



Medicamento	
Material	X

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 515

Solicitante: Magistrado Dr. Emílio Medeiros Viana, da 35ª. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0271235-03.2020.8.06.0001

Data: sexta-feira, 18 de dezembro de 2020.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	2
2) Considerações teóricas sobre a doença -----	2
3) Eficácia do tratamento e evidências científicas-----	4
4) Sobre o registro pela a ANVISA -----	5
5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC -----	5
6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	6
7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	6
8) Custo do tratamento -----	7
9) Conclusões (respostas aos quesitos) -----	7
10) Referências -----	10

NOTA TÉCNICA 515

1) **Tema:** Implante percutâneo de bioprótese em posição aórtica (TAVR) em pacientes inoperáveis portadores de estenose aórtica sintomática.

2) Considerações teóricas sobre a doença.

A valva aórtica é uma estrutura que se abre permitindo a passagem cíclica do sangue do ventrículo esquerdo para a aorta e daí para todo o corpo. A estenose aórtica é causada pela calcificação progressiva da valva, sendo a causa mais comum de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Esta obstrução resulta em abertura incompleta, forçando assim o coração a trabalhar mais para bombear o sangue através da estrutura estenótica (aumento da resistência ao fluxo). Em resposta, o ventrículo esquerdo se torna hipertrofiado e aumenta de tamanho. No início, essas adaptações ajudam a bombear sangue com mais força para vencer a resistência imposta pela valva estenótica. Com o tempo, o ventrículo esquerdo perde sua força de bombeamento, entra em falência e o paciente evolui para insuficiência cardíaca refratária.

A área valvar aórtica normal tem entre 3 a 4 cm². De acordo com a área valvar, a estenose aórtica pode ser dividida em três graus:

- Estenose aórtica leve: ocorre se a área é maior do que 1,5 cm²
- Estenose aórtica moderada: ocorre se a área tem entre 1,0 e 1,5 cm²
- Estenose aórtica grave: ocorre se a área é menor do que 1,0 cm².

Pessoas com estenose aórtica moderada ou leve geralmente não apresentam sintomas, uma vez que o trabalho aumentado do ventrículo esquerdo costuma compensar o estreitamento da valva. Em geral, os sintomas surgem apenas nos casos de estreitamentos mais graves (como o do caso em questão), quando então a tríade composta por dispnéia, angina e/ou síncope costuma aparecer. O tempo médio de

sobrevida estimado após o aparecimento destes sintomas é 2, 3 e 5 anos respectivamente.

A substituição cirúrgica da valva aórtica tem sido o tratamento padrão para pacientes com estenose aórtica sintomática grave. Anteriormente, os pacientes considerados de alto risco para cirurgia convencional ou aqueles inoperáveis (por motivos técnicos) só podiam receber diuréticos e valvoplastia por balão, tratamentos que serviam apenas como manobras paliativas, não tendo qualquer efeito sobre os resultados de longo prazo na saúde do paciente. Durante procedimento cirúrgico convencional com tórax aberto (normalmente realizado através de esternotomia mediana), o médico remove a valva aórtica estreitada e a substitui por uma prótese mecânica ou de tecido biológico. O paciente persiste com o coração em assistolia (parado) permanecendo vivo por conta do uso da chamada máquina de circulação extracorpórea, equipamento que faz o papel do coração e dos pulmões enquanto o coração permanece temporariamente parado durante o ato cirúrgico. A circulação extracorpórea (CEC), grande avanço tecnológico que muito contribuiu para a evolução de inúmeras técnicas cirurgias cardíacas, não é, entretanto, um processo isento de riscos e de efeitos adversos, sendo inúmeras das mais graves complicações observadas no pós-operatório imediato das cirurgias cardíacas associadas à sua utilização (sobretudo se por um tempo prolongado). Entre essas complicações destacam-se a vasoplegia pós CEC (uma tendência a vasodilatação generalizada das artérias e veias), o choque vasoplégico (dificuldade em se manter a pressão arterial por conta da tendência à vasodilatação), hemólise (destruição de hemácias), disfunção plaquetária, plaquetopenia (que é a queda do número de plaquetas), tendência a sangramentos espontâneos e insuficiência renal aguda dialítica. Em síntese, a “conta a ser paga” pelo potencial benefício do uso da CEC pode não sair barata, sobretudo em pacientes mais frágeis e com comorbidades. Por vezes esta conta é impagável.

Há mais de uma década, entretanto, a troca percutânea da valva aórtica já vem se estabelecendo como uma realidade. Este procedimento, conhecido no jargão médico pelo acrônimo de TAVR (transcatheter aortic valve replacement), têm sido cada vez mais utilizado para a troca da valva aórtica em virtude de não necessitar da abertura da parede torácica (o que reduz sobremaneira o trauma cirúrgico) e de dispensar a utilização da circulação extracorpórea (CEC), uma vez que o procedimento se desenrola através da

utilização de um cateter e de uma bioprótese, normalmente inseridos através da virilha do paciente.

Inicialmente restrito para aqueles casos em que o risco de troca da valva aórtica por via cirúrgica seria muito grande (o que ocorre geralmente nos pacientes idosos e com algumas comorbidades associadas), a TAVR - por seus inequívocos benefícios tanto em pacientes de médio quanto em pacientes de baixo risco cirúrgico - tem sido cada vez mais utilizada como estratégia terapêutica no contexto da saúde suplementar, apesar dos elevados custos inerentes a este procedimento. A bem da verdade, o desenvolvimento da substituição da valva aórtica transcater (TAVR) surgiu como uma tábua de salvação para os pacientes considerados inoperáveis e também para aqueles de muito alto risco cirúrgico, proporcionando-lhes melhora considerável dos sintomas e benefício estatisticamente significativo nas taxas de mortalidade.

3) Eficácia do medicamento e evidências científicas.

O conceito de válvulas expansíveis implantáveis de forma percutânea (por cateter balão) foi introduzido pela primeira vez na década de 1980 por um pesquisador dinamarquês chamado H. R. Anderson, que começou a testar essa ideia em porcos.

Em 2002, o Dr. Alain Cribier realizou a primeira troca valvar aórtica percutânea com sucesso em um paciente inoperável.

Em 2010 o grupo do PARTNER Trial Investigators publicou um estudo que demonstrara que em pacientes com estenose aórtica grave que não eram candidatos à cirurgia convencional, a TAVR, em comparação com a terapia padrão, reduzira significativamente as taxas de morte por qualquer causa e também o desfecho composto por morte por qualquer causa, hospitalização repetida e sintomas cardíacos relevantes, apesar da maior incidência de acidentes vasculares cerebrais e de eventos vasculares relacionadas ao procedimento.¹

A primeira aprovação do FDA para uso terapêutico da TAVR em pacientes com estenose aórtica grave se daria então em 2011, mas restrita a pacientes inacessíveis à técnica cirúrgica convencional, como a paciente do caso em questão.

Em 2011, o PARTNER 1, um estudo de não inferioridade, concluíra que em pacientes portadores de estenose aórtica grave e com alto risco cirúrgico (mas não

inoperáveis), a TAVR e a cirurgia convencional seriam associadas a taxas semelhantes de sobrevida em 1 ano, embora tenham sido constatadas diferenças importantes nos riscos periprocedimento a favor da TARV.² Por este motivo, já em 2012, o FDA aprovaria o uso da TAVR em pacientes com alto risco cirúrgico mas não inoperáveis. Em 2015, a indicação seria então expandida para incluir o procedimento “valve in valve” naqueles pacientes já portadores de valvas bioprotéticas deterioradas.

Já em 2016, o estudo PARTNER 2 concluíra que em pacientes de risco intermediário (pacientes com menos comorbidades e menos frágeis que os considerados de alto risco), o emprego da TAVR seria semelhante à substituição cirúrgica da válvula aórtica em relação ao desfecho primário de morte ou acidente vascular cerebral incapacitante.³ Neste mesmo ano, o FDA aprovaria então o uso da TAVR para pacientes com estenose aórtica grave com risco cirúrgico intermediário.

Em 2019, o estudo PARTNER-3 concluiria que entre os pacientes com estenose aórtica grave com baixo risco cirúrgico (pacientes com menos comorbidades e menos frágeis que os considerados de risco intermediário), o **endpoint** composto por morte, acidente vascular cerebral ou reinternação em 1 ano seria significativamente menor nos pacientes que realizaram o procedimento de TAVR se comparados àqueles pacientes submetidos à cirurgia convencional.⁴ Assim sendo, seguindo os resultados do estudo PARTNER-3, o FDA expandiria, logo a seguir, ainda mais a indicação da técnica TAVR para incluir também os pacientes de baixo risco.

No caso em questão, a paciente é considerada de altíssimo risco e inoperável pela técnica cirúrgica convencional – ***havendo, portanto, inequívoco benefício da terapia proposta desde os tempos que precedem o estudo PARTNER 1 (ano de 2010)*** - em virtude de possuir a chamada aorta em porcelana (aorta endurecida pela presença generalizada de cálcio em suas paredes), comorbidade que torna impossível a substituição da valva aórtica nativa através da técnica cirúrgica convencional.

4) Sobre o registro pela ANVISA.

Sim. Todos os equipamentos necessários para a realização da TAVR já foram registrados pela ANVISA.

5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.

A CONITEC em análise realizada no ano de 2014 decidiu por não incorporar esta tecnologia ao SUS.⁵ A seguir a deliberação final da CONITEC expedida em 29 de Janeiro de 2014:

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

Pela época, como se depreende, a razão técnica para a negativa seria a falta de estudos que comprovassem um aumento da sobrevida dos pacientes – *algo questionável, uma vez que a análise da CONITEC tratava justamente de pacientes inoperáveis e cujo benefício da técnica já havia sido definido pelo grupo do PARTNER Trial Investigators* - e também às incertezas relacionadas aos seus riscos, aos efeitos adversos relacionados ao procedimento e também, e fundamentalmente, por seu custo elevado.

Hoje, entretanto, já está claro (vide item 3) que os benefícios do procedimento são inequívocos em pacientes inoperáveis (como a paciente do caso em questão) e também naqueles de mais alto risco cirúrgico. Os benefícios incluem maior tempo de sobrevida e riscos perioperatórios expressivamente menores que o da cirurgia convencional. Os custos do procedimento, entretanto, persistem bastante elevados.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público.

Não existe uma diretriz clínica do Ministério da Saúde para o tratamento da estenose aórtica sintomática.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.

O SUS disponibiliza técnica cirúrgica convencional a qual não se aplica ao caso em questão. A paciente possui aorta em porcelana, sendo, portanto, inoperável. Como recursos estritamente paliativos o SUS disponibiliza tratamento com morfina (para dispnéia), vasodilatadores, diuréticos e valvoplastia percutânea com balão.

8) Custo do tratamento

O orçamento necessário para a realização do procedimento já fora apresentado pela parte proponente estando seus valores expressos adequadamente.

9) Conclusões

- a) A tecnologia cirúrgica referida na inicial foi incorporada pelo SUS? Há manifestação da CONITEC a respeito? Qual a razão técnica da eventual não incorporação?

Resposta: A tecnologia proposta não foi incorporada ao SUS. A CONITEC em análise realizada no ano de 2014 decidiu por não incorporar esta tecnologia ao SUS. A seguir a deliberação final da CONITEC de 29 de janeiro de 2014:

“O plenário da CONITEC considerou que existe um benefício, entretanto, não há estudo que comprove a sobrevida, enfatizou a gravidade dos pacientes com a doença, as incertezas das evidências, os riscos de AVC, os riscos de morte durante o procedimento, as complicações renais e o alto custo da tecnologia. Assim, na 21ª reunião

ordinária, em 4 de dezembro de 2013, a CONITEC deliberou, por unanimidade, recomendar a não incorporação do implante por cateter de bioprótese valvar aórtica (TAVI). Foi assinado o Registro de Deliberação no 73/2013.”

Pela época, como se depreende, a razão técnica para a negativa seria a falta de estudos que comprovassem um aumento da sobrevida dos pacientes – *algo questionável, uma vez que a análise da CONITEC tratava justamente de pacientes inoperáveis e cujo benefício da técnica já havia sido definido pelo grupo do PARTNER Trial Investigators* - e também às incertezas relacionadas aos seus riscos, aos efeitos adversos relacionados ao procedimento e também, e fundamentalmente (este é ponto principal), por seu custo elevado.

Hoje, entretanto, já está claro (vide item 3) que os benefícios do procedimento são inequívocos em pacientes inoperáveis (como a paciente do caso em questão) e também naqueles de mais alto risco cirúrgico. Os benefícios incluem maior tempo de sobrevida e riscos perioperatórios expressivamente menores que o da cirurgia

b) Há alternativa terapêutica/tecnologia alternativa que apresente grau de eficácia aproximada, custo mais reduzido, que tenha sido incorporada pelo SUS e que não amplie risco de morte da parte autora?

Resposta: Não existe alternativa terapêutica que apresente grau de eficiência aproximada à terapia proposta no presente caso. De fato, a paciente é inoperável por possuir aorta em porcelana, podendo, entretanto, conforme relatório médico constante nos autos deste processo, realizar o implante percutâneo da bioprótese em posição aórtica em laboratório de hemodinâmica (TAVR). Caso não seja submetida ao procedimento de TAVR, a paciente poderia ser tratada apenas paliativamente. Isso implicaria em importante redução do seu tempo de sobrevida e muito provavelmente em grande sofrimento em seus momentos finais, em virtude de a dispnéia ser umas das principais manifestações da estenose aórtica crítica.

c) Há alternativa terapêutica/tecnologia alternativa que apresente grau de eficácia aproximada, custo mais reduzido, não incorporada pelo SUS e que não amplie risco de morte da parte autora?

Resposta: Não.

d) Há hospitais/profissionais qualificados na rede pública local, em qualquer de suas esferas, para a realização do procedimento almejado? Onde?

Resposta: sim. Existem profissionais qualificados para a prática deste procedimento no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes.

e) O que significa o critério SWALIS A1, referido nos documentos que instruíram a inicial?

Resposta: o termo SWALIS é um acrônimo para a expressão inglesa “Surgical Waiting List Info System” a qual estratifica pacientes cirúrgicos em 5 categorias: A1, A2, B, C e D. A categoria A1 engloba pacientes com risco de deterioração clínica iminente e necessidade de hospitalização.

f) A realização do procedimento pretendido é indispensável à manutenção da vida da paciente/autora? É adequado para tal fim?

Resposta: Sim. A documentação anexada ao processo e o relatório do médico assistente deixam evidentes de forma inequívoca que não existem outras possibilidades terapêuticas efetivas aplicáveis ao presente caso. Os custos do procedimento, entretanto, são elevados.

10) Referências

1. Leon, M. B. *et al.* Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N. Engl. J. Med.* **363**, 1597-1607 (2010).
2. Smith, C. R. *et al.* Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2187-2198 (2011).
3. Leon, M. B. *et al.* Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* **374**, 1609-1620 (2016).
4. Mack, M. J. *et al.* Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1695-1705 (2019).
5. CONITEC. *Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI) para o Tratamento da Estenose Valvar Aórtica Grave em Pacientes Inoperáveis. Agosto de 2013.*