mais completa, apesar da incerteza inerente a este processo.

Espera-se ainda que, com o aumento previsto do número de IPBAs realizadas em Portugal e com a conseqüente entrada de novos *players* no mercado, o custo da prótese valvular biológica percutânea tenda a diminuir, de forma a tornar este procedimento mais atraente em termos económicos.

6 Conclusão

A avaliação económica de custo-efetividade realizada utilizando uma amostra de doentes do CHUSJ com EA grave sintomática, para um horizonte temporal de 1 ano, permitiu concluir que a IPBA via transfemoral, comparativamente com a SCVA, não é custo-efetiva, tendo em conta um limiar de DPP de 30.000 €/AVAQ. Segundo a análise de subgrupos, só seria possível obter valores próximos deste limiar em doentes com STS >8% ou considerando um desconto de 90% no custo da prótese valvular biológica percutânea.

A IPBA, em comparação com a SCVA, apresentou menores custos com internamento, recursos humanos e medicamentos, no entanto custos superiores com MCDTs, uso da sala de hemodinâmica e, essencialmente de materiais, onde a prótese valvular biológica percutânea revelou ter um custo cerca de 11 vezes superior à prótese valvular biológica cirúrgica.

A análise de sobrevida ao longo do seguimento de 12 meses, quando ajustada ao risco de mortalidade cirúrgica segundo o STS *score*, não relevou diferenças significativas entre os dois grupos. Da mesma forma, apesar de o grupo IPBA ter revelado maior número de AVAQs comparativamente com o grupo SCVA, esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa.

Apesar dos desfavoráveis resultados obtidos em termos económicos encontrados nesta dissertação no que diz respeito à IPBA comparativamente à SCVA, é importante salientar que até à data a realização da mesma no CHUSJ, tal como nos restantes Centros Hospitalares Públicos em Portugal, apenas é efetuada em doentes considerados de elevado risco de mortalidade cirúrgica (de acordo com as comorbilidades, o STS *score* e questões anatómicas) e, portanto, sem outra alternativa de tratamento eficaz (com base em ensaios clínicos com benefício demonstrado).

Serão necessários mais estudos, prospetivos e multicêntricos para melhor caracterizar a realidade económica e até clínica da inclusão da IPBA nos Centros Hospitalares portugueses.

7 Apêndices

7.1 Apêndice I

7.1.1 Categorias de risco de mortalidade cirúrgica

A estratificação do risco de mortalidade cirúrgica de um doente com patologia valvular cardíaca grave é importante para auxiliar na tomada de decisão de intervenção e do tipo de tratamento mais adequado. Permite determinar doentes de alto e baixo risco e prever o resultado após cirurgia valvular cardíaca, devendo ser baseada numa análise de risco-benefício individual (Baumgartner et al., 2017a). Assim, o risco da intervenção e a mortalidade devem ser ponderados relativamente aos benefícios do procedimento em alterar o curso da história natural da doença e reconhecer as consequências a longo prazo da intervenção (Nishimura et al., 2014).

A mortalidade cirúrgica pode ser estimada de acordo com diferentes sistemas de pontuação como por exemplo o PROM (*Predictive Risk of Operative Mortality*) da *Society of Thoracic Surgeons* (STS) ou o EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*), os quais possuem algumas limitações pois derivam apenas de doentes cirúrgicos e não têm em consideração impedimentos específicos do procedimento, comorbilidades como deformações torácicas, aorta de porcelana ou a fragilidade do doente (Nishimura et al., 2014).

A pontuação de risco da STS é um método que permite prever o risco de mortalidade precoce ou hospitalar e morbidade de um doente após uma das cirurgias cardíacas mais comumente realizadas, com base nos seus fatores de risco, servindo também como ponto de partida para a avaliação de risco para candidatos a IPBA (Otto et al., 2017). Segundo as *guidelines* da *American College of Cardiology/American Heart Association* relativas à Doença Valvular Cardíaca (Nishimura et al., 2014) a avaliação individual do risco do doente deve combinar o STS PROM, o grau de fragilidade, comorbilidades e impedimentos específicos para o procedimento, classificando os doentes com estenose aórtica grave em quatro categorias de risco global:

- **Baixo risco:** STS <4%, sem fragilidade, sem comorbilidades e sem impedimentos específicos para o procedimento;
- **Risco intermédio:** STS entre 4% a 8% ou fragilidade ligeira ou comprometimento de um órgão principal que não recupere após o procedimento ou um impedimento mínimo específico para o procedimento;

- Alto risco: STS >8% ou fragilidade moderada a grave ou comprometimento de no máximo dois órgãos principais que não recuperem após o procedimento ou um possível impedimento específico para o procedimento;
- Risco Proibitivo: risco pré-operatório de mortalidade e morbidade >50% num ano, fragilidade grave, compromisso de três ou mais órgãos principais que não recuperem após o procedimento ou impedimento específico grave para o procedimento.

É essencial não confiar apenas num único valor de pontuação de risco para determinar a indicação e o tipo de intervenção, sendo importante considerar também a qualidade de vida esperada, as expectativas e preferências do doente, usando um processo de tomada de decisão partilhada, assim como os recursos disponíveis para adotar uma decisão final sobre a melhor estratégia de tratamento (Baumgartner et al., 2017a).

7.2 Apêndice II

7.2.1 Decisão entre IPBA e SCVA

A seguinte tabela foi retirada e adaptada das *Guidelines* das Doenças Valvulares Cardíacas da Sociedade Europeia de Cardiologia (Baumgartner et al., 2017a) e apresenta os principais aspetos a serem considerados pela equipa multidisciplinar para a decisão entre tratamento com IPBA ou SCVA.

	IPBA	SCVA
Caraterísticas Clínicas		
STS/EuroSCORE II <4% (<i>logistic</i> EuroSCORE I <10%)		+
STS/EuroSCORE II ≥4% (<i>logistic</i> EuroSCORE I ≥10%)	+	
Presença de comorbilidade grave (não refletida de forma adequada pelos scores)	+	
Idade <75 anos		+
Idade ≥75 anos	+	
Cirurgia Cardíaca prévia	+	
Fragilidade	+	
Mobilidade restrita e condições que possam afetar o processo de reabilitação após o procedimento	+	
Suspeita de endocardite		+
Aspetos técnicos e anatómicos		
Acesso favorável para IPBA via transfemoral	+	
Acesso desfavorável para IPBA		+
Sequelas de radiação torácica	+	
Aorta de porcelana	+	
<i>Bypass</i> coronário em risco se for efetuada esternotomia	+	
Deformação torácica grave ou escoliose	+	
Curta distância entre o óstio coronário e o anel valvular aórtico		+
Tamanho do anel valvular indisponível para IPBA		+
Morfologia da raiz da aorta ou da válvula aórtica desfavorável para IPBA		+
Presença de trombo no ventrículo esquerdo ou na aorta		+

Tabela 12 Aspetos a serem considerados pela equipa multidisciplinar para decisão entre IPBA e SCVA

Fonte: (Baumgartner et al., 2017a)

Existem ainda patologias cardíacas concomitantes que são a favor da SCVA tais como: a presença de doença coronária grave com indicação para revascularização cirúrgica; valvulopatia mitral ou tricúspide grave; aneurisma da aorta ascendente ou hipertrofia septal que necessite de realização de miectomia (Baumgartner et al., 2017a).

7.3 Apêndice III

7.3.1 STS PROM – Versão 2.81

Procedure Type		Risk Model and Variables - STS Adult Cardiac Surgery Database Version 2.81										
<input type="text" value="CAB Only"/>		<div style="text-align: center;"> RISK SCORES <small>About the STS Risk Calculator</small> Procedure: AV Replacement </div> <table border="1"> <tr><td>Risk of Mortality: N/A</td></tr> <tr><td>Morbidity or Mortality: N/A</td></tr> <tr><td>Long Length of Stay: N/A</td></tr> <tr><td>Short Length of Stay: N/A</td></tr> <tr><td>Permanent Stroke: N/A</td></tr> <tr><td>Prolonged Ventilation: N/A</td></tr> <tr><td>DSW Infection: N/A</td></tr> <tr><td>Renal Failure: N/A</td></tr> <tr><td>Reoperation: N/A</td></tr> </table> <div style="text-align: center;"> <input type="button" value="PRINT"/> <input type="button" value="CLEAR"/> </div>		Risk of Mortality: N/A	Morbidity or Mortality: N/A	Long Length of Stay: N/A	Short Length of Stay: N/A	Permanent Stroke: N/A	Prolonged Ventilation: N/A	DSW Infection: N/A	Renal Failure: N/A	Reoperation: N/A
Risk of Mortality: N/A												
Morbidity or Mortality: N/A												
Long Length of Stay: N/A												
Short Length of Stay: N/A												
Permanent Stroke: N/A												
Prolonged Ventilation: N/A												
DSW Infection: N/A												
Renal Failure: N/A												
Reoperation: N/A												
<input checked="" type="text" value="AV Replacement"/>												
<input type="text" value="MV Replacement Only"/>												
<input type="text" value="MV Repair"/>												
<input type="text" value="AV Replacement + CAB"/>												
<input type="text" value="MV Replacement + CAB"/>												
<input type="text" value="MV Repair + CAB"/>												
Patient Age <input type="text" value="Enter a value"/>												
Sex <input type="text" value="Male"/> <input type="text" value="Female"/>												
Height (cm) <input type="text" value="Enter a value"/>												
Weight (kg) <input type="text" value="Enter a value"/>												
Hemo Data-EF Done <input type="text" value="Yes"/> <input type="text" value="No"/>												
Heart Failure within 2 weeks <input type="text" value="Yes"/> <input type="text" value="No"/> <input type="text" value="Unknown"/>												
Race Documented <input type="text" value="Yes"/> <input type="text" value="No"/> <input type="text" value="Patient declined to disclose"/>												
Hispanic or Latino or Spanish Ethnicity <input type="text" value="Yes"/> <input type="text" value="No"/> <input type="text" value="Not Documented"/>												
RF-Renal Fail-Dialysis <input type="text" value="Yes"/> <input type="text" value="No"/> <input checked="" type="text" value="Unknown"/>												
RF-Last Creat Level <input type="text" value="Enter a value"/>												
Cardiac Presentation/Symptoms - At Time Of This Admission <input type="text" value="Stable Angina"/> <input type="text" value="Unstable Angina"/> <input type="text" value="Angina equivalent"/>												
<input type="text" value="Non-ST Elevation MI (Non-STEMI)"/> <input type="text" value="ST Elevation MI (STEMI)"/>												
<input type="text" value="Other"/> <input type="text" value="No Symptoms"/>												
Cardiac Symptoms - At Time Of Surgery <input type="text" value="Stable Angina"/> <input type="text" value="Unstable Angina"/> <input type="text" value="Angina equivalent"/>												
<input type="text" value="Non-ST Elevation MI (Non-STEMI)"/> <input type="text" value="ST Elevation MI (STEMI)"/>												
<input type="text" value="Other"/> <input type="text" value="No Symptoms"/>												
Prior MI <input type="text" value="Yes"/> <input type="text" value="No"/> <input type="text" value="Unknown"/>												
Cardiac Arrhythmia <input type="text" value="Yes"/> <input type="text" value="No"/> <input type="text" value="Unknown"/>												
<hr/> RF-Chronic Lung Disease <input type="text" value="Mild"/> <input type="text" value="Moderate"/>												
<input type="text" value="Severe"/> <input type="text" value="Lung disease documented, severity unknown"/>												
<input type="text" value="No"/> <input type="text" value="Unknown"/>												

RF-Cerebrovascular Dis

RF-Peripheral Arterial Disease

RF-Diabetes

RF-Hypertension

RF-Immunocompromise

RF- Endocarditis

Coronary Anatomy/Disease Known

Status

Resuscitation

Cardiogenic Shock

IABP

Meds-inotropes

Prev Cardiac Intervent

VD-Mitral

VD-Aortic

VD-Insuff-Mitral

VD-Insuff-Tricuspid

VD-Insuff-Aortic

Incidence

7.4 Apêndice IV

7.4.1 Definição das variáveis clínicas

Idade (em anos na data da intervenção cirúrgica (SCVA) ou percutânea (IPBA))

Gênero feminino (sim/não)

Diabetes *Mellitus* (sim/não)

HTA (sim/não)

Dislipidemia (sim/não)

DAC (sim/não)

EAM prévio (sim/não)

DAP (sim - história de claudicação com esforço ou em repouso, amputação devido a insuficiência vascular arterial, reconstrução vascular, cirurgia de *bypass* ou intervenção percutânea periférica (excluindo fístulas de diálise), aneurisma da aorta abdominal documentado com ou sem tratamento, MCDDT não invasivo positivo (Índice tornozelo-braço <0,9, ultrassonografia, ressonância magnética ou tomografia computadorizada com estenose superior a 50% em qualquer artéria periférica – renal, subclávia, femoral, ilíaca, etc.)/Não; de salientar que a DAP exclui doença nas artérias carótidas, cerebrovasculares ou na aorta torácica)

DCV (sim - história de AVC ou AIT, MCDDT invasivo ou não invasivo com estenose $\geq 50\%$ em qualquer artéria intracraniana ou extracraniana, cirurgia prévia de revascularização ou intervenção percutânea cerebrovascular/não)

DPOC (sim/não)

FEVE <50% (sim/não)

CRM (sim/não)

TFG <60% (sim/não)

Classe Funcional NYHA (Classe I, II, III ou IV)

STS Score (estratificação do risco de mortalidade cirúrgica aos 30 dias; baixo risco STS <4%, risco intermédio STS entre 4 e 8%, alto risco STS >8%)

HTA – hipertensão arterial, DAC – doença arterial coronária, EAM – enfarte agudo do miocárdio, DAP – doença arterial periférica, MCDDT – meio complementar de diagnóstico e terapêutica, DCV – doença cerebrovascular, AVC – acidente vascular cerebral, AIT – acidente isquêmico transitório, DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica, FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo, CRM – cirurgia de revascularização miocárdica, TFG – taxa de filtração glomerular, NYHA – *New York Heart Association*, STS – *Society of Thoracic Surgeons*

Tabela 13 Definição de variáveis clínicas para caracterização da amostra

Leak periprotésico (mínimo/ligeiro/moderado/não) de acordo com o relatório do ecocardiograma transtorácico realizado durante o internamento no caso do grupo IPBA e na consulta 1º mês pós-operatória no caso do grupo SCVA

AVC/AIT (sim/não) de acordo com a descrição da nota de alta

Necessidade de transfusão (0-1 UGR/2-3 UGR/ \geq 4 UGR)

IRA (sim - foram considerados como IRA os doentes com critérios para os estadios 1, 2 ou 3 segundo a tabela 6 do documento VARC-2 (Kappetein et al., 2012)/não)

PMP (sim/não)

Complicação vascular *major* (sim/não) – de acordo com a tabela 7 do documento VARC-2 (Kappetein et al., 2012)

Complicação vascular *minor* (sim/não) – de acordo com a tabela 7 do documento VARC-2 (Kappetein et al., 2012)

Toracocentese (sim/não)

Reoperação (tamponamento/mediastinite) (sim/não) – tamponamento e mediastinite foram as únicas causas de reoperação na amostra do grupo SCVA

Rehospitalização 12 meses (sim/não)

Rehospitalização motivo CV (sim/não)

Mortalidade precoce (sim/não) – definida como morte durante o internamento ou até 30 dias após IPBA ou SCVA

Mortalidade 12 meses (sim/não)

AVC – acidente vascular cerebral, AIT – acidente isquémico transitório, UGR – unidade de glóbulos rubros, IRA – insuficiência renal aguda, PMP – *pacemaker* permanente, CV - cardiovascular

Tabela 14 Definição de complicações da IPBA e SCVA para caracterização da amostra

7.5 Apêndice V

7.5.1 Aplicação de *Business Intelligence*

Todos os dados usados para a análise dos custos e consumos de materiais, medicamentos e recursos humanos foram retirados da aplicação de *Business Intelligence* (BI) do CHUSJ. A aplicação de BI é uma base de dados de *Business Intelligence* que inclui informação de múltiplas bases de dados de produção do CHUSJ. Diariamente são copiados para a BI dados relativos a aprovisionamento (compras), consumo de medicamentos, movimentos de doentes (Programa Sonho), utilização de recursos humanos, custos diversos e informação contabilística.

Para além da cópia dos dados é executado um trabalho automático de mapeamento e de cálculo de métricas pré-definidas que permite, não só correlacionar os dados destas diferentes áreas, como também calcular automaticamente valores e fórmulas pré-definidas tais como, custo médio anual, valor da diária de internamento, custo do valor hora por categoria profissional, etc.

Na construção desta ferramenta foram incorporadas todas as regras de negócio que possibilitaram a inclusão das mesmas como métricas disponíveis (por exemplo: valor da diária de internamento).

O facto de já existirem estas métricas pré-calculadas para todo o hospital, que são usadas e avaliadas por múltiplos utilizadores, garante a boa qualidade desses dados.

7.6 Apêndice VI

7.6.1 Custo Angio-Tomografia Computorizada para IPBA

MCDT (Angio TC IPBA)	Quantidade	Preço (€)	Fonte
TC suplemento de contraste endovenoso	1	12,00	Portaria nº. 207/2017 de 11 de julho do Ministério da Saúde
TC pélvica	1	61,59	Portaria nº. 207/2017 de 11 de julho do Ministério da Saúde
TC do tórax	1	74,70	Portaria nº. 207/2017 de 11 de julho do Ministério da Saúde
TC abdómen superior	1	84,50	Portaria nº. 207/2017 de 11 de julho do Ministério da Saúde
Angio TC (contraste não iônico)	1	196,60	Portaria nº. 207/2017 de 11 de julho do Ministério da Saúde
Total		429,39	
MCDT – Meio Complementar de Diagnóstico e Terapêutica; TC – Tomografia Computorizada			

Tabela 15 Meio Complementar de Diagnóstico pré-IPBA considerado como acréscimo de custo

7.7 Apêndice VII

7.7.1 Cálculo custo/hora por categoria profissional

Para o período em causa (2015, 2016 e 2017), dividiu-se o custo total com remunerações (salários, subsídios, etc.) por categoria profissional pelo número médio de horas trabalhadas nesse período. Para o cálculo deste número de horas foram multiplicadas as métricas carga semanal média (número médio de horas por categoria profissional trabalhadas no período em causa), número de trabalhadores ativos ETC (Equivalente de Tempo Completo), por 52 semanas e 3 anos.

Foi considerado que no grupo SCVA a equipa multidisciplinar durante a intervenção cirúrgica é normalmente constituída por: um cirurgião principal (médico especialista), um cirurgião ajudante (médico interno de especialidade), um médico anestesista (médico especialista), três enfermeiros (um instrumentista ajudante, um anestesista ajudante e um circulante ajudante), um perfusionista (técnico de cardiopneumologia) e um auxiliar (o qual dá apoio cerca de 1/3 do tempo de sala, uma vez que existem três BOs).

No grupo IPBA a equipa multidisciplinar é normalmente formada por dois cardiologistas de intervenção (médicos especialistas), um médico anestesista (médico especialista), quatro enfermeiros e um auxiliar (o qual dá apoio a duas salas de hemodinâmica, tendo sido considerado o correspondente a 1/2 do tempo de sala).

Categoria profissional	Remuneração bruta (€)¹	Carga semanal média (horas)	Nº trabalhadores ativos ETC	Custo/hora (€)
Médico especialista	89.235.660,46	36,14	739,58	21,4
Médico interno de especialidade	34.041.188,83	39,98	548,05	9,96
Técnico de Diagnóstico e Terapêutica	13.807.749,17	37,14	302,19	7,89
Enfermeiro	90.393.705,01	37,63	1963,17	7,84
Assistente Operacional	22.565.639,70	37,89	1095,32	3,49

ETC – Equivalente de tempo completo
¹corresponde ao somatório dos três anos (2015, 2016 e 2017)

Tabela 16 Remuneração bruta, carga semanal média, número de trabalhadores ativos ETC e custo por hora de acordo com categoria profissional

7.8 Apêndice VIII

7.8.1 Custos dos materiais

No grupo SCVA foi considerada a lista extensiva de materiais usados em cada doente durante o respetivo episódio de internamento. No grupo IPBA apenas foi possível aceder automaticamente por doente a algum material usado durante o episódio de internamento, pelo que foi necessário acrescentar uma lista padrão de material comumente utilizado durante a IPBA (como por exemplo: cateteres, introdutores, luvas, tabuleiro com material descartável para cateterismo, agulhas, etc.).

Sempre que houve necessidade de implantação de *pacemaker* permanente como complicação de ambos os procedimentos o custo do respetivo dispositivo foi também considerado, englobando o custo final com materiais.

A seguinte tabela apresenta o preço unitário de alguns dos principais materiais utilizados para a realização de IPBA e SCVA.

Material	Quantidade	Custo médio (€)	Fonte
Substituição Cirúrgica da Válvula Aórtica			
Prótese Valvular Biológica	1	1552,03	BI
Oxigenador de membrana	1	288,32	BI
Oxímetro cerebral	1	165,85	BI
Sistema de auto-transfusão	1	157,63	BI
Outros ¹	1	892,71	BI
Total		3.056,54	
Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica			
Prótese Valvular Biológica Percutânea	1	17.435,18	BI
Cateter valvuloplastia balão	1	1.088,55	BI
Pack IPBA ²	1	860,81	BI
Outros ³	1	403,89	BI
Total		19.788,43	
Material – Complicações⁴			
<i>Pacemaker</i> permanente	1	1747,64	BI
Balão intra-aórtico	1	618,45	BI

Tabela 17 Custo médio do material usado para SCVA e IPBA respetivamente (referentes aos anos 2015, 2016 e 2017)

7.9 Apêndice IX

7.9.1 Cálculo do custo de utilização da sala de hemodinâmica e bloco operatório

Para o cálculo do custo por hora de utilização da sala de hemodinâmica (Tabela 20) considerou-se o custo médio anual do centro de custo de cardiologia invasiva (hemodinâmica) do Serviço de Cardiologia do CHUSJ, entre 2015 e 2017, excluindo custos de material de consumo clínico, medicamentos e recursos humanos (para evitar duplicação de custos), incluindo assim custos com material de consumo hoteleiro, material de consumo administrativo, material de manutenção e conservação, fornecimentos e serviços externos, outros custos e perdas operacionais e amortizações do exercício, e dividiu-se pelo número médio de horas de utilização por ano de acordo com o número de salas e respectivo horário de uso (Tabela 18). Por fim, o custo por hora de utilização foi multiplicado pela duração de cada IPBA (Tabela 8).

Da mesma forma, para o cálculo do custo por hora de utilização do BO (Tabela 20) considerou-se o custo médio anual do centro de custo dos blocos operatórios da Cirurgia Cardiorádica, entre 2015 e 2017, excluindo custos de material de consumo clínico, medicamentos e recursos humanos (para evitar duplicação de custos), incluindo assim custos com material de consumo hoteleiro, material de consumo administrativo, material de manutenção e conservação, fornecimentos e serviços externos, outros custos e perdas operacionais e amortização do exercício, e dividiu-se pelo número médio de horas de utilização por ano de acordo com o número de blocos operatórios e respectivo horário de uso (Tabela 19). Por fim, o custo por hora de utilização foi multiplicado pela duração de cada SCVA (Tabela 8).

Laboratório Hemodinâmica (Cardiologia)	Horário	Nº médio de horas de utilização/ano	Total (horas de utilização/ano)
Sala 1	Segunda a domingo: 24 horas/dia	8.760 ¹	11.014
Sala 2	Segunda a quinta: 10h/dia e sexta: 6h/dia	2.254 ²	

¹ foram considerados 365 dias de funcionamento por ano para procedimentos programados e para urgências

² foram retiradas a 52 semanas anuais 2 semanas para feriados e 1 semana para limpeza

Tabela 18 Horário de funcionamento e cálculo do número médio de horas de utilização por ano das salas de hemodinâmica

Bloco operatório CCT	Horário	Nº médio de horas de utilização/ano	Total (horas utilização/ano)
Sala 1	Segunda a domingo: 24 horas/dia	8.760 ¹	14.346
Sala 2	Segunda a sexta: 12h/dia	2.940 ²	
Sala 3	Segunda a quinta: 12h/dia e sexta: 6h/dia	2.646 ²	

¹foram considerados 365 dias de funcionamento por ano para procedimentos programados e para urgências
² foram retiradas a 52 semanas anuais 2 semanas para feriados e 1 semana para limpeza
CCT – Cirurgia Cardiorácica

Tabela 19 Horário de funcionamento e cálculo do número médio de horas de utilização por ano dos blocos operatório

Sala	Custo médio anual (€)¹	Nº médio de horas de utilização/ano	Custo/hora (€)
Sala de Hemodinâmica	311.839,72	11014	28,31
Bloco operatório CCT	207.037,11	14346	14,43

¹média de três anos (2015, 2016 e 2017), valores retirados da contabilidade analítica dos respectivos serviços
CCT – Cirurgia Cardiorácica

Tabela 20 Cálculo do custo por hora de utilização das salas de hemodinâmica e bloco operatório

7.10 Apêndice X

7.10.1 Custos dos medicamentos

Grupo SCVA	
Medicamento	Custo por doente, € (média±desvio padrão)
Ácido Tranexâmico (solução injetável)	4,46±1,45 (n=33)
Ácido Valpróico (solução injetável)	97,17±71,59 (n=3)
Adrenalina (solução injetável)	12,95±17,18 (n=27)
Amiodarona (solução injetável)	6,57±5,86 (n=40)
Argatrobano (solução injetável)	272,42 (n=1)
Brometo Ipatrópio (solução inalatória)	6,90±7,26 (n=110)
Cefazolina (solução injetável)	4,33±3,52 (n=110)
Cefepima (solução injetável)	343,03±247,19 (n=2)
Cloreto de Potássio (solução injetável)	14,36±23,03 (n=83)
Complexo Protrombina (solução injetável)	540,60 (n=1)
Dinitrato Isossorbida (solução injetável)	49,85±35,01 (n=15)
Enoxaparina (solução injetável)	26,72±37,57 (n=88)
Ertapenem (solução injetável)	656,31 (n=1)
Fibrinogénio Humano (solução injetável)	638,52±223,71 (n=3)
Imipenem+cilastatina (solução injetável)	90,39±63,16 (n=2)
Labetalol (Solução injetável)	96,05 (n=1)
Leveteracitam (solução injetável)	171,57±281,31 (n=5)
Levossimendano (solução injetável)	685,90 (n=1)
Morfina (solução injetável)	16,12±13,44 (n=66)
Noradrenalina (solução injetável)	54,75±100,67 (n=54)
Paracetamol (solução injetável)	4,59±5,66 (n=102)
Piperacilina+tazobactam (solução injetável)	23,62±18,61 (n=8)
Plasma Humano (solução injetável)	228,74±135,31 (n=19)
Propofol (solução injetável)	13,27±17,84 (n=51)
Sulfato de Magnésio (solução injetável)	4,29±5,40 (n=73)
Outros ¹ (comprimidos, soluções injetáveis, etc.)	43,93 ±67,37 (n=112)

¹Exemplos: vancomicina, varfarina, paracetamol (comprimidos), metoclopramida, insulina, carvedilol, ácido acetilsalicílico, tramadol, haloperidol, furosemida, hidrocortisona, diazepam, clopidogrel, bisoprolol, ibuprofeno, dobutamina, amlodipina, etc.

Tabela 21 Custo médio por doente de acordo com o tipo de medicamento - grupo SCVA

Grupo IPBA	
Medicamento	Custo por doente, € (média±desvio padrão)
Adrenalina (solução injetável)	5,57±5,25 (n=4)
Brometo Ipatrópio (solução inalatória)	9,32±11,77 (n=26)
Budesonida (suspensão inalatória)	11,56±10,51 (n=12)
Cefazolina (solução injetável)	7,10±3,99 (n=91)
Cetamina (solução injetável)	43,97±27,21 (n=4)
Dexmedetomidina (solução injetável)	57,24 (n=1)
Dinitrato Isossorbida (solução injetável)	79,64±33,17 (n=6)
Enoxaparina (solução injetável)	29,25±39,20 (n=101)
Epoetina Beta (solução injetável)	61,45±57,38 (n=4)
Ertapenem (solução injetável)	304,49 (n=1)
Etomidato (emulsão injetável)	2,81±1,27 (n=12)
Fenilefrina (solução injetável)	12,72±4,50 (n=9)
Imipenem+cilastatina (solução injetável)	24,11±22,85 (n=2)
Labetalol (Solução injetável)	3,40±0,47 (n=2)
Mupirocina (pomada)	3,71±4,16 (n=100)
Noradrenalina (solução injetável)	18,22±8,48 (n=3)
Paracetamol (solução injetável)	0,93±1,51 (n=22)
Piperacilina+tazobactam (solução injetável)	48,19±38,59 (n=4)
Propofol (solução injetável)	1,77±1,25 (n=65)
Sugamadex (solução injetável)	94,64±35,89 (n=17)
Outros ² (comprimidos, soluções injetáveis, etc.)	24,20 ±40,38 (n=112)

²Exemplos: vancomicina, varfarina, paracetamol (comprimidos), carvedilol, ácido acetilsalicílico, tramadol, haloperidol, furosemida, amiodarona, aminofilina, hidrocortisona, neбивolol, cloreto de potássio, lactato de magnésio, lisinopril, atropina, pantoprazol, etc.

Tabela 22 Custo médio por doente de acordo com o tipo de medicamento - grupo IPBA

7.11 Apêndice XI

7.11.1 Custo médio por dia de internamento

No grupo IPBA, para o cálculo do custo por dia de internamento na UCI cardiologia, assim como na enfermaria de Cardiologia, foram excluídos os custos relacionados com produtos farmacêuticos, material de consumo clínico e cardiologia invasiva (para evitar duplicação de custos). Assim, foi incluído material de consumo hoteleiro, administrativo e de manutenção e conservação, custos com recursos humanos, amortizações do exercício, fornecimentos e serviços externos (elementos diretos) e MCDTs e secções de apoio e administrativas (elementos indiretos). Da mesma forma, no grupo SCVA foram excluídos os custos relacionados com blocos cirúrgicos, material de consumo clínico e produtos farmacêuticos. Foi englobado material de consumo hoteleiro, administrativo e de manutenção e conservação, fornecimentos e serviços externos, custos com recursos humanos, amortizações do exercício (elementos diretos) e MCDTs, secções de apoio e administrativas (elementos indiretos).

O valor considerado como custo médio por dia de internamento para cada serviço encontra-se na Tabela 23.

Para ambos os grupos, os dias de internamento de cada doente em cada nível (Tabela 8) foram multiplicados pelo custo médio da diária de internamento correspondente.

Serviço de Internamento	Custo médio/dia	Fonte
Unidade de Cuidados Intensivos de Cardiologia (Unidade Coronária)	436,08 €	BI, contabilidade analítica
Enfermaria Cardiologia	368,82 €	BI, contabilidade analítica
Cirurgia Cardiorácica ¹	421,23 €	BI, contabilidade analítica

¹engloba a Unidade de Cuidados Intensivos, Unidade de Cuidados Intermédios e Enfermaria do Serviço de Cirurgia Cardiorácica do CHUSJ

Tabela 23 Custo médio por dia de internamento no Serviço de Cardiologia e no Serviço de Cirurgia Cardiorácica do CHUSJ

7.12 Apêndice XII

7.12.1 Custo do Ecocardiograma Transesofágico

MCDT	Quantidade	Preço (€)	Referência
Ecocardiograma Transesofágico	1	277,80	Portaria n.º. 207/2017 de 11 de julho do Ministério da Saúde

MCDT – Meio Complementar de Diagnóstico e Terapêutica

Tabela 24 Meio Complementar de Diagnóstico pós-IPBA considerado como acréscimo de custo

7.13 Apêndice XIII

7.13.1 Ponderadores de utilidade de acordo com a Classificação Funcional NYHA

Foi realizada a seguinte tabela comparativa com diferentes estudos de referência relativos ao valor de utilidade atribuído a cada categoria da classificação funcional NYHA. Como referido no ponto 3.4 da metodologia, após análise dos resultados, foram escolhidos os valores do estudo espanhol de Rivas *et al.* (2008) citado por Calcerrada, Sanchez, Callejo, Parrondo, and Blasco (2010), por se referir, dentro das possibilidades estudadas, à população com características mais idênticas à portuguesa.

Referência	Fairbairn <i>et al.</i> (2012) citado por Fairbairn <i>et al.</i> (2013)	Griffiths <i>et al.</i> (2014) citado por Kourlaba <i>et al.</i> (2014)	Kularatna <i>et al.</i> (2017)	Gohler <i>et al.</i> (2009)	Berg <i>et al.</i> (2015)	Rivas <i>et al.</i> (2008) citado por Calcerrada, Sanchez, Callejo, Parrondo, and Blasco (2010)		
País	RU	RU	Austrália	31% EUA; 52% Europa Ocidental; 14% América Latina	Suécia	Espanha		
Questionário	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D-3L	EQ-5D Análise uni-variada / Análise multi-variada		EQ-5D	EQ-5D	
Estado		Valor de utilidade						
Classe Funcional								
Vivo	NYHA I	0,73	0,82	0,83	0,855	0,785	0,759	0,69
	NYHA II	0,63	0,74	0,81	0,771	0,714	0,691	0,6
	NYHA III	0,56	0,64	0,66	0,673	0,624	0,609	0,49
	NYHA IV	0,46	0,46	0,65	0,532	0,485	0,494	0,35
	Morto	0	0	0	0	0	0	0

RU – reino unido

Tabela 25 Valores de utilidade para cada categoria da classificação funcional NYHA

7.14 Apêndice XIV

7.14.1 Tratamento de dados ausentes

Atendendo à componente retrospectiva e observacional do estudo existiram dados ausentes, nomeadamente no que diz respeito à classe funcional NYHA durante o seguimento ao longo de 12 meses. Como anteriormente referido, este seguimento foi realizado para ambos os grupos (IPBA e SCVA) ao primeiro, sexto e décimo segundo mês após procedimento.

Os dados em falta relativos à classe funcional NYHA foram tratados através do método de imputação de dados ausentes por regressão múltipla. O objetivo é permitir a incerteza sobre os dados em falta, criando vários conjuntos de dados diferentes e plausíveis, combinando adequadamente os resultados obtidos de cada um deles. Este método possibilita o preenchimento dos dados em falta com valores plausíveis, neste caso cinco vezes (o número de imputações necessárias para obter estimativas de confiança encontra-se entre as três e dez imputações (Schafer, 1999; Gray, Clarke, Wolstenholme, & Wordsworth, 2011b)), com base em dados observados, dando origem a cinco novas bases de dados que foram estatisticamente analisadas, e os seus resultados foram combinados para a análise final com base nas regras de Rubin (Rubin, 1987). A imputação múltipla permite ter em conta a variabilidade das imputações geradas e os dados de outras variáveis relacionadas para a criação do valor plausível, refletindo a incerteza associada aos valores omissos (Sterne et al., 2009). Neste caso a única variável imputada foi a classe NYHA ao primeiro, sexto e décimo segundo mês, sempre que necessário.

Na Tabela 26 encontram-se apresentadas as variáveis consideradas como preditoras, sem ausência de dados, de forma a aumentar a precisão e eficiência do método, assim como a percentagem de dados ausentes das variáveis referentes à classe funcional NYHA (variáveis que foram imputadas) ao primeiro, sexto e décimo segundo mês de seguimento.

Variáveis Predictoras		Variáveis Imputadas (% de valores ausentes)
Idade	NYHA pré-procedimento	NYHA 1 mês (17%)
Grupo	DAP	NYHA 6 meses (20%)
Género	DM	NYHA 12 meses (25%)
HTA	STS <i>risk score</i>	
Dislipidemia	IRA	
EAM prévio	AVC	
DAC	Necessidade de transfusão	
DCV	Implantação PM	
Obesidade	<i>Leak</i> periprotésico	
DPOC	Rehospitalização 12 meses	
CRM	Mortalidade precoce	
FEVE	Mortalidade 12 meses	
TFG		

HTA – Hipertensão Arterial; EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio; DAC – Doença Arterial Coronária; DCV – Doença Cerebrovascular; DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; CRM – Cirurgia de Revascularização Miocárdica; FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; TFG – Taxa de Filtração Glomerular; NYHA – *New York Heart Association*; DAP – Doença Arterial Periférica; DM – Diabetes *Mellitus*; STS – *Society of Thoracic Surgeons*; IRA – Insuficiência Renal Aguda; AVC – Acidente Vascular Cerebral; PM - *Pacemaker*

Tabela 26 Variáveis utilizadas na imputação múltipla

7.15 Apêndice XV

7.15.1 Plano custo-efetividade com *bootstrap* das bases de dados resultantes da imputação múltipla

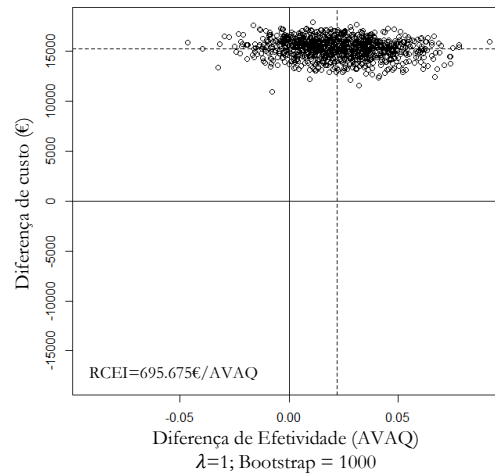


Figura 7 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA - imputação n.º 1

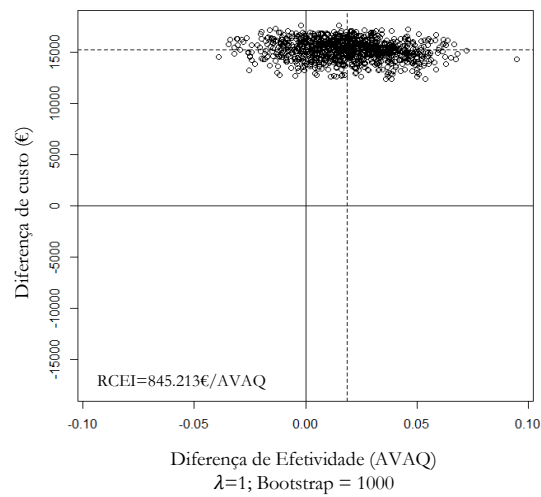


Figura 8 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA - imputação n.º 2

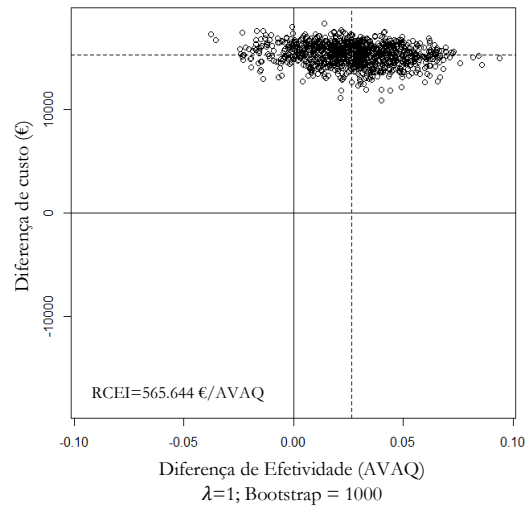


Figura 9 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA - imputação n.º 3

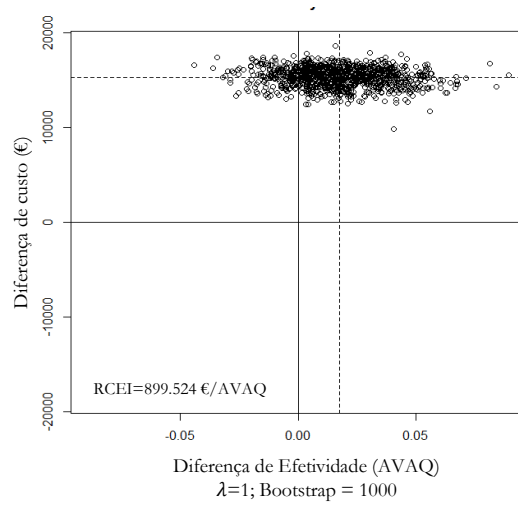


Figura 10 Plano custo-efetividade do procedimento IPBA versus SCVA - imputação n.º 4

8 Bibliografía

- AHA. (2017). Classes of Heart Failure. Retrieved from <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>
- Auditoria ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., e ao funcionamento do mercado do medicamento (Relatório n.º 20/2011). (2011). Retrieved from https://www.tcontas.pt/pt/actos/rel_auditoria/2011/2s/audit-dgtc-rel020-2011-2s-v1.pdf
- Baron, S. J., Arnold, S. V., Wang, K., Magnuson, E. A., Chinnakondepali, K., Makkar, R., . . . Cohen, D. J. (2017). Health Status Benefits of Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk: Results From the PARTNER 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2(8), 837-845. doi:10.1001/jamacardio.2017.2039
- Baron, S. J., Wang, K., House, J. A., Magnuson, E. A., Reynolds, M. R., Makkar, R., . . . Cohen, D. J. (2019). Cost-Effectiveness of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Risk. *Circulation*, 139(7), 877-888. doi:10.1161/circulationaha.118.035236
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., . . . Zamorano, J. L. (2017a). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 38(36), 2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
- Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J. B., Edvardsen, T., Goldstein, S., . . . Otto, C. M. (2017b). Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 18(3), 254-275. doi:10.1093/ehjci/jew335
- Bayón Yusta, J. C., Gutiérrez Iglesias, A., Mateos del Pino, M., Ibarrola Gutiérrez, M. I., Gómez Inhiesto, E., & Acaiturri Ayesta, M. T. (2014). *Análisis coste-efectividad del recambio valvular aórtico mediante prótesis valvular percutánea frente al tratamiento quirúrgico habitual*. Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco.
- Berg, J., Lindgren, P., Mejhert, M., Edner, M., Dahlstrom, U., & Kahan, T. (2015). Determinants of Utility Based on the EuroQol Five-Dimensional Questionnaire in Patients with Chronic Heart Failure and Their Change Over Time: Results from the Swedish Heart Failure Registry. *Value Health*, 18(4), 439-448. doi:10.1016/j.jval.2015.02.003
- Bodenheimer, T. (2005). High and rising health care costs. Part 2: technologic innovation. *Ann Intern Med*, 142(11), 932-937.
- Calcerrada, N., Sanchez, M. C., Callejo, D., Parrondo, J., & Blasco, J. A. (2010). Eficacia, seguridad e impacto económico de la implantación percutánea de prótesis valvulares aórticas. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*(UETS 09/03), 158.
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., . . . Leon, M. B. (2002). Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106(24), 3006-3008.
- d'Arcy, J. L., Coffey, S., Loudon, M. A., Kennedy, A., Pearson-Stuttard, J., Birks, J., . . . Prendergast, B. D. (2016). Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*, 37(47), 3515-3522. doi:10.1093/eurheartj/ehw229
- Doble, B., Blackhouse, G., Goeree, R., & Xie, F. (2013). 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*, 146(1), 52-60.e53. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.06.018
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). Principles of economic evaluation. In O. U. Press (Ed.), *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (Fourth Edition ed.). United Kingdom.
- Durko, A. P., Osnabrugge, R. L., Van Mieghem, N. M., Milojevic, M., Mylotte, D., Nkomo, V. T., & Pieter Kappetein, A. (2018). Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J*, 39(28), 2635-2642. doi:10.1093/eurheartj/ehy107
- EAPCI. (2018). Valve for Life - Portugal - Valve for Life Initiative welcomes Portugal on board. Retrieved from [https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Percutaneous-Cardiovascular-Interventions-\(EAPCI\)/Advocacy/valves-for-life-portugal](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Percutaneous-Cardiovascular-Interventions-(EAPCI)/Advocacy/valves-for-life-portugal)
- EAPCI. (2019). Valve for Life Initiative Goal: Improving transcatheter valve interventions (TAVI) across Europe. Retrieved from [https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Percutaneous-Cardiovascular-Interventions-\(EAPCI\)/Advocacy/valve-for-life-initiative](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Percutaneous-Cardiovascular-Interventions-(EAPCI)/Advocacy/valve-for-life-initiative)
- EuroQol. (2019). Choosing a value set. Retrieved from <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/valuation/choosing-a-value-set/>
- Fairbairn, T. A., Meads, D. M., Hulme, C., Mather, A. N., Plein, S., Blackman, D. J., & Greenwood, J. P. (2013). The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at high operative risk. *Heart*, 99(13), 914-920. doi:10.1136/heartjnl-2013-303722
- Ferreira-González, I., Serra, V., Abdul, O., Paz, S., Lizan, L., Banz, K., . . . Tornos, P. (2013). Evidencia del coste-efectividad de la implantación transcatóter de la prótesis valvular aórtica (TAVI) Edwards SAPIEN en pacientes de alto riesgo con estenosis aórtica sintomática en España: resultados preliminares. *PHARMACOECONOMICS SPANISH RESEARCH ARTICLES*, 10(1), 1-13. doi:<https://doi.org/10.1007/s40277-013-0001-z>
- Gada, H., Kapadia, S. R., Tuzcu, E. M., Svensson, L. G., & Marwick, T. H. (2012). Markov model for selection of aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation (without replacement) in high-risk patients. *Am J Cardiol*, 109(9), 1326-1333. doi:10.1016/j.amjcard.2011.12.030
- Gallagher, A., Lucas, R., & Cowie, M. (2018). Does NYHA class predict health-related quality of life? *Heart*, 104(Suppl 6), A37-A37. doi:10.1136/heartjnl-2018-BCS.39
- Garg, A., Rao, S. V., Visveswaran, G., Agrawal, S., Sharma, A., Garg, L., . . . Kostis, J. B. (2017). Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Valve Replacement in Low-Intermediate Surgical Risk Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invasive Cardiol*, 29(6), 209-216.
- Gargiulo, G., Sannino, A., Capodanno, D., Barbanti, M., Buccheri, S., Perrino, C., . . . Esposito, G. (2016). Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 165(5), 334-344. doi:10.7326/m16-0060
- Genereux, P., Cohen, D. J., Williams, M. R., Mack, M., Kodali, S. K., Svensson, L. G., . . . Leon, M. B. (2014). Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER

- I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol*, 63(11), 1100-1109. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.058
- Gohler, A., Geisler, B. P., Manne, J. M., Kosiborod, M., Zhang, Z., Weintraub, W. S., . . . Cohen, D. J. (2009). Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. *Value Health*, 12(1), 185-187. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00425.x
- Gott, V. L., Alejo, D. E., & Cameron, D. E. (2003). Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg*, 76(6), S2230-2239.
- Gray, A. M., Clarke, P. M., Wolstenholme, J. L., & Wordsworth, S. (2011a). Measuring, valuing, and analysing health outcomes. In *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care* (1 ed., pp. 313): Oxford University Press.
- Gray, A. M., Clarke, P. M., Wolstenholme, J. L., & Wordsworth, S. (2011b). Missing Data. In *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care* (1 ed., Vol. 3, pp. 313): Oxford University Press.
- Gray, A. M., Clarke, P. M., Wolstenholme, J. L., & Wordsworth, S. (2011c). Presenting cost-effectiveness results. In *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care* (1 ed., pp. 313): Oxford University Press.
- Hancock-Howard, R. L., Feindel, C. M., Rodes-Cabau, J., Webb, J. G., Thompson, A. K., & Banz, K. (2013). 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*, 16(4), 566-574. doi:10.3111/13696998.2013.770747
- Holland, R., Rechel, B., Stepien, K., Harvey, I., & Brooksby, I. (2010). Patients' self-assessed functional status in heart failure by New York Heart Association class: a prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death. *J Card Fail*, 16(2), 150-156. doi:10.1016/j.cardfail.2009.08.010
- INE. (2018). *Conta Satélite da Saúde 2015-2017Pe*. Retrieved from https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaquas&DESTAQUE_Sdest_boui=314608243&DESTAQUESmodo=2
- Lung, B., Cachier, A., Baron, G., Messika-Zeitoun, D., Delahaye, F., Tornos, P., . . . Vahanian, A. (2005). Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*, 26(24), 2714-2720. doi:10.1093/eurheartj/ehi471
- Juenger, J., Schellberg, D., Kraemer, S., Haunstetter, A., Zugck, C., Herzog, W., & Haass, M. (2002). Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*, 87(3), 235-241. doi:10.1136/heart.87.3.235
- Kapadia, S. R., Huded, C. P., Kodali, S. K., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Baron, S. J., . . . Leon, M. B. (2018). Stroke After Surgical Versus Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial. *J Am Coll Cardiol*, 72(20), 2415-2426. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2172
- Kappetein, A. P., Head, S. J., Genereux, P., Piazza, N., van Mieghem, N. M., Blackstone, E. H., . . . Leon, M. B. (2012). Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42(5), S45-60. doi:10.1093/ejcts/ezs533
- Khosravi, A., & Wendler, O. (2018). TAVI 2018: from guidelines to practice. *E-Journal of Cardiology Practice*, 15(29).

- Kourlaba, G., Parissis, J., Karavidas, A., Beletsi, A., Milonas, C., Branscombe, N., & Maniadakis, N. (2014). Economic evaluation of ivabradine in the treatment of chronic heart failure in Greece. *BMC Health Serv Res*, *14*, 631. doi:10.1186/s12913-014-0631-0
- Kularatna, S., Byrnes, J., Chan, Y. K., Ski, C. F., Carrington, M., Thompson, D., . . . Scuffham, P. A. (2017). Comparison of the EQ-5D-3L and the SF-6D (SF-12) contemporaneous utility scores in patients with cardiovascular disease. *Qual Life Res*, *26*(12), 3399-3408. doi:10.1007/s11136-017-1666-6
- Lazkani, M., Singh, N., Howe, C., Patel, N., Colon, M. J., Tasset, M., . . . Pershad, A. (2019). An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR. *Cardiovasc Revasc Med*, *20*(1), 57-69. doi:10.1016/j.carrev.2018.04.001
- Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M. J., Makkar, R. R., Svensson, L. G., Kodali, S. K., . . . Webb, J. G. (2016). Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, *374*(17), 1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1514616
- Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H., Makkar, R., Kodali, S. K., Russo, M., . . . Smith, C. R. (2019). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1814052
- Mork, B. E., Masovic, J., Greig, G., Nicolini, D., & Hanseth, O. (2018). Contradictions as Opportunities for Innovation in the Case of TAVI. In A. L. R. Thomas Hoholm, Margunn Aanestad (Ed.), *Controversies in Healthcare Innovation* (1 ed., pp. XI, 381): Palgrave Macmillan UK.
- Mylotte, D., Osnabrugge, R. L. J., Windecker, S., Lefevre, T., de Jaegere, P., Jeger, R., . . . Piazza, N. (2013). Transcatheter aortic valve replacement in Europe: adoption trends and factors influencing device utilization. *J Am Coll Cardiol*, *62*(3), 210-219. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.074
- Neyt, M., Van Brabandt, H., Devriese, S., & Van De Sande, S. (2012). A cost-utility analysis of transcatheter aortic valve implantation in Belgium: focusing on a well-defined and identifiable population. *BMJ Open*, *2*(3). doi:10.1136/bmjopen-2012-001032
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Guyton, R. A., . . . Yancy, C. W. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *148*(1), e1-e132. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.05.014
- O'Riordan, M. (2019). FDA Expands TAVR Indication to Low-Risk Patients. Retrieved from <https://www.tctmd.com/news/fda-expands-tavr-indication-low-risk-patients>
- Obenchain, B. (2018). Incremental Cost-Effectiveness Inference using Two Unbiased Samples (Version 1,1). Retrieved from <https://www.R-project.org> , <http://localcontrolstatistics.org>
- OECD. (2017). Healthcare expenditure & financing: OECD Health statistics (database). Retrieved from http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT#
- Osnabrugge, R. L., Head, S. J., Genders, T. S., Van Mieghem, N. M., De Jaegere, P. P., van der Boon, R. M., . . . Hunink, M. G. (2012). Costs of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients. *Ann Thorac Surg*, *94*(6), 1954-1960. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.07.002
- Osnabrugge, R. L., Kappetein, A. P., Reynolds, M. R., & Cohen, D. J. (2013). Cost-effectiveness of transcatheter valvular interventions: economic challenges. *EuroIntervention*, *9 Suppl*, S48-54. doi:10.4244/eijv9ssa10

- Osnabrugge, R. L., Mylotte, D., Head, S. J., Van Mieghem, N. M., Nkomo, V. T., LeReun, C. M., . . . Kappetein, A. P. (2013). 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*, *62*(11), 1002-1012. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015
- Otto, C. M., Kumbhani, D. J., Alexander, K. P., Calhoun, J. H., Desai, M. Y., Kaul, S., . . . Vassileva, C. M. (2017). 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, *69*(10), 1313-1346. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.006
- Pilgrim, T., & Windecker, S. (2018). Expansion of transcatheter aortic valve implantation: new indications and socio-economic considerations. *Eur Heart J*, *39*(28), 2643-2645. doi:10.1093/eurheartj/ehy228
- Popma, J. J., Deeb, G. M., Yakubov, S. J., Mumtaz, M., Gada, H., O'Hair, D., . . . Reardon, M. J. (2019). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1816885
- Portaria n.º 207/2017 de 11 de julho do Ministério da Saúde, 132 § Diário da República, 1.ª série 3550-3708 (2017).
- Reardon, M. J., Van Mieghem, N. M., Popma, J. J., Kleiman, N. S., Sondergaard, L., Mumtaz, M., . . . Kappetein, A. P. (2017). Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, *376*(14), 1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1700456
- Reynolds, M. R., Lei, Y., Wang, K., Chinnakondepalli, K., Vilain, K. A., Magnuson, E. A., . . . Cohen, D. J. (2016). Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Self-Expanding Prosthesis Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*, *67*(1), 29-38. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.046
- Reynolds, M. R., Magnuson, E. A., Lei, Y., Wang, K., Vilain, K., Li, H., . . . Cohen, D. J. (2012a). 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*, *60*(25), 2683-2692. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.018
- Reynolds, M. R., Magnuson, E. A., Wang, K., Lei, Y., Vilain, K., Walczak, J., . . . Cohen, D. J. (2012b). 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*, *125*(9), 1102-1109. doi:10.1161/circulationaha.111.054072
- Ribera, A., Slof, J., Andrea, R., Falces, C., Gutierrez, E., Del Valle-Fernandez, R., . . . Ferreira-Gonzalez, I. (2015). Transfemoral transcatheter aortic valve replacement compared with surgical replacement in patients with severe aortic stenosis and comparable risk: cost-utility and its determinants. *Int J Cardiol*, *182*, 321-328. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.109
- Roberts, W. C., & Ko, J. M. (2005). 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*, *111*(7), 920-925. doi:10.1161/01.Cir.0000155623.48408.C5
- Rubin, D. B. (1987). *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York: Department of Statistics Harvard University.

- Schafer, J. L. (1999). Multiple imputation: a primer. *Stat Methods Med Res*, 8(1), 3-15. doi:10.1177/096228029900800102
- Seiffert, M., Walther, T., Hamm, C., Falk, V., Frey, N., Thiele, H., . . . Cremer, J. (2019). The DEDICATE Trial: An independent all-comers trial of transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in patients at low to intermediate operative risk is recruiting patients. *Eur Heart J*, 40(4), 331-333. doi:10.1093/eurheartj/ehy851
- Silva, E. A., Pinto, C. G., Sampaio, C., Pereira, J. A., Drummond, M., & Trindade, R. (1998). *Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos*. Retrieved from
- Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., . . . Pocock, S. J. (2011). Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, 364(23), 2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510
- SNS. (2018, 26-06-2018). INE revela contas da Saúde. Retrieved from <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/06/26/ine-revela-contas-da-saude/>
- Sterne, J. A., White, I. R., Carlin, J. B., Spratt, M., Royston, P., Kenward, M. G., . . . Carpenter, J. R. (2009). Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *Bmj*, 338, b2393. doi:10.1136/bmj.b2393
- Tam, D. Y., Hughes, A., Fremes, S. E., Youn, S., Hancock-Howard, R. L., Coyte, P. C., & Wijeyesundera, H. C. (2018). 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*, 155(5), 1978-1988.e1971. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.11.112
- Teles, R. C. (2017). Discover the new country in the Valve for Life initiative, Portugal. Keep up to date on what has been achieved so far, the challenges and expectations for 2017. *EuroIntervention*, 12.
- Thyregod, H. G., Steinbruchel, D. A., Ihlemann, N., Nissen, H., Kjeldsen, B. J., Petursson, P., . . . Sondergaard, L. (2015). Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, 65(20), 2184-2194. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.014
- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., . . . Zembala, M. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 33(19), 2451-2496. doi:10.1093/eurheartj/ehs109
- Voigtlander, L., & Seiffert, M. (2018). Expanding TAVI to Low and Intermediate Risk Patients. *Front Cardiovasc Med*, 5, 92. doi:10.3389/fcvm.2018.00092
- Watt, M., Mealing, S., Eaton, J., Piazza, N., Moat, N., Brasseur, P., . . . Sculpher, M. (2012). Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement in patients ineligible for conventional aortic valve replacement. *Heart*, 98(5), 370-376. doi:10.1136/heartjnl-2011-300444
- Windecker, S., Haude, M., & Baumbach, A. (2016). Introducing a new EAPCI programme: the Valve for Life initiative. *EuroIntervention*, 11(9), 977-979. doi:10.4244/eijv11i9a201
- Zethraeus, N., Johannesson, M., Jonsson, B., Lothgren, M., & Tambour, M. (2003). Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*, 21(1), 39-48. doi:10.2165/00019053-200321010-00003

9 Anexos

9.1 Ética

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Conselho de Administração do CHUSJ, não tendo sido necessário o recurso a consentimento informado, uma vez que se limitou à recolha e tratamento de dados clínicos e económicos, não existindo qualquer risco para os intervenientes.

A investigação seguiu com rigor os princípios éticos da declaração de Helsínquia, protegendo a dignidade e a privacidade dos indivíduos participantes do estudo, assim como foi assegurada a confidencialidade da informação clínica e dos dados pessoais dos doentes.

9.1.1 Parecer e Autorização da Comissão de Ética do CHUSJ para a realização da dissertação de mestrado

		n.º <u>04 / 2018</u>
	SÃO JOÃO	
PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO Realização de Investigação		

Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Administração
do Centro Hospitalar de São João

Nome do Investigador Principal:

Sara Maria Ramos Maia

Título da Investigação:

Análise custo-efetividade da Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica versus Substituição Cirúrgica da Válvula Aórtica em doentes com estenose aórtica severa e alto risco cirúrgico.

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de:

Cardiologia e Cirurgia Cardiorácica

a investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efetivação.

Para o efeito, anexo toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de São João/ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto respeitante à investigação, à qual enderecei pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

O Investigador/Promotor

Porto, 4 de Dezembro de 2017. Sara Maria Ramos Maia





Questionário para submissão de Investigação

Exmo. Sr. Presidente da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de São João/
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,

Pretendendo realizar a investigação infracitada, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador, a sua apreciação e a elaboração do respetivo parecer. Para o efeito, anexo toda a documentação requerida.

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título da investigação: Análise custo-efetividade da IPBA versus SCVA em doentes com estenose aórtica severa e alto risco cirúrgico.

Nome do investigador: Sara Maria Ramos Maia

Endereço eletrónico: saramrmaia@gmail.com

Contacto telefónico: 918325694

Caracterização da investigação:

- Estudo retrospectivo Estudo observacional Estudo prospetivo
 Inquérito Outro. Qual? _____

Tipo de investigação:

- Com intervenção Sem intervenção

Formação do investigador em boas práticas clínicas (GCP): Sim Não

Promotor (se aplicável): _____

Nome do orientador de dissertação/tese (se aplicável): Professora Doutora Susana Maria Sampaio Pacheco Pereira de Oliveira

Endereço eletrónico: solveira@fep.up.pt

Local/locais onde se realiza a investigação: Serviço de Cardiologia e Serviço de Cirurgia Cardioráscica do CHSJ

Data prevista para início: 01 / 01 / 2018

Data prevista para o término: 15 / 09 / 2018

PROTOCOLO DO ESTUDO

Síntese dos objetivos:

O objetivo principal do estudo é estimar o custo-efetividade da Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica (IPBA) via femoral comparativamente com a Substituição Cirúrgica da Válvula Aórtica (SCVA) em doentes com estenose aórtica severa e alto risco cirúrgico.

Fundamentação ética (ganhos em conhecimento/ inovação; ponderação benefícios/riscos):

O crescente envelhecimento da população, assim como a inovação tecnológica em termos de equipamentos de diagnóstico têm contribuído para o aumento da incidência registada de doentes com estenose aórtica. A SCVA é o tratamento gold-standard para a estenose aórtica grave sintomática, contudo, na prática clínica, pelo menos 30% destes doentes não são submetidos a substituição cirúrgica devido a fatores que lhes atribuem um maior risco de complicações ou morte. A IPBA é uma alternativa de tratamento que tem sido cada vez mais considerada para doentes de alto risco cirúrgico por ser um procedimento menos invasivo. Assim, face à tendência crescente de realização de IPBA torna-se pertinente questionar o custo-efetividade da IPBA versus a SCVA em Portugal. Como técnica de Cardiopneumologia, considero a realização desta análise económica de elevado interesse, pelos motivos anteriormente enumerados e pelo facto de não existirem estudos publicados em Portugal no que diz respeito à questão económica deste tema, sendo importante perceber o seu impacto no Sistema de Saúde Português e comparar os resultados com estudos internacionais. De salientar que a realização deste estudo apenas poderá trazer benefícios e não acarretará quaisquer riscos.

CONFIDENCIALIDADE

De que forma é garantida a anonimização dos dados recolhidos de toda a informação?

Os dados recolhidos serão anonimizados através da atribuição de uma codificação a cada doente, de forma a que dados pessoais que possam identificar os doentes, tais como nome, morada, número do processo, contactos, etc. não sejam divulgados e serão de exclusivo acesso do investigador necessita ter acesso a dados do processo clínico? Sim Não

Está previsto o registo de imagem ou som dos participantes? Sim Não

Se sim, está prevista a destruição deste registo após o sua utilização? Sim Não

CONSENTIMENTO

O estudo implica recrutamento de:

Doentes: Sim Não Voluntários saudáveis: Sim Não

Menores de 18 anos: Sim Não

Outras pessoas sem capacidade do exercício de autonomia: Sim Não

A investigação prevê a obtenção de Consentimento Informado: Sim Não

Se não, referir qual o fundamento para a isenção:

Esta investigação limita-se à recolha de dados clínicos e económicos, excluindo-se a necessidade de consentimento informado, não existindo qualquer risco direto para os intervenientes.

Existe informação escrita aos participantes: Sim Não

PROPRIEDADE DOS DADOS

A investigação e os seus resultados são propriedade intelectual de:

Investigador Promotor Ambos Serviço onde é realizado

Não aplicável Outro: _____

BENEFÍCIOS, RISCOS E CONTRAPARTIDAS PARA OS PARTICIPANTES

Benefícios previsíveis:

Os participantes não terão benefícios imediatos previsíveis.

Riscos/incómodos previsíveis:

Não serão causados quaisquer riscos ou incómodos aos participantes.

São dadas contrapartidas aos participantes:

-pela participação Sim Não Não aplicável

-pelas deslocações Sim Não Não aplicável

-pelas faltas ao emprego Sim Não Não aplicável

-por outras perdas e danos Sim Não Não aplicável

CUSTOS / PLANO FINANCEIRO

Os custos da investigação são suportados por:

Investigador Promotor Serviço onde é realizado

Não aplicável Outro: _____

Existe protocolo financeiro? Sim Não

LISTA DE DOCUMENTOS ANEXOS

- Pedido de autorização ao Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar de São João (se aplicável)
- Pedido de autorização à Diretora da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (se aplicável)
- Protocolo do estudo
- Declaração do Diretor de Serviço onde decorre o estudo
(sendo um estudo na área de enfermagem deve anexar também a concordância da chefia de enfermagem)
- Profissional de ligação
- Informação dos orientadores
- Informação ao participante
- Modelo de consentimento
- Instrumentos a utilizar (inquéritos, questionários, escalas, p.ex.): _____
- Curriculum Vitae abreviado (máx. 3 páginas)
- Protocolo financeiro
- Outros:

COMPROMISSO DE HONRA E DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (1964 e respetivas emendas), e da Organização Mundial da Saúde, Convenção de Oviedo e das "Boas Práticas Clínicas" (GCP/ICH) no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo, nos últimos três meses. Comprometo-me a entregar à CES o relatório final da investigação, assim que concluído.

Porto, 4 de Dezembro de 2017

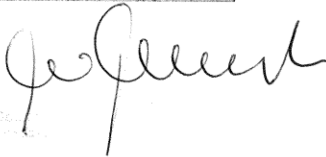
Nome legível: Sara Maria Ramos Maia

Sara Maria Ramos Maia
assinatura

Parecer da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de São João/ FMUP

Emitido na reunião plenária da CE de 12 / 01 / 18

A Comissão de Ética para a Saúde
APRÓVA por unanimidade o parecer do
Relator, pelo que nada tem a opor à
realização deste projecto de investigação.



2.2. Entidade(s) que tutela(m) a investigação

Centro Hospitalar de São João

Serviço: Cardiologia

Universidade do Porto

Faculdade / Instituto: _____

Outra Instituição. Qual? _____

Há alguma parceria entre instituições?

Não Sim. Qual(is)? _____

2.3. Orientador Se Aplicável

Contacto telefónico 9 | 1 | 7 | 5 | 3 | 8 | 6 | 4 | 5 | | | | | | | | | |

Endereço eletrónico soliveira @ fep.up.pt

2.4. Título provisório

Análise custo-efetividade da Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica versus
Substituição Cirúrgica da Válvula Aórtica em doentes com estenose aórtica severa e alto
risco cirúrgico

*Deverá posteriormente indicar o título definitivo para emissão do Certificado de Reutilização pelo RAI -
Data REuse Certificate for Research - DARE através dos contactos disponíveis no fim deste formulário.*

2.5. Acesso requerido

Ficheiro

Descrição do património informacional a que pretende ter acesso, identificando a informação a obter, i.e. nome, morada, diagnóstico, idade, códigos dos distritos, entre outros.

idade, género, fatores de risco cardiovasculares, intervenções prévias, doença valvular cardíaca
concomitante, classe funcional NYHA, STS risk score e dados ecocardiográficos (fração de ejeção
ventricular esquerda, gradientes transprotésicos e leaks).

Consulta de processos clínicos em ambiente papel:

Bloco Consulta Externa Hospital de Dia Internamento MCDT Urgência

*Deverá anexar ficheiro(s) contendo a identificação do pretendido, i.e. números de processos,
episódios, números de utente, entre outros.*

Anexar ficheiro no ato de envio

*Anda não sei os números
dos processos dos doentes*

Consulta de registos clínicos eletrónicos

Especificar os Sistemas de Informação:

S clínico; SGICM

Data previsível de fim de utilização das credenciais de acesso 2 | 0 | 1 | 8 | - | 0 | 7 | - | 3 | 1 |

Outro Acesso. Qual? _____

2.3. Pareceres e Autorizações

Autorização da Hierarquia

Protocolo Científico Aprovado ¹

Parecer da Comissão de Ética para a Saúde (CES) ¹

Parecer do Centro de Epidemiologia Hospitalar ¹

Deverá anexar ficheiro(s) contendo cópia dos documentos referentes às opções selecionadas.

Anexar ficheiro no ato de envio

¹ Obrigatório quando aplicável

3. Observações Preenchimento Facultativo

4. Aceitação dos Termos e Condições da Reutilização

Cumulativamente com as obrigações decorrentes da lei já citada (n.º 2 e 3 do artigo 21 e o n.º 1 e 2 do artigo 12, ambos da Lei n.º 26/2016, de 22 de agosto) ao submeter o presente pedido concordo e fico ainda vinculado aos seguintes termos e condições:

- Comprometo-me a manter confidencial toda a informação à qual vou ter acesso;
- Não vou elaborar registos, susceptíveis de identificar ou tornar identificável a identidade das pessoas a quem os mesmos dizem respeito;
- Não vou elaborar, nem ficar na posse, de cópias de bases de dados utilizadas na recolha de informação;
- Comprometo-me a obter junto da Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD) as necessárias autorizações, para eventuais bases de dados que venha a conceber e utilizar no âmbito da presente investigação;
- Comprometo-me a devolver ao Centro Hospitalar de São João, na pessoa do seu Diretor Clínico, as bases de dados e o resultado da investigação;
- Comprometo-me a ocultar os elementos de identificação da(s) pessoa(s) a quem os registos digam respeito, em futuras e eventuais publicações de resultados;
- Comprometo-me a consultar os processos clínicos nas instalações que me forem indicadas para o efeito;
- Comprometo-me a obter os necessários pareceres, quer da Comissão de Ética do Hospital, quer do Centro de Epidemiologia Hospitalar, sempre que necessário;
- Comprometo-me a citar as fontes sempre que publicitar o trabalho de investigação independentemente de requerer a Certidão de Reutilização (DAREuse Certificate for Research - DARE);
- Tomei conhecimento, que a violação de qualquer dos compromissos aqui assumidos, resultará no apuramento de responsabilidades disciplinares, civis e penais e ainda, à impossibilidade futura de aceder a informação de saúde para fins de investigação.

5. Decisão do investigador sobre requerer a DAREuse Certificate for Research - DARE Preenchimento Obrigatório

- Pretendo desde já requerer a Certidão de Reutilização (DARE) cujo sentido, valor e significado consulte em <http://portal-chsj.min-saude.pt/pages/710>.
- Não pretendo requerer a Certidão de Reutilização (DARE) cujo sentido, valor e significado consulte em <http://portal-chsj.min-saude.pt/pages/710>.

6. Assinatura

Nota 1. Se o presente pedido for submetido eletronicamente ou faz assinatura digital qualificada, ou posteriormente vem ao Centro Hospitalar de São João exibir o seu documento de identificação pessoal, ou no âmbito do seu espaço de liberdade e como manifestação expressa do seu consentimento envia cópia do referido documento, neste caso, concluído o processo ser-lhe-á devolvida ou eliminada a cópia do documento de identificação pessoal, conforme as indicações que dê.

Nota 2. Se o presente pedido for entregue presencialmente, assina e exibe o documento de identificação a quem recebe o pedido.

Data 2018 - 01 - 09

Sara Maria Ramos Maia
Investigador Principal

Em caso de dúvida no preenchimento contacte através dos endereços eletrónicos
rai.reutilizacao.id@chsj.min-saude.pt ou ruiguimaraes@chsj.min-saude.pt
ou pelos números de telemóvel 962 204 194 ou 918 880 299

SUBMETER

Comissão de Ética para a Saúde do HSJ
Parecer

Projecto de investigação: “Análise custo-efetividade da Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica versus Substituição Cirúrgica da Válvula Aórtica em doentes com estenose aórtica severa e alto risco cirúrgico”.

Promotor:

- Não aplicável.

Concepção e pertinência do estudo

- Trata-se de um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo a efetuar no âmbito do Mestrado em Gestão e Economia de Serviços de Saúde, na Faculdade de Economia da UP, sob orientação da Professora Doutora Susana Maria Sampaio Pacheco Pereira de Oliveira.
- A presente investigação tem como objectivos principais: estimar o custo-efetividade da Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica (IPBA) via femoral comparativamente com a Substituição Cirúrgica da Válvula Aórtica (SCVA) em doentes com estenose aórtica severa e alto risco cirúrgico.
- A amostra será constituída por dois grupos de doentes do sexo masculino e feminino, admitidos no Centro Hospitalar de S. João, entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2018: um grupo de doentes com estenose valvular aórtica severa (EA) sintomática e alto risco cirúrgico (score STS >8%) que foram submetidos a implantação de bioprótese em posição aórtica (IPBA) via femoral no Laboratório de Hemodinâmica do Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar de S. João e outro grupo de doentes com as mesmas características mas submetidos a cirurgia de substituição por bioprótese valvular, no bloco operatório do Serviço de Cirurgia Cardioráscica do mesmo hospital.
- As principais variáveis clínicas a avaliar são todas pertinentes e adequadas aos objetivos do estudo; serão avaliadas variáveis económicas, também todas elas pertinentes, incluem: custos pré-procedimento (consultas e MCDT); custos do procedimento (duração, fármacos, bioprótese, outro material usado) e pós-procedimento (recobro, dias de internamento, entre outros).
- Os dados clínicos serão colhidos de forma anónima através da consulta do SClínico e os dados económicos serão recolhidos com o recurso ao Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM – GLINTT).
- O estudo é pertinente, muito importante e está bem fundamentado.
- O protocolo do estudo, os critérios de inclusão e exclusão estão suficientemente detalhados e não levantam questões de foro ético.
- A Investigadora Principal, a Dra. Sara Maria Ramos Maia, Técnica de Cardiopneumologia do Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar de S. João, dispõe das competências técnica e científica para a realização do estudo.
- O estudo será realizado nos Serviços de Cardiologia e Centro de Cirurgia Cardioráscica do Hospital S. João EPE que dispõem das condições necessárias para a realização do estudo. O estudo está autorizado pelos Directores de Serviço, Professora Júlia Maciel e Dr. Paulo Pinho, respetivamente.

– **Benefício/Risco**

Dado a natureza retrospectiva e observacional do estudo não existirão riscos, incómodos ou benefícios acrescidos pela participação do doente neste tipo de estudo.

– **Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito do ensaio**

Dado a natureza retrospectiva e observacional do estudo não é necessário a obtenção do consentimento informado.

– **Confidencialidade dos dados**

A confidencialidade dos dados está garantida.

– **Indemnização por danos**

Não aplicável.

– **Continuação do tratamento**

Não aplicável.

- **Propriedade dos dados**

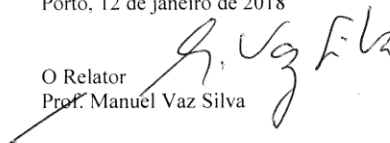
Não aplicável.

Conclusão

Em face da análise do protocolo do estudo “Análise custo-efetividade da Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica versus Substituição Cirúrgica da Válvula Aórtica em doentes com estenose aórtica severa e alto risco cirúrgico”, proponho a sua aprovação pela CES do HSJ/FMUP

Porto, 12 de janeiro de 2018

O Relator
Prof. Manuel Vaz Silva



9.1.2 Autorização da Comissão de Ética do CHUSJ ao pedido de prolongamento do período de recolha de dados



SAGRADO

Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar de São João

Venho por este meio solicitar o alargamento do período de colheita de dados, até 31 de agosto de 2019, do projeto intitulado "Análise custo-efetividade da Implantação Percutânea de Bioprótese Aórtica versus Substituição Cirúrgica da Válvula aórtica em doentes com estenose aórtica severa e alto risco cirúrgico".

Com os melhores cumprimentos,

Porto, 28 de setembro de 2018

Investigador Principal

Sora Helena Ramos, MSc

Presidente do Conselho de Administração

SEM OBJEÇÕES da Comissão Ética

*S. Vaz Lda
26/10/2018*

*casos aprovados em reunião plenária
da Comissão*

*Dr. Duarte Gil de Almeida
Presidente da Comissão de Ética*