

Dossiê de Pedido de Incorporação do
HeartMate 3 para pacientes com insuficiência
avançada do ventrículo esquerdo do coração
inelegíveis ao transplante de coração (Terapia de
Destino) no SUS

Cliente: Abbott

Dezembro de 2023

SUMÁRIO

1. Apresentação	6
1.1. Descrição do Documento	6
1.2. Objetivo	6
2. Conflito de interesses	7
3. Resumo executivo	8
4. Introdução.....	11
4.1. Insuficiência Cardíaca	11
4.2. Insuficiência Cardíaca no Brasil	14
4.3. Tratamento da Insuficiência Cardíaca	16
4.4. Dispositivos de Assistência Ventricular Esquerda e o novo HeartMate 3.....	18
5. Descrição da tecnologia	21
6. Revisão Diretrizes e PCDT	25
6.1. Diretrizes.....	25
6.1.1. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2018) e Atualização de Tópicos Emergentes (2021)	25
6.1.2. Diretriz de Assistência Circulatória Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia	27
6.2. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.....	30
6.2.1. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida	31
7. Revisão sistemática	33
7.1. Objetivo	33
7.2. Metodologia.....	33
7.2.1. Questão de pesquisa estruturada	33
7.2.2. Critérios de elegibilidade	34

7.2.3. Fontes de informação e estratégias de busca	34
7.2.4. Processo de seleção.....	37
7.2.5. Coleta e análise de dados	37
7.2.5.1. Metanálise em rede	38
7.2.6. Análise de risco de viés	41
7.2.7. Avaliação de certeza da evidência.....	41
7.3. Resultados	41
7.3.1. Seleção dos estudos	41
7.3.2. Descrição dos estudos incluídos.....	43
7.3.2.1. MOMENTUM 3 Trial	43
7.3.3. Risco de viés.....	73
7.3.3.1. MOMENTUM 3 Trial	73
7.3.3.2. Estudos incluídos na metanálise em rede.....	73
7.3.4. Metanálise em rede.....	77
7.3.4.1. Sobrevida global	77
7.3.4.2. Sepses	78
7.3.4.3. Acidente vascular cerebral	79
7.3.5. Certeza da evidência da metanálise em rede.....	80
8. Análise de custo-efetividade	82
8.1. Objetivo	82
8.2. Metodologia.....	82
8.2.1. Premissas gerais	82
8.2.2. Tipo de análise	83
8.2.3. Estrutura do modelo.....	83
8.2.4. População	83
8.2.5. Intervenções	83

8.2.6. Parâmetros clínicos	84
8.2.6.1. Sobrevida global dos pacientes.....	84
8.2.6.2. Risco de eventos e efetividade da terapia	89
8.2.6.3. Utilidades.....	89
8.2.7. Parâmetros de custos	90
8.2.8. Análises de sensibilidade e cenários.....	91
8.3. Resultados	92
8.3.1. Sobrevida	92
8.3.2. Caso base	93
8.3.3. Análise de sensibilidade determinística	94
8.3.4. Análise de sensibilidade probabilística	95
8.3.5. Análises de cenário.....	99
9. Análise de impacto orçamentário	101
9.1. Objetivo	101
9.2. Metodologia.....	101
9.2.1. Estimativa da população elegível	101
9.2.2. Estimativa dos custos	105
9.3. Resultados	106
10. Implementação e viabilidade	109
11. Curva de aprendizado	115
12. Aceitabilidade	121
13. Recomendações de agências internacionais de ATS.....	121
14. Considerações finais	122
Referências	123
Apêndice A – Tabelas Suplementares.....	129

ANEXO I – Estudo de custos de pacientes com insuficiência cardíaca avançada elegíveis a HeartMate 3 no sistema de saúde público Brasileiro	132
---	------------

1. Apresentação



1.1. Descrição do Documento

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do Sistema de Assistência Ventricular Esquerda HeartMate 3 em pacientes com insuficiência avançada do ventrículo esquerdo do coração como uma terapia de destino (inelegíveis ao transplante cardíaco), demandado pela empresa Abbott Laboratórios do Brasil, para incorporação no Sistema Único de Saúde.

1.2. Objetivo

O objetivo do presente relatório foi avaliar as evidências científicas, de custo-efetividade e impacto orçamentário do implante de HeartMate 3 em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e inelegíveis ao transplante cardíaco em comparação com a terapia clínica atualmente disponível no Sistema Único de Saúde. Este relatório foi desenvolvido de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde.

2. Conflito de interesses



Os autores e o revisores deste documento são funcionários da Abbott e/ou receberam honorários da mesma para a elaboração deste documento.

Autores

Miriam Allein Zago Marcolino - HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA

Rodrigo Antonini Ribeiro - HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA

Revisores

Tassia Lima - Gerente Nacional da Divisão de *Heart Failure* da Abbott.

Wendel Mombaque dos Santos - Gerente de Economia da Saúde e Proposta de Valor para Dispositivos Médicos da Abbott.

3. Resumo executivo



Tecnologia: Heartmate 3 - Sistema de Assistência Ventricular Esquerda (Registro ANVISA 10332340428)

Indicação: Fornecer suporte hemodinâmico em longo prazo em pacientes com insuficiência cardíaca avançada do ventrículo esquerdo do coração como uma terapia de destino permanente (DT).

Demandante: Abbott Laboratórios

Introdução: A insuficiência cardíaca é uma condição crônica na qual o coração perde a capacidade de bombear sangue suficiente para atender às necessidades metabólicas do corpo, em repouso e/ou durante esforço. Embora o comprometimento da função cardíaca seja um aspecto fundamental da insuficiência cardíaca, o fluxo sanguíneo periférico alterado, especialmente para o rim e músculos esqueléticos, é de grande importância fisiopatológica. No período entre 2017 e 2021 foram identificadas 942.508 internações por insuficiência cardíaca em todo o Brasil, dos quais aproximadamente 11% evoluíram a óbito. Pacientes com sintomas de classe III a classe IV da NYHA que estão nos estágios correspondentes C e D de insuficiência cardíaca e são geralmente candidatos a suporte circulatório mecânico e/ou transplante cardíaco. Nesse sentido, o suporte com Sistema de Assistência Ventricular Esquerda HeartMate 3 é indicado para pacientes com insuficiência cardíaca avançada e é previsto como um suporte temporário, como uma ponte para o transplante cardíaco ou como uma terapia de destino permanente. No entanto, no Sistema Único de Saúde, para os pacientes com insuficiência cardíaca avançada e contraindicação para realizar o transplante cardíaco não há alternativas terapêuticas além do tratamento clínico, assim como possuem uma expectativa de vida inferior a um ano. Desta forma, o HeartMate 3 surge como uma opção para esse perfil de pacientes com elevada taxa de mortalidade.

Pergunta: Em pacientes adultos com insuficiência avançada do ventrículo esquerdo do coração inelegíveis ao transplante cardíaco (terapia de destino) qual a efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário do uso de HeartMate 3 em comparação ao tratamento clínico na perspectiva do Sistema Único de Saúde?

Evidências científicas: A revisão sistemática identificou 12 estudos. A meta-análise em rede para sobrevida global demonstrou que o HeartMate 3 apresentou redução significativa da mortalidade em 2 anos em comparação com terapia clínica, assim como em comparação ao HMXVE/VE. A rede não apresentou inconsistência, uma vez que há apenas um estudo contribuindo para cada terapia na rede e cada nodo apresenta apenas uma conexão com outra terapia (resultados do modelo de efeito fixo e de efeitos aleatórios iguais). Considerando ranqueamento das terapias pelo P-score, para sobrevida global, o HM3 apresenta melhor ranque, seguido em ordem por gerações anteriores, com terapia clínica em último lugar. A certeza foi considerada moderada para o desfecho de sobrevida global, devido a algumas preocupações quanto ao risco de viés de todos ou da maioria dos estudos incluídos, e algumas preocupações quanto a viés de relato, considerando que a rede foi composta apenas por evidência de estudos pivotais para os comparadores avaliados.

Avaliação econômica: O implante de HM3 resultou em aproximadamente 3,43 QALY, ou seja, 2,53 QALY adicionais em comparação com o tratamento clínico. Além disso, apresentou 4,64 AVG, os quais são 3,00 além dos obtidos com o tratamento clínico. O custo de HM3 foi estimado em R\$ R\$ 692.454, sendo R\$ 303.551 incrementais em comparação com tratamento clínico. O ICER foi estimado em R\$ 119.848,59 por QALY ganho e R\$ 101.064,59 para cada AVG.

Avaliação de impacto orçamentário: Considerando a capacidade instalada para implante do DAVE HM3, os custos acumulados em 5 anos com HM3 foram estimados em R\$ 444.448.282, e com tratamento clínico foram de R\$ 245.008.890, resultando em um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ R\$199.439.392.

Recomendações de agências internacionais de ATS: *o National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* do Reino Unido recomendou o implante de um dispositivo de assistência ventricular esquerda para terapia de destino em pessoas inelegíveis para transplante cardíaco.

Considerações finais: A evidência disponível sobre o implante de HeartMate 3 para pacientes adultos com insuficiência avançada do ventrículo esquerdo do coração inelegíveis ao transplante cardíaco (terapia de destino) demonstra aumento significativo da sobrevida global. A análise de custo-efetividade sugere que o implante de HeartMate

3, em comparação à terapia clínica, apresenta superioridade em efetividade e custos. A análise de impacto orçamentário, no SUS, sugere um incremento de cerca de R\$ 214 milhões em cinco anos de análise.

4. Introdução



4.1. Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca é uma condição crônica na qual o coração perde a capacidade de bombear sangue suficiente para atender às necessidades metabólicas do corpo, em repouso e/ou durante esforço. Embora o comprometimento da função cardíaca seja um aspecto fundamental da insuficiência cardíaca, o fluxo sanguíneo periférico alterado, especialmente para o rim e músculos esqueléticos, é de grande importância fisiopatológica. A insuficiência cardíaca é uma síndrome em que o paciente apresenta falta de ar e fadiga, seja em repouso ou durante esforço, e edema periférico (inchaço no tornozelo). Os sintomas de insuficiência cardíaca estão relacionados à perfusão inadequada de múltiplos órgãos.

A insuficiência cardíaca crônica pode ser causada por disfunção miocárdica, anormalidades valvares ou doença pericárdica. Ademais, pode ser induzida por distúrbios do ritmo cardíaco. Isquemia aguda, anemia, disfunção renal ou tireoidiana, e medicamentos cardiodepressores podem exacerbar ou, mais raramente, causar insuficiência cardíaca. Independentemente da etiologia, a insuficiência cardíaca é uma síndrome progressiva que leva à debilitação grave e à morte, a menos que uma intervenção terapêutica interrompa ou reverta a progressão dos sintomas. A gravidade dos sintomas de insuficiência cardíaca é comumente classificada usando a classificação da *New York Heart Association (NYHA)*^{1, 2}, que considera a existência de quatro classes:

- Classe I: sem limitação; o exercício físico comum não causa fadiga indevida, dispneia ou palpitações.
- Classe II: leve limitação de atividade física; confortável em repouso, mas atividades normais resultam em fadiga e palpitações, ou dispneia.
- Classe III: limitação acentuada da atividade física; confortável em repouso, mas menos do que atividades normais resulta em sintomas.
- Classe IV: incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto; os sintomas de insuficiência cardíaca estão presentes mesmo em repouso, com aumento do desconforto com qualquer atividade física.

A progressão da insuficiência cardíaca é frequentemente descrita por quatro estágios definidos pela *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*³. Em cada estágio, existem diferentes níveis de abordagens diagnósticas e terapêuticas aos pacientes com a doença. Os estágios iniciais envolvem monitoramento e mudanças no estilo de vida, enquanto na insuficiência cardíaca em estágio avançado (Estágio D), a substituição cardíaca com transplante cardíaco ou implantação de um dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE) para terapia de destino são as terapêuticas recomendadas.

Assim, pacientes com sintomas de classe III a classe IV da NYHA que estão nos estágios correspondentes C e D de insuficiência cardíaca e são geralmente candidatos a suporte circulatório mecânico e/ou transplante cardíaco. Contudo, a urgência do implante de suporte circulatório mecânico é orientada pelos perfis do *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS)⁴. O perfil INTERMACS mais urgente é o Perfil 1, descrito como “*crash and burn*” (“bate e queima”), no qual é necessária a implantação imediata de dispositivo de suporte circulatório mecânico. Os Perfis 2 a 3 são pacientes que necessitam de hospitalização e níveis significativos de cuidados médicos, sendo os mais comuns a serem submetidos a implantação de um DAVE. Os perfis 6 a 7, por sua vez, são pacientes com estágios iniciais de insuficiência cardíaca e geralmente são ambulatoriais e vivem em casa. Neles, a implantação de um DAVE não é urgente.

O prognóstico da insuficiência cardíaca não é bom se o problema subjacente não puder ser resolvido¹⁻⁴. Além disso, a gravidade da insuficiência está associada ao tempo de sobrevida do paciente. Estima-se, portanto, que metade dos pacientes com insuficiência cardíaca morrerá dentro de 5 anos e que mais da metade daqueles com insuficiência cardíaca grave morrerão dentro de 1 ano⁵. As taxas de morte em 30 dias, 1 ano e 5 anos após a hospitalização por insuficiência cardíaca são de 10,4%, 22% e 42,3%, respectivamente^{6, 7}. Para pacientes com insuficiência cardíaca crônica refratária à terapia médica padrão, no entanto, a taxa de mortalidade está entre 33% e 50% em 1 ano, 59% e 68% em 2 anos e > 75% em 3 anos⁶.

Quanto à epidemiologia, as doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de morte em todo o mundo, sendo a insuficiência cardíaca a condição clínica de

crescimento mais rápido. À medida que o maior segmento da população mundial – a geração "*baby boomers*" – envelhece e entra na fase da vida em que a insuficiência cardíaca é mais prevalente, o número de casos aumenta rapidamente. Em paralelo, os avanços nos cuidados cardíacos agudos estão salvando mais vidas no primeiro ou segundo evento cardíaco, permitindo que mais pacientes evoluam para uma forma crônica da doença.

As estimativas da prevalência de insuficiência cardíaca sintomática na população europeia variam de 0,4% a 2%⁷. Ademais, destaca-se que a prevalência de insuficiência cardíaca aumenta rapidamente após os 65 anos de idade. A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) representa países com uma população superior a 900 milhões e sugere que existem, pelo menos, 10 milhões de pacientes com insuficiência cardíaca nesses países.

A insuficiência cardíaca crônica representa um fardo econômico significativo para a sociedade, consumindo cerca de 1% a 2% dos orçamentos de saúde, e uma grande proporção (~70%) disso é gasta em hospitalizações⁸⁻¹¹. Pacientes com insuficiência cardíaca que apresentam doença refratária em estágio terminal consomem > 60% dos gastos com saúde de todos os pacientes com insuficiência cardíaca, devido às hospitalizações frequentes e ao uso de dispositivos e terapias que, embora ajudem a salvar vidas, são de alto custo, como o marca-passo biventricular e o desfibrilador implantável.

A crescente prevalência e gravidade da insuficiência cardíaca, associada à péssima qualidade de vida, exige o desenvolvimento de novas terapias custo-efetivas.

4.2. Insuficiência Cardíaca no Brasil

No Brasil, um estudo ecológico conduzido por meio de dados secundários do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) coletou informações acerca da mortalidade por insuficiência cardíaca no Brasil entre os anos de 1996 e 2017. Como resultado, foi verificado um total de 1.242.014 óbitos por insuficiência cardíaca no período analisado.¹²

Utilizando dados mais recentes, um estudo ecológico retrospectivo, com o objetivo de descrever o perfil das internações e óbitos por Insuficiência Cardíaca no Brasil, consultou o Sistema de Informações Hospitalares (SIH/DATASUS) e constatou que, entre 2015 e 2020, foram registradas 1.212.249 internações por insuficiência cardíaca no Brasil. Além disso, os autores identificaram que ocorreu uma queda de 22,85% no número de vasos quando comparados os dados relativos às hospitalizações no ano de 2015 e 2020. Nesse contexto, destaca-se que a maior prevalência de internações devido à insuficiência cardíaca foi em idosos com 70 ou mais anos de idade (48,61%), seguido de indivíduos entre 40 e 69 anos (46,10%). Em relação aos óbitos, esse mesmo estudo constatou um total de 134.703, o que reflete uma taxa de mortalidade de 62,3625 óbitos/100 mil habitantes. A média de óbitos foi equivalente a 22.450,5 óbitos/ano.¹³

Em um recorte de tempo menor, porém mais atualizado, um estudo epidemiológico verificou dados do DATASUS entre 2017 e 2021 e identificou um total de 942.508 internações por insuficiência cardíaca em todo o Brasil. Dessas internações, 894.219 foram em caráter de urgência. Não foram verificadas diferenças significativas em relação ao sexo dos indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca. Entretanto, foi evidenciada maior prevalência em indivíduos idosos com mais de 60 anos (73,12%). Em relação ao número de óbitos, este estudo constatou um total de 110.369 no período de 2017 a 2021.¹⁴

Nesse contexto, é importante destacar os resultados de um estudo transversal, de base populacional, que utilizou dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 conduzida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O referido estudo teve como objetivo estimar a prevalência de insuficiência cardíaca, bem como sua

associação com a saúde autorreferida no Brasil. Participaram do estudo 60.202 adultos, havendo dados sobre insuficiência cardíaca, saúde autorreferida e prática de exercício físico de 59.655 voluntários. Diante deste universo, a prevalência de insuficiência cardíaca por meio de autorrelato de diagnóstico médico foi de 1,1%, sendo mais prevalente em idosos ($p < 0,001$), porém sem diferença entre os sexos ($p = 0,99$).¹⁵

Acerca da saúde autorreferida, os autores identificaram maior prevalência de insuficiência cardíaca nos indivíduos com saúde autorreferida precária ($p < 0,001$). Ademais, foram verificados mais problemas relacionados às percepções de saúde física e mental nos indivíduos com insuficiência cardíaca ($p < 0,001$). Também foram vistos mais diagnósticos de depressão nesse grupo. Contudo, deve-se considerar que a prática de exercício físico também era menor nessa população. Adicionalmente, uma análise multivariada foi conduzida, sendo constatada que apresentar diagnóstico médico de insuficiência cardíaca aumenta em cerca de quatro vezes a chance de ter pior percepção de saúde (OR = 4,17; IC95% 3,65 a 4,76). Entretanto, quando a análise é ajustada por faixa etária e percepção da saúde física, a magnitude da associação é reduzida, apesar da chance permanecer maior (OR = 1,78; IC95% 1,52 –2,08).¹⁵

Outro estudo epidemiológico, com dados secundários obtidos no DATASUS de janeiro de 2018 a julho de 2021, identificou 653.662 internações e 77.290 óbitos por insuficiência cardíaca no sistema de saúde brasileiro. Este estudo avaliou, ainda, os custos da insuficiência cardíaca para o sistema de saúde brasileiro, estimando um gasto de cerca de R\$ 1.125.198.592,72 com hospitalizações associadas à insuficiência cardíaca no Brasil e um custo médio hospitalar equivalente a R\$ 1.725,27.¹⁶

Além dos custos financeiros diretos, deve-se também considerar o impacto da insuficiência cardíaca sobre o sistema previdenciário e sobre a perda de produtividade. Os dados da Previdência Social e Instituto Nacional do Seguro Social (INSS), do Ministério do Trabalho e Previdência, coletados em julho de 2021, referentes ao período de janeiro de 2018 a julho de 2021, apontaram que, de um total de 32 milhões de beneficiários ativos cadastrados no sistema de seguridade social, 929.718 beneficiários estavam cadastrados por insuficiência cardíaca. Desses, 84% recebiam benefícios permanentes por incapacidade. Sobre a perda de produtividade, foram constatados 303.238.848 dias perdidos de trabalho e 20.944.430 dias de afastamento devido à insuficiência cardíaca.

Nesse cenário, estima-se que o impacto econômico e financeiro da perda de produtividade salarial foi de R\$ 18.811.113.989,70. O custo dos benefícios previdenciários temporários por insuficiência cardíaca foi estimado em R\$ 2.060.242.800,00 por ano.¹⁶

Adicionalmente, considerando um valor de produtividade da população ativa de R\$ 50.000,00, os autores estimaram os anos de vida ajustados por produtividade perdidos (PALY) por insuficiência cardíaca em reais em cerca de R\$ 43.975,00. Para todos os beneficiários avaliados, foi estimada uma perda por PALY de R\$ 613.248.600,00 por ano, ao longo de suas vidas. Por fim, foi estimada a existência de 2,85 milhões de pacientes com insuficiência cardíaca no país, o que refletiria em uma perda por PALY em torno de R\$ 17.145.475.050,00 ao longo da vida dessas pessoas.¹⁶

4.3. Tratamento da Insuficiência Cardíaca

Do ponto de vista terapêutico, o tratamento para insuficiência cardíaca alivia os sintomas e pode melhorar o estado funcional do paciente. O padrão atual de atendimento para pacientes com insuficiência cardíaca em estágio terminal inclui três modalidades de tratamento: terapia farmacológica, transplante cardíaco e suporte circulatório mecânico.

A terapia farmacológica, que consiste em inibidores da enzima de conversora da angiotensina (ECA) e betabloqueadores, é a terapia de primeira linha para pacientes com insuficiência cardíaca. Esses medicamentos reduzem a mortalidade e a hospitalização associadas à insuficiência cardíaca¹⁰. Desfibriladores cardíacos implantáveis e terapia de ressincronização cardíaca são comumente usados para tratamento em estágios iniciais de insuficiência cardíaca. Esses dispositivos podem melhorar os resultados em curto prazo e melhorar os sintomas, além de serem custo-efetivos em pacientes adequadamente selecionados.^{17 18, 19} Entretanto, não fornecem terapia definitiva.

O transplante cardíaco é considerado uma terapia eficaz, mas há uma grande disparidade entre candidatos e doadores. Atualmente, em todo o mundo, o número de candidatos ultrapassa 200.000, e são realizados, apenas, cerca de 4.000 transplantes

cardíacos anualmente. O suporte circulatório mecânico é, portanto, a melhor estratégia para prolongar a sobrevivência de muitos pacientes com insuficiência cardíaca em estágio avançado.

Nesse contexto, destaca-se o DAVE, cujo objetivo principal é restaurar a circulação a níveis que permitirão que os órgãos funcionem normalmente. Pacientes com insuficiência cardíaca em estágio avançado apresentam índice cardíaco (débito cardíaco/área de superfície corporal) abaixo da faixa normal de 2,5 a 3,5 L/min/m, o que resulta na falta de oxigênio e nutrientes essenciais para o funcionamento celular normal. Durante o suporte do DAVE, o bombeamento de sangue do ventrículo esquerdo para o sistema vascular arterial aumenta o débito cardíaco e normaliza o índice cardíaco.

Demonstrou-se que os DAVEs salvam vidas e têm sido usados há mais de 25 anos, principalmente para apoiar pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca refratária enquanto estão em uma lista de espera para transplante cardíaco. Esses dispositivos foram concebidos em uma época na qual o transplante cardíaco não era uma realidade clínica devido a problemas de rejeição. Os investigadores procuraram dispositivos para suporte permanente, mas assim que os dispositivos estivessem prontos para ensaios clínicos, era necessário identificar uma população adequada de pacientes.

Em meados da década de 1980, após a produção de novos medicamentos imunossupressores, foi identificada a escassez de corações de doadores. Simultaneamente, DAVEs implantáveis estavam sendo estudados para uso de curto prazo em pacientes com insuficiência cardíaca grave. Os pacientes que pioraram na lista de espera para transplante tornaram-se os principais candidatos ao apoio temporário do DAVE. A primeira geração de dispositivos HeartMate foram implantados como ponte para transplante e foi demonstrado que o suporte DAVE era uma opção clinicamente viável para pacientes que morriam de insuficiência cardíaca²⁰⁻²³. Os resultados positivos dos primeiros estudos que avaliaram seu potencial como ponte para transplante, levaram os pesquisadores a tentarem o próximo passo na expansão da tecnologia.

4.4. Dispositivos de Assistência Ventricular Esquerda e o novo HeartMate 3

O DAVE evoluiu ao longo das últimas quatro décadas e é agora uma opção terapêutica importante para pacientes com insuficiência cardíaca avançada, pois fornece suporte ao débito cardíaco, bombeando sangue do ventrículo esquerdo para o sistema arterial, o que favorece sua chegada a outros órgãos do corpo. O suporte durável do DAVE restaura a circulação normal e, na maioria dos casos, melhora o estado físico e a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, o suporte do DAVE pode ser usado temporariamente para candidatos a transplante, ou até que a função cardíaca se recupere. Ademais, para pacientes que não são candidatos a transplante ou não recuperam a função cardíaca, o DAVE pode ser utilizado como assistência vitalícia. Em muitos casos, a duração do suporte do DAVE dependerá da evolução clínica do paciente e não de um resultado predeterminado.

As indicações para suporte DAVE evoluíram nos últimos anos¹¹. As indicações da ponte para o transplante e da terapia de destino foram criadas durante a década de 1990, quando os ensaios clínicos que avaliaram o DAVE exigiram uma definição precisa das populações em questão. Essas designações foram adotadas por agências reguladoras e de reembolso. Contudo, a evolução clínica de muitos pacientes não permite a adesão estrita a estas indicações pré-determinadas. No implante de DAVE, os pacientes podem ser candidatos a transplante, mas seu quadro pode mudar e a indicação passar a ser terapia de destino. Por outro lado, um paciente submetido a implante para indicação de terapia de destino pode se tornar candidato a transplante durante o suporte e ser colocado na lista de espera para transplante. Outras indicações incluem a ponte para a candidatura, que se refere a pacientes que não atendem aos critérios de transplante no momento do implante, mas que se espera que se tornem candidatos durante o suporte. Para pacientes que recuperam a função miocárdica com suporte DAVE e são submetidos à remoção do dispositivo, a indicação passa a ser ponte para recuperação. No momento do implante do DAVE, a indicação de suporte é incerta, enquanto a resposta do paciente à terapia determina, em última instância, se o caso é ponte para transplante, terapia de destino, ponte para candidatura ou ponte para recuperação.

Nesse cenário, o suporte com um DAVE HeartMate é indicado para pacientes com insuficiência cardíaca refratária em estágio terminal que não demonstram nenhuma evidência de dano grave e irreversível aos órgãos-alvo que tornaria o suporte DAVE inútil. Pacientes cuja condição de insuficiência cardíaca se deteriorou para classe III-IV da NYHA e estágio C-D enquanto recebem terapia médica ideal têm uma expectativa de vida curta e precisam de suporte DAVE durável. A candidatura ao suporte DAVE é confirmada para aqueles pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda < 25%, índice cardíaco < 2,2 L/min/m² sem inotrópicos ou que são dependentes de inotrópicos com tratamento médico ideal ou listados para transplante cardíaco.

Desde a introdução de bombas de fluxo contínuo duráveis para DAVE, no início dos anos 2000, esses sistemas demonstraram eficácia, segurança e durabilidade. No entanto, a interface sangue-material biológica continua a apresentar desafios e os eventos adversos persistem. Historicamente, sangramento, infecção e trombose são eventos adversos que limitam a eficácia global do suporte do DAVE. Entretanto, pesquisas clínicas têm mostrado uma diminuição constante na ocorrência dessas complicações por meio de uma melhor seleção de pacientes, melhor gestão médica e melhorias na tecnologia.

O DAVE HeartMate II, introduzido pela primeira vez em 2003, foi amplamente estudado e deu suporte a quase 30.000 pacientes. Este pequeno e durável DAVE proporcionou suporte temporário como ponte para transplante ou recuperação cardíaca, e para terapia de destino vitalícia. A duração mais longa de suporte ultrapassa 10 anos em pacientes em curso terapêutico.²⁴

O DAVE HeartMate 3 foi projetado para melhorar a hemocompatibilidade da bomba de sangue implantada²⁵. A bomba de sangue do HeartMate 3 utiliza um rotor levitado magneticamente com grandes intervalos de fluxo sanguíneo e um pulso artificial. Este *design* permite o movimento do rotor sem atrito, evitando assim o desgaste dos componentes e a geração de calor. O calor dentro de uma bomba de sangue aumenta a trombogenicidade. As grandes lacunas no fluxo sanguíneo permitem que os glóbulos vermelhos passem através da bomba com baixo estresse de cisalhamento, o que ajuda a reduzir a hemólise – um fator importante na formação de trombos. O pulso arterial gerado pela bomba e menos danos aos componentes do

sangue podem ajudar a prevenir alguns eventos hemorrágicos. Este dispositivo também incorpora superfícies texturizadas de contato com o sangue que demonstraram reduzir a trombose na interface sangue-biomaterial.

Estudos que compararam o HeartMate II e o Heartmate 3 indicaram superioridade do HeartMate 3, tanto para um desfecho primário composto de sobrevivência, sem acidente vascular cerebral incapacitante ou reoperação para substituir/remover um dispositivo com defeito²⁶, quanto em relação à hemocompatibilidade, sendo verificadas taxas mais baixas de eventos adversos relacionados ao HeartMate 3 ²⁷.

Diante do exposto, destaca-se que o suporte do DAVE diminui a morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. Muitos pacientes voltam para casa com o apoio do DAVE e se tornam cidadãos produtivos – uma consideração importante, visto que os custos hospitalares são o aspecto mais importante do custo total dos cuidados. Com menos eventos adversos observados nos estudos mais recentes, a frequência de reinternações também diminuirá. Em estudo de custo-utilidade na perspectiva de um terceiro pagador nos Estados Unidos, em comparação com pacientes tratados clinicamente, os pacientes com DAVE apresentaram mais custos cinco anos (US\$ 360.407 vs. US\$ 62.856), mais anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life years* – QALY, 1,87 vs. 0,37) e mais anos de vida ganhos (*life years gained* – LYG, 2,42 vs. 0,64)²⁸. A razão de custo-efetividade incremental (*incremental cost-effectiveness ratio* – ICER) do DAVE foi de US\$ 198.184 por QALY e de US\$ 167.208 por LYG. Isso equivale a uma redução de 75% no ICER em comparação com os US\$ 802.700 por ano de vida ajustado pela qualidade para a geração anterior do DAVE²⁹. Ressalta-se, portanto, que o custo dos cuidados continua a diminuir à medida que a taxa de eventos adversos diminui.

5. Descrição da tecnologia



- **Tipo:** Produto
- **Tecnologia:** Sistema de Assistência Ventricular Esquerda
- **Nome comercial:** Heartmate 3 - Sistema de Assistência Ventricular Esquerda (Registro ANVISA 10332340428)
- **Apresentação:** O Sistema de assistência ventricular esquerda (SAVE) HeartMate III inclui equipamentos e materiais que juntos compõem um dispositivo médico projetado para fornecer o benefício terapêutico para as pessoas afetadas pela insuficiência cardíaca avançada. Em serviço, o SAVE assume parte ou toda a carga de trabalho do ventrículo esquerdo, restaurando assim a perfusão sistêmica do paciente enquanto alivia a patologia subjacente. O SAVE apresenta um Dispositivo de assistência ventricular esquerda (uma bomba de sangue destinada à implantação em longo prazo) e um Controlador do sistema extracorpóreo. Além disso, inclui todos os recursos, controles, acessórios, interfaces, fontes de energia, equipamentos de suporte, rotulagem e ferramentas necessários para conseguir o benefício terapêutico. O SAVE pode ser usado em uma de duas configurações: A energia da linha pode ser utilizada pelo Módulo de energia ou da fonte de alimentação móvel (MPU) para operar o dispositivo indefinidamente (isso é conveniente para períodos sedentários ou durante o sono. Sempre que o Módulo de energia é utilizado, um Monitor do sistema pode também ser usado como um meio de visualização das condições de funcionamento, mudança dos parâmetros de operação e manipulação de dados armazenados) e a energia da bateria portátil pode ser utilizada por períodos limitados. Isso é conveniente para períodos ativos.
- **Detentor do registro:** ST. Jude Medical Brasil Ltda.
- **Fabricante:** ST. Jude Medical (Antiga Thoratec Corporation) - Estados Unidos Da América
- **Indicação aprovada na Anvisa:** O Sistema de assistência ventricular esquerda HeartMate III se destina a fornecer suporte hemodinâmico em longo prazo em pacientes com insuficiência avançada e refratária do ventrículo esquerdo do coração. Ele é previsto como um suporte temporário, como uma ponte para o

transplante cardíaco (BTT) ou como uma terapia de destino permanente (DT). O HeartMate III é destinado a ser utilizado dentro ou fora do ambiente hospitalar.

- **Indicação proposta:** Fornecer suporte hemodinâmico em longo prazo em pacientes com insuficiência avançada do ventrículo esquerdo do coração como uma terapia de destino permanente (DT).
- **Contraindicações:** O Sistema de assistência ventricular esquerda HeartMate III é contraindicado para pacientes que não tolerem ou que sejam alérgicos à terapia de anticoagulação.
- **Precauções:**
 - É necessário ter um entendimento profundo dos princípios técnicos, das aplicações clínicas e dos riscos associados ao apoio ventricular esquerdo antes de utilizar o Sistema de assistência ventricular esquerda HeartMate III. É necessário também concluir o Programa de treinamento cirúrgico HeartMate III.
 - Entender o funcionamento e os aspectos de segurança do Sistema de assistência ventricular esquerda HeartMate III é fundamental para o seu uso seguro e bem-sucedido.
 - Todos os usuários, incluindo médicos, pacientes e profissionais de saúde, devem ser treinados na operação e segurança do sistema antes do uso.
 - Todos os usuários, incluindo médicos, pacientes e profissionais de saúde, devem receber treinamento sobre todos os acessórios de alimentação do HeartMate III (Módulo de energia, Unidade portátil de energia, Carregador da bateria ou baterias de íons de lítio HeartMate® de 14 volts) antes do uso.
 - Não utilize o Dispositivo de assistência ventricular esquerda HeartMate III em mulheres grávidas ou com possibilidade de engravidar. O feto em crescimento pode desalojar a Bomba, podendo resultar em falhas no dispositivo, sangramento catastrófico ou morte. Instrua as mulheres férteis a utilizar um método de contracepção confiável caso elas sejam sexualmente ativas. Os anticoagulantes foram associados a defeitos de nascimento. Os regimes de anticoagulação são contraindicados durante a gravidez.
- **Riscos associados:** Classe de risco “IV - MÁXIMO RISCO” seguindo definição da Anvisa

- **Eventos adversos:** Os seguintes eventos adversos podem estar associados ao uso do Sistema de assistência ventricular esquerda HeartMate III. Os eventos adversos estão relacionados na ordem decrescente de frequência prevista, com exceção de morte, que aparece primeiro por ser uma complicação irreversível:
 - Morte;
 - Sangramento (perioperatório ou posterior);
 - Infecção local;
 - Arritmia cardíaca;
 - Insuficiência respiratória;
 - Sepses;
 - Infecção pelo condutor de impulsão ou pela bolsa da Bomba;
 - Insuficiência cardíaca direita;
 - Insuficiência renal;
 - Episódio psiquiátrico;
 - AVC;
 - Evento tromboembólico periférico;
 - Disfunção hepática;
 - Disfunção neurológica;
 - Hemólise.

Tecnologias similares: considerando a indicação de uso aprovada na Anvisa não há tecnologias similares ao HeartMate com aprovação no Brasil.

Preço proposto para incorporação^a: R\$ 625.000, no qual compreende os seguintes itens:

- Kit implante HeartMate 3 (um kit)
- Controlador *backup* (uma unidade)
- Baterias 14v (oito unidades)
- Bateria *backup* do módulo de força (uma unidade)
- MPU (*Mobile Power Unit*) (uma unidade)
- Carregador de bateria (uma unidade)
- Coldre de baterias (uma unidade)

^a O preço proposto para incorporação considera a isenção de impostos para HeartMate 3.

- Bolsa de banho (uma unidade)
- Bolsa de viagem (uma unidade)
- Bolsa consolidada (uma unidade)
- Colete (uma unidade)
- Cinto estabilizador (uma unidade)
- Clip de bateria (uma unidade)

6. Revisão Diretrizes e PCDT



Neste tópico, apresentamos descrição sintetizada de Diretrizes e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas sobre insuficiência cardíaca, tendo em foco as indicações possíveis do HeartMate 3, ou seja, pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada com ou sem indicação para transplante.

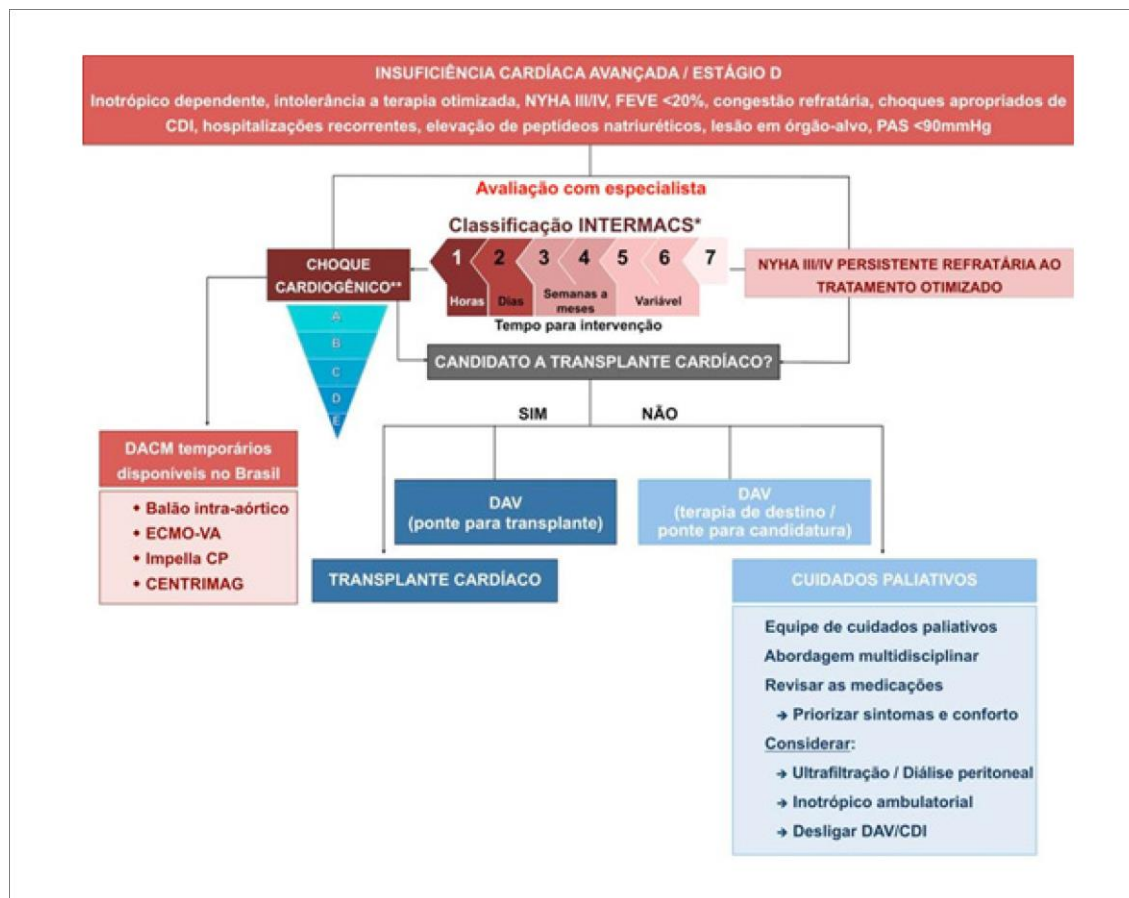
6.1. Diretrizes

6.1.1. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2018) e Atualização de Tópicos Emergentes (2021)

Desenvolvida pelo Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e publicada em sua primeira versão em 2018, a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda³⁰ apresenta atualizações de recomendações diagnósticas e terapêuticas para os diferentes estágios da insuficiência cardíaca (IC). Em 2021, foi publicada, também pelo DEIC-SBC, uma Atualização de Tópicos Emergentes desta diretriz, tendo em vista o surgimento de novos tratamentos e abordagens diagnósticas bem como a emergência da pandemia de COVID-19 e seus efeitos de agressão miocárdica³¹.

Considerando pacientes com IC avançada (estágio D), a atualização da diretriz apresenta novo algoritmo de tratamento, que está reproduzido na Figura 1, a seguir³¹. Brevemente, ao se classificar um paciente com IC avançada, o primeiro passo é avaliar a classificação INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*), apresentada na Tabela 1. Para pacientes sem choque cardiogênico (INTERMACS 2 a 6), avalia-se a candidatura a transplante cardíaco, caso o paciente tenha indicação, ele terá duas alternativas, realizar o implante de um dispositivo de assistência ventricular (DAV) como ponte para o transplante ou aguardar na fila e realizar o transplante sem ponte. Caso o paciente não tenha indicação de transplante, ele pode realizar o implante de DAV como **terapia de destino** ou como **ponte para candidatura**, ou entrar em cuidados paliativos. Pacientes com choque cardiogênico possuem indicação para dispositivos de assistência circulatória mecânica³¹.

Figura 1. Algoritmo de tratamento do paciente com insuficiência cardíaca avançada³¹.



Nota: *Classificação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca avançada da Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (Intermacs), vide Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018; Quadro 4.6 (página 505). **Classificação de choque cardiogênico proposta pela Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). Estágio A: sob risco de choque; Estágio B: início do choque; Estágio C: choque clássico; Estágio D: choque em deterioração; Estágio E: choque extremo. Adaptado de Baran DA et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2019; 94(1): 29-37. CDI, cardiodesfibrilador implantável; CF, classe funcional; DACM, dispositivos de assistência circulatória mecânica; DAV, dispositivo de assistência ventricular implantável; ECMO-VA, circuito de oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial; IC, insuficiência cardíaca; NYHA, New York Heart Association.

Tabela 1. Classificação do Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS)

Perfil	Descrição	Estado hemodinâmico	Tempo para intervenção
I	Choque cardiogênico grave	Hipotensão persistente, apesar do uso de inotrópicos e BIA associado à disfunção orgânica	Horas
II	Declínio progressivo, apesar do uso de inotrópico	Declínio da função renal, hepática e nutricional, além de lactatemia, a despeito do uso de agentes inotrópicos em doses otimizadas	Dias

Perfil	Descrição	Estado hemodinâmico	Tempo para intervenção
III	Estável, à custa de inotrópico	Estabilidade clínica em vigência de terapia inotrópica, mas com histórico de falência do desmame	Semanas a meses
IV	Internações frequentes	Sinais de retenção hídrica, sintomas ao repouso e passagens frequentes em unidades de emergência	Semanas a meses
V	Em casa, intolerante aos esforços	Limitação marcante para atividades, porém confortável ao repouso, a despeito de retenção hídrica	Urgência variável, dependente do estado nutricional e do grau de disfunção orgânica
VI	Limitação aos esforços	Limitação moderada aos esforços e ausência de sinais de hipervolemia	Urgência variável, dependente do estado nutricional e do grau de disfunção orgânica
VII	NYHA III	Estabilidade hemodinâmica e ausência da hipervolemia	Sem indicação

Nota: BIA, balão intra-aórtico; NYHA, New-York Heart Association.

6.1.2. Diretriz de Assistência Circulatória Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Desenvolvida em conjunto por especialistas do Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV) e publicada em 2016, a Diretriz de assistência circulatória mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia³² apresenta recomendações quanto ao uso racional dos dispositivos de assistência circulatória mecânica no Brasil.

A diretriz apresenta que um dos principais fatores determinantes do sucesso do implante de DACM é a seleção adequada do paciente, que envolve três fatores principais:

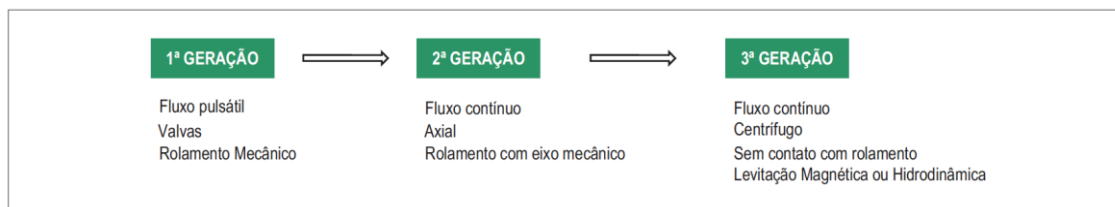
1. Identificar pacientes com IC avançada, para o qual o risco do implante do DACM suplanta a mortalidade da doença atual, tornando o procedimento benéfico;

2. Garantir que a doença não esteja em estágio tão avançado, situação em que o implante do DACM resulta em morbidade e mortalidade ao paciente, devido ao aumento do índice de complicações;
3. Assegurar que não existam contraindicações ao implante do DACM.

Todos os pacientes com IC avançada, inicialmente, devem ter qualquer causa reversível abordada antes do implante de DACM, assim como ser avaliados quanto à possibilidade de transplante cardíaco.

Com relação a dispositivos de longa permanência, as diretrizes trazem maior detalhamento sobre indicações e contraindicações ao implante. No caso de indicação de ponte para transplante, a expectativa de tempo de espera em fila deve ser considerada. Pacientes com expectativa de espera em fila menor que 30 dias, a indicação de DACM não apresentaria boa relação de custo-efetividade. Adicionalmente, deve-se considerar que o implante em pacientes com classificação INTERMACS 2 parece ter resultados mais desfavoráveis. Na Figura 2 está representada a evolução dos DACM ao longo do tempo.

Figura 2. Evolução dos dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa duração



Além das indicações de implante dos dispositivos como ponte para transplante e ponte para candidatura, os DACM também possuem a indicação de **terapia de destino**, referente à situação em que o dispositivo pode oferecer suporte hemodinâmico e estabilidade clínica em paciente com IC refratária, que apresenta contraindicação para o transplante cardíaco, possibilitando maior sobrevida e melhor qualidade de vida, comparado com o tratamento clínico medicamentoso.

Na Tabela 2 estão resumidas as principais contraindicações ao implante de DACM de longa permanência.

Tabela 2. Principais contraindicações para o implante de dispositivos de assistência circulatória mecânica

Contraindicações	
Absolutas	Intolerância ao uso de cumarínicos Ausência de cuidadores capacitados Distúrbios psiquiátricos graves ou não aderência às recomendações da equipe Acidente vascular cerebral com déficit motor significativo ou com alteração da capacidade cognitiva Doença neoplásica com prognóstico não favorável Malformação vascular intestinal que predispõe a sangramentos Doença pulmonar obstrutiva grave Disfunção hepática grave Infecção ativa Alterações hematológicas (plaquetas < 50.000 mm ³ e trombofilias)
Relativas	Disfunção ventricular direita moderada a grave Insuficiência renal em terapêutica dialítica Diabetes de difícil controle Acidente vascular cerebral com déficit motor parcial Desnutrição em grau avançado Doença vascular arterial periférica significativa

A diretriz apresenta ainda recomendações quanto ao procedimento de implante e tratamento medicamentoso concomitante ao procedimento e de acompanhamento que não serão apresentados nesse resumo. Por fim, o documento apresenta as principais complicações relacionadas ao implante de DACM que estão listados abaixo:

- Sangramentos
- Derrame pericárdico
- Insuficiência respiratória
- Disfunção de ventrículo direito
- Hipertensão
- Tromboembolismo arterial não neurológico
- Eventos neurológicos
- Arritmias

- Tromboembolismo venoso
- Infecções
- Infarto do miocárdio
- Deiscência de ferida operatória
- Mau funcionamento do DACM
- Disfunção hepática
- Alteração psiquiátrica/comportamental
- Hemólise
- Disfunção renal

Dentre eles, merece destaque a descrição do que é considerado mau funcionamento do DACM. Define-se o mau funcionamento como a falha intrínseca (ou seja, não iatrogênica ou ocasionada pelo receptor) de um ou mais dos componentes do sistema de assistência circulatória mecânica, que tem o potencial de resultar ou induzir estado de baixo débito cardíaco, choque circulatório ou óbito.

Divide-se basicamente em:

- I. Falha relacionada à bomba (em qualquer uma de suas partes: elementos em contato com o sangue; rotor; motor; engrenagens ou qualquer outro componente atuador do dispositivo compreendido pelo invólucro); e
- II. falha não relacionada à bomba (por exemplo, unidade de acionamento pneumático externo, unidade elétrica de alimentação, baterias, controlador, driveline, câmara de complacência etc.)

6.2. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas*

Foram buscados no portal da CONITEC os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) relacionados ao tratamento da insuficiência cardíaca e/ou transplante cardíaco, a fim de identificar recomendações relacionadas a pacientes com IC avançada. Para IC identificou-se a aprovação das diretrizes brasileiras para diagnóstico e tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção reduzida, que será descrita a seguir. Para transplante cardíaco apenas PCDT relacionado à

imunossupressão no transplante cardíaco, não sendo realizada a descrição desse documento.

6.2.1. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

Em dezembro de 2018 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) recomendou a aprovação das Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida, a qual, após aprovação sofreu uma atualização com inclusão de uma tecnologia (sacubitril/valsartana) que foi incorporada ao SUS em 2019, conforme reportado no relatório de recomendação nº 409 de dezembro/2018³³.

A diretriz foi constituída com o objetivo de guiar os profissionais de saúde, em especiais os que trabalham na Atenção Primária em Saúde (APS), quanto ao diagnóstico e ao tratamento ambulatorial de IC crônica estável, de qualquer etiologia, e com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida. Também aborda aspectos relacionados à classificação, acompanhamento e ao encaminhamento a serviços especializados para controle da doença. Os pacientes com IC aguda ou com IC crônica descompensada não foram alvos dessa diretriz, não sendo incluídas avaliações de intervenções em nível de atendimento especializado ou atenção hospitalar.

Nesse quesito, indica-se que pacientes com disfunção cardíaca grave que possam ser candidatos a dispositivos ou transplante cardíaco, assim como pacientes com doença descompensada agudamente, pacientes com classe funcional NYHA III-IV apesar do manejo clínico otimizado e pacientes com internação hospitalar recente por insuficiência cardíaca sejam acompanhados pela atenção ambulatorial, em APS em conjunto com serviço especializado. A apresentação dos níveis de atenção à saúde para pacientes com IC e referenciamento para atenção especializada está disposta na Tabela 3.

Tabela 3. Níveis de atenção à saúde para pacientes com IC e referenciamento para serviço especializado

Local	Indicação
-------	-----------

Atenção primária à saúde (APS)	• Suspeita clínica de IC; ou • Classe funcional I e II; ou • Pacientes com diagnóstico recente, em otimização do tratamento.
Serviço especializado*	• Classe funcional NYHA III e IV em pacientes já com tratamento clínico otimizado em uso de doses maximamente toleradas de IECA/ARAII, betabloqueador e espironolactona; ou • Episódio de internação hospitalar devido a insuficiência cardíaca descompensada no último ano; ou • Suspeita de insuficiência cardíaca sem possibilidade de investigação com ecocardiografia ou peptídeo natriurético cerebral; ou • Disfunção ventricular grave, sintomáticos com terapia otimizada, candidatos a dispositivos ou transplante cardíaco; ou • Pacientes com IC que apresentam fibrilação atrial; ou • Pacientes com diagnóstico ou suspeita de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.
Serviço de emergência	• Pacientes com IC com sinais de hipoperfusão, síncope ou com piora recente de sintomas e sinais de congestão, ou • Suspeita de IC aguda.

Nota: * Nestes casos, a APS é responsável pelo manejo dos pacientes e pela atenção a demais problemas de saúde.

Fonte: TELESSAÚDE RS-UFRGS, 2016.

7. Revisão sistemática



7.1. Objetivo

O objetivo dessa revisão sistemática foi identificar, através de busca ampla em bases de dados eletrônicas, ensaios clínicos randomizados que avaliassem a eficácia e segurança do dispositivo HeartMate 3 (HM3) para tratamento de IC avançada, com foco para pacientes inelegíveis para transplante.

7.2. Metodologia

7.2.1. Questão de pesquisa estruturada

A pergunta de pesquisa estruturada para essa revisão sistemática está resumida no quadro a seguir:

Pacientes	Adultos com insuficiência cardíaca avançada inelegíveis ao transplante cardíaco (terapia de destino)
Intervenção	HM3
Comparador	Tratamento clínico ou outro DAVE de longa permanência
Outcome (desfechos)	<u>Primários</u> : Sobrevida global, eventos adversos graves. <u>Secundários</u> : eventos cardiovasculares, reospitalização, reoperação, classe funcional, qualidade de vida
Tipo de estudo	ECR

Nota: DAVE, dispositivo de assistência ventricular esquerda implantável; ECR, ensaio clínico randomizado; HM3, HeartMate 3.

Desta forma, temos a seguinte pergunta de pesquisa: O uso do HM3 é eficaz e seguro para adultos com insuficiência cardíaca avançada inelegíveis ao transplante cardíaco (terapia de destino) quando comparado tratamento clínico ou outro DAVE de longa permanência?

A inclusão de outro DAVE de longa permanência na pergunta de pesquisa se deve ao perfil dos estudos disponíveis na área, os quais fizeram a comparação de novos dispositivos com gerações anteriores, refletindo a evolução da disponibilização das terapias no contexto regulatório internacional. Destaca-se, no entanto, que o único comparador disponível atualmente no SUS é a terapia clínica, sendo esse o comparador utilizado nas análises subsequentes.

7.2.2. Critérios de elegibilidade

Conforme pergunta de pesquisa, foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados sobre o efeito do implante de HeartMate 3 em comparação com tratamento clínico ou outro dispositivo de assistência ventricular mecânica de longa permanência para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca avançada com indicação de uso de dispositivo como terapia de destino, avaliando sobrevida global, reintervenção, eventos cardiovasculares, qualidade de vida, classe funcional e eventos adversos graves.

Embora a população-alvo sejam pacientes em uso de terapia de destino, foram considerados elegíveis ensaios clínicos que incluíssem também pacientes com indicação de ponte para transplante ou ponte para candidatura, mas que apresentassem análise de subgrupo para população-alvo. Resumos de congresso que apresentassem dados relevantes e ausentes em publicações completas foram considerados para elegibilidade. Publicações secundárias (análises de subgrupo, análises post-hoc) de ECR foram consideradas elegíveis caso abordassem o subgrupo de interesse (terapia de destino) e desfechos relevantes não descritos em publicações primárias.

7.2.3. Fontes de informação e estratégias de busca

As buscas foram conduzidas nas bases de dados eletrônicas Medline (via PubMed), EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), por estudos indexados até 21 de março de 2023.

Para garantir abrangência, apenas termos relacionados à intervenção e filtros para ECR foram utilizados nas estratégias de busca. Na Tabela 6 estão detalhadas as estratégias de busca adaptadas para cada base de dados. O filtro para ECR utilizado no MEDLINE foi o do próprio PubMed, disponível na seção *Clinical Queries* e desenvolvido por pesquisadores da MacMaster University. Para o Embase foi utilizado o filtro recomendado pelo novo manual da Cochrane, que foi desenvolvido para compilação de estudos para a Cochrane CENTRAL³⁴ e revisado pelo *InterTASC Information Specialists' Sub-Group Search Filter Resource* para uso em outras revisões (<https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home/rcts/embase-rct-filter>).

Tabela 6. Estratégia de busca nas bases de dados

Index	Estratégia	Hits
MEDLINE (via PubMed)		
#1	(clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]	6.250.528
#2	"heartmate 3" OR "heartmate III" OR "heart mate 3" OR "heart mate III" OR "heartmate3" OR "heartmateIII" OR (Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device)	647
#3	#1 AND #2	305
Embase		
#1	'randomized controlled trial'/de	756.268
#2	'controlled clinical trial'/de	439.440
#3	random*:ti,ab,tt	1.901.819
#4	'randomization'/de	96.452
#5	'intermethod comparison'/de	296.028
#6	placebo:ti,ab,tt	356.786
#7	(compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt)	612.894
#8	((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab))	2.668.479
#9	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	104.351
#10	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	269.217
#11	'double blind procedure'/de	205.237

#12	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	31.077
#13	(crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt)	121.624
#14	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	442.699
#15	(assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt)	473.719
#16	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	442.998
#17	(volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt)	278.620
#18	'human experiment'/de	619.113
#19	trial:ti,tt	391.324
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	6.157.843
#21	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database or databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt))	3.033
#22	('cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt))	363.907
#23	('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt))	20.800
#24	('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt))	240.021
#25	(nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt)	18.496
#26	'random field*':ti,ab,tt	2.833
#27	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1.635
#28	(review:ab AND review:it) NOT trial:ti,tt	1.066.391
#29	('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it))	46.515
#30	'update review':ab	134
#31	(databases NEAR/5 searched):ab	62.072
#32	((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de)	1.198.023
#33	('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))	2.515.797
#34	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4.216.435
#35	#20 NOT #34	5.443.811

#36	'heartmate 3' OR 'heartmate iii' OR 'heart mate 3' OR 'heart mate iii' OR 'heartmate3' OR 'heartmateiii' OR (fully AND magnetically AND levitated AND left AND ventricular AND assist AND device)	1.993
#37	#35 AND #36	396
Cochrane CENTRAL		
#1	"heartmate 3" OR "heartmate III" OR "heart mate 3" OR "heart mate III" OR "heartmate3" OR "heartmateIII" OR (Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device)	77
	#1 com Filtro Clinical Trials	77
Total	PubMed + EMBASE + CENTRAL	778

Nota: CENTRAL, Central Register of Controlled Trials.

7.2.4. Processo de seleção

Os registros identificados a partir das buscas nas bases de dados foram agrupados em gerenciador de referências (Endnote X9), onde foi realizada a remoção automatizada de duplicatas. O arquivo contendo as referências para seleção foi exportado para o software online Rayyan, onde foi realizado o processo de triagem de títulos e resumos. Registros potencialmente elegíveis e incertos foram selecionados para avaliação de texto completo. Todo o processo de seleção foi conduzido por dois pesquisadores independentes. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou através da deliberação de um terceiro revisor.

7.2.5. Coleta e análise de dados

Para análise descritiva dos estudos incluídos, foram extraídos dados quanto à caracterização da amostra em estudo, metodologia, e resultados para os desfechos de interesse. A descrição dos estudos foi realizada primariamente para população completa, seguindo com foco para população-alvo deste relatório.

Considerando que atualmente não há DAV disponíveis no SUS e que o único ECR identificado na revisão sistemática (veja seção 7.3.1 de resultados) compara HM3 com outro DAV, foi necessária a realização de comparação indireta através de metanálise em rede, descrita a seguir.

7.2.5.1. Metanálise em rede^b

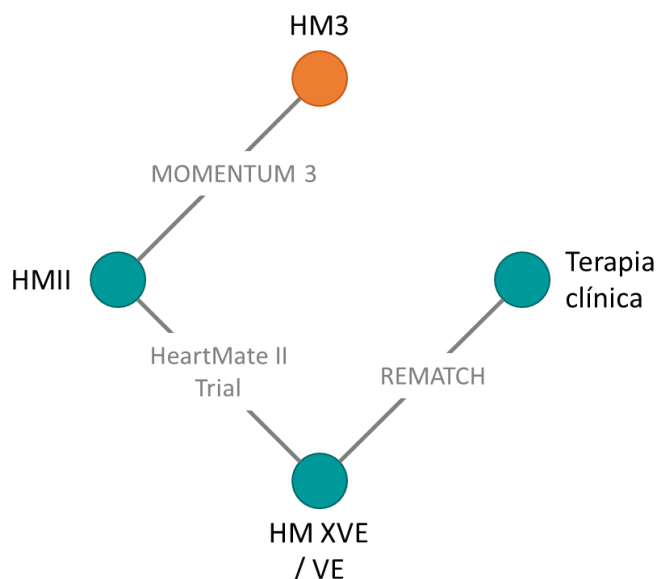
A estrutura da rede foi montada com base nas comparações disponíveis em ECR pivotais que compararam diferentes gerações de DAV até a comparação com terapia clínica para pacientes inelegíveis para transplante. A identificação dos estudos para composição da rede foi realizada considerando estudos identificados em avaliação econômica na perspectiva do Reino Unido, descrita por Lim *et al.* (2022)³⁵ e complementada por busca manual pelos estudos pivotais dos dispositivos necessários para conexões da rede.

A rede primária foi composta por 4 terapias, com 3 comparações diretas disponíveis, conforme apresentado na Figura 3. A comparação entre HM3 e HMII foi obtida em análise de subgrupo do estudo MOMENTUM 3³⁶. HMII foi comparado com a geração anterior de DAV, o HeartMate XVE no HeartMate II Trial (NCT00121485)³⁷. Para conexão com terapia clínica, HeartMate XVE foi considerado equivalente ao HeartMate VE, o qual foi comparado à terapia clínica no estudo REMATCH³⁸.

Quanto à equivalência entre HeartMate VE e XVE, o HeartMate VE foi renomeado como HeartMate XVE após uma sequência de modificações no *design* para melhoria da confiabilidade e durabilidade da bomba, facilidade de uso e redução de complicações e alarmes incômodos. Em estudo retrospectivo comparando falhas mecânicas graves relacionadas a 1.458 HeartMate VE e 407 XVE, as modificações realizadas garantiram uma porção maior de dispositivos livres de falha em 6 meses (XVE 97% vs. VE 92%, $p=0,0063$), mas não em 1 ano (XVE 82% vs. VE 73%, $p = 0,1492$), indicando que diferenças nos dispositivos apresentam impacto primariamente em curto-médio prazo³⁹. A Tabela Suplementar 2 apresenta um resumo das características dos ECRs incluídos na metanálise em rede.

^b Devido ao aumento de sobrevida apresentado nos estudos com HeartMate XVE e HeartMate II, não seria eticamente correto o estudo com HeartMate III comparar com Tratamento clínico, desta forma seu ECR foi comparado a tecnologia anterior disponível (HeartMate II). Desta forma, para obter as estimativas de HeartMate III e o tratamento clínico (atualmente disponível no SUS) foi necessário a realização de uma meta-análise em rede.

Figura 3. Diagrama dos comparadores e estudos compondo a metanálise em rede primária.

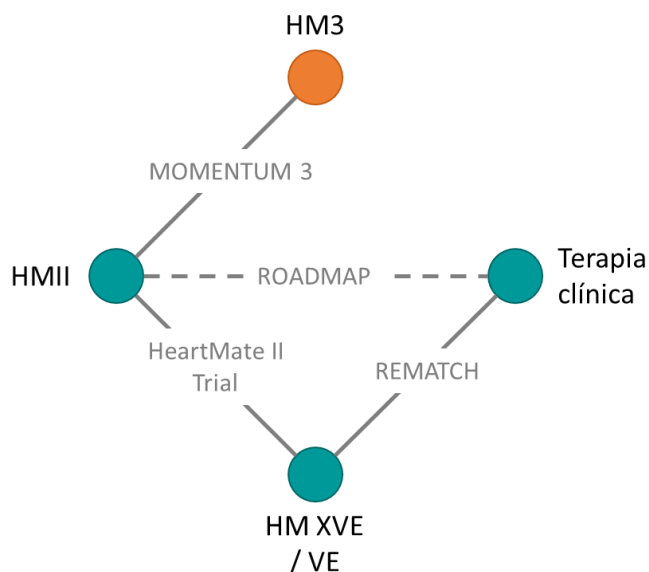


Nota: HM, HeartMate. MOMENTUM 3, Goldstein et al. (2020)³⁶; HeartMate II Trial, Slaughter et al. (2009)³⁷; REMATCH, Rose et al. (2001)³⁸; Starling et al. (2017)⁴⁰.

Os estudos foram triados quanto à disponibilidade de dados de desfechos clínicos. O único desfecho que foi avaliado em todos os estudos para tempo de seguimento similar (2 anos ou mais) foi sobrevida global e sepse. Utilizando o dado de disfunção neurológica do estudo REMATCH, que incluía AVC, ataque isquêmico transitório e encefalopatia tóxica ou metabólica, também foi realizada análise para AVC.

Considerando que o estudo REMATCH, comparando DAV de primeira geração com terapia clínica, já apresenta 20 anos de sua publicação, e a evolução das terapias clínicas disponíveis para os pacientes com IC avançada nesse período, uma análise complementar para o desfecho de sobrevida global foi conduzida, visando considerar evidência para o efeito da terapia clínica mais recente, sendo realizada com a adição à rede de ECRs do estudo ROADMAP (NCT01452802)⁴⁰, um estudo observacional, prospectivo multicêntrico, comparando HMII com terapia clínica, identificado na comparação de Lim et al. (2021)³⁵ (Figura 4).

Figura 4. Diagrama dos comparadores e estudos compondo as metanálises em rede complementares.



Nota: HM, HeartMate. MOMENTUM 3 (apenas pacientes em terapia de destino), Goldstein et al. (2020)³⁶; HeartMate II Trial, Slaughter et al. (2009)³⁷; REMATCH, Rose et al. (2001)³⁸; ROADMAP, Starling et al. (2017)⁴⁰. Linha contínua indica conexão por comparações em ensaios clínicos randomizados. Linha tracejada indica conexão por comparação em estudo observacional.

Foi realizada metanálise em rede com método frequentista, utilizando o pacote 'netmeta'⁴¹ para linguagem R (versão 4.2.0) no software RStudio (versão 2023.03.1+446 para Windows). Para todas as análises foi apresentado o resultado para o modelo de efeito fixo e modelo de efeitos aleatórios. Para o ranqueamento das intervenções foi utilizado o *P-score*, os quais são baseados nas estimativas pontuais e erro padrão estimados pela metanálise em rede frequentista, podendo ser calculado como a média dos *p*-valores unicaudais⁴². Ele mede a extensão média de certeza de que um tratamento é superior aos tratamentos concorrentes, onde maiores valores do *P-score* indicam maior certeza de que o tratamento é melhor do que outros tratamentos⁴². A consistência dos modelos escolhidos foi avaliada através do método *node-splitting*, proposto por Dias e col. (2010)⁴³. Neste método, evidência direta, indireta e estimativa da rede para cada nodo são comparados. O resultado foi considerado consistente se *p* valor da análise fosse maior que 0,01 (nível de significância estipulado considerando que o mesmo dado é utilizado em múltiplas comparações).

7.2.6. Análise de risco de viés

A avaliação de risco de viés dos ECR incluídos foi realizada através da segunda versão da ferramenta de avaliação de risco de viés da Colaboração Cochrane (RoB 2). A ferramenta é composta por cinco domínios de viés: viés devido ao processo de randomização, viés por desvios da intervenção pretendida, viés devido a dados faltantes, viés na aferição dos desfechos e viés na seleção do resultado reportado. Para cada domínio, a avaliação é guiada por questões sinalizadoras que alimentam algoritmo de apoio ao julgamento do risco de viés para cada domínio e do risco de viés global, que pode ser classificado como “alto”, “baixo” ou “algumas preocupações”⁴⁴.

7.2.7. Avaliação de certeza da evidência

A certeza da evidência para resultados da comparação indireta entre HM3 e tratamento clínico foi avaliada através da ferramenta CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*)⁴⁵. A ferramenta consiste em 6 domínios de avaliação (viés dentro dos estudos, viés de relato, evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência). A avaliação foi conduzida com suporte da ferramenta online para avaliação CINeMA⁴⁶,
⁴⁷.

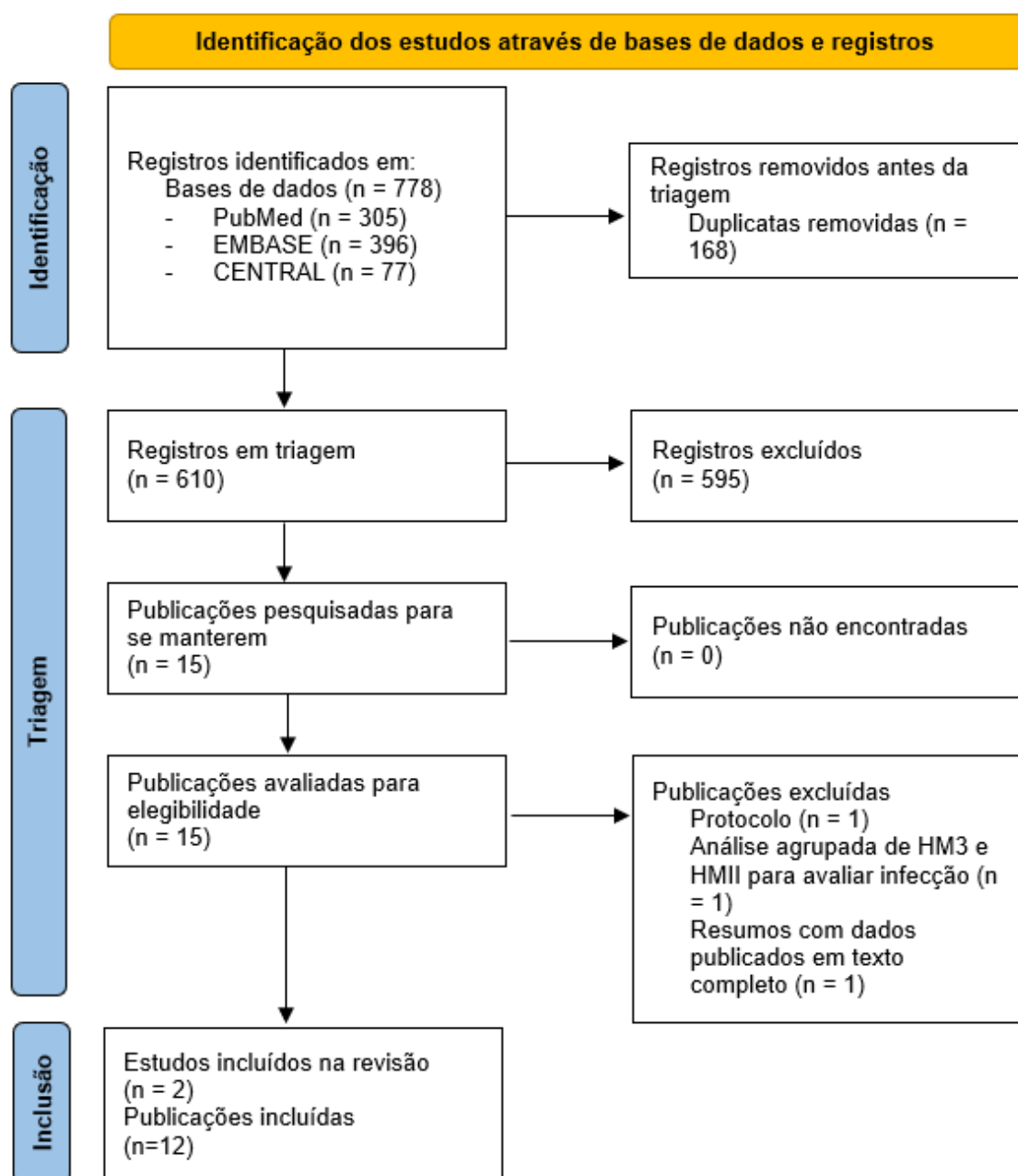
7.3. Resultados

7.3.1. Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos está resumido na Figura 5. As buscas resultaram em 778 registros, dos quais, após deduplicação automatizada, 610 passaram por triagem. Após triagem, 15 publicações completas foram avaliadas para elegibilidade. Apenas um ECR foi identificado (MOMENTUM 3 – NCT02224755). Além do ECR, o portfólio do estudo MOMENTUM 3 apresenta um estudo de braço único incluindo os pacientes randomizados para HM3 no estudo pivotal e um protocolo de acesso contínuo, com inclusão adicional de pacientes para implante de HM3. Publicações relacionadas a esse estudo de braço único também foram incluídas para descrição, totalizando 12 publicações incluídas referentes a dois estudos, um ECR e um estudo

observacional prospectivo. A lista das publicações excluídas na fase de avaliação de texto completo está apresentada na Tabela Suplementar 1.

Figura 5. Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Nota: CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials; HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II.

7.3.2. Descrição dos estudos incluídos

7.3.2.1. MOMENTUM 3 Trial

O estudo MOMENTUM 3 é um ensaio clínico randomizado multicêntrico, aberto, conduzido com o objetivo de comparar o HeartMate 3 (HM3), uma nova bomba circulatória centrífuga de fluxo contínuo totalmente levitada magneticamente, desenvolvida para reduzir a tensão de cisalhamento em elementos sanguíneos e evitar a trombose pela bomba, em comparação com o HeartMate II (HMII), uma bomba de fluxo axial, em pacientes com IC avançada refratários ao tratamento clínico^{26, 48-50}.

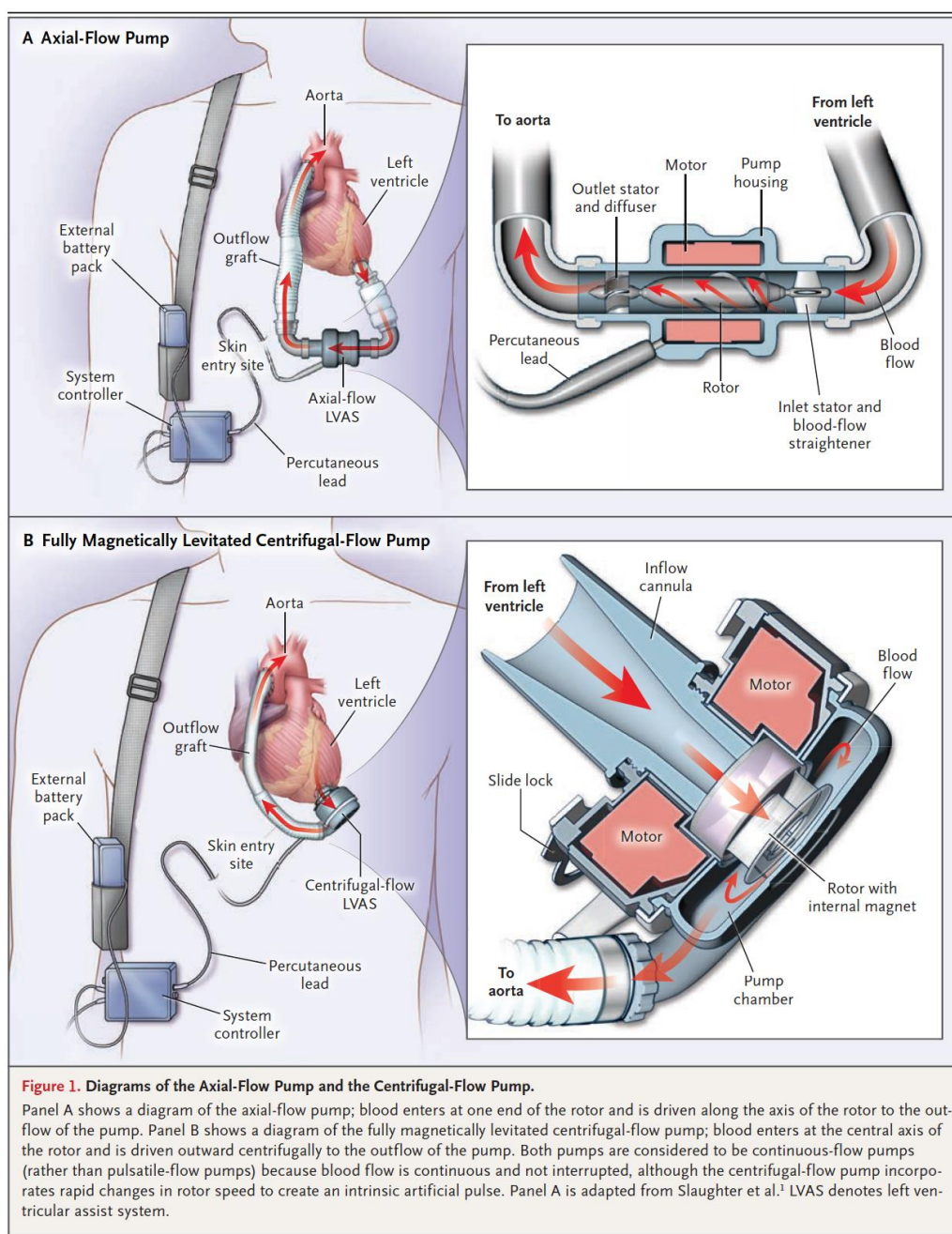
O HM3 inclui uma bomba sanguínea implantada, uma linha de transmissão modular e componentes de controle e energia externos⁴⁸. Com exceção do controlador do sistema, todos os componentes externos do HM3 são idênticos aos do HMII⁴⁸. A Figura 6 apresenta representação dos componentes do HM3.

O estudo foi conduzido em 69 centros dos Estados Unidos onde havia cirurgiões com experiência no implante de dispositivos de assistência circulatória mecânica ventricular esquerda. Foram selecionados pacientes com IC avançada, refratários ao tratamento clínico, independente se o objetivo do implante seria ponte para transplante ou terapia de destino (i.e. terapia permanente para pacientes que não são candidatos para transplante cardíaco) que foram randomizados para implante com HM3 ou HMII.

O desfecho primário do estudo foi um desfecho composto de sobrevida livre de AVC incapacitante (definido pela avaliação do escore de Rankin modificado [mRS] 3 ou superior) ou sobrevida livre de reoperação para substituir ou remover o dispositivo em 6 meses após o implante. Pacientes submetidos a transplante cardíaco por mau funcionamento da bomba foram considerados como falha para o desfecho primário, mas pacientes que realizaram o transplante por outros motivos foram considerados como sucesso. Desfechos secundários incluíram frequência de eventos adversos, sobrevida global, status funcional avaliado pela classificação da NYHA (*New York Heart Association*) e pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e qualidade de vida avaliada pelo questionário European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D-5L), pela escala visual EQ-5D (EQ-5D VAS) e Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Um comitê independente adjudicou os desfechos de eventos adversos.

A análise primária do estudo testou a hipótese de não-inferioridade do HM3 em comparação com HMII para o desfecho primário analisado em 6 meses de seguimento. Definiu-se que o critério para estabelecer a não-inferioridade seria atingido caso o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC95%) para a diferença entre os grupos de tratamento na ocorrência do desfecho primário fosse maior que -10 pontos percentuais, em um nível alfa unilateral de 0,025 ou $p \leq 0,05$ para teste bilateral.

Figura 6. Diagramas dos dispositivos de assistência ventricular esquerda de fluxo axial (HeartMate II) e de fluxo centrífugo (HeartMate 3), Mehra et al. (2017)⁴⁹.



Nota: Figura reproduzida da publicação primária do MOMENTUM 3, Mehra et al. (2017)⁴⁹.

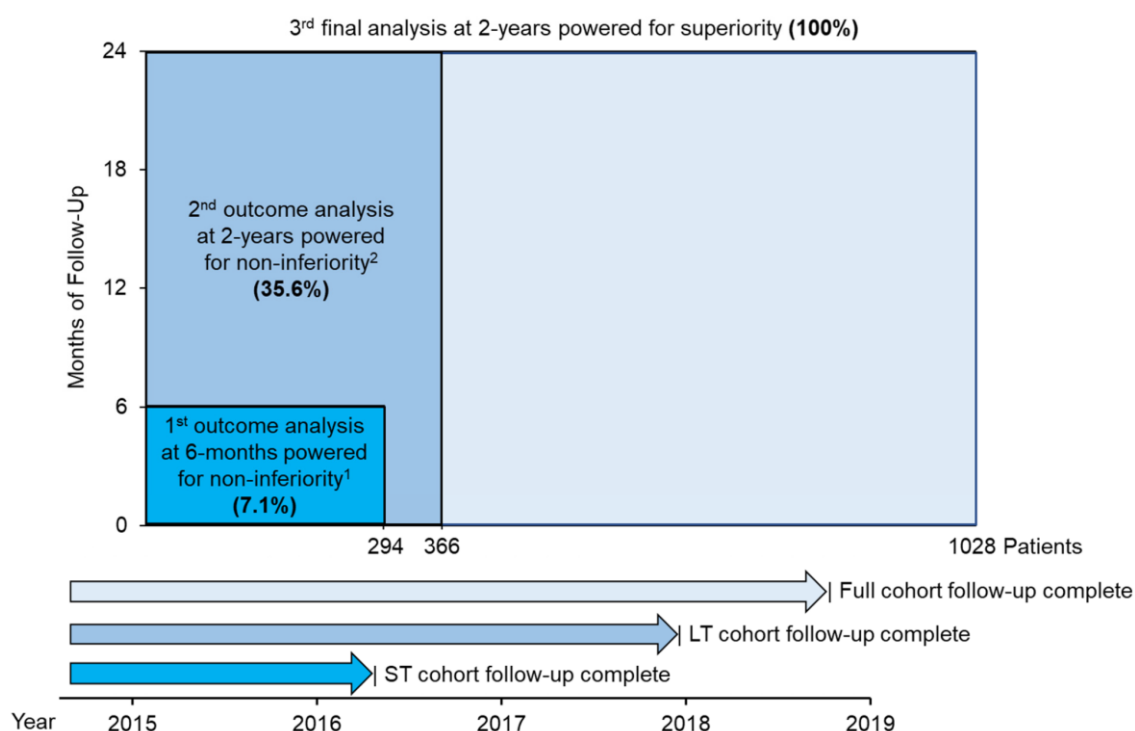
Estimou-se que uma amostra de 294 pacientes seria suficiente para análise do desfecho primário, mas o recrutamento de pacientes foi continuado após atingir este número para haver poder suficiente para duas análises secundárias pré-especificadas, as análises do desfecho primário (366 pacientes necessários) e a ocorrência do desfecho secundário pré-determinado de substituição do dispositivo em 2 anos (1.028 pacientes necessários). As análises primárias foram realizadas por intenção-de-tratamento (ITT), incluindo todos os pacientes randomizados de acordo com o grupo alocado no momento da randomização. Pacientes randomizados mas que não realizaram o implante foram considerados como falha do tratamento no momento da randomização. Se a não-inferioridade fosse comprovada, o desfecho primário seria subsequentemente analisado para superioridade utilizando teste z para proporções realizada de acordo com a aproximação normal da distribuição binomial. Modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para estimar o hazard ratio (HR) e IC95% para comparação entre grupos para o desfecho primário e seus componentes. Todas as análises de desfecho secundários foram realizadas com a população por protocolo.

Mehra et al. (2017)⁴⁹ publicaram os primeiros resultados do MOMENTUM 3, considerando apenas o tempo de seguimento e pacientes previstos para análise de desfecho primário em 6 meses (coorte em curto prazo). Entre setembro de 2014 e outubro de 2015 foram randomizados 294 pacientes, 152 para o HM3 e 142 para HMII. Um paciente alocado para HM3 e quatro para HMII não realizaram o implante de acordo com o protocolo, assim, os restantes 151 e 138 pacientes receberam implante de HM3 e HMII, respectivamente, e constituem a população de análise por protocolo.

Mehra et al. (2018)⁵⁰ publicaram os resultados para a análise secundária do desfecho primário em 2 anos, com a randomização de 366 pacientes até novembro de 2015, 190 para HM3 e 176 para HMII, sendo que 189 e 172 pacientes receberam implante e configuram população por protocolo nessa publicação (coorte em longo prazo). Mehra et al. (2019)²⁶ reportaram os resultados do MOMENTUM 3, com a randomização de 1.028 pacientes até agosto de 2016, 516 pacientes para HM3 e 512 para HMII, com 515 pacientes e 505 pacientes respectivamente compondo a população por protocolo (coorte completa). As características basais dos pacientes randomizados para a coorte completa foram equilibradas para a maioria das categorias e estão

apresentadas na Tabela 4²⁶. Os grupos randomizados das coortes apresentadas na publicação primária⁴⁹ e na publicação do desfecho primário em 2 anos⁵⁰ também foram consideradas equilibradas. A Figura 7 apresenta a relação entre as coortes apresentadas em cada análise pré-definida para o MOMENTUM 3.

Figura 7. Estrutura das coortes para as análises pré-especificadas do MOMENTUM 3, Mehra et al. (2019)²⁶



Nota: (1) Análise de coorte em curto prazo (294 pacientes em 6 meses): demonstrar não-inferioridade com relação ao desfecho primário de sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação para substituir ou remover um dispositivo por mau funcionamento. (2) Análise de coorte em longo prazo (366 pacientes em 2 anos): demonstrar a não-inferioridade em 2 anos com relação ao desfecho primário de sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação para substituir ou remover um dispositivo por mau funcionamento. (3) Análise final da coorte completa (1.028 pacientes em 2 anos): demonstrar superioridade em 2 anos para o desfecho secundário principal de substituição da bomba.

Tabela 4. Características dos pacientes incluídos na coorte completa do estudo MOMENTUM 3*, Mehra et al. (2019)²⁶

Característica	HM3 (n=516)	HMII (n=512)
Idade – anos		
Média	59±12	60±12
Mediana (amplitude)	62 (18–83)	63 (21–84)
Sexo masculino – n (%)	411 (79,7)	419 (81,8)
Raça ou etnia – n (%)		
Branco	342 (66,3)	367 (71,7)
Preto	145 (28,1)	120 (23,4)
Asiático	8 (1,6)	3 (0,6)
Outro	21 (4,1)	22 (4,3)
ASC (m²)	2,1±0,3	2,1±0,3
Insuficiência cardíaca por causa isquêmica – n (%)	216 (41,9)	240 (46,9)
Histórico de fibrilação atrial – n (%)	215 (41,7)	238 (46,5)
Histórico de AVC – n (%)	50 (9,7)	56 (10,9)
Procedimentos cardíacos prévios – n (%)		
Revascularização cardíaca	102 (19,8)	114 (22,3)
Troca ou reparo de válvula	36 (7,0)	31 (6,1)
FE ventricular esquerda – %	17,3±5,1	17,2±5,0
Pressão arterial – mmHg		
Sistólica	108,4±14,7	106,5±14,5
Diastólica	66,8±10,6	65,7±10,2
Pressão arterial média – mmHg	79,2±10,4	79,2±10,1
Pressão pulmonar-capilar em cunha – mmHg	23,1±8,6	22,9±9,2
Índice cardíaco – l/min/m² de ASC	2,0±0,5	2,0±0,6
Resistência vascular pulmonar – unidades de Wood	3,1±1,7	3,0±1,7
Pressão atrial direita – mmHg	10,8±6,5	10,7±6,8
Sódio sérico – mmol/l	135,4±4,1	135,5±4,2
Creatinina sérica – mg/ml	1,4±0,4	1,4±0,4
TFG estimada - ml/min/1,73m²	61,3±23,7	59,5±22,0
Objetivo pretendido para a bomba de suporte – n (%)		
Ponte para transplante	113 (21,9)	121 (23,6)
Ponte para candidatura a transplante	86 (16,7)	81 (15,8)
Terapia de destino	317 (61,4)	310 (60,5)
Medicação/intervenção concomitante – n (%)		
Agente inotrópico intravenoso	445 (86,2)	423 (82,6)
Diurético	436 (84,5)	465 (90,8)
Inibidor da ECA ou Antagonista do receptor de angiotensina-II	158 (30,6)	173 (33,8)

Beta bloqueador	284 (55,0)	273 (53,3)
TRC com ou sem desfibrilador	188 (36,4)	157 (30,7)
CDI com ou sem TRC	352 (68,2)	382 (74,6)
Balão intra-aórtico	64 (12,4)	79 (15,4)
Perfil INTERMACS – n (%)†		
1	11 (2,1)	18 (3,5)
2	156 (30,2)	146 (28,5)
3	272 (52,7)	251 (49,0)
4	67 (13,0)	82 (16,0)
5 – 7 ou não avaliado‡	10 (1,9)	15 (2,9)

Nota: Tabela extraída da publicação dos resultados do MOMENTUM 3 (Mehra et al. 2019²⁶). * Valores apresentados como média $\pm$ desvio padrão, mediana (amplitude) ou frequência absoluta (relativa). Não houve diferenças significativas entre os grupos exceto para raça ($p=0,04$) pressão arterial sistólica ($p=0,03$). ** Raça ou etnia auto-reportadas; † Perfil INTERMACS varia de 1-7, com perfil 1 representando doença mais severa e 7 menos severa. ‡ Avaliação não foi realizada em 2 pacientes do grupo HM3 e 5 do grupo HMII. ASC, área de superfície corporal; AVC, acidente vascular cerebral; CDI, cardiodesfibrilador implantável; ECA, enzima conversora de angiotensina; FE, fração de ejeção; TFG, taxa de filtração glomerular; TRC, terapia de ressincronização cardíaca.

Todos os pacientes foram seguidos por 2 anos após o implante e não houve dados faltantes dos desfechos. Na análise do desfecho primário, um percentual maior de pacientes do grupo HM3 permaneceram vivos e livres de AVC incapacitante ou reoperação para substituir ou remover um dispositivo com mau funcionamento. Os critérios de não-inferioridade e de superioridade foram atingidos, conforme pode ser observado na Tabela 5. A curva de Kaplan-Meier para o desfecho primário está apresentada na Figura 8.

Um total de 94,2% dos pacientes do grupo HM3 (485/515) e 93,3% (471/505) do grupo HMII receberam alta com dispositivo implantado, os quais apresentaram mediana de tempo de internação de 19 e 17 dias, respectivamente. A mediana de dias em reospitalização, dias fora do hospital com dispositivo implantado, e taxa de hospitalização por todas as causas estão apresentadas na Tabela 6. Houve 98 óbitos no grupo HM3 e 103 no grupo HMII, não havendo diferença significativa em sobrevida global entre os grupos (Figura 9).

Em ambos os grupos houve melhora sustentada a partir do início do estudo na avaliação do TC6M, classe funcional pela NYHA e na qualidade de vida avaliadas pelo

KCCQ, escore total EQ-5D-5L e EQ-5D VAS. Não houve diferenças significativas entre os grupos para a funcionalidade e qualidade de vida.

Não houve interação entre os grupos identificada para os subgrupos pré-especificados de idade, sexo, raça/etnia, intenção de indicação do dispositivo (ponte para transplante, ponte para candidatura ou terapia de destino) ou classificação INTERMACS com relação ao desfecho primário (Figura 10).

Tabela 5. Desfechos primários e secundários principais do estudo MOMENTUM 3*, Mehra et al. (2019)²⁶

Desfecho*	HM3 (n=516)		HMII (n=512)		RR (IC95%)	p-valor
	n	% (IC95%)	n	% (IC95%)		
Desfecho primário**						
Análise de não inferioridade	397	76,9 (73,1–80,5)	332	64,8 (60,5–69,0)	RAR (LIIC 95%) 12,1 (6,0)	<0,001‡
Análise de superioridade	397	76,9 (73,1–80,5)	332	64,8 (60,5–69,0)	0,84 (0,78–0,91)	<0,001‡
Primeiro evento que resultou em falha do tratamento com relação ao desfecho primário						
Saiu do estudo antes da implantação	1	0,2 (0,0–1,1)	7	1,4 (0,6–2,8)	0,14 (0,02–1,15)	
Saiu do estudo após a implantação	4	0,8 (0,2–2,0)	3	0,6 (0,1–1,7)	1,32 (0,30–5,88)	
Realizou operação para remover ou substituir a bomba§	14	2,7 (1,5–4,5)	73	14,3 (11,4–17,6)	0,19 (0,11–0,33)	
Teve AVC incapacitante¶	20	3,9 (2,4–5,9)	30	5,9 (4,0–8,3)	0,66 (0,38–1,15)	
Morreu em 24 meses após o implante	80	15,5 (12,5–18,9)	67	13,1 (10,3–16,3)	1,18 (0,88–1,60)	
Desfecho secundário principal††						
Substituição da bomba em 24 meses após implantação	12	2,3 (1,2–4,0)	57	11,3 (8,7–14,4)	0,21 (0,11–0,38)	<0,001‡‡

Nota: *Intervalos de confiança não foram ajustados para multiplicidade, portanto, inferências realizadas a partir destes intervalos podem não ser reprodutíveis. **O desfecho primário foi um desfecho composto de sobrevida livre de AVC incapacitante e reoperação para remover ou substituir dispositivo com mau funcionamento em 24 meses após a implantação. † P-valores para análises do desfecho primário são para a diferença de risco de Farrington–Manning para análise de não-inferioridade ou teste z de proporções com aproximação normal para distribuição binomial. ‡ O evento que ocorreu primeiro foi notado como falha do tratamento na análise dos componentes. Pacientes poderiam apresentar múltiplos eventos após o primeiro que levou à falha do tratamento com relação ao desfecho primário que não foram contabilizados na análise de desfecho primária. § Para análise de componentes, esta categoria inclui substituição da bomba (12 pacientes no HM3 e 56 no HMII), transplante cardíaco de urgência por mau funcionamento do dispositivo (2 pacientes no HM3 e 15 no HMII) e explantação ou desativação permanente do dispositivo por motivo outro que não recuperação miocárdica (2 pacientes no HMII). Houve 57 pacientes do grupo HMII que realizaram substituição da bomba, 56 desses sendo o primeiro evento. ¶ Houve 26 pacientes no grupo HM3 e 38 do grupo HMII que tiveram um AVC incapacitante; as taxas de eventos para cada grupo foram respectivamente 0,04 e 0,07 eventos por paciente-ano. Entre todos os eventos, 20 eventos do grupo HM3 e 30 do grupo HMII foram o primeiro evento que levaram à falha do tratamento. || Um total de 98 pacientes no grupo HM3 e 103 no grupo HMII morreu em 2 anos de seguimento. Entre esses eventos, 80 óbitos do grupo HM3 e 67 do grupo HMII foram o primeiro evento que levaram à falha do tratamento. ‡‡ P-valor para análise do

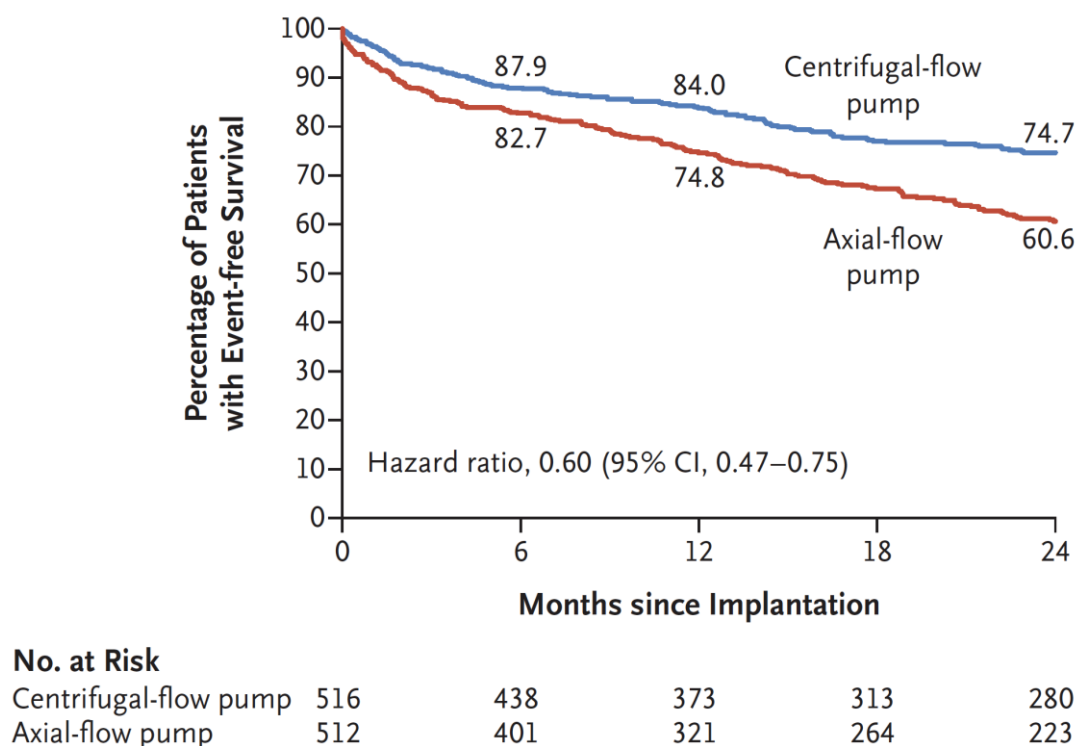
desfecho secundário principal calculado com o teste exato de Fisher. IC95%, intervalo de confiança de 95%; LIIC 95%, limite inferior do intervalo de confiança de 95%; RR, risco relativo; RAR, redução absoluta de risco.

Tabela 6. Desfechos após alta em pacientes que receberam alta com dispositivo de assistência ventricular esquerda implantado (população por protocolo*) do estudo MOMENTUM 3*, Mehra et al. (2019)²⁶

Desfecho	HM3 (n=485)	HMII (n=471)	Diferença ou HR (IC95%)
Mediana de duração de reospitalização – dias	13 (4 a 37)	18 (6 a 40)	-5 (-8,7 a -1,3)
Mediana de tempo recebendo assistência ventricular esquerda fora do hospital	653 (333 a 696)	605 (259 a 690)	48 (-0,8 a 96,8)
Taxa de reospitalização por qualquer causa	2,26	2,47	0,92 (0,86 a 0,99) [†]

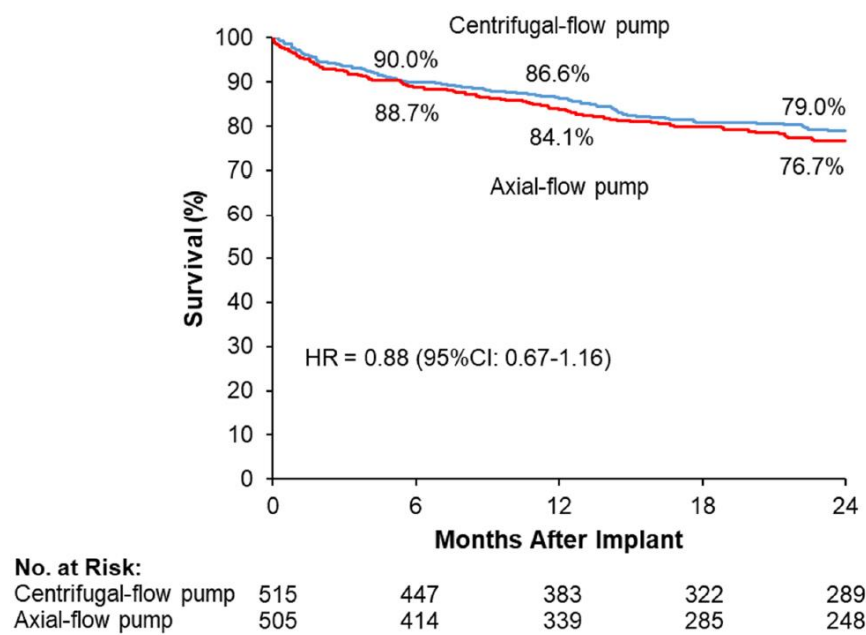
Nota, Dados apresentados como mediana (amplitude interquartil) ou taxa por paciente-ano. * A população por protocolo inclui todos os pacientes que fizeram randomização e receberam o dispositivo alocado. Intervalos de confiança não foram ajustados para multiplicidade, portanto, inferências realizadas a partir destes intervalos podem não ser reprodutíveis. [†] O HR foi derivado de modelo de Andersen-Gill para comparação de todas as causas de readmissão entre grupos. HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II; HR, hazard ratio; IC95%, intervalo de confiança de 95%.

Figura 8. Curva de Kaplan-Meier para desfecho primário na população de análise por intenção de tratar do estudo MOMENTUM 3*, Mehra et al. (2019)²⁶



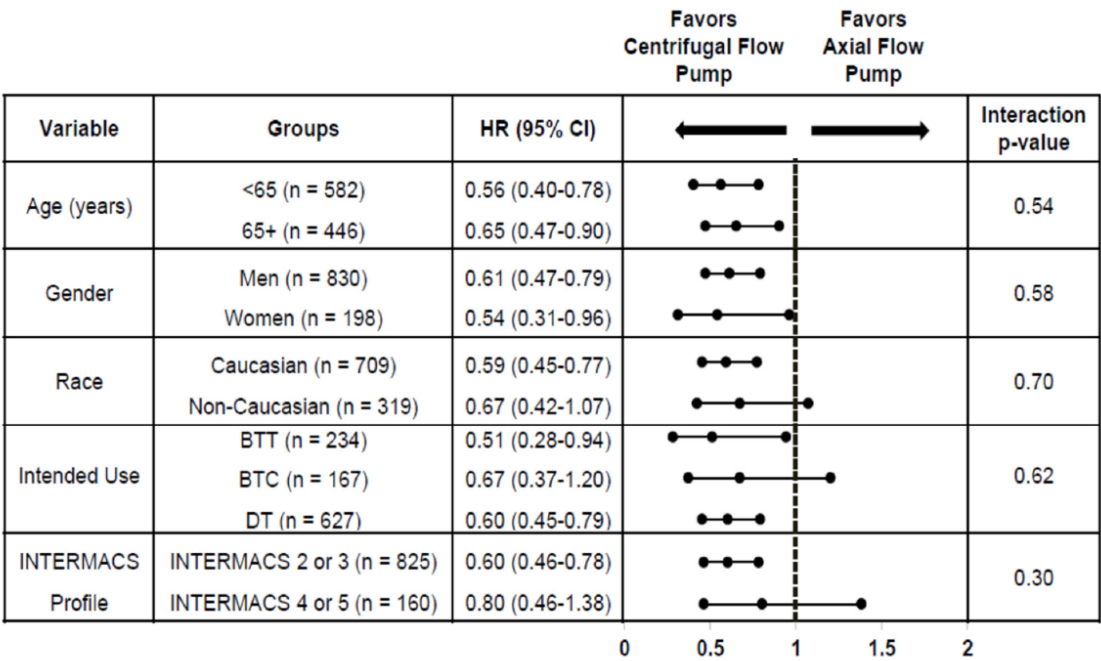
Nota, A população de análise por intenção de tratar incluiu todos os pacientes randomizados. O desfecho primário foi composto de sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação para substituir ou remover dispositivo com mau funcionamento em 24 meses após implantação. AVC incapacitante foi definido como um escore de Rankin modificado ≥ 3 . Estimativas de Kaplan-Meier para o desfecho primário em 6, 12 e 24 meses estão apresentados na figura. Intervalos de confiança não foram ajustados para multiplicidade, portanto, inferências realizadas a partir destes intervalos podem não ser reprodutíveis. AVC, acidente vascular cerebral.

Figura 9. Sobrevida global (população por protocolo) do estudo MOMENTUM 3*, Mehra et al. (2019)²⁶



Nota, Intervalos de confiança não foram ajustados para multiplicidade, portanto, inferências realizadas a partir destes intervalos podem não ser reprodutíveis.

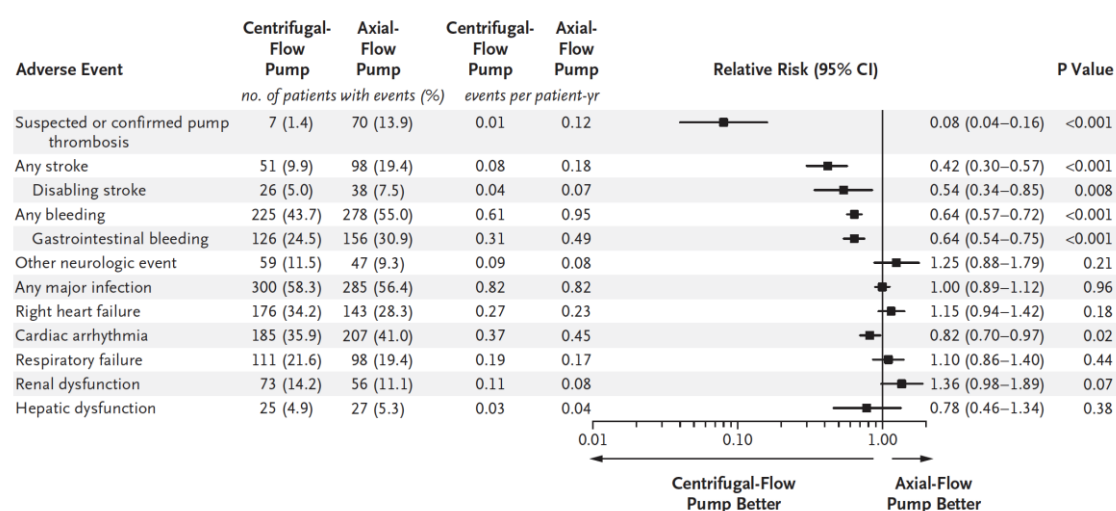
Figura 10. Análise de subgrupos para o desfecho primário do estudo MOMENTUM 3*, Mehra et al. (2019)²⁶



Nota, BTT, ponte para transplante; BTC, ponte para candidatura; DT, terapia de destino; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. Intervalos de confiança não foram ajustados para multiplicidade, portanto, inferências realizadas a partir destes intervalos podem não ser reprodutíveis.

Os principais desfechos de segurança estão apresentados na Figura 11, a seguir. O grupo HM3 apresentou risco significativamente menor de trombose na bomba suspeita ou confirmada, AVC, AVC incapacitante, qualquer sangramento, sangramento gastrointestinal, e insuficiência cardíaca direita. Ainda, arritmias ventriculares foram menos frequentes no grupo HM3 (risco relativo [RR] 0,76, IC95% 0,62–0,94).

Figura 11. Principais eventos adversos na população por protocolo do estudo MOMENTUM 3*, Mehra et al. (2019)²⁶



Nota, Risco relativo para os principais eventos adversos, calculado com base na taxa de eventos por paciente-ano para comparação entre pacientes no grupo HM3 (centrifugal-flow pump) e HMII (axial-flow pump). O risco relativo favorece o grupo HM3 quando o limite superior do IC95% é menor que 1,0. P-valores para comparação entre grupos derivadas de análise de regressão de Poisson. Outros eventos neurológicos incluem acidente vascular transitório, convulsão, encefalopatia e outros eventos neurológicos exceto acidente vascular cerebral.

No estudo MOMENTUM 3 identificou-se que o HM3 foi superior ao HMII com relação à sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação para substituir ou remover um dispositivo com mau funcionamento. Além de reduzir a necessidade de troca do dispositivo (principalmente por trombose da bomba), a bomba de fluxo-centrífugo apresentou associação com menor incidência de AVC isquêmico ou hemorrágico de qualquer gravidade e menos eventos de sangramento. Estimou-se que para cada 10 pacientes tratados, 2,2 eventos de trombose da bomba, 2 AVC e 6,8 eventos de sangramento (3,6 gastrointestinais) foram evitados em um período de 2 anos.

Análises secundárias

Goldstein et al. (2020)³⁶ descreveram uma análise secundária pré-especificada do estudo MOMENTUM 3, com o objetivo de avaliar se os desfechos clínicos de pacientes do grupo HM3 diferiam de acordo com as categorias terapêuticas pré-operatórias (pacientes elegíveis *versus* inelegíveis para o transplante cardíaco). Dentre os pacientes incluídos no estudo (n=1.020), 396 (38,8%) foram classificados como elegíveis ou potencialmente elegíveis para transplante (198 pacientes no grupo HMII e 198 pacientes no grupo HM3, indicados para ponte para transplante ou ponte para candidatura), e 624 (61,1%) foram considerados inelegíveis para transplante (307 pacientes no grupo HMII e 317 pacientes no grupo HM3, indicados para terapia de destino).

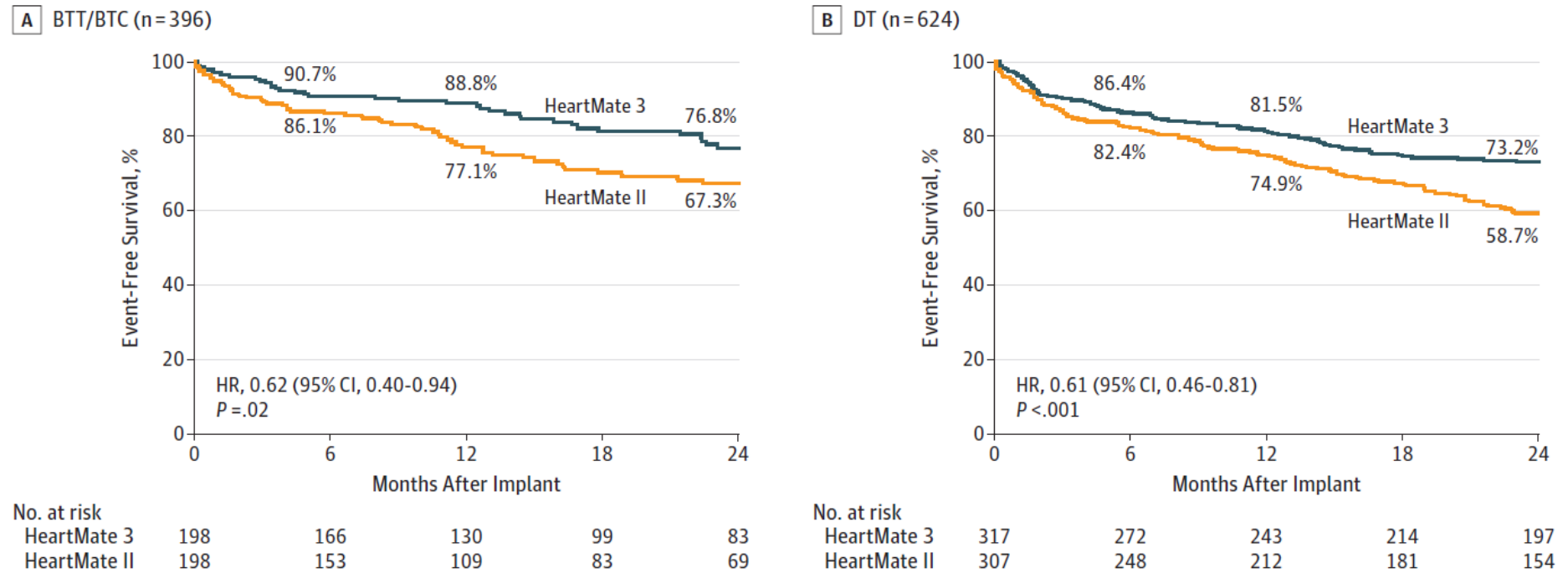
Pacientes considerados inelegíveis para transplante cardíaco apresentaram maior média de idade e de taxa de filtração glomerular estimada, maior frequência de isquemia cardíaca, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia e história de fibrilação atrial em comparação aos pacientes considerados elegíveis ou potencialmente elegíveis para transplante.

O desfecho primário avaliado foi sobrevida livre evento (AVC incapacitante ou reoperação para remover ou substituir um dispositivo com defeitos em 2 anos). Pacientes do grupo HM3 apresentaram maior frequência de sobrevida livre de evento em comparação ao grupo HMII, independente da categoria terapêutica (Figura 12). Para pacientes com indicação de terapia de destino, não houve diferença significativa entre HM3 e HMII na sobrevida global (HR 0,87, IC95% 0,63–1,20, Figura 13 A), mas pacientes com HM3 apresentaram menor incidência de trombose na bomba (HR 0,12, IC95% 0,05–0,29, Figura 13 B), menor incidência de AVC (HR 0,47, IC95% 0,31 – 0,70, Figura 13 C) e menor incidência de sangramento gastrointestinal (HR 0,69, IC95% 0,52–0,91, Figura 13 D). Pacientes elegíveis para transplante apresentaram resultados similares, exceto para sangramento gastrointestinal que não apresentou diferença significativa entre os grupos.

Os pacientes no grupo HM3 considerados inelegíveis para transplante cardíaco apresentaram 24 dias adicionais fora do hospital em um período de 2 anos em comparação com o grupo HMII (mediana [percentil 25; percentil 75] de 668 [438; 700]

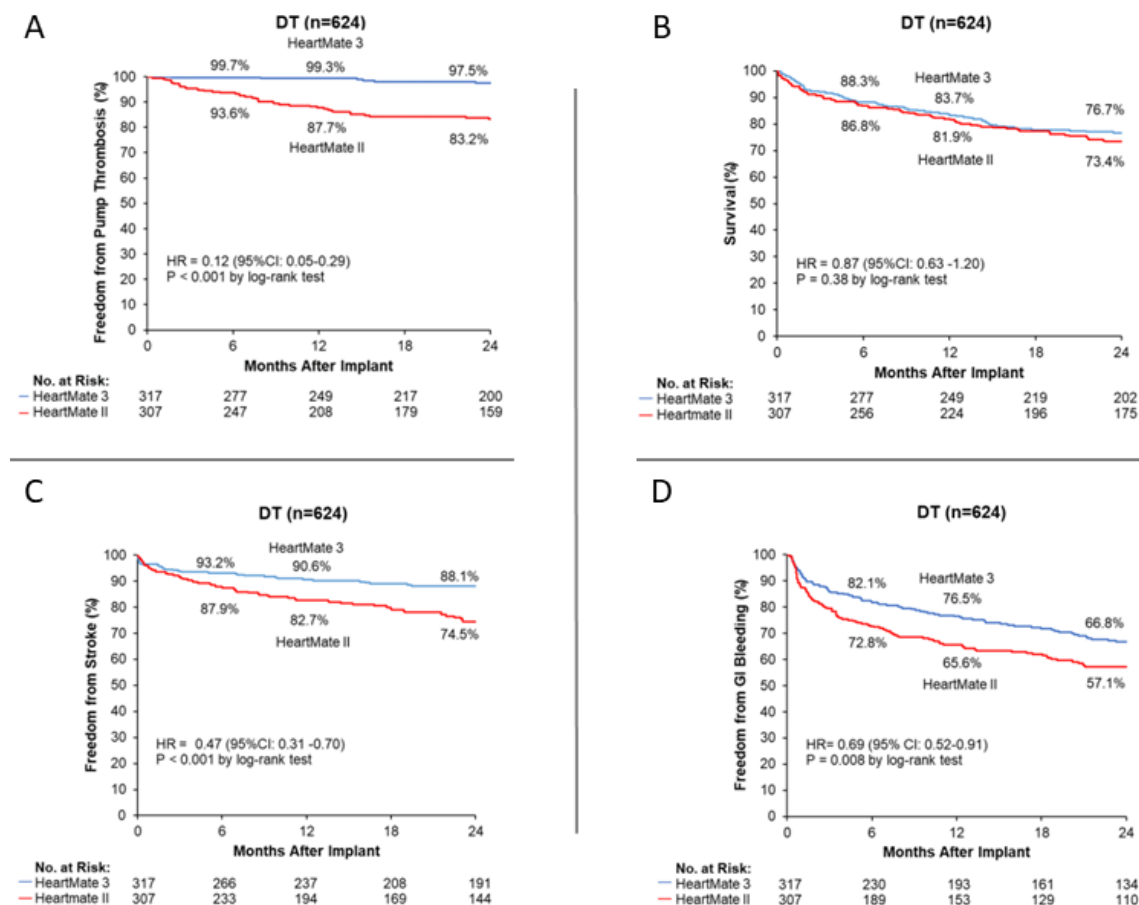
dias *versus* 644 [342; 693] dias, respectivamente), e redução de 12% na frequência de reospitalização durante esse período (HR 0,88, IC95% 0,81–0,96).

Figura 12. Curva de Kaplan-Meier para desfecho primário na análise de subgrupo do estudo MOMENTUM 3, Goldstein et al. (2020)³⁶



Nota, O desfecho primário foi composto de sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação para substituir ou remover dispositivo com mau funcionamento em 2 anos após implantação. AVC incapacitante foi definido como um escore de Rankin modificado ≥ 3 . Estimativas de Kaplan-Meier para o desfecho primário em 6, 12 e 24 meses estão apresentadas na figura. Intervalos de confiança não foram ajustados para multiplicidade, portanto, inferências realizadas a partir destes intervalos podem não ser reprodutíveis. AVC, acidente vascular cerebral. BTC, bridge to conadidacy – ponte para candidatura; BTT, bridge to transplant – ponte para transplante; DT, destination therapy – terapia de destino.

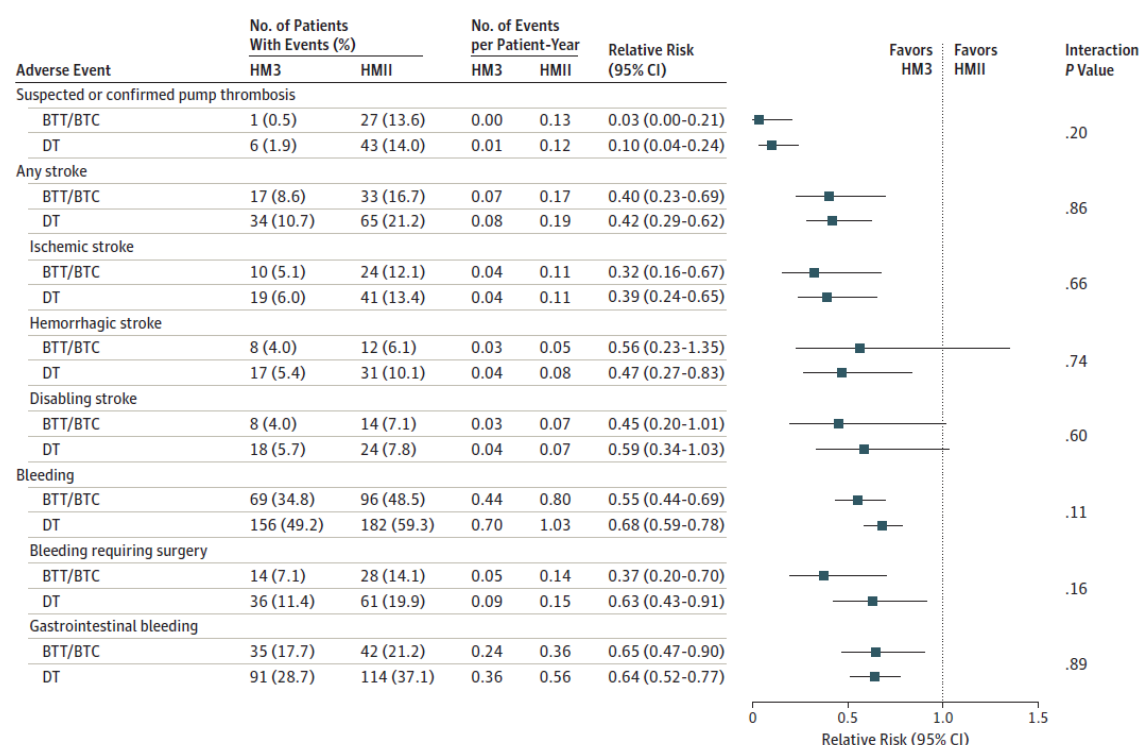
Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier para comparação entre HM3 e HMII em pacientes com indicação de terapia de destino na análise de subgrupo do estudo MOMENTUM 3, Goldstein et al. (2020)³⁶



Nota, (A) Sobrevida global; (B) Trombose na bomba; (C) Acidente vascular cerebral; (D) Sangramento gastrointestinal. DT, destination therapy – terapia de destino.

Os desfechos secundários incluíram eventos adversos, estado funcional e qualidade de vida. Pacientes no grupo HM3 apresentaram menor frequência de eventos de trombose da bomba, acidente vascular cerebral e sangramento, em comparação com o grupo HMII, independente da categoria terapêutica pré-operatória (Figura 14). Em ambos os grupos, independente da indicação terapêutica, houve melhora significativa na capacidade funcional e qualidade de vida em 2 anos após o implante do dispositivo, sem diferença significativa entre os grupos.

Figura 14. Eventos adversos relacionados à hemocompatibilidade com HM3 e HMII nas coortes por indicação terapêutica na análise de subgrupo do estudo MOMENTUM 3, Goldstein et al. (2020)³⁶



Nota, Regressão de Poisson foi utilizada para calcular o RR e p-valor da comparação entre HM3 e HMII. HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II; BTT, bridge to transplant – ponte para transplante; BTC, bridge to candidacy – ponte para candidatura; DT, destination therapy – terapia de destino.

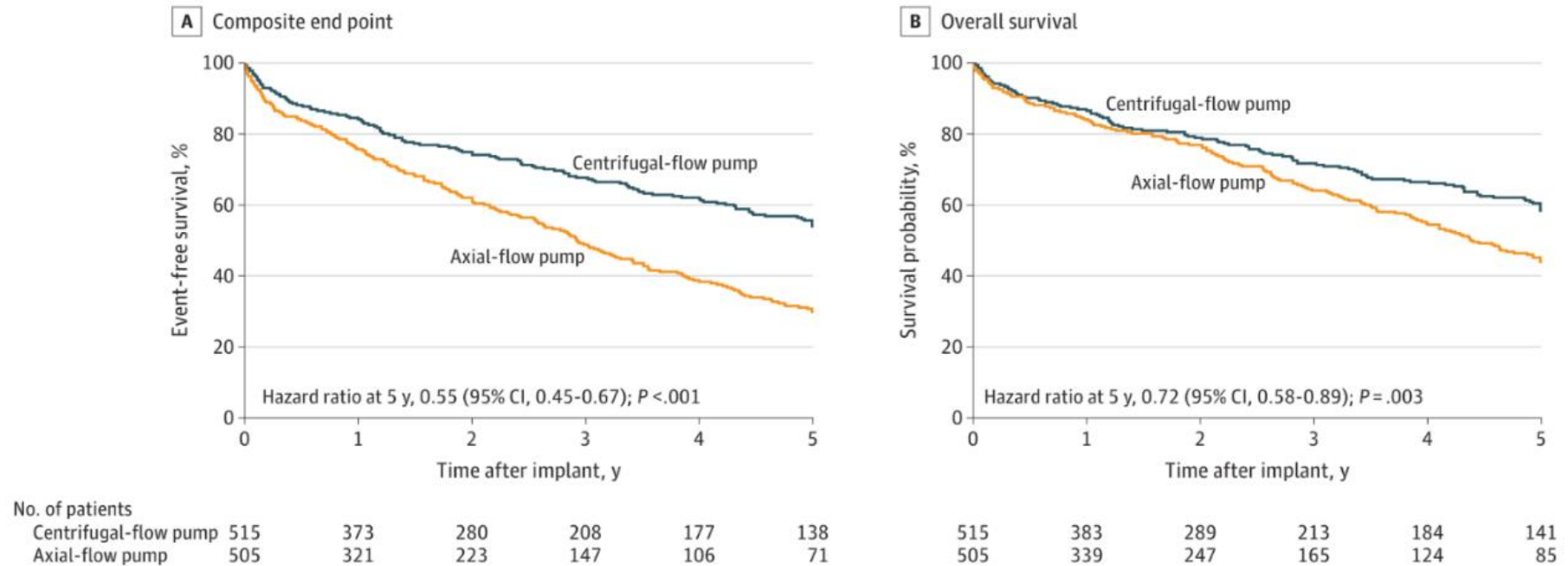
Mehra et al. (2022)⁵¹ reportam uma análise de seguimento prolongado (5 anos) dos pacientes incluídos no estudo MOMENTUM 3. A amostra pra essa extensão foi composta pelos pacientes incluídos no estudo primário que ainda estivessem com DAV ao final do seguimento primário (2 anos), que contribuísssem com dados em qualquer

ponto no seguimento além de 2 anos para ao menos uma análise de desfecho (composta por 258 pacientes no grupo HM3 e 219 pacientes no grupo HMII). No entanto, as análises consideram todos os pacientes incluídos na população por protocolo no estudo MOMENTUM 3 (HM3 n = 515, HMII n=505), com censura na análise para os pacientes perdidos ou que não aceitaram participar do seguimento prolongado.

Foi avaliado o desfecho composto, que incluiu sobrevida de 5 anos após o transplante, recuperação ou suporte de dispositivo de assistência ventricular livre de AVC debilitante ou reoperação para substituir a bomba 5 anos após o implante, ilustrado na Figura 15. A sobrevida livre de eventos foi maior no grupo HM3 em comparação ao grupo HMII (59% *versus* 29,7%; HR 0,55, IC95% 0,45–0,67). Da mesma forma, pacientes do grupo HM3 apresentaram maior sobrevida global em comparação aos pacientes do grupo HMII (58,4% *versus* 43,7%; HR 0,72, IC95% 0,58–0,89).

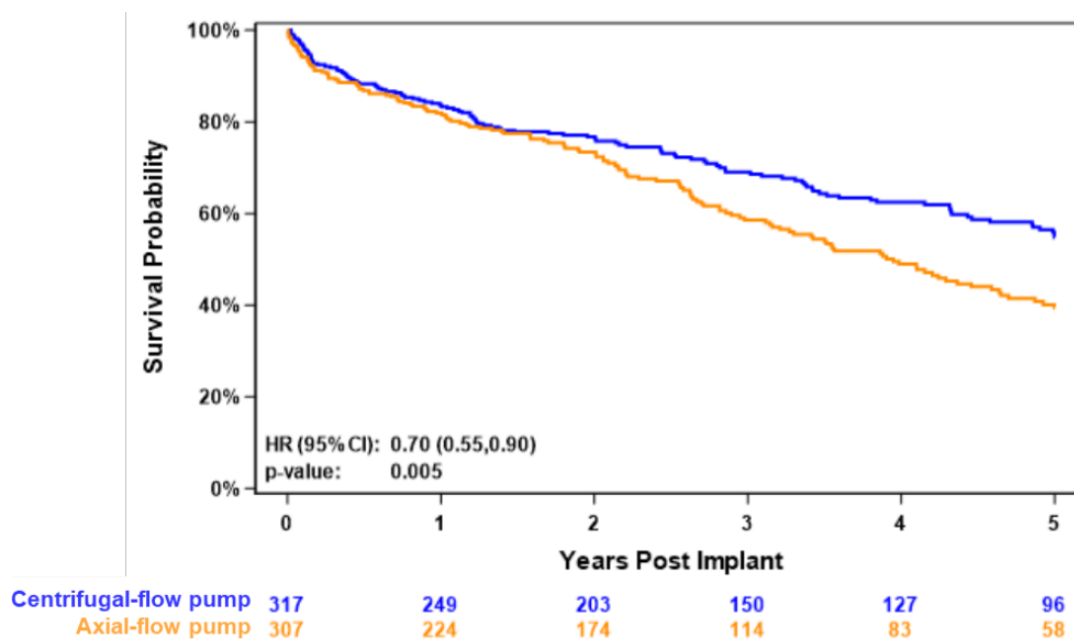
A sobrevida global em 5 anos para pacientes com intenção de uso para terapia de destino também foi significativamente maior em pacientes com HM3 (54,8%, IC95% 48,1–61,0%) em comparação com HMII (39,4%, IC95% 32,6–43,3%), representando uma redução de mortalidade de 30% (HR 0,7, IC95% 0,55–0,90, Figura 16). Análise removendo pacientes de terapia de destino que receberam transplante cardíaco não apresentou diferença importante (sobrevida em 5 anos, HM3 51,5%, IC95% 44,8–57,8%; HMII 36,0%, IC95% 29,4–42,7%; HR 0,70, IC95% 0,55–0,89).

Figura 15. Curva de Kaplan-Meier para desfecho primário e sobrevida global em 5 anos de seguimento do estudo MOMENTUM 3, Mehra et al. (2022)⁵¹



Nota, (A) O desfecho primário foi composto de sobrevida de 5 anos após o transplante, recuperação ou suporte de dispositivo de assistência ventricular livre de AVC debilitante ou reoperação para substituir a bomba 5 anos após o implante. (B) Sobrevida global. Centrifugal-flow pump = HeartMate 3; Axial-flow pump = HeartMate II.

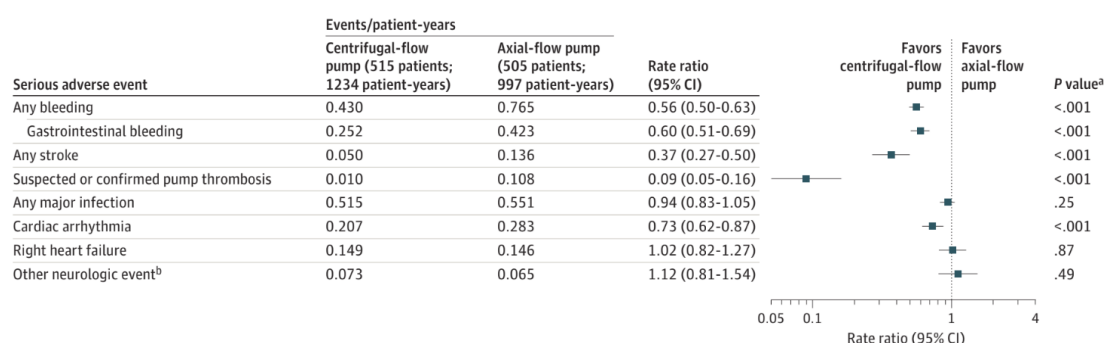
Figura 16. Sobrevida global em 5 anos - pacientes em terapia de destino do estudo MOMENTUM 3, Mehra et al. (2022)⁵¹



Nota, Centrifugal-flow pump = HeartMate 3, Axial-flow pump = HeartMate II.

Foram identificadas menores taxas de eventos adversos no relacionados à hemocompatibilidade no grupo HM3 em comparação ao grupo HMII (trombose da bomba 0,010 *versus* 0,108 eventos/pacientes-ano; acidente vascular cerebral 0,050 *versus* 0,136 eventos/pacientes-ano; sangramento 0,430 *versus* 0,765 eventos/pacientes-ano). Infecção, arritmias cardíacas e insuficiência ventricular direita foram semelhantes entre os grupos, como ilustrado na Figura 17. O risco de óbito relacionado à hemocompatibilidade (trombose no dispositivo, AVC, sangramento) no grupo HM3 foi menor em comparação ao grupo HMII (3,9% *versus* 10,7%; HR 0,33, IC95% 0,20–0,55).

Figura 17. Eventos adversos em 5 anos de seguimento do estudo MOMENTUM 3, Mehra et al. (2022)⁵¹

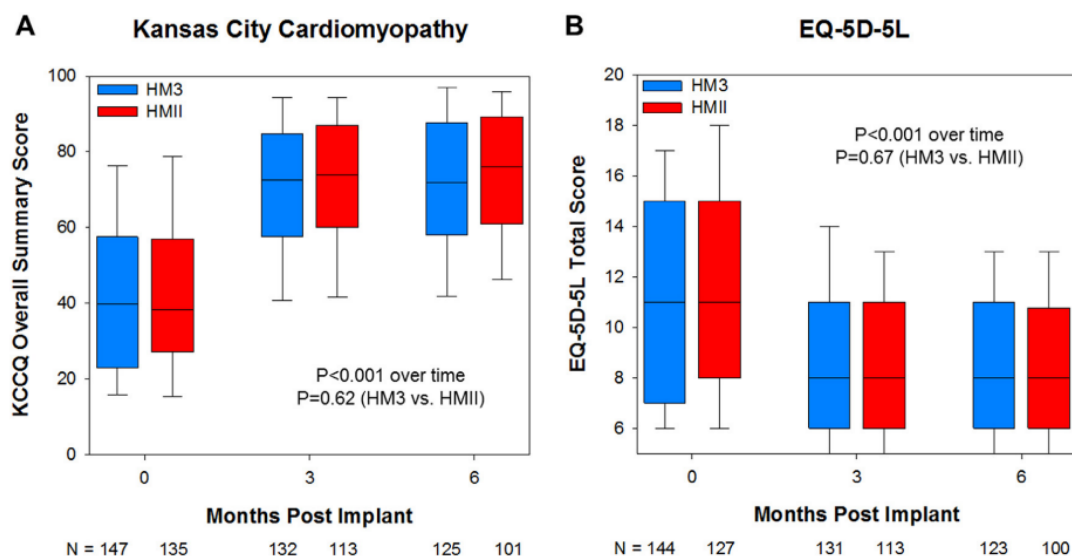


Nota, Comparação da carga de eventos adversos entre os grupos HMII e HM3.

Cowger et al. (2018)⁵² reportam resultados de análise secundária pré-especificada da qualidade de vida (avaliada pelos questionários EQ-5D-5L e KCCQ) e capacidade funcional (NYHA e TC6M) 6 meses após o implante na coorte de análise em curto prazo do MOMENTUM 3 (HM3 n=151, HMII n=138). Também avaliaram o efeito de eventos adversos graves nas métricas de qualidade de vida e capacidade funcional e como parte de um desfecho composto denominado “vivendo bem com dispositivo de assistência ventricular esquerda”.

Após 3 e 6 meses de acompanhamento, os pacientes apresentaram melhora dos escores de KCCQ e EQ-5D-5L comparado com o baseline, independentemente do tipo de dispositivo (HM3 ou HMII) (Figura 18). Da mesma forma, pacientes de ambos os grupos apresentaram aumento significativo da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos depois do implante do dispositivo cardíaco (HM3, +94 [1-274] metros; HMII, +188 [43-340] metros). Mesmo em pacientes que apresentaram eventos adversos graves, a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos aumentou em comparação ao baseline. Contudo, a distância percorrida foi menor em comparação ao grupo sem eventos adversos graves, independentemente do tipo de dispositivo cardíaco implantado (HM3, + 74 [-9–183] metros com evento adverso grave *versus* +140 [35-329] metros sem eventos adversos graves; HMII, +177 [47-356] metros com eventos adversos graves *versus* +192 [23-337] metros sem eventos adversos graves; $p < 0,003$). A presença de eventos adversos graves não impactou a qualidade de vida, e o desfecho de “vivendo bem com dispositivo de assistência ventricular esquerda” não foi diferente entre os grupos HM3 e HMII.

Figura 18. Alteração na qualidade de vida após o implante com HMII e HM3 na coorte de curto prazo do estudo MOMENTUM 3, Cowger et al. (2018)⁵²

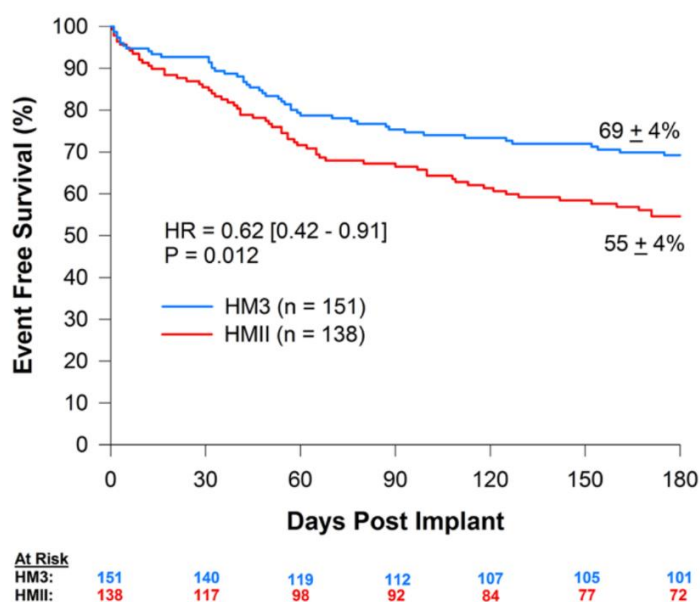


Nota, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) e European Quality of Life (EuroQol-5D-5L) foram avaliados no baseline, 3 e 6 meses após o implante dos dispositivos HM3 e HMII. HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II.

Análise conduzida por Uriel et al. (2017)⁵³ avaliou os eventos adversos relacionados à hemocompatibilidade (sobrevida livre de qualquer sangramento não cirúrgico, evento tromboembólico, trombose da bomba ou evento neurológico) entre os grupos HM3 e HMII em 6 meses de acompanhamento do estudo MOMENTUM 3, considerando a coorte de curto prazo (289 pacientes, HM3 n=151, HMII n=138).

A sobrevida livre de eventos adversos relacionados à hemocompatibilidade foi maior no grupo HM3 em comparação ao grupo HMII (69±4% versus 55±4%; HR 0,62, IC95% 0,42–0,91, Figura 19).

Figura 19. Curva de Kaplan-Meier para desfecho primário na coorte de curto prazo do estudo MOMENTUM 3, Uriel et al. (2017)⁵³



Nota, O desfecho primário foi composto de sobrevida livre de eventos adversos relacionados à hemocompatibilidade (sobrevida livre de qualquer sangramento não cirúrgico, evento tromboembólico, trombose da bomba ou evento neurológico). HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II, HR, hazard ratio.

O escore de hemocompatibilidade evidenciou que o grupo HM3 apresentou menos trombose da bomba com necessidade de reoperação (0 *versus* 36 pontos, $p < 0,001$) ou trombose da bomba controlada por medicação (0 *versus* 5 pontos, $p = 0,02$) e menos AVCs não incapacitantes (6 *versus* 24 pontos, $p = 0,026$) quando comparado ao grupo HMII. O escore líquido de hemocompatibilidade no grupo HM3 em comparação com os pacientes do HMII foi de 101 ($0,67 \pm 1,50$ pontos/paciente) *versus* 137 ($0,99 \pm 1,79$ pontos/paciente), respectivamente (OR 0,64, 95%CI 0,39–1,03).

Mehra et al. (2018)⁵⁴ avaliaram as internações e os custos associados após a alta da hospitalização para realização do implante até a censura (retirada do paciente do estudo, transplante cardíaco e troca da bomba por outro dispositivo que não foi avaliado no estudo ou óbito) dos pacientes incluídos no MOMENTUM 3. A amostra foi composta por 337 pacientes, sendo 177 no grupo HM3 e 160 no grupo HMII, considerando a coorte de longo prazo (seguimento em 2 anos). As características clínicas e demográficas dos pacientes no baseline não foram diferentes entre os grupos.

O grupo HM3 apresentou menor frequência de hospitalizações devido a eventos adversos atribuídos ao dispositivo (sangramento gastrointestinal, infecção do

dispositivo/sistema de transmissão ou sepse, acidente vascular cerebral, trombose da bomba, insuficiência cardíaca direita e suspeita de mau funcionamento do dispositivo). Além disso, os custos das reinternações devido a eventos adversos atribuídos ao dispositivo no grupo HM3 foram menores em comparação ao grupo HMII (US\$ 21.780 *versus* US\$ 46.547, respectivamente; $p < 0,001$). No grupo HMII foi evidenciada maior frequência de hospitalização devido a trombose da bomba (0,6% *versus* 12,5%; $p < 0,001$) e de acidente vascular cerebral (2,8% *versus* 11,3%; $p = 0,002$). Com relação a internações não associadas com eventos adversos atribuídos ao dispositivo, não foi demonstrada diferença em relação aos custos por internação nos grupos HM3 e HMII.

O grupo HM3 apresentou custo médio por paciente-ano 50,8% menor comparado do grupo HMII (US\$ 37.685 *versus* US\$ 76.599; $p < 0,001$). O custo no grupo HM3 foi menor, independente da categoria terapêutica pré-operatória. Especificamente para terapia de destino, HM3 apresentou uma economia média de US\$ 39.773 ($p < 0,001$). Após controle para tempo de permanência no estudo, o grupo HM3 apresentou menos hospitalizações por paciente-ano (HM3 $2,1 \pm 0,2$ *versus* HMII $2,7 \pm 0,2$; $p = 0,015$) e 8,3 menos dias de internação em média (HM3 17,1 dias *versus* HMII 25,5 dias; $p = 0,003$).

Colombo et al. (2019)⁵⁵ realizaram análises abrangentes em relação a ocorrência longitudinal de AVC do estudo MOMENTUM 3, para avaliar correlatos clínicos (por exemplo, seleção de bomba, características basais ou variáveis pós-implantação) que são preditivos de AVC e para verificar a influência dos AVCs desde o momento do evento inicial no desfecho clínico geral, avaliando o subtipo (AVC isquêmico *versus* AVC hemorrágico) ou alterando a gravidade do déficit neurológico (incapacitante *versus* não incapacitante) ao longo do tempo. Essa análise considera a coorte de seguimento em longo prazo do MOMENTUM 3 (HM3 $n = 189$, HMII $n = 172$).

A prevalência geral de AVC em 2 anos foi menor no grupo HM3 em comparação ao grupo HMII (10,1% *versus* 19,2%; $p = 0,02$). A incidência de AVC a longo prazo (181-730 dias após a implantação do dispositivo) foi 3,3 vezes menor no grupo HM3 (HM3 0,04 *versus* HMII 0,13 eventos/paciente-ano; OR 0,23, IC95% 0,08–0,63) (Figura 20). O grupo HM3 apresentou com menor chance de AVC incidente em comparação com o grupo HMII (OR 0,44, IC95% 0,24–0,82) após controle para idade, sexo, história de AVC

e ataque isquêmico transitório. O tratamento com HM3 foi o único preditor independente de redução de AVC. Não foi evidenciada associação entre pressão arterial ou regimes de antitrombóticos com a incidência de AVC.

Figura 20. Comparação dos eventos de AVC entre os grupos HM3 e HMII na coorte de longo prazo do estudo MOMENTUM 3, Colombo et al. (2019)⁵⁵

Time (Days)	Stroke Events (Patients/Patients on-going, %)		Events per patient-year		Favors HM3	Favors HM2	Odds Ratio (HM3 vs HMII) OR (95% CI)
	HM3	HMII	HM3	HMII			
Overall (0-733 Days)	22 (19/189, 10%)	43 (33/172, 19%)	0.08	0.18			0.47 (0.26 - 0.86), p=0.01
- Perioperative (0-30 Days)	7 (7/189, 3.7%)	6 (6/172, 3.5%)	0.46	0.44			1.06 (0.35 - 3.23), p=0.91
- Short-term (31-180 Days)	7 (7/182, 3.8%)	16 (13/161, 8.1%)	0.10	0.26			0.46 (0.18 - 1.17), p=0.09
- Long-term (181-730 Days)	8 (5/165, 3.0%)	21 (17/141, 12.1%)	0.04	0.13			0.23 (0.08 - 0.63), p=0.01

Nota, A incidência geral de AVC foi menor no grupo HM3 comparado com o grupo HMII. Essa diferença atingiu significância estatística no longo prazo (>6 meses). HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II; OR, odds ratio.

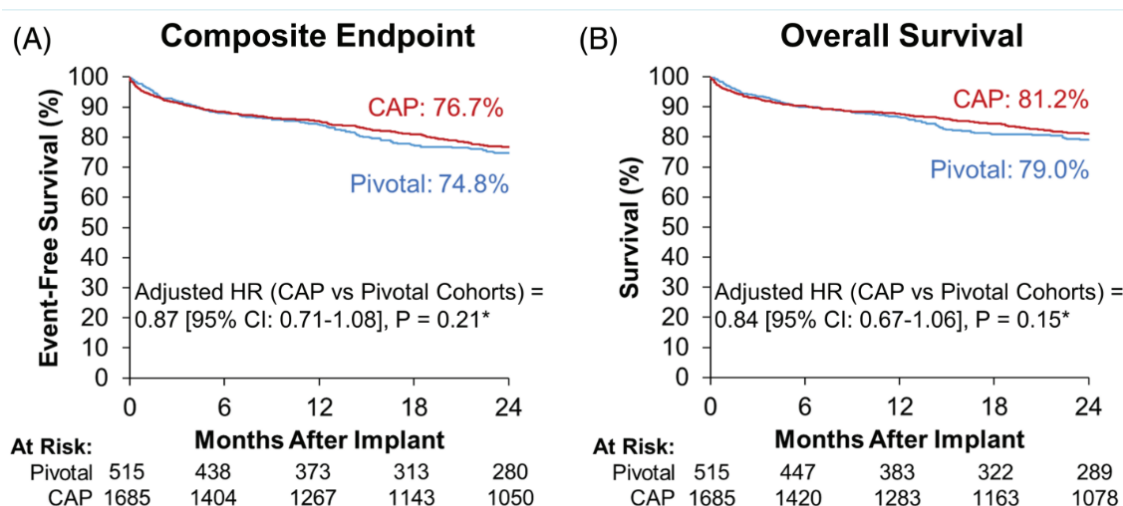
Um evento de AVC reduziu significativamente a sobrevida em 2 anos após a implantação, independentemente do subtipo ou gravidade inicial do comprometimento neurológico, em comparação com pacientes que não apresentaram nenhum evento de AVC (43±12% para AVC hemorrágico, 57±9% para AVC isquêmico, 51±11% para AVC incapacitante e 51±11% para AVC não incapacitante em comparação com 85±2% de sobrevida de 2 anos para pacientes sem AVC).

Análises do Portifólio MOMENTUM 3

Mehra et al. (2021)⁵⁶ descrevem os resultados primários em 2 anos do protocolo de acesso contínuo (*continuous access protocol* – CAP) pós estudo pivotal, um estudo de braço-único prospectivo com objetivo de avaliar a reprodutibilidade dos desfechos com HM3 observados no estudo pivotal. O recrutamento para o CAP iniciou subsequentemente ao encerramento do recrutamento do MOMENTUM 3 e seguiu os mesmos critérios de elegibilidade. As análises compararam os desfechos de pacientes com implante HM3 oriundos do ECR pivotal (n=515) *versus* oriundos do CAP (n=1.685). O desfecho primário avaliado foi sobrevida livre evento (AVC incapacitante ou reoperação para remover ou substituir um dispositivo com defeitos em 2 anos), não

sendo evidenciada diferença entre os grupos protocolo de acesso contínuo e ECR (76,7% versus 74,8%; HR ajustado 0,87, IC95% 0,71–1,08, Figura 21). A sobrevida global em 2 anos também não foi diferente entre os grupos protocolo de acesso contínuo e ECR (81,1% versus 79,0%; HR ajustado 0,84, IC95% 0,67–1,06).

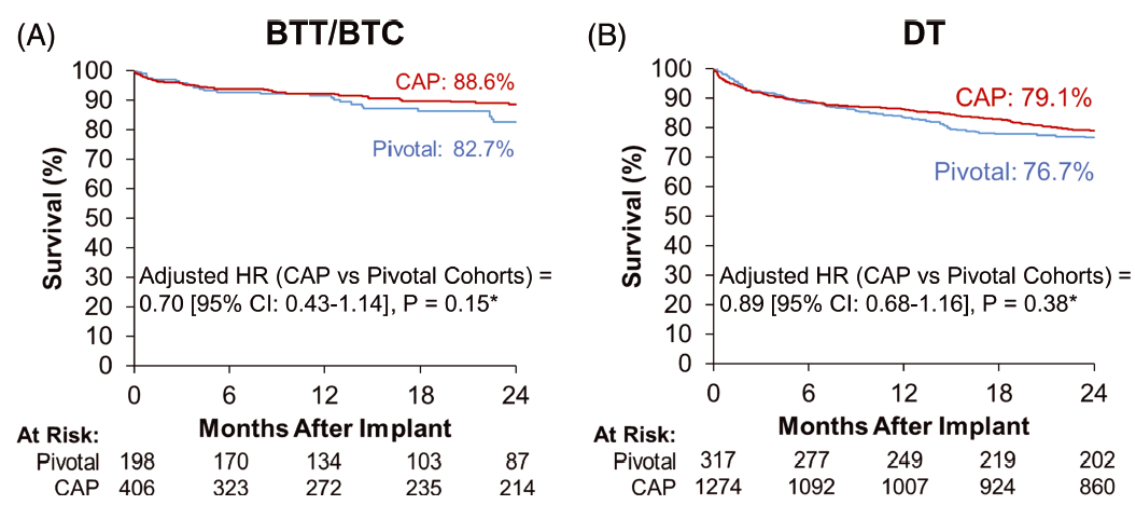
Figura 21. Curva de Kaplan-Meier para desfecho primário e sobrevida global para comparação entre CAP e ECR pivotal (MOMENTUM 3), Mehra et al. (2021)⁵⁶



Nota, (A) O desfecho primário foi composto de sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação para substituir ou remover dispositivo com mau funcionamento em 2 anos após implantação. AVC incapacitante foi definido como um escore de Rankin modificado ≥ 3 . (B) Sobrevida global. Estimativas de Kaplan-Meier para o desfecho primário em 6, 12 e 24 meses estão apresentados na figura. HRs foram ajustados para idade, sexo, raça (caucasiano ou não-caucasiano), uso pretendido (elegível ou candidato para transplante ou terapia de destino) e perfil INTERMACS (1-3 ou 4-7). AVC, acidente vascular cerebral; CAP, continuous access protocol – protocolo de acesso contínuo; ECR, ensaio clínico randomizado. HR, hazard ratio.

Adicionalmente, a sobrevida global também foi comparada entre CAP e ECR pivotal de acordo com a intenção terapêutica, não havendo diferença significativa entre as coortes para ambos os pacientes elegíveis para transplante quanto inelegíveis (Figura 22).

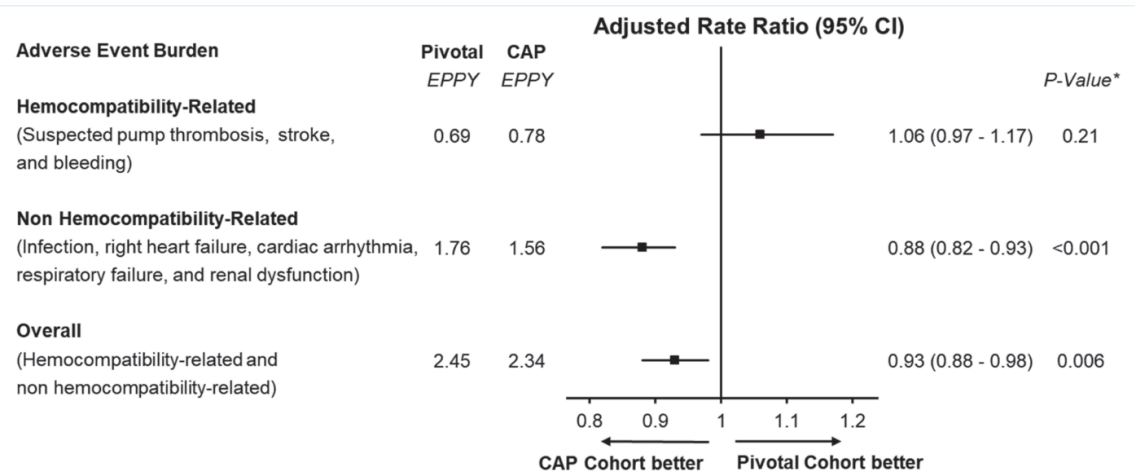
Figura 22. Sobrevida global por intenção de tratamento para comparação entre CAP e ECR pivotal (MOMENTUM 3), Mehra et al. (2021)⁵⁶



Nota, Comparação entre CAP e ECR pivotal para (A) ponte para transplante ou ponte para candidatura e (B) terapia de destino. BTT, bridge to transplant – ponte para transplante; BTC, bridge to candidacy – ponte para candidatura; CAP, continuous access protocol – protocolo de acesso contínuo; DT, destination therapy – terapia de destino; ECR, ensaio clínico randomizado; HR, hazard ratio.

A carga de eventos adversos de acordo com os grupos está ilustrada na Figura 23. A carga de eventos adversos geral foi menor no grupo CAP (RR ajustado 0,93, IC95% 0,88–0,98), principalmente devido à redução na frequência de eventos não relacionados à hemocompatibilidade (RR ajustado 0,88, IC95% 0,82–0,93). Readmissão hospitalar por todas as causas também foi menor no grupo CAP comparado com ECR (2,03 *versus* 2,26 eventos/paciente-ano, RR ajustado 0,90, IC95% 0,86–0,96).

Figura 23. Eventos adversos para comparação entre CAP e ECR pivotal (MOMENTUM 3), Mehra et al. (2021)⁵⁶



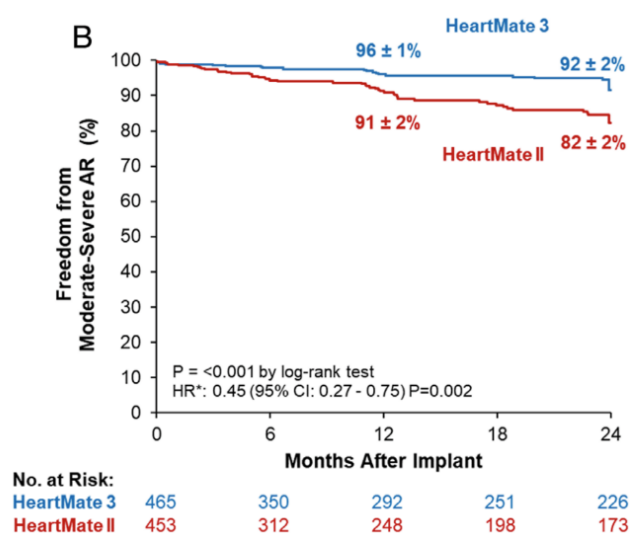
Nota, Comparação da carga de eventos adversos entre os grupos CAP e ECR. RRs foram ajustadas para idade, sexo, raça (caucasiano ou não-caucasiano), uso pretendido (elegível ou candidato para transplante ou terapia de destino)

e perfil INTERMACS (1-3 ou 4-7). CAP, continuous access protocol; ECR, ensaio clínico randomizado; EPPY, events per patient-year – eventos por paciente-ano; RR, risco relativo.

A presença de regurgitação aórtica reduz a eficácia de dispositivos de assistência ventricular esquerda devido à síndrome de recirculação. Sendo assim, Uriel et al. (2023)⁵⁷ conduziram uma análise secundária do estudo MOMENTUM 3 para comparar o desenvolvimento de regurgitação aórtica significativa (moderada ou grave) em pacientes com implante HM3 *versus* HMII, validar as diferenças observadas no ECR e no estudo de CAP em pacientes com o dispositivo HM3, e avaliar correlatos clínicos para o desenvolvimento de regurgitação aórtica significativa em pacientes do grupo HM3.

Dos 1.028 pacientes avaliados no ECR, 918 foram elegíveis para a análise de regurgitação aórtica (HM3 n = 465; HMII n = 453). Não foram evidenciadas diferenças significativas no baseline entre os grupos. A frequência de regurgitação aórtica foi maior no grupo HMII em comparação ao grupo HM3 (11,5% *versus* 5,6%; $p < 0,001$). Foi demonstrada menor incidência de regurgitação aórtica no grupo HM3, sendo a ausência de regurgitação aórtica significativa de $96 \pm 1\%$ em 1 ano e $92 \pm 2\%$ em 2 anos em comparação com $91 \pm 2\%$ e $82 \pm 2\%$ no grupo HMII (HR 0,45, IC95% 0,27–0,75, Figura 24).

Figura 24. Curva de Kaplan-Meier para regurgitação aórtica moderada-grave no estudo MOMENTUM 3, Uriel et al. (2023)⁵⁷

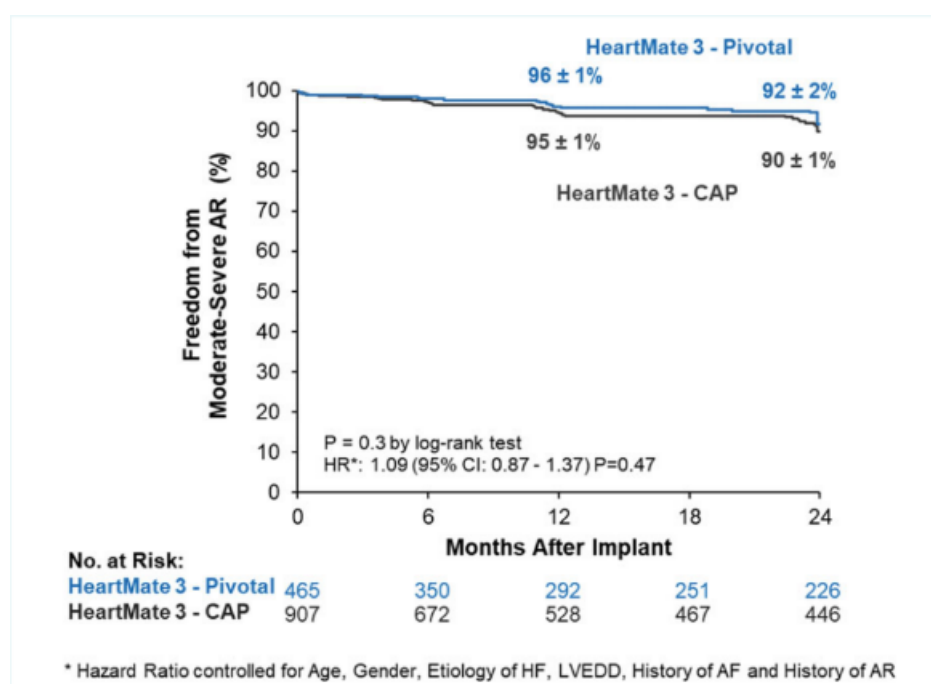


Nota, HR ajustado para idade, gênero, etiologia da falência cardíaca, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, história de fibrilação atrial e história de regurgitação aórtica. AR, aortic regurgitation – regurgitação aórtica; HR, hazard ratio.

Dos 1.000 pacientes incluídos no estudo de protocolo de acesso contínuo, 907 pacientes com dispositivo HM3 foram analisados. A ausência de regurgitação aórtica

significativa foi semelhante entre os grupos HM3 do ECR e do estudo de protocolo de acesso contínuo, $96 \pm 1\%$ em 1 ano e $92 \pm 2\%$ em 2 anos no grupo HM3 oriundo do ECR e $95 \pm 1\%$ em 1 ano e $90 \pm 1\%$ em 2 anos no grupo oriundo do estudo de protocolo de acesso contínuo (HR 1,09 [IC95% 0,87–1,37]) (Figura 18).

Figura 25. Curva de Kaplan-Meier para regurgitação aórtica moderada/grave para comparação entre CAP e ECR pivotal (MOMENTUM 3), Uriel et al. (2023)⁵⁷

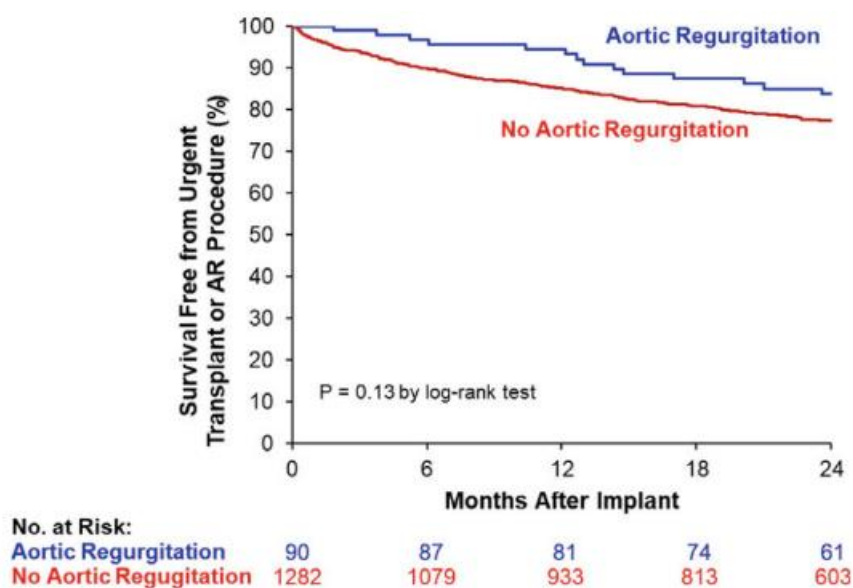


Nota, HR ajustado para idade, gênero, etiologia da falência cardíaca, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, história de fibrilação atrial e história de regurgitação aórtica. AR, regurgitação aórtica; CAP, continuous access protocol – protocolo de acesso contínuo; HR, hazard ratio.

Os 1.372 pacientes com dispositivo HM3 incluídos em ambos os estudos (465 pacientes no ECR e 907 pacientes no estudo CAP) foram agrupados para identificar os correlatos clínicos associados com o desenvolvimento de regurgitação aórtica. Na análise multivariada, as variáveis idade (a cada 10 anos HR 1,49, IC95% 1,17–1,88) e sexo feminino (HR 3,64, IC95% 2,27–5,86) foram independentemente associadas com o desenvolvimento de regurgitação aórtica.

A presença de regurgitação aórtica significativa nos pacientes com dispositivo HM3 não afetou significativamente os desfechos clínicos. A sobrevida global livre de transplante urgente ou de procedimento corretivo de regurgitação aórtica foi semelhante entre pacientes no grupo HM3 com e sem regurgitação aórtica significativa (Figura 26).

Figura 26. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de transplante urgente ou procedimento corretivo de regurgitação aórtica para coorte combinada do ECR pivotal e CAP, Uriel et al. (2023)⁵⁷



Nota, AR, regurgitação aórtica.

Vidula et al. (2022)⁵⁸ avaliaram os padrões e preditores de hospitalização dos pacientes incluídos no ECR pivotal e no CAP. A incidência de reinternação foi menor no grupo HM3 em comparação ao grupo HMII no estudo pivotal (225,7 versus 246,4 eventos por 100 pacientes-ano; $p < 0,05$). Da mesma forma, a mediana de duração considerando todas as rehospitalizações foi menor no grupo HM3 em comparação ao grupo HMII (5 versus 6 dias, $p < 0,05$). A taxa de internação prolongada (> 7 dias) por qualquer causa foi 30% maior no grupo HMII em comparação ao grupo HM3 (RR 1,3, IC95% 1,1–1,4; $p < 0,05$). Para pacientes com implante de HM3, a taxa de rehospitalização e tempo de internação foi similar entre as coortes CAP e ECR pivotal, mas internações prolongadas (> 7 dias) foram menos frequentes (RR 0,90, IC95% 0,80–0,98, $p < 0,05$). A principal causa de rehospitalização para pacientes HM3 foram infecção, eventos relacionados à insuficiência cardíaca e sangramento.

7.3.3. Risco de viés

7.3.3.1. MOMENTUM 3 Trial

O risco de viés foi avaliado para o desfecho primário composto (sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação para substituição ou remoção do dispositivo), sobrevivida global, incidência de trombose e incidência de sangramento para população total do estudo MOMENTUM 3, e para o subgrupo da população de interesse. A avaliação está resumida na figura a seguir.

Todos os desfechos avaliados, exceto o desfecho composto primário para a coorte completa apresentou algumas preocupações quanto ao risco de viés global, devido a algumas preocupações por desvios da intervenção pretendida, uma vez que as análises foram conduzidas por protocolo ao invés de realizadas por ITT.

Embora a coorte de terapia de destino não represente toda a coorte randomizada no ECR, considerando que a randomização foi estratificada pela intenção de uso do dispositivo, e que essa análise de subgrupo foi uma análise pré-definida em protocolo, o risco de viés pelo processo de randomização (D1) e pela seleção do resultado reportado (D4) foi considerado baixo mesmo na análise para o subgrupo terapia de destino.

7.3.3.2. Estudos incluídos na metanálise em rede

Além do estudo MOMENTUM 3, os estudos HeartMate II Trial e REMATCH também foram avaliados quanto ao risco de viés para os desfechos incluídos na metanálise em rede (sobrevida global, sepse e AVC). O estudo MOMENTUM 3 apresentou algumas preocupações para os três desfechos, devido a algumas preocupações por desvios da intervenção pretendida (análise por protocolo). O estudo HeartMate II também apresentou algumas preocupações pelo mesmo motivo, mas apenas para os desfechos sepse e AVC, considerando que para o desfecho de sobrevivida global foram analisados todos os pacientes randomizados, juntamente com a análise do desfecho composto primário do estudo. O estudo REMATCH apresentou algumas preocupações para o desfecho sobrevivida global e sepse, devido a algumas preocupações

por viés na seleção do resultado reportado (sem protocolo do estudo disponível), e alto risco para AVC por alto risco no mesmo domínio, o qual, além da ausência de protocolo, foi descrito apenas em conjunto com outros eventos neurológicos (Figura 28).

Figura 27. Avaliação de risco de viés do estudo MOMENTUM 3, Mehra et al. (2019)²⁶ e Goldstein et al. (2020)³⁶

<u>Estudo - Coorte</u>	<u>Intervenção</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Global</u>	
MOMENTUM 3 - Coorte completa	HM3	HMII	Desfecho composto primário							Baixo risco
MOMENTUM 3 - Coorte completa	HM3	HMII	Sobrevida global							Algumas preocupações
MOMENTUM 3 - Coorte completa	HM3	HMII	Incidência de trombose							Alto risco
MOMENTUM 3 - Coorte completa	HM3	HMII	Incidência de sangramento							
MOMENTUM 3 - Terapia de destino	HM3	HMII	Desfecho composto primário							
MOMENTUM 3 - Terapia de destino	HM3	HMII	Sobrevida global							
MOMENTUM 3 - Terapia de destino	HM3	HMII	Incidência de trombose							
MOMENTUM 3 - Terapia de destino	HM3	HMII	Incidência de sangramento							

Nota: D1, viés devido ao processo de randomização; D2, viés por desvios da intervenção pretendida; D3, viés devido a dados faltantes; D4, viés na aferição dos desfechos; D5, viés na seleção do resultado reportado; HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II.

Figura 28. Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos na metanálise em rede

<u>Estudo - Coorte</u>	<u>Intervenção</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Global</u>	
MOMENTUM 3 - Terapia de destino	HM3	HM2	Sobrevida global							Low risk
MOMENTUM 3 - Terapia de destino	HM3	HM2	Sepse							Some concerns
MOMENTUM 3 - Terapia de destino	HM3	HM2	AVC							High risk
HeartMate II Trial	HMII	HMXVE	Sobrevida global							
HeartMate II Trial	HMII	HMXVE	Sepse							
HeartMate II Trial	HMII	HMXVE	AVC							
REMATCH	HMVE	Terapia clínica	Sobrevida global							
REMATCH	HMVE	Terapia clínica	Sepse							
REMATCH	HMVE	Terapia clínica	AVC							

Nota: D1, viés devido ao processo de randomização; D2, viés por desvios da intervenção pretendida; D3, viés devido a dados faltantes; D4, viés na aferição dos desfechos; D5, viés na seleção do resultado reportado; AVC, acidente vascular cerebral; HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II, HMXVE, HeartMate XVE; HMVE, HeartMate VE.

7.3.4. Metanálise em rede

7.3.4.1. Sobrevida global

Os resultados da metanálise em rede primária para sobrevida global estão resumidos na Tabela 7. Conforme destacado na figura, HM3 apresentou redução significativa da mortalidade em 2 anos em comparação com terapia clínica, assim como em comparação ao HMXVE/VE. A rede não apresentou inconsistência, uma vez que há apenas um estudo contribuindo para cada terapia na rede e cada nodo apresenta apenas uma conexão com outra terapia (resultados do modelo de efeito fixo e de efeitos aleatórios iguais). Considerando ranqueamento das terapias pelo P-score, para sobrevida global, o HM3 apresenta melhor ranque, seguido em ordem por gerações anteriores, com terapia clínica em último lugar (Tabela 8).

Tabela 7. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de sobrevida global

HM3	0,87 (0,63 – 1,20)	.	.
0,87 (0,63 – 1,20)	HMII	0,59 (0,35 – 0,99)	.
0,51 (0,28 – 0,95)	0,59 (0,35 – 0,99)	HMXVE/VE	0,52 (0,34 – 0,79)
0,27 (0,13 – 0,56)	0,31 (0,16 – 0,60)	0,52 (0,34 – 0,79)	Terapia Clínica

Nota: Rede composta apenas por dados de ensaios clínicos randomizados (MOMENTUM 3 [subgrupo DT]³⁶, HeartMate II Trial³⁷ e REMATCH³⁸). Dados apresentados são HR (IC95%) para coluna versus linha. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre HM3 e terapia clínica destacado em negrito. DT, destination therapy – terapia de destino; HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II, HMXVE/VE, HeartMate XVE ou VE.

Tabela 8. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho de sobrevida global.

Ranque	Tratamento	P-score*
1	HM3	0,9283
2	HMII	0,7249
3	HMXVE/VE	0,3462
4	Terapia clínica	0,0005

Nota: *P-score para efeito fixo e efeitos aleatórios iguais por ausência de heterogeneidade/inconsistência identificada na rede. HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II, HMXVE/VE, HeartMate XVE ou VE.

Considerando a rede alternativa (inclusão do estudo ROADMAP), alta heterogeneidade/inconsistência foi identificada com a adição da conexão entre HMII e terapia clínica (I^2 79,2%). A análise de consistência pelo método *node-splitting*, no

entanto não apresentou inconsistência significativa. Os resultados para o modelo de efeito fixo seguem demonstrando redução significativa de mortalidade com HM3 em comparação com terapia clínica (Tabela 9). O ranqueamento ainda posiciona HM3 em primeiro lugar e terapia clínica em último (Tabela 10).

Tabela 9. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de sobrevida global para rede alternativa incluindo estudo ROADMAP (modelo de efeito fixo)

HM3	0,87 (0,63 – 1,20)	.	.
0,87 (0,63 – 1,20)	HMII	0,59 (0,35 – 0,99)	0,77 (0,47 – 1,25)
0,74 (0,44 – 1,24)	0,85 (0,57 – 1,27)	HMXVE/VE	0,52 (0,34 – 0,79)
0,49 (0,29 – 0,81)	0,56 (0,38 – 0,83)	0,66 (0,46 – 0,94)	Terapia Clínica

Nota: Rede composta por dados de ensaios clínicos randomizados (MOMENTUM 3³⁶ [subgrupo DT], HeartMate II Trial³⁷ e REMATCH³⁸) e estudo observacional prospectivo (ROADMAP⁴⁰). Dados apresentados são HR (IC95%) para coluna versus linha. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre HM3 e terapia clínica destacado em negrito. DT, destination therapy – terapia de destino; HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II, HMXVE/VE, HeartMate XVE ou VE.

Tabela 10. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho de sobrevida global para rede alternativa incluindo estudo ROADMAP

Ranque	Tratamento	P-score
1	HM3	0,8903
2	HMII	0,6594
3	HMXVE/VE	0,4451
4	Terapia clínica	0,0051

Nota: HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II, HMXVE/VE, HeartMate XVE ou VE.

7.3.4.2. Sepse

A metanálise em rede para incidência de sepse não indica diferença significativa entre HM3 e terapia clínica, não se identificando inconsistência na rede (Tabela 11). HM3 apresentou melhor ranqueamento, enquanto terapia clínica ficou em 3º lugar, superior a HeartMate XVE/VE (Tabela 12).

Tabela 11. Resultados da metanálise em rede para o desfecho incidência de sepse

HM3	0,90 (0,71 – 1,14)	.	.
------------	--------------------	---	---

0,90 (0,71 – 1,14)	HMII	0,35 (0,21 – 0,58)	.
0,32 (0,18 – 0,55)	0,35 (0,21 – 0,58)	HMXVE/VE	2,03 (0,99 – 4,15)
0,64 (0,26 – 1,58)	0,71 (0,30 – 1,70)	2,03 (0,99 – 4,15)	Terapia Clínica

Nota: Rede composta apenas por dados de ensaios clínicos randomizados (MOMENTUM 3³⁶ [subgrupo DT], HeartMate II Trial³⁷ e REMATCH³⁸). Dados apresentados são HR (IC95%) para coluna versus linha. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre HM3 e terapia clínica destacado em negrito. DT, destination therapy – terapia de destino; HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II, HMXVE/VE, HeartMate XVE ou VE.

Tabela 12. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho incidência de sepse

Ranque	Tratamento	P-score*
1	HM3	0,8806
2	HMII	0,6570
3	Terapia clínica	0,4536
4	HMXVE/VE	0,0087

Nota: P-score para efeito fixo e efeitos aleatórios iguais por ausência de heterogeneidade/inconsistência identificada na rede. HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II, HMXVE/VE, HeartMate XVE ou VE.

7.3.4.3. Acidente vascular cerebral

Para incidência de AVC, os resultados da metanálise em rede também não indicam diferença significativa entre HM3 e terapia clínica, sem problemas com inconsistência identificados (Tabela 13). HM3 novamente apresentou melhor ranqueamento, mas foi seguido pela terapia clínica em segundo lugar (Tabela 14).

Tabela 13. Resultados da metanálise em rede para o desfecho incidência de AVC

HM3	0,42 (0,29 – 0,61)	.	.
0,42 (0,29 – 0,61)	HMII	0,59 (0,26 – 1,34)	.
0,25 (0,10 – 0,61)	0,59 (0,26 – 1,34)	HMXVE/VE	4,35 (1,31 – 14,47)
1,08 (0,24 – 4,86)	2,57 (0,60 – 11,02)	4,35 (1,31 – 14,47)	Terapia clínica

Nota: Rede composta apenas por dados de ensaios clínicos randomizados (MOMENTUM 3³⁶ [subgrupo DT], HeartMate II Trial³⁷ e REMATCH³⁸). Dados apresentados são HR (IC95%) para coluna versus linha. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre HM3 e terapia clínica destacado em negrito. DT, destination therapy – terapia de destino; HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II, HMXVE/VE, HeartMate XVE ou VE.

Tabela 14. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho incidência de AVC.

Ranque	Tratamento	P-score
--------	------------	---------

1	HM3	0,8199
2	Terapia clínica	0,8094
3	HMI	0,3326
4	HMXVE/VE	0,0381

Nota: P-score para efeito fixo e efeitos aleatórios iguais por ausência de heterogeneidade/inconsistência identificada na rede. AVC, acidente vascular cerebral; HM3, HeartMate 3; HMI, HeartMate II, HMXVE/VE, HeartMate XVE ou VE.

7.3.5. Certeza da evidência da metanálise em rede

A certeza da evidência dos resultados da metanálise em rede para os desfechos sobrevida global, sepse e AVC avaliados pela ferramenta CINeMA estão resumidos na Tabela 15. A certeza foi considerada moderada para o desfecho de sobrevida global, devido a algumas preocupações quanto ao risco de viés de todos ou da maioria dos estudos incluídos, e algumas preocupações quanto a viés de relato, considerando que a rede foi composta apenas por evidência de estudos pivotais para os comparadores avaliados.

A certeza foi considerada baixa para sepse, devido aos fatos relatados acima e a grandes preocupações quanto à imprecisão (intervalo de confiança da estimativa cruzando a diferença clinicamente significativa em ambos os sentidos) e foi considerada baixa para AVC devido aos mesmos fatores listados para sepse. Digno de nota, embora o risco de viés de um dos estudos incluídos na rede tenha sido considerado alto, resultando a grandes preocupações quanto ao risco de viés, não foi rebaixado mais a certeza, uma vez que a contribuição desse estudo com a evidência indireta foi de apenas 33,3%.

Tabela 15. Avaliação da confiança na evidência para comparação entre HM3 e terapia clínica através de metanálise em rede.

Desfecho	Evidência	Estimativa	Risco de Viés do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Sobrevida Global	Indireta	HR 0,27 (IC95% 0,13 – 0,56)	Algumas preocupações _a	Algumas preocupações _b	Sem preocupações	Sem preocupações	NA	Sem preocupações _c	Moderada
Sepse	Indireta	RR 0,64 (IC95% 0,26 – 1,58)	Algumas preocupações _a	Algumas preocupações _b	Sem preocupações	Grandes preocupações _d	NA	Sem preocupações _c	Baixa
AVC	Indireta	RR 1,08 (IC95% 0,24 – 4,86)	Grandes preocupações _a	Algumas preocupações _b	Sem preocupações	Grandes preocupações _d	NA	Sem preocupações _c	Baixa

Nota: Assumido como diferença clinicamente importante para avaliação de imprecisão e heterogeneidade um HR ou RR <0,85 ou >1,176. * Avaliação de heterogeneidade não foi possível pelo número pequeno de estudos para estimação do intervalo de predição. AVC, Acidente vascular cerebral; HM3, HeartMate 3; HR, hazard ratio; IC95%, intervalo de confiança de 95%; NA, não avaliado; RR, risco relativo.

a. Algumas preocupações quanto ao risco de viés de todos ou da maioria dos estudos incluídos;

b. Apenas estudos clínicos pivotais incluídos, conduzidos com financiamento da indústria;

c. Apenas evidência indireta disponível para a comparação;

d. Intervalo de confiança da estimativa se estende além do efeito clinicamente significativo em ambas as direções;

e. Alto risco de viés para um dos estudos incluídos (contribuição com o resultado para a comparação de 33%).

8. Análise de custo-efetividade



8.1. Objetivo

Avaliar a custo-efetividade (CE) e custo-utilidade de HM3 em comparação com tratamento clínico no tratamento de pacientes com IC avançada, inelegíveis ao transplante, na perspectiva do SUS.

8.2. Metodologia

8.2.1. Premissas gerais

A perspectiva do modelo foi a do SUS. O horizonte temporal adotado foi de 10 anos, considerando a restrita expectativa de vida da população-alvo. Conforme recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica⁵⁹, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% ao ano para custos e efetividade. Devido à gravidade da doença abordada nessa análise, foi considerado um limiar de custo-efetividade de três vezes o limiar basal, aplicando atualização sobre o valor definido em 2022, sendo utilizados os limiares de R\$ 149.202/QALY e 130.552/AVG^c.

^c O limiar de custo-efetividade do SUS não foi atualizado, considerando que a versão vigente é referente ao ano de 2022 (R\$ 40.000/QALY e R\$ 35.000/AVG), e assim não consideram as últimas estimativas vigentes do PIB e população. Desta forma, foi calculado considerando o PIB do ano de 2022 (<https://www.ibge.gov.br/explica/ PIB.php>) e o Censo do ano de 2022 (<https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>), ambos realizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Assim, o PIB do referido ano foi de R\$ 10,1 trilhões e a população foi estimada em 203.080.756, e ao dividir o PIB pela população obtemos um PIB per capita de R\$ 49.734. Assim, consideramos como limiar de custo-efetividade R\$ 149.202/QALY e, aplicando o aumento proporcional estimado, 130.552/AVG, devido à condição grave dos pacientes elegíveis a essa tecnologia. Essa atualização foi realizada conforme a diretriz do “O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS”, na qual informa em suas recomendações finais destaca “Os valores de limiar serão atualizados anualmente conforme variação do PIB per capita brasileiro.”

8.2.2. Tipo de análise

A avaliação econômica envolveu análises de custo-utilidade e custo-efetividade, cujos desfechos foram mensurados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life years* – QALY) e anos de vida ganhos (AVG), respectivamente, sendo estimadas as razões de custo-efetividade incrementais (ICER) para HM3 em comparação com tratamento clínico.

8.2.3. Estrutura do modelo

A análise de custo-efetividade (ACE) foi conduzida através de um modelo de sobrevida particionada (PartSA) simplificado, composto apenas pelos estados ‘sobrevida’ e ‘morte’, em que a proporção de pacientes vivos ao longo do tempo é determinada pela área sob a curva de sobrevida global (*overall survival* – OS), e consequentemente, a área acima da curva representando a proporção de óbitos acumulados ao longo do tempo. O modelo foi elaborado no software TreeAge Pro 2023.

8.2.4. População

A população simulada no modelo reflete os pacientes elegíveis para implante de HM3 na modalidade de terapia de destino (*destination therapy* – DT), seguindo os critérios de elegibilidade para esse subgrupo no estudo Momentum 3, consistindo em pacientes com IC avançada, elegíveis para terapia com um DAVE, com intenção de uso como DT, que não apresentassem planejamento de suporte biventricular, disfunção irreversível de órgão-alvo ou infecção ativa.

8.2.5. Intervenções

As intervenções consideradas na presente análise foram:

- Implante de HM3: Procedimento de implante do DAVE HeartMate 3, em centros autorizados e após treinamento adequado da equipe.

- Terapia clínica: Tratamento clínico composto pelas melhores medidas de suporte à IC avançada, seguindo diretrizes clínicas brasileiras conforme descrição da equipe médica assistente, representando o comparador atual disponível no SUS.

8.2.6. Parâmetros clínicos

8.2.6.1. Sobrevida global dos pacientes

Para estimativa da sobrevida dos pacientes com cada tratamento, foram extraídos dados das curvas de sobrevida global (*overall survival* – OS) para HM3 em pacientes DT do seguimento prolongado de 5 anos do Momentum 3³⁶. Nessa análise de seguimento estão disponíveis duas análises para pacientes DT, uma do total de pacientes DT e uma excluindo pacientes que, embora tivessem indicação DT à instalação do dispositivo, foram submetidos ao transplante cardíaco. Para adequação à população-alvo da nossa análise (pacientes inelegíveis a transplante), foi selecionada a curva com exclusão dos pacientes submetidos ao transplante.

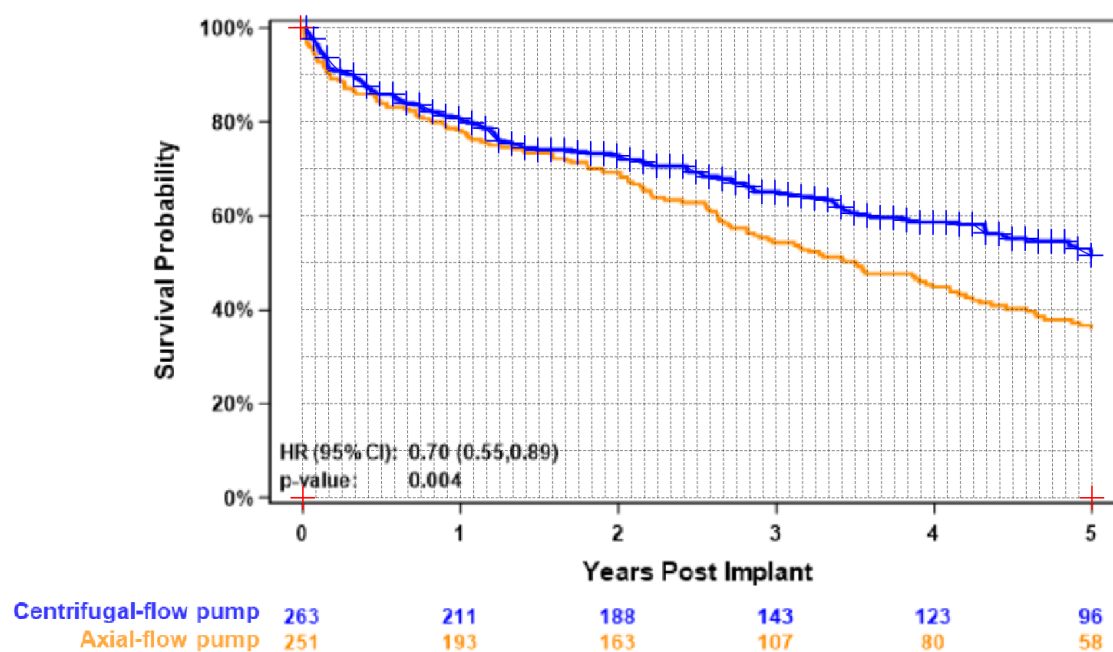
A curva para tratamento clínico foi calculada com aplicação da efetividade estimada pela metanálise em rede para esse desfecho (utilizando o HR para tratamento clínico vs. HM3).

Devido à indisponibilidade de dados primários, foi realizada a extração dos dados a partir das figuras das curvas de Kaplan-Maier, conversão dos dados para tempo até evento para extrapolação das curvas até o horizonte temporal da análise. A metodologia aplicada para esse processo está descrita nos tópicos a seguir.

Extração das curvas de sobrevida global

A extração dos dados da curva de sobrevida global (*overall survival* – OS) de HM3 foi realizada através do *software Engauge Digitizer*® versão 10.9 (Mark Mitchell, 2014), conforme apresentado na Figura 29, e os dados foram exportados para tabela Excel. A duração do intervalo para coleta dos pontos foi de um mês.

Figura 29. Extração de pontos da curva de sobrevida global com HM3 em pacientes DT – pacientes em terapia de destino excluindo pacientes submetidos a transplante cardíaco do estudo MOMENTUM 3, Mehra et al. (2022)⁵¹



Extrapolação da curva de sobrevida global

O horizonte temporal da análise econômica foi de 10 anos, sendo assim necessária a realização de extrapolção da curva de OS. Para isso, foram estimados os dados de tempo até evento a partir das curvas de sobrevida extraídas das figuras através do método de Hoyle e Henley (2011)⁶⁰, considerado um dos mais acurados⁶¹.

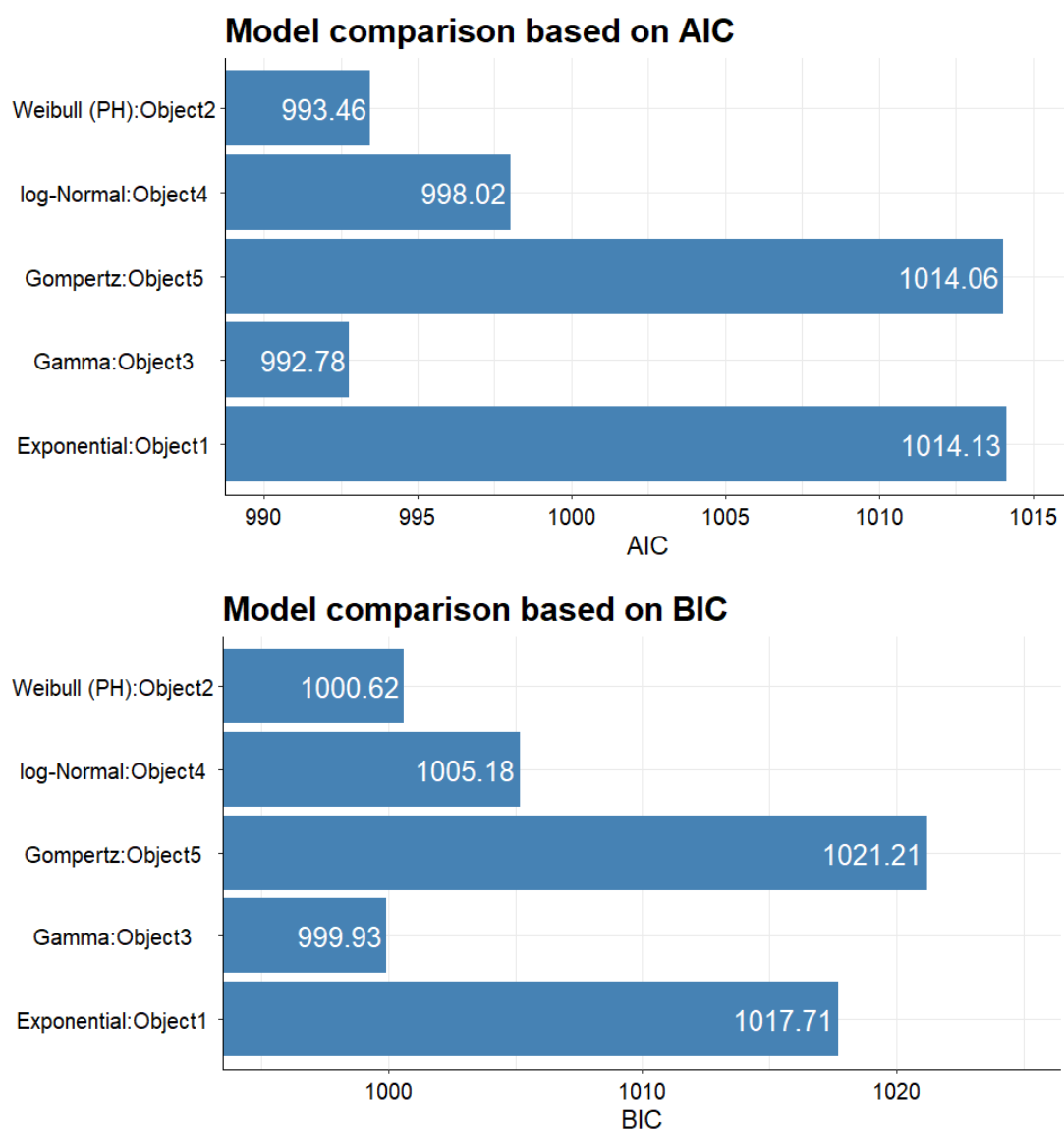
O método consiste em duas etapas. Primeiramente, estima-se os dados dos pacientes (isto é, tenta-se recriar o banco de dados que gerou as curvas) a partir das informações do número de pacientes em risco e da curva Kaplan-Meier. Essa estimativa foi realizada com uso da planilha de Excel disponibilizada pelos autores (disponível em: https://www.mq.edu.au/data/assets/excel_doc/0009/761796/Copy-of-Hoyle-and-Henley-Version-1.2.xls). Após inserção dos dados da curva de Kaplan-Meier e pacientes em risco, utilizamos sintaxe em R disponibilizada pelos autores para reprodução do banco de dados de pacientes individuais estimado.

A segunda etapa consiste em ajustar uma curva aos dados individuais estimados do paciente (número de eventos e censurados em cada intervalo de tempo do passo

anterior), pelo método de máxima verossimilhança. As curvas são parametrizadas usando um modelo de probabilidade apropriado para curvas de sobrevida. Foram avaliadas as distribuições Weibull, Weibull com riscos proporcionais (*proportional hazards* – PH), Gamma, Log-normal, log-logística, exponencial e Gompertz, sendo escolhida a distribuição com melhor ajuste de acordo com o Critério de Informação de Akaike (*Akaike Information Criteria* – AIC) e Critério de Informação Bayesiano (*Bayesian Information Criteria* – BIC), sendo escolhida a curva com menor valor de AIC e BIC, no caso, o modelo com distribuição Gamma (Figura 30).

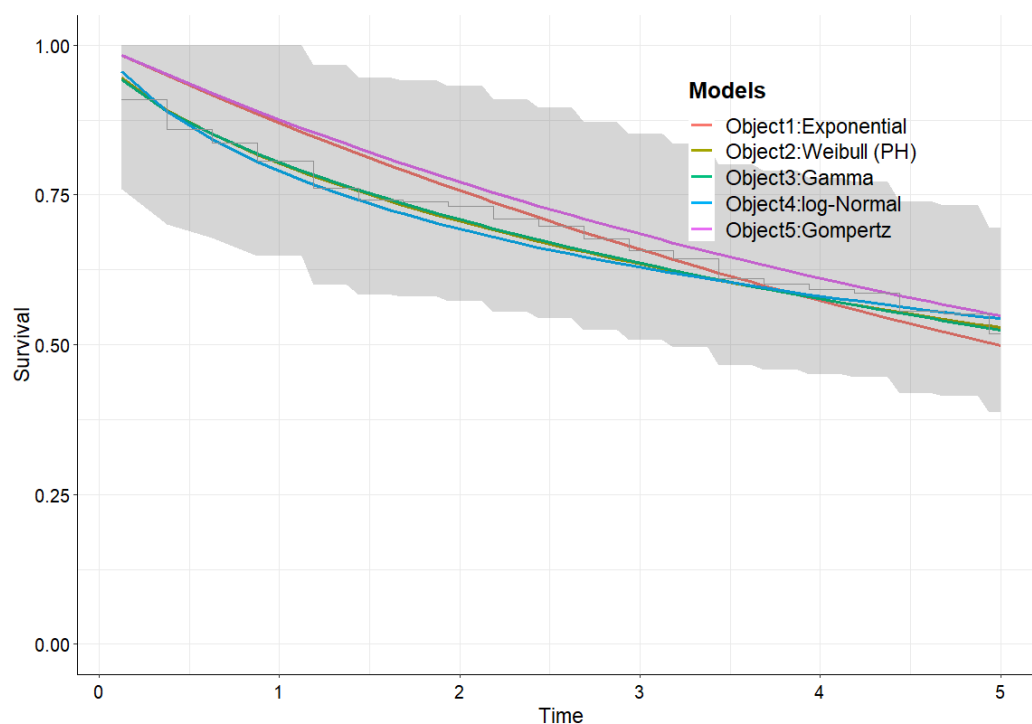
Após escolher a curva com melhor ajuste aos dados, é preciso apenas traçá-la para abranger o horizonte temporal desejado. Foi obtida a estimativa para 10 anos, em ciclos mensais. Na Figura 31 estão representadas as curvas modeladas, e na Figura 32 a curva escolhida para projeção. O ajuste e projeção das curvas foi realizado com o pacote para linguagem R ‘*survHE*’, desenvolvido para análises de sobrevida para avaliações econômicas⁶². Todas as análises foram realizadas em R (versão 4.3.2) via RStudio (versão 2023.03.1+446)

Figura 30. Comparação de modelos baseada no critério de informação de Akaike (AIC)



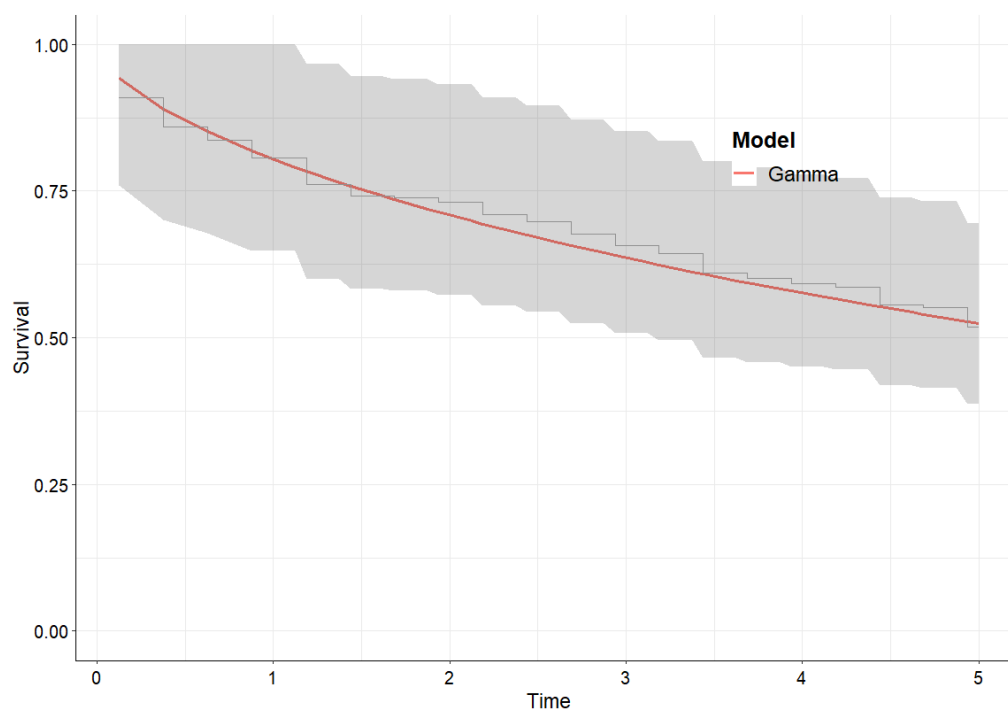
Nota: Modelos para distribuição Weibull e log-logística excluídos da comparação por problemas de convergência.

Figura 31. Comparação das curvas paramétricas ajustadas com a curva Kaplan-Meier de sobrevida global com HM3 em pacientes DT – pacientes em terapia de destino excluindo pacientes submetidos a transplante cardíaco do estudo MOMENTUM 3, Mehra et al. (2022)⁵¹



Nota: Modelos para distribuição Weibull e log-logística excluídos da comparação por problemas de convergência.

Figura 32. Comparação da curva paramétrica com melhor ajuste com a curva Kaplan-Meier de sobrevida global com HM3 em pacientes DT – pacientes em terapia de destino excluindo pacientes submetidos a transplante cardíaco do estudo MOMENTUM 3, Mehra et al. (2022)⁵¹



8.2.6.2. Risco de eventos e efetividade da terapia

A estimativa de efetividade do HM3 foi estimada pela metanálise em rede descrita na seção 7.3.4. Considerando que ambos incidência de sepse e AVC não apresentaram diferença significativa entre HM3 e terapia clínica, esses eventos não foram incluídos na análise.

Quanto à sobrevida global, no caso-base, foi aplicado o HR com IC95% para a comparação de tratamento clínico vs. HM3, com base na rede primária de análise (HR 3,70, IC95% 1,79 – 7,69, Tabela 7), uma vez que a curva projetada foi de pacientes com implante do HM3.

Foi adicionado ao modelo a incidência de troca de dispositivos, a qual representou um impacto nos custos dos pacientes. Foi utilizado como fonte de dados o seguimento prolongado do Momentum 3, no qual, em 5 anos, o primeiro evento levando à falha no desfecho primário composto foi reoperação (troca ou remoção do dispositivo) em 3,3% dos pacientes. Essa probabilidade foi convertida em probabilidade anual (0,0067).

8.2.6.3. Utilidades

Não foram identificados dados nacionais referentes à utilidade de pacientes após implante de um DAVE. Assim, as estimativas de utilidades para pacientes com e sem DAVE foram extraídos do relatório de ATS descrito por Sutcliffe *et al.* (2013)⁶³, que modelaram utilidades a partir de dados do questionário EQ-5D para os estados de saúde a partir de dados na Base de Dados de Sangue e Transplante (*Blood and Transplant Database - BTDB*) do Reino Unido, resumidos na Tabela 16. Os mesmos valores de utilidade foram aplicados ao modelo de Lim *et al.* (2022)³⁵.

Tabela 16. Utilidades aplicadas ao modelo de custo-utilidade

Parâmetro	Caso-base	Limite inferior	Limite superior	Distribuição aplicada na ASP	Fonte
Utilidade de pacientes em tratamento clínico utilizando inotrópicos	0,55	0,50	0,60	Beta	Sutcliffe <i>et al.</i> (2013) ⁶³

Após implante de DAVE	0,74	0,73	0,76	Beta	Sutcliffe <i>et al.</i> (2013) ⁶³
-----------------------	------	------	------	------	--

Nota: ASP, análise de sensibilidade probabilística; DAVE, dispositivo de assistência ventricular esquerda.

8.2.7. Parâmetros de custos

Os custos inseridos no modelo foram custos diretos relacionados ao implante de HM3 e tratamento clínico de pacientes com IC avançada inelegíveis ao transplante e estão resumidos na Tabela 17, a seguir. Para exames e procedimentos ambulatoriais ou hospitalares, o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) foi utilizado como fonte. O valor proposto do dispositivo HeartMate 3 é de R\$ 625.000. Considerando a equipe necessária para o procedimento de implante, foi adicionado o valor tabelado por um transplante cardíaco como proxy de custos hospitalares. Para custos ambulatoriais após o implante do HM3, foi utilizado o custo de seguimento ambulatorial de pacientes com IC do estudo de Ghisleni *et al.* (2023)⁶⁴, um estudo de microcusteio multicêntrico incluindo 198 pacientes de três hospitais do sul do Brasil. Os dados são referentes a seis meses de acompanhamento ambulatorial dos pacientes e foram apresentados separadamente por classificação NYHA. Para o modelo, calculamos a média e desvio padrão agregados⁶⁵. Os custos foram reportados para o ano de 2020, assim, o valor médio e desvio padrão calculados foram corrigidos pela inflação seguindo o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) para o ano de 2023.

Quanto ao custo de tratamento clínico da IC avançada em pacientes inelegíveis para transplante, foi desenvolvido um estudo unicêntrico de estimativa de custos por técnica de microcusteio (de pacientes com IC avançada elegíveis para DAVE de longa duração em um centro de referência em cardiologia do SUS). A metodologia e resultados detalhados desse estudo estão disponíveis no ANEXO I. Para o caso base, o custo médio total por paciente foi aplicado ao modelo como um custo agudo. Considerando a baixa sobrevida dos pacientes em tratamento clínico, consideramos que o impacto da taxa de desconto na estimativa dos pacientes em tratamento clínico seria irrisório.

Foi incluído como um custo adicional no modelo a troca de dispositivo, cujo custo foi considerado o mesmo do implante inicial do dispositivo, somando o valor do HM3 com o valor do procedimento de implante.

Tabela 17. Parâmetros de custos utilizados no modelo

Parâmetro	Caso-base (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite superior (R\$)	Distribuição aplicada na PSA	Fonte
Valor HM3	625.000	615.000,00	700.000,00	Gamma	Premissa
Procedimento o implante do dispositivo	37.052,69	29.642,15	44.463,23	Gamma	SIGTAP, 05.05.02.004-1
Seguimento ambulatorial pós implante de DAV	1.084,00	831,96	1337,34	Gamma	Ghisleni <i>et al.</i> (2023) ⁶⁴
Tratamento clínico da IC avançada	388.903,00	306.043,00	471.763,00	Gamma	Estudo de microcusteio, ANEXO I

Nota: DAV, dispositivo de assistência ventricular; HM3, HeartMate 3; IC, insuficiência cardíaca

8.2.8. Análises de sensibilidade e cenários

Adicionalmente, análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram conduzidas para identificar os fatores com maior impacto nos resultados do modelo. Foram analisadas variações de efetividade, custo, utilidades e taxas de desconto aplicadas. Em todas as análises, os valores foram variados considerando os limites superiores e inferiores dos IC95%. Na ausência destes, foi aplicada uma variação padrão entre valores 20% menores ou 20% maiores que o valor usado no caso base.

Também foi realizada análise de sensibilidade probabilística (PSA). Na PSA foram executadas 1.000 simulações, com variação aleatória de todos os parâmetros do modelo dentro de suas distribuições estatísticas, baseadas nos intervalos de confiança de 95%. Para parâmetros que não houvesse intervalo de confiança, uma variação padrão de 20% foi assumida. As distribuições adotadas foram beta para probabilidade e custos, log-normal para HR, gamma para custos e uma distribuição multinormal com matriz de variância-covariância com decomposição de Cholesky foi aplicada à curva de sobrevida.

Algumas análises de cenário foram conduzidas. A partir dos dados detalhados de custo dos pacientes no estudo de microcusteio (ANEXO I), o custo anual médio foi reestimado. Consideramos que, em pacientes que foram a óbito em menos de 12 meses, o custo anual dos mesmos era o custo acumulado nos meses que ficaram vivos (isto é – por exemplo, em um paciente que ficou vivo apenas 4 meses, consideramos que este custo acumulado em 4 meses foi o seu custo anual, uma vez que, de fato, nos demais meses do ano, ele não gerou custos). Para os demais pacientes da base de dados utilizada no microcusteio, seguimos o racional original, isto é, dividimos o custo total pelo número de meses de seguimento, e multiplicamos por 12 para ter a estimativa de média anual. O resultado deste recálculo foi um custo médio anual de R\$ 240.857 $\pm$ 173.737. Esse valor foi aplicado considerando o tempo de sobrevida dos pacientes no modelo, isto é, com aplicação de taxa de desconto do ano 2 em diante.

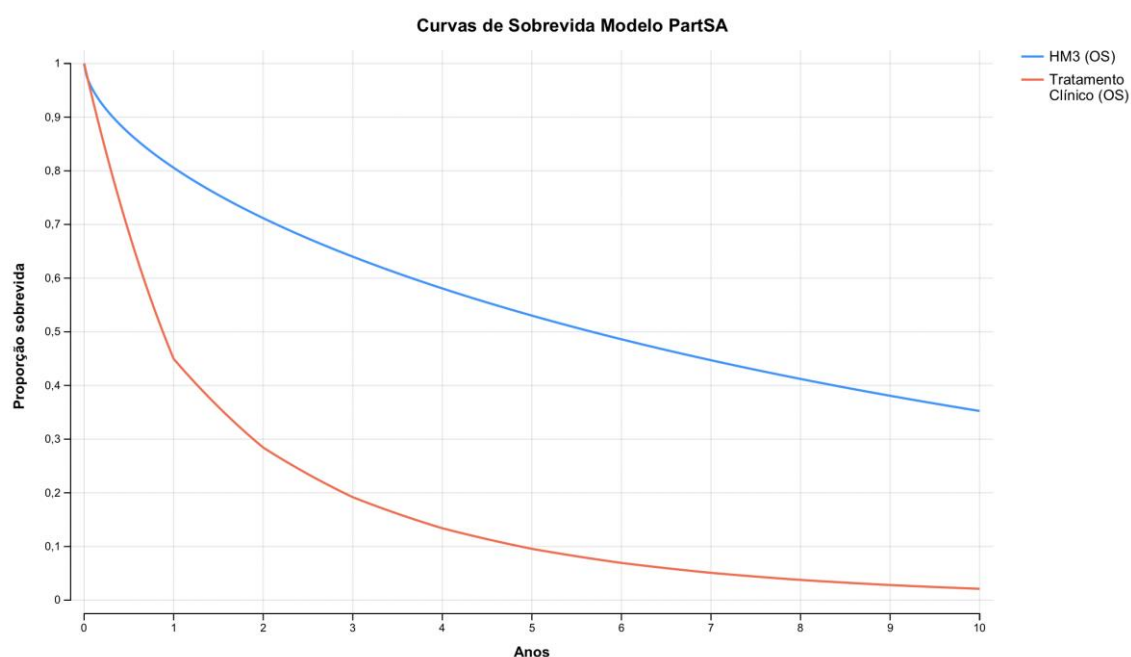
A segunda análise de cenário foi conduzida substituindo o HR para comparação de tratamento clínico com HM3 pelo identificado na rede incluindo o estudo observacional ROADMAP⁴⁰, (HR 2,04, IC95% 1,23 – 3,45, Tabela 7), com reestimativa da curva de sobrevida do tratamento clínico.

8.3. Resultados

8.3.1. Sobrevida

A estimativa da sobrevida projetada em 10 anos no modelo para cada tratamento está apresentada na Figura 33, abaixo. A sobrevida projetada para HM3 se assemelha aos dados observados no estudo Momentum 3³⁶ para pacientes DT em 5 anos (Figura 29), com 71,2% em 2 anos e 53% em 5 anos no modelo. Para o tratamento clínico, a curva foi projetada a partir da curva do HM3, com aplicação do HR calculado na metanálise em rede. Foi estimada uma sobrevida de 28,4% em 2 anos e 9,6% em 5 anos. Comparando com o estudo REMATCH³⁸, que foi o ECR contribuinte na metanálise em rede primária para tratamento clínico, a sobrevida em 2 anos seria de apenas 8%. Considerando o estudo ROADMAP⁴⁰, em 2 anos a sobrevida em tratamento clínico seria de 63% pela análise ITT e 41% conforme tratado.

Figura 33. Curvas de sobrevida projetadas no modelo de sobrevida particionada



8.3.2. Caso base

Os resultados principais para a análise de caso base estão resumidos na Tabela 18, a seguir. O implante de HM3 resultou em aproximadamente 3,43 QALY, ou seja, 2,53 QALY adicionais em comparação com o tratamento clínico. Além disso, apresentou 4,64 AVG, os quais são 3,00 além dos obtidos com o tratamento clínico. O custo de HM3 foi estimado em R\$ 692.454, R\$ 303.551 incrementais em comparação com tratamento clínico. O ICER foi estimado em R\$ 119.848,59 por QALY ganho e R\$ 101.064,59 para cada AVG, ambos parâmetros ficando abaixo do limiar de disposição a pagar definido pelo Ministério da Saúde.

Tabela 18. Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade no caso base

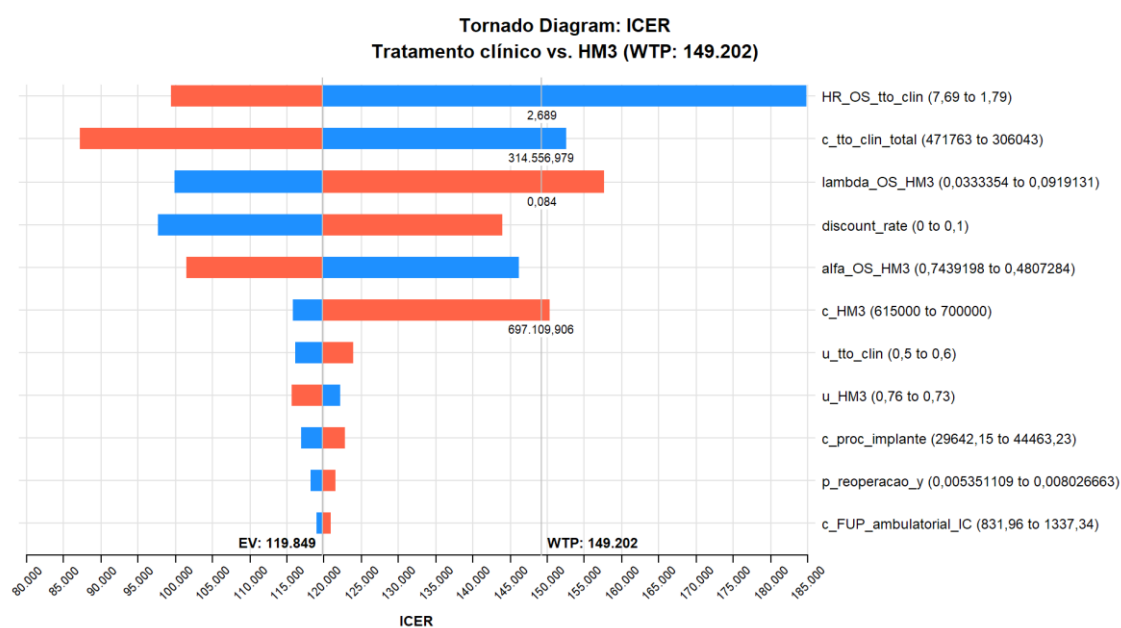
Intervenção	Custos totais (R\$)	QALY	AVG	ICER (R\$/QALY)	ICER (R\$/AVG)
Tratamento clínico	388.903	0,90	1,63		
HM3	692.454	3,43	4,64		
Incremental	303.551	2,53	3,00	119.848,59	101.064,59

Nota: AVG, anos de vida ganhos; ICER, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

8.3.3. Análise de sensibilidade determinística

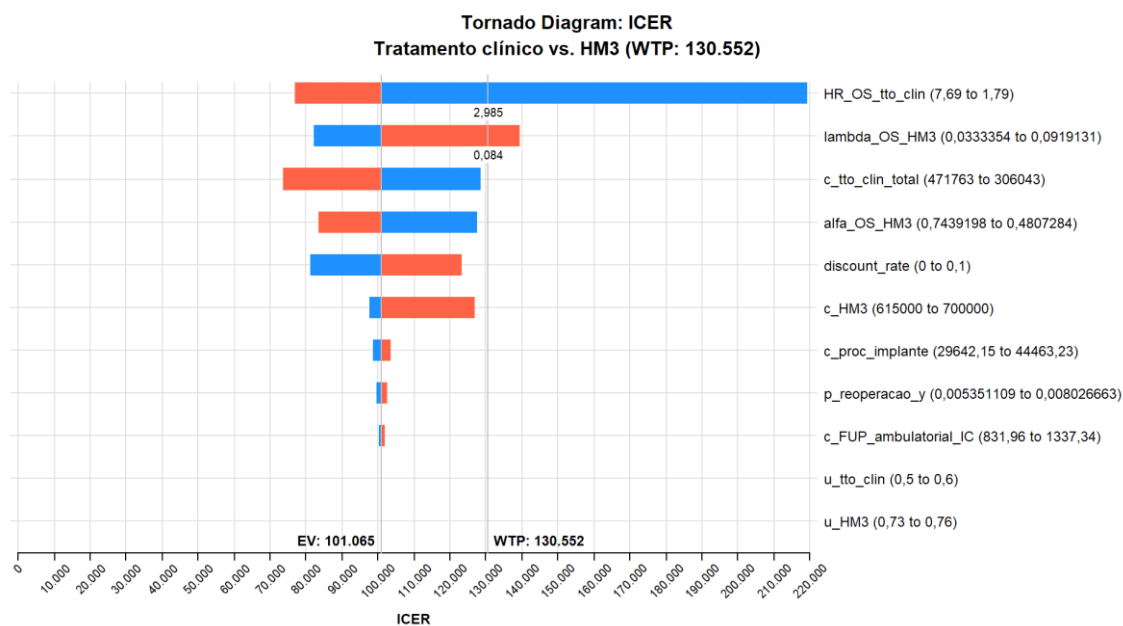
Os resultados para as análises de sensibilidade univariadas estão sumarizados nos gráficos de tornado a seguir. Para ICER/QALY, as variáveis com maior impacto nas estimativas foi o HR da sobrevida global com tratamento clínico versus HM3, custo anual do tratamento clínico, parâmetros da curva de sobrevida de HM3 (lambda), taxa de desconto, parâmetros da curva de sobrevida de HM3 (alfa) e custo do HM3 (Figura 34). Para o ICER/AVG, as variáveis com maior impacto foram as mesmas (Figura 35).

Figura 34. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada para ICER/QALY.



Nota: EV, valor estimado no caso base; HM3, HeartMate 3; ICER, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; WTP, disposição a pagar.

Figura 35. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada para ICER/AVG.

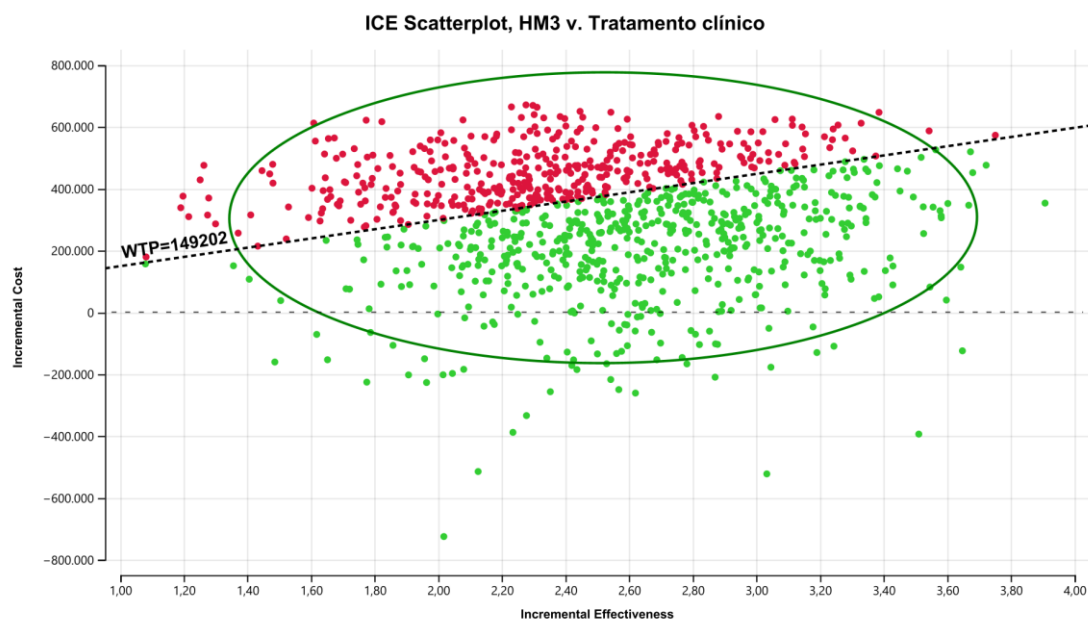


Nota: AVG, anos de vida ganhos; EV, valor estimado no caso base; HM3, HeartMate 3; ICER, razão de custo-efetividade incremental; WTP, disposição a pagar.

8.3.4. Análise de sensibilidade probabilística

Conforme apresentado na Figura 36, abaixo, a PSA aponta que o implante de HM3 apresenta dominância em 6,9% das simulações e 51,5% com incremento de efetividade e incremento dos custos abaixo do limiar de R\$ 149.202/QALY. O custo médio de HM3 foi estimado em R\$ 693.340 com mediana (percentis 2,5%; 97,5%) de R\$ 692.704 (R\$ 615.641; R\$ 774.234) e do tratamento clínico a média foi de R\$ 384.074 e mediana de R\$ 361.791 (R\$ 121.844; R\$ 779.839) enquanto a efetividade média foi de 3,47 QALY, com mediana de 3,43 (2,89; 4,18) QALY para HM3 e média de 0,95 e mediana de 0,89 (0,39; 1,88) QALY para tratamento clínico.

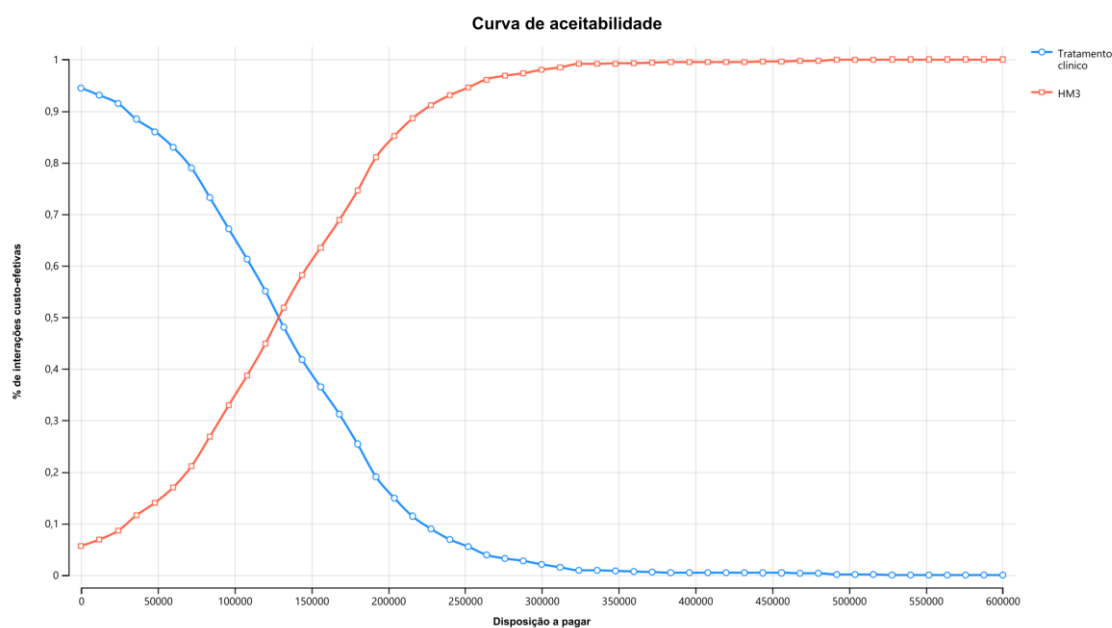
Figura 36. Gráfico de dispersão para as simulações da análise de sensibilidade probabilística de ICER por QALY



Nota: HM3, HeartMate 3; ICER, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; WTP, disposição a pagar.

A curva de aceitabilidade (Figura 37) aponta que a partir de um limiar de custo-efetividade de aproximadamente R\$ 132.000/QALY HM3 seria considerado custo-efetivo em mais de 50% das iterações (valor abaixo do limiar de custo-efetividade definido conforme recomendações do Ministério da Saúde) e com um limiar de R\$ 2280.000/QALY atingiria mais de 90% das iterações.

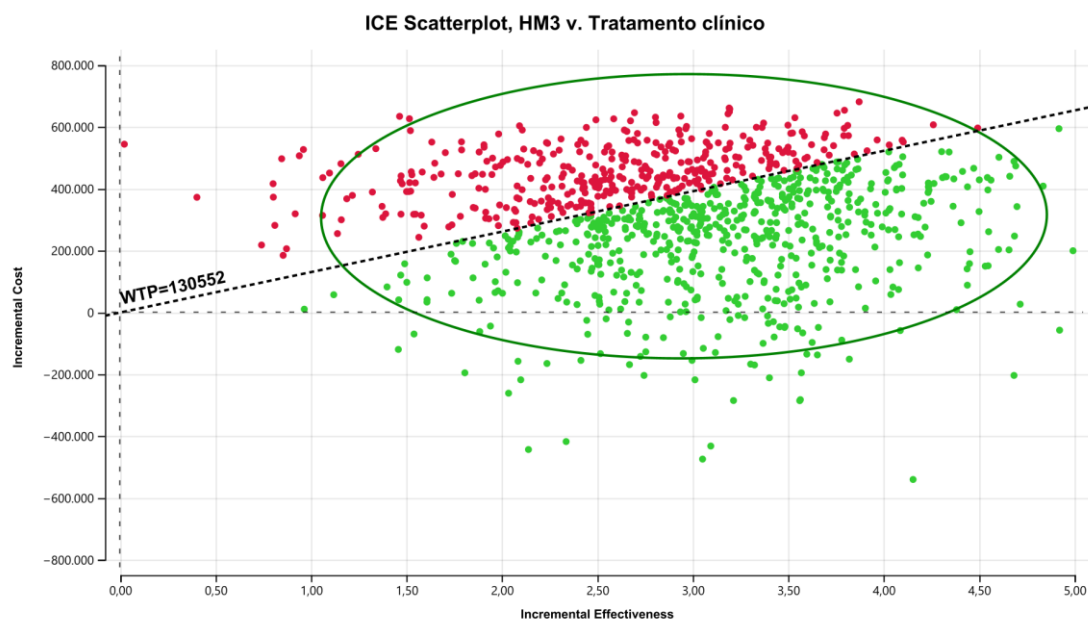
Figura 37. Curva de aceitabilidade de HM3 em comparação com tratamento clínico na análise de sensibilidade probabilística para ICER/QALY.



Nota: HM3, HeartMate 3; ICER, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

Para AVG, a PSA (Figura 38) aponta que o implante de HM3 apresenta dominância em 6,4% das simulações e 56% com custo e efetividade incrementais positivos, mas abaixo do limiar de R\$ 130.550/AVG. O custo médio de HM3 foi estimado em R\$ 691.190 com mediana (percentis 2,5%; 97,5%) de R\$ 689.613 (R\$ 611.551; R\$ 781.156) e do tratamento clínico a média foi de R\$ 380.296 e mediana de R\$ 348.720 (R\$ 104.233; R\$ 840.728). A efetividade média para HM3 foi de 4,69 AVG, com mediana de 4,61 (3,93; 5,64) e média de 1,73 e mediana de 1,63 (0,67; 3,41) AVG para tratamento clínico.

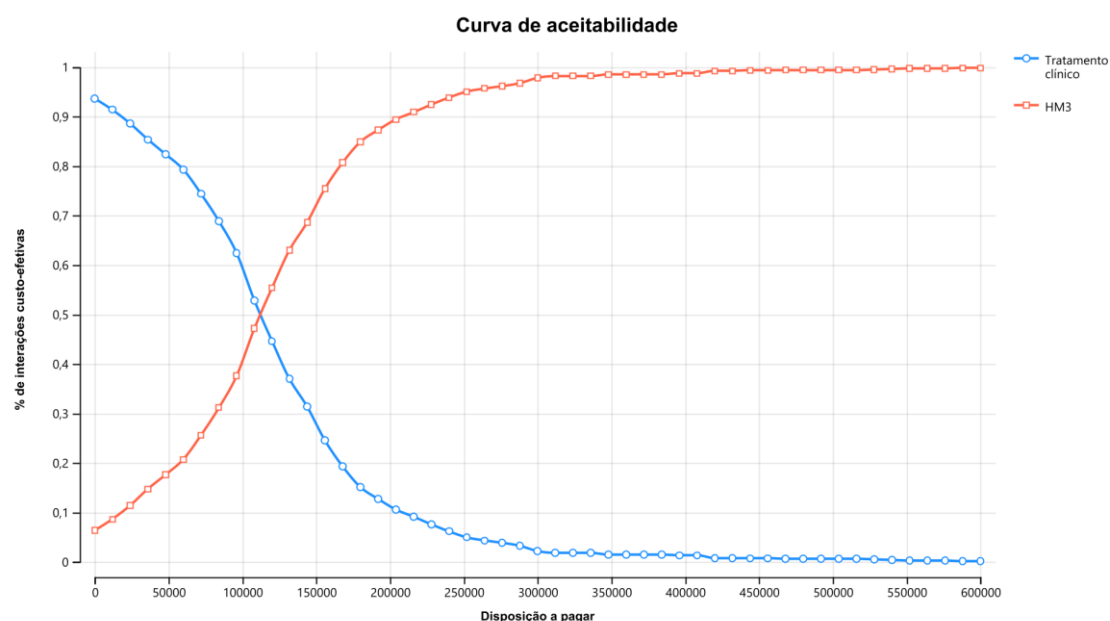
Figura 38. Gráfico de dispersão para as simulações da análise de sensibilidade probabilística de ICER por AVG



Nota: AVG, anos de vida ganhos; HM3, HeartMate 3; ICER, razão de custo-efetividade incremental; WTP, disposição a pagar.

A curva de aceitabilidade (Figura 39) aponta que a partir de um limiar de custo-efetividade de aproximadamente R\$ 120.000/AVG (valor abaixo do limiar de custo-efetividade definido conforme recomendações do Ministério da Saúde), HM3 seria considerado custo-efetivo em mais de 50% das iterações, atingindo mais de 90% com um limiar de aproximadamente R\$ 216.000/AVG.

Figura 39. Curva de aceitabilidade de HM3 em comparação com tratamento clínico na análise de sensibilidade probabilística para ICER/AVG.



Nota: AVG, anos de vida ganhos; HM3, HeartMate 3; ICER, razão de custo-efetividade incremental.

8.3.5. Análises de cenário

A primeira análise de cenário, conduzida com a substituição do custo total pelo custo médio anual recalculado (Tabela 19). Essa análise se aproxima consideravelmente do caso base.

Tabela 19. Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade na análise de cenário com custo médio anual recalculado.

Intervenção	Custos totais (R\$)	QALY	AVG	ICER (R\$/QALY)	ICER (R\$/AVG)
Tratamento clínico	393.195	0,90	1,63		
HM3	692.454	3,43	4,64		
Incremental	299.259	2,53	3,01	118.153,89	99.635.50

Nota: AVG, anos de vida ganhos; ICER, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

A segunda análise de cenário conduzida foi com a substituição do HR para comparação entre tratamento clínico e HM3 pelo valor estimado na rede alternativa que inclui o estudo ROADMAP⁴⁰, com resultados resumidos na Tabela 20. Com a redução

da efetividade relativa de HM3, a projeção de sobrevida dos pacientes em tratamento clínico aumentou, mas como os custos totais do tratamento clínico foram aplicados de forma aguda, resultou em um ICER mais elevado que o observado no caso base.

Tabela 20. Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade na análise de cenário com medida de efetividade baseada na metanálise em rede alternativa.

Intervenção	Custos totais (R\$)	QALY	AVG	ICER (R\$/QALY)	ICER (R\$/AVG)
Tratamento clínico	388.903	1,61	2,93		
HM3	692.454	3,43	4,64		
Incremental	303.551	1,82	1,71	166.786,26	177.515,20

Nota: AVG, anos de vida ganhos; ICER, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

9. Análise de impacto orçamentário



9.1. Objetivo

Avaliar o impacto orçamentário da implementação do DAVE HM3 como terapia de destino para pacientes com IC avançada inelegíveis para transplante no SUS em comparação com terapia clínica em cinco anos.

9.2. Metodologia

9.2.1. Estimativa da população elegível

Para estimativa da população elegível ao implante do DAVE HM3, foi utilizado o método de estimativa epidemiológica. As estimativas da população brasileira com 18 anos ou mais foram obtidas na tabela de projeção da população por sexo e idades simples do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com última atualização em dezembro de 2020⁶⁶. Segundo o Censo Demográfico de 2022, a população brasileira seria de 203.080.756 pessoas⁶⁷, enquanto a população estimada conforme as tabelas de projeção da população para o mesmo ano seria de 214.828.540. Considerando a informação do censo, foi realizado um ajuste da população projetada para 2023 e anos subsequentes utilizados no cálculo da população alvo, aplicando a razão entre a população do censo e a população projetada de 2022 (94,5%).

A proporção de pacientes cobertos exclusivamente pelo SUS foi calculada indiretamente a partir do número de beneficiários de planos de saúde reportados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar⁶⁸. Foi reportado um total de 50.881.245 beneficiários em planos privados de assistência médica com ou sem odontologia⁶⁸, representando 24,9% da população brasileira em 2023 calculada (204.456.879 pessoas), restando 75,1% da população com cobertura pelo SUS.

A prevalência de IC padronizada por idade e sexo foi obtida a partir de estimativas do *Global Burden of Disease* (GBD) de 2017⁶⁹, disponíveis no artigo de Estatísticas Cardiovasculares do Brasil de 2021⁷⁰, sendo estimada em 777,2 (IC95% 680 a 874,8) a cada 100.000 habitantes. Conforme estudo transversal sobre a adesão ao

tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca em um hospital universitário do sul do país, incluindo 252 pacientes internados por IC, 60% dos pacientes reportaram conhecimento do diagnóstico⁷¹. Para estimativa de pacientes com IC avançada, foram utilizados dados de um estudo transversal de base populacional incluindo 2029 pacientes do condado de Olmsted, Minnessota (EUA), que estimou a prevalência dos estágios de IC conforme definição das diretrizes do American Heart Association e American College of Cardiology (AHA/ACC), sendo utilizada a proporção de pacientes no estágio D (pacientes com doença cardíaca estrutural avançada com sintomas refratários de IC requerendo intervenções especializadas – NYHA III/IV), de 0,25%^{3, 6}.

Para estimativa de pacientes inelegíveis a transplante, considerando a multiplicidade de critérios possíveis, utilizamos uma abordagem indireta. Consideramos o número de pacientes com 18 anos ou mais que realizaram transplante cardíaco ou em fila de espera para o transplante em 2023 (355 transplantes e 326 em fila de espera) reportados no Painel do Sistema Nacional de Transplantes do SUS⁷², e calculamos a fração que representaria da estimativa de pacientes com IC avançada cobertos pelo SUS em 2023 (51,1%). Aplicamos o complemento desta proporção aos anos subsequentes para estimativa da população com 18 anos ou mais com IC avançada não elegíveis a transplante. A Tabela 21 apresenta um resumo dos parâmetros epidemiológicos aplicados para estimativa da população-alvo em cada ano, cujo cálculo da projeção está apresentado na Tabela 22.

Tabela 21. Parâmetros para estimativa da população-alvo

Parâmetro	Estimativa	Fonte
População Brasileira – Censo demográfico (2022)	203.080.756	IBGE (2023) ⁶⁷
População Brasileira projetada (2022)	214.828.540	IBGE (2023) ⁶⁶
Censo / projeção da população	94,5%	Calculado*
População Brasileira projetada (2023)	216.284.269	IBGE (2023) ⁶⁶
População Brasileira - projeção ajustada (2023)	204.456.879	Calculado**
População Brasileira com 18 anos ou mais projetada (2023)	163.465.276	IBGE (2023) ⁶⁶

Parâmetro	Estimativa	Fonte
População Brasileira com 18 anos ou mais - projeção ajustada (2023)	154.526.265	Calculado**
Beneficiários Sistema Suplementar de Saúde (set/2023)	50.881.245	ANS (2023) ⁶⁸
Cobertura do SUS	75,1%	Calculado***
Prevalência IC (/100.000 habitantes)	777,2 (IC95% 680 a 874,8)	GBD (2017) ⁶⁹ , Oliveira et al. (2022) ⁷⁰
Diagnosticados	60%	Castro et al. (2010) ⁷¹
Proporção com IC avançada (estágio D AHA/ACC)	0,25%	Ammar et al. (2007) ⁶
Transplantes cardíacos realizados (2023)	404	Brasil (2023) ⁷²
- Em pacientes com 18 anos ou mais	355	Brasil (2023) ⁷²
Pacientes em fila de espera para transplante cardíaco (2023)	387	Brasil (2023) ⁷²
- Pacientes com 18 anos ou mais	326	Brasil (2023) ⁷²
Projeção pacientes com IC avançada com 18 anos ou mais cobertos pelo SUS (2023)	1.334	Calculado†
Fração de IC avançada inelegível para transplante (2023)	48,9%	Calculado††

Nota: * Razão entre população estimada pelo Censo 2022 e projeção da população para o mesmo ano. ** População projetada para 2023 multiplicada pela razão entre censo e projeção de 2022. *** Complemento da divisão entre número de beneficiários do Sistema Suplementar de Saúde pela população Brasileira em 2023. †População Brasileira com 18 anos ou mais em 2023 multiplicado pela cobertura do SUS, pela prevalência de IC, percentual de pacientes diagnosticados e proporção com IC avançada. †† Complemento da divisão entre pacientes com 18 anos ou mais transplantados ou em fila para transplante em 2023 pela projeção de pacientes com IC avançada com 18 anos ou mais cobertos pelo SUS em 2023. AHA/ACC, American Heart Association/American College of Cardiology; IC, insuficiência cardíaca; SUS, Sistema Único de Saúde.

Tabela 22. Projeção da população-alvo

Parâmetro	2024	2025	2026	2027	2028
População brasileira total projetada	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669
População brasileira total – projeção ajustada	205.780.503	207.051.604	208.268.638	209.430.151	210.534.691
População brasileira 18	165.088.471	166.606.553	168.071.704	169.485.837	170.824.689

Parâmetro	2024	2025	2026	2027	2028
anos ou mais projetada					
População brasileira 18 anos ou mais – projeção ajustada	156.060.696	157.495.763	158.880.793	160.217.595	161.483.232
População cobertura SUS	117.223.350	118.301.285	119.341.636	120.345.761	121.296.431
Prevalência IC	911.060	919.438	927.523	935.327	942.716
Diagnóstico	546.636	551.663	556.514	561.196	565.630
IC avançada (estágio D AHA/ACC)	1.347	1.359	1.371	1.383	1.394
Inelegíveis para transplante	659	665	671	677	682

Nota: AHA/ACC, American Heart Association/American College of Cardiology; IC, insuficiência cardíaca; SUS, Sistema Único de Saúde.

Considerando a complexidade do procedimento, exigências de estrutura e materiais, assim como capacitação de recursos humanos, antecipa-se uma capacidade limitada de implantação de HM3. Projetou-se a possibilidade de treinamento e habilitação de 3 centros novos a cada ano, sendo que cada centro teria a capacidade de execução de 6 implantes anuais, com incremento anual de outros 6 implantes. Portanto, um centro novo atingiria a capacidade de 36 implantes em 5 anos de sua capacitação. Ao longo dos 5 anos pós implementação do HM3, se atingiriam 15 centros treinados e um total de 630 implantes realizados (Tabela 23).

O impacto orçamentário foi então calculado considerando a capacidade instalada para realização de procedimentos, considerando o acompanhamento das coortes com entrada a cada ano da análise (totalizando 5 coortes), conforme pode ser observado nas seções “10. Implementação e viabilidade” e “11. Curva de Aprendizado”. Essa abordagem, que considera a capacidade instalada, foi utilizada previamente na avaliação da incorporação de implante percutâneo de válvula aórtica (TAVI) para tratamento da estenose aórtica grave em pacientes inoperáveis no SUS⁷³.

Tabela 23. Projeção da capacidade de implantes por centro

Centros	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado
Centro 1	6	12	18	24	30	90
Centro 2	6	12	18	24	30	90
Centro 3	6	12	18	24	30	90
Centro 4		6	12	18	24	60
Centro 5		6	12	18	24	60
Centro 6		6	12	18	24	60
Centro 7			6	12	18	36
Centro 8			6	12	18	36
Centro 9			6	12	18	36
Centro 10				6	12	18
Centro 11				6	12	18
Centro 12				6	12	18
Centro 13					6	6
Centro 14					6	6
Centro 15					6	6
Total	18	54	108	180	270	630

9.2.2. Estimativa dos custos

Os custos do tratamento clínico e HM3 a cada ano da análise de impacto orçamentário foram estimados a partir da projeção do modelo de custo-efetividade, considerando a análise de caso base, para os 5 primeiros anos do modelo, mas utilizando os custos sem aplicação de taxa de desconto (Tabela 24).

Assim, os valores projetados consideram a sobrevida dos pacientes em cada tratamento e custos acumulados a cada ano. No caso do tratamento clínico, como o caso base da ACE considerou o custo total médio por paciente aplicado no início do seguimento, não há projeção de custos adicionais a partir do segundo ano.

Tabela 24. Custos ao longo do tempo com cada intervenção

Intervenção	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
HM3	R\$675.178	R\$5.033	R\$4.491	R\$4.058	R\$3.694
Tratamento clínico	R\$ 388.903	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -

Nota: HM3, HeartMate 3.

Adicionalmente, foram incluídos na análise de impacto orçamentário a compra de equipamentos e materiais permanentes, respeitando a compra de um conjunto a cada 5 implantes, para os hospitais no custo de R\$ 122.024. Estes materiais englobam tunelizador, ferramentas cirúrgicas (um kit), módulo de força (uma unidade) e monitor (uma unidade).

9.3. Resultados

Considerando a capacidade instalada para implante do DAVE HM3, os custos acumulados em 5 anos com HM3 foram estimados em R\$ 444.448.282 (Tabela 25), e com tratamento clínico foram de R\$ 245.008.890 (Tabela 26), resultando em um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 199.439.392 (Tabela 27).

Tabela 25. Custos totais projetados para HeartMate III

Coortes	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado
Ano 1	R\$ 12.885.347	R\$ 37.191.754	R\$ 73.651.364	R\$ 122.264.177	R\$ 183.030.193	R\$ 429.022.834
Ano 2		R\$ 822.744	R\$ 1.003.944	R\$ 1.275.744	R\$ 1.638.144	R\$ 4.740.576
Ano 3			R\$ 1.545.119	R\$ 1.706.782	R\$ 1.949.276	R\$ 5.201.177
Ano 4				R\$ 1.537.338	R\$ 1.683.438	R\$ 3.220.776
Ano 5					R\$ 2.262.920	R\$ 2.262.920
Total	R\$ 12.885.347	R\$ 38.014.498	R\$ 76.200.427	R\$ 126.784.040	R\$ 190.563.970	R\$ 444.448.282

Tabela 26. Custos totais projetados para tratamento clínico

Coortes	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado
Ano 1	R\$ 7.000.254	R\$ 21.000.762	R\$ 42.001.524	R\$ 70.002.540	R\$ 105.003.810	R\$ 245.008.890
Ano 2		R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Ano 3			R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Ano 4				R\$ -	R\$ -	R\$ -
Ano 5					R\$ -	R\$ -
Total	R\$ 7.000.254	R\$ 21.000.762	R\$ 42.001.524	R\$ 70.002.540	R\$ 105.003.810	R\$ 245.008.890

Tabela 27. Impacto orçamentário

Custo total	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado
HM3	R\$12.885.347	R\$38.014.498	R\$76.200.427	R\$126.784.040	R\$190.563.970	R\$444.448.282
Tratamento clínico	R\$7.000.254	R\$21.000.762	R\$42.001.524	R\$70.002.540	R\$105.003.810	R\$245.008.890
Total	R\$5.885.093	R\$17.013.736	R\$34.198.903	R\$56.781.500	R\$85.560.160	R\$199.439.392

10. Implementação e viabilidade

A tecnologia proposta exige expertise e infraestrutura hospitalar similar aos necessários para a realização do procedimento de transplante cardíaco. É necessária uma equipe de cirurgia cardíológica, equipe anestésica, cardiologistas clínicos, equipe de enfermagem e equipe multiprofissional capacitada e apta para dar o suporte ao paciente durante o procedimento cirúrgico de implante do HeartMate™ e o acompanhamento após alta.

Os centros habilitados com o código 2411 (Transplante de coração) são elegíveis para a realização do implante de HeartMate™ 3 e atualmente^d há 61 hospitais habilitados para essa finalidade, dos quais 48 possuem vínculo de atendimento com o Sistema Único de Saúde. É possível verificar que não há nenhuma instituição habilitada na Região Norte do Brasil.

Tabela 28. Lista de instituições com habilitação para transplante de coração no Brasil

Estado e Instituição Conforme Nome Fantasia	Com Vínculo SUS	Sem Vínculo SUS
Acre	0	0
Alagoas	1	0
• 2007037 Santa Casa De Misericórdia De Maceió	Sim	Não
Amapá	0	0
Amazonas	0	0
Bahia	2	0
• 0003875 Hospital Ana Nery	Sim	Não
• 2601680 Hospital Dom Pedro De Alcantara	Sim	Não
Ceará	2	0
• 2479214 Hm Hospital De Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes	Sim	Não
• 3055426 Hospital Monte Klinikum	Sim	Não
Distrito Federal	1	4
• 3048551 Hospital Brasília	Não	Sim
• 3276678 Instituto De Cardiologia E Transplantes Do Distrito Federal	Sim	Não
• 5027438 Hospital Do Coração Do Brasil	Não	Sim

^d Considerando os dados do DATASUS referente ao item de habilitação (HB) do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) do mês de setembro de 2023. Os dados foram baixados e analisados pelo software tabwin, de modo a serem removidos instituições que constavam duplicadas no registro da base de dados.

Estado e Instituição Conforme Nome Fantasia	Com Vínculo SUS	Sem Vínculo SUS
• 9699848 Hospital Santa Lucia Norte	Não	Sim
• 9748202 Unidade Brasília Iv	Não	Sim
Espírito Santo	2	0
• 2494442 Hospital Evangélico De Vila Velha	Sim	Não
• 2494450 Hospital Meridional	Sim	Não
Goiás	0	0
Maranhão	1	0
• 2726653 Ebserh Hospital Universitário Da UFMA	Sim	Não
Mato Grosso	0	0
Mato Grosso Do Sul	1	0
• 9081496 Hospital Cassems Unidade De Campo Grande	Sim	Não
Minas Gerais	4	0
• 0026859 Hospital Felício Rocho	Sim	Não
• 0027014 Santa Casa De Belo Horizonte	Sim	Não
• 0027049 Hosp Das Clínicas Da Univ Fed De Minas Gerais Ebserh	Sim	Não
• 2208857 Aisi Hospital De Clínicas De Itajuba	Sim	Não
Pará	0	0
Paraíba	3	0
• 3056724 Hospital Unimed Joao Pessoa	Sim	Não
• 7870930 Hospital Das Neves	Sim	Não
• 9467718 Hospital Metropolitano Dom Jose Maria Pires	Sim	Não
Paraná	6	0
• 0013633 Hospital Angelina Caron	Sim	Não
• 0013846 Hospital Do Rocío	Sim	Não
• 0015334 Hospital Santa Casa De Curitiba	Sim	Não
• 0015563 Hospital Infantil Pequeno Principe	Sim	Não
• 0017868 Hospital Filantropico Policlínica	Sim	Não
• 2580055 Iscal	Sim	Não
Pernambuco	6	0
• 0000434 Imip	Sim	Não
• 0001120 Real Hospital Portugues	Sim	Não
• 2352516 Hospital Jayme Da Fonte	Sim	Não
• 2517132 Hospital Santa Joana Recife	Sim	Não
• 2517140 Hospital Memorial Sao Jose	Sim	Não
• 3983730 Procape	Sim	Não
Piauí	0	0
Rio De Janeiro	3	6

Estado e Instituição Conforme Nome Fantasia	Com Vínculo SUS	Sem Vínculo SUS
• 2269783 Uerj Hospital Univ Pedro Ernesto	Sim	Não
• 2280132 Ms Inc Instituto Nacional De Cardiologia	Sim	Não
• 2280167 Hospital Universitário Clementino Fraga Filho	Sim	Não
• 3005992 Hospital Copa Dor	Não	Sim
• 3065634 Chn Complexo Hospitalar De Niteroi	Não	Sim
• 3187837 Hospital Pro Cardiac	Não	Sim
• 7317530 Hospital Samaritano	Não	Sim
• 7474059 Hospital Sao Lucas	Não	Sim
• 9065946 Hospital Copa Star	Não	Sim
Rio Grande Do Norte	1	0
• 2656930 Hospital Rio Grande	Sim	Não
Rio Grande Do Sul	3	0
• 2237253 Irmandade Da Santa Casa De Misericórdia De Porto Alegre	Sim	Não
• 2237601 Hospital De Clínicas De Porto Alegre	Sim	Não
• 2237849 Instituto De Cardiologia	Sim	Não
Rondônia	0	0
Roraima	0	0
Santa Catarina	1	0
• 2558246 Hospital Santa Isabel	Sim	Não
São Paulo	10	3
• 2058391 Hospital Israelita Albert Einstein	Sim	Não
• 2071568 Hc Da Fmusp Instituto Do Coracao Incor Sao Paulo	Sim	Não
• 2076950 Hospital Oswaldo Cruz	Não	Sim
• 2077396 Hospital De Base De Sao Jose Do Rio Preto	Sim	Não
• 2078597 Unidade Referenciada Oswaldo Cruz Vergueiro	Sim	Não
• 2079127 Hospital Sírio Libanês	Sim	Não
• 2079666 Centro Médico De Campinas	Não	Sim
• 2079798 Hospital Das Clínicas Da Unicamp De Campinas	Sim	Não
• 2080575 Hospital Bp	Sim	Não
• 2080818 Hospital Samaritano	Não	Sim
• 2081288 Hospital Do Coração	Sim	Não
• 2088495 Instituto Dante Pazzanese De Cardiologia Idpc São Paulo	Sim	Não
• 2748223 Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina De Botucatu	Sim	Não

Estado e Instituição Conforme Nome Fantasia	Com Vínculo SUS	Sem Vínculo SUS
Sergipe	1	0
• 3225798 Hospital Do Coração	Sim	Não
Tocantins	0	0

Devido ao tempo de treinamento prévio a realização dos primeiros implantes, entendemos que a habilitação dos centros implantadores de Heartmate™ 3 irá seguir uma distribuição similar ao observado nos últimos anos de novas habilitações para o transplante cardíaco, ou seja, 3 novos centros habilitados por ano (Tabela 29). Esta quantidade de centros a serem habilitados por ano é factível considerando a necessidade de proctoria de cardiologistas clínicos, cirurgiões, coordenadores de VAD e anestesia, os quais estão certificados pela Abbott para ministrar o treinamento e acompanhar os primeiros implantes. Garantindo, desta forma, a correta curva de aprendizagem e segurança dos procedimentos realizados.

Desta forma irá totalizar 15 centros treinados e habilitados para o implante de Heartmate™ 3 nos primeiros 5 anos após incorporação.

Atualmente, o implante de HeartMate™ 3 tem sido realizado no Sistema Único de Saúde pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) no Projeto Transplantar oriundo do acordo entre o Ministério da Saúde e o Hospital Sírio Libanês.

Desta forma, sugerimos que seja realizado um acordo em conjunto com o Ministério da Saúde, considerando a definição dos centros que estão aptos para realização do implante, assim como o treinamento da equipe das instituições que será realizada pela Abbott.

Tabela 29. Total de instituições por Estado com habilitação para transplante de coração no Brasil e com vínculo para realizar o procedimento no SUS

[illegible]

Região	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Rondônia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Roraima	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Santa Catarina	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
São Paulo	11	9	10	10	10	10	9	10	10	11	10
Sergipe	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1
Tocantins	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	39	36	30	35	37	38	46	47	49	49	48
Diferença absoluta ano/anterior		-3	-6	5	2	1	8	1	2	0	-1
Diferença percentual ano/anterior		-8%	-17%	17%	6%	3%	21%	2%	4%	-	-2%

11. Curva de aprendizado

A curva de aprendizado para o implante de HeartMate™ 3 envolve o treinamento com carga horária mínima de 29 horas ao ser desenvolvido ao longo de 2 a 3 meses (Tabela 30). No qual serão abordados os seguintes itens: correta identificação de pacientes candidatos para o dispositivo; aspectos da Insuficiência Cardíaca avançada/refratária; estratégias de implante; classificação INTERMACS; indicação e contra indicação; importância da equipe multidisciplinar; exposição de casos clínicos; manejo pré, intra e pós-operatório; aspectos anestésicos durante cirurgia; interdependência ventricular; parâmetros do dispositivo; anticoagulação; possíveis complicações e como manejá-las; papel do Coordenador de VAD e seguimento ambulatorial do paciente. O período de treinamento envolve a discussão pré-cirúrgica e proctoria durante o primeiro implante, caso seja necessário, a proctoria poderá ser estendida para os outros implantes.

Tabela 30. Treinamento para implante de HeartMate 3

Cronograma	Treinamento	Quantidade	Carga horária mínima por evento	Público
Semana 0	Reunião de reconhecimento equipe	1	1	1
Semana 1	Treinamento clínico (aula médica)	4	2	8
Semana 5	Treinamento VAD <i>coordinator</i>	3	2	6
Semana 5	Aula de anestesiologia	1	2	2
Semana 7	Treinamento técnico (teórico e prático)	1	2	2
Semana 8	Treinamento cirúrgico - aula médica (teórico + heartlab)	1	1	1
Pré cirurgia	Discussão clínica	1	2	2
Cirurgia	Proctoria implante	1	8	8

A seguir serão detalhados os tópicos abordados em cada treinamento e o respectivo público-alvo.

Treinamento clínico

- **Público-alvo:** cardiologistas, cardiointensivistas, coordenadores de VAD, ecocardiografistas e toda equipe multidisciplinar.
- **Aula 1:**
 - Seleção do candidato para dispositivo de ACM de longa duração;
 - IC avançada/refratária;
 - Classificação dos dispositivos de ACM;
 - Estratégia de implante de ACM longa duração;
 - Resultados INTERMACs;
 - Quando indicar ACM de longa duração;
 - Para quem indicar ACM de longa duração;
 - Experiência no Brasil;
 - Importância da equipe multidisciplinar;
 - Casos clínicos.
- **Aula 2:**
 - Manejo perioperatório;
 - Parâmetros pré-implante;
 - Manejo pré-operatório;
 - Interdependência ventricular;
 - Ecocardiografia;
 - Cuidados no pós-operatório precoce;
 - Parâmetros do dispositivo;
 - Manejo de anticoagulação;
 - Avaliação de hipotensão e choque.
- **Aula 3:**
 - Complicações Tardias dos Dispositivos de ACM de Longa Duração;
 - Complicações tardias;
 - Incidência;
 - Eventos de hemocompatibilidade;
 - Sangramento gastrointestinal;
 - Disfunção neurológica;
 - Infecção;

- Casos clínicos.
- **Aula 4:**
 - Seguimento ambulatorial de dispositivo de ACM de longa duração;
 - Racional para manutenção do tratamento IC;
 - Tratamento da hipertensão;
 - Arritmias ventriculares;
 - Rotina de retornos ambulatoriais após a alta hospitalar;
 - Avaliação do paciente;
 - Estudo de rampa;
 - Avaliação do sistema de assistência ventricular;
 - Protocolo de remodelamento reverso;
 - Teste de rampa HMIITM e HM3TM;
 - Protocolos de recuperação tardia;
 - Reabilitação;
 - Coordenadora de VAD.

Treinamento VAD *coordinator*

Papel do coordenador: O coordenador de VAD é responsável por coordenar o processo de assistência circulatória, tendo as funções assistenciais, gerenciais e ensino. Os papéis do coordenador de VAD são múltiplos e dizem respeito às fases pré-, intra e pós-operatório, assim com o seguimento ambulatorial com consulta seriada, além de coordenar os fluxos da avaliação clínica dos potenciais candidatos ao DACM com a participação do cardiologista, cirurgião e anestesista.

O(A) Coordenador(a) de VAD será um multiplicador dentro de sua instituição, por esse motivo ele(a) deverá ter um conhecimento amplo sobre o Sistema de Suporte Circulatório Crônico HeartMate™, após as 4 fases de treinamento ele(a) estará apto(a) a iniciar a multiplicação desses conhecimentos em outros setores de seu próprio Centro.

- **Público-alvo:** enfermagem, fisioterapeutas, profissionais de nutrição, psicólogos, assistentes sociais, clínicos e toda equipe multidisciplinar.
- **Aula 1 a 3:**
 - Avaliação pré-cirúrgica;

- Cuidados centro cirúrgico;
- Acompanhamento UTI;
- Treinamento pós-implante;
- Acompanhamento pós-alta;
- Controle de baterias e materiais de apoio;
- Cuidados com *driveline* e curativos;
- Estudo de caso (atualizações);
- Solicitação de materiais para pacientes de convênio;
- Protocolos;
- Óbito/transplante, carta de doação e equipamentos *backup*;
- Incineração do equipamento (carta oficial).

Aula de anestesiologia

- **Público-alvo:** anestesistas, cirurgiões e cardiologistas clínicos, cardiointensivistas, VAD Coordinators e toda equipe multidisciplinar.
- **Aula 1:**
 - Objetivos anestésicos;
 - Exames de imagem;
 - Alto risco e situações especiais;
 - Recuperação intraoperatória de sangue;
 - Revisão de conceitos fisiológicos;
 - Monitorização;
 - Indução e manutenção anestésica;
 - Ventilação mecânica e CEC;
 - Período pós-operatório.

Treinamento técnico (teórico e prático)

- **Público-alvo:** Enfermagem e toda equipe multidisciplinar
- Os especialistas clínicos da Abbott irão fornecer treinamento para enfermagem do Centro Cirúrgico e UTI e a quem mais se interessar, a respeito dos equipamentos (características, funcionamento, modo de uso, etc).

Treinamento cirúrgico - aula médica (teórico + *heartlab*)

- **Público-alvo:** Médicos cirurgiões
- **Aula 1:** Essa etapa visa preparar a equipe cirúrgica para as etapas que serão vivenciadas em um cenário real de implante de Heart Mate3™. Além disso, serão abordados aspectos relacionados às ferramentas cirúrgicas, sutura e posicionamento adequado da bomba.

Discussão clínica

- **Público-alvo:** equipe que fará parte do primeiro implante de HeartMate™.
- Será discutido o caso do paciente que será submetido ao implante de HeartMate™, considerando todos os aspectos da fisiopatologia e como será realizado o procedimento.

Proctoria implante

- Para o primeiro caso de implante do centro, será disponibilizado uma proctoria cirúrgica, com intuito de prover maior segurança e sedimentar o conhecimento teórico adquirido até então. Visando uma educação continuada, o número de proctorias pode ser estendido para, no máximo, até três implantes.

Informações adicionais

- Em todos os implantes de HeartMate™ 3 há a presença de especialistas clínicos da Abbott ou seus parceiros comerciais.
- Sempre que haja necessidade ou seja requisitado pela Instituição Hospitalar poderão ser realizados novos ciclos de educação continuada, atuando de forma conjunta com a respectiva instituição.
- Será ofertado de forma complementar o treinamento do programa de suporte agudo. Compreende 17 horas de atividade, tendo com tópicos: a importância do time de choque; indicações, cuidados clínicos e manejo de pacientes em suporte agudo; canulação e abordagens invasivas de suporte mecânico; transição entre modalidades de assistência no suporte agudo (Circulação Extracorpórea, Assistência Circulatória Mecânica e ECMO); estratégias de heparinização desmame, transporte

de pacientes; aspectos técnicos e tecnológicos; manejo dos equipamentos; preparação da bomba, alarmes e configurações.

12. Aceitabilidade



Acredita-se que a Incorporação de HeartMate 3 para Pacientes com Insuficiência Cardíaca Avançada no SUS terá boa aceitabilidade, uma vez que há um consenso dos benefícios desta tecnologia frente ao uso de inotrópicos de longo prazo. A Diretriz do *American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee* para o tratamento da insuficiência cardíaca avançada demonstra que a terapia LVAD possui uma recomendação 1A, ou seja, os benefícios ultrapassam em muito os riscos, enquanto o suporte com inotrópicos de longo prazo possuem uma recomendação “3 Harm”, ou seja, os riscos ultrapassam em muito os benefícios.⁷⁴

13. Recomendações de agências internacionais de ATS



Ao realizar uma busca nas agências internacionais de ATS, foi verificado que o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido recomendou, em 2015 com base nas evidências sobre a eficácia e segurança, implante de um dispositivo de assistência ventricular esquerda para terapia de destino em pessoas inelegíveis para transplante cardíaco.⁷⁵

14. Considerações finais



A insuficiência cardíaca avançada em pacientes inelegíveis ao transplante cardíaco, representa uma redução relevante na expectativa e qualidade de vida, impactada por sintomas clínicos, hospitalizações e incapacidade para execução de atividades diárias. Neste perfil de pacientes a expectativa de vida média é inferior a um ano e é associado a um elevado custo do seu tratamento, este último que pode ter sido observado no estudo de microcusteio que foi realizado sob a ótica de uma instituição pública no Brasil. Atualmente, estes pacientes não possuem tecnologias ou tratamentos alternativos no Sistema Único de Saúde, sendo acompanhados por meio da terapia clínica.

A literatura é robusta ao demonstrar a superioridade do HeartMate 3 no aumento da expectativa de vida destes pacientes, sendo possível verificar por meio da metanálise em rede realizada que ranqueamento das terapias pelo P-score, para sobrevida global, o HM3 apresenta melhor ranque, seguido em ordem por gerações anteriores, com terapia clínica em último lugar.

O ganho em anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade são robustos e relevantes, demonstrando um incremento de 3 anos de vida e 2,53 QALY em comparação com o tratamento clínico. Associado ao incremento dos desfechos clínicos foi verificado um incremento dos custos, resultando em um ICER foi estimado em R\$ 119.848,59 por QALY ganho e R\$ 101.064,59 para cada AVG, respeitando, assim, o limiar de 3 PIB per capita por QALY.

Considerando a capacidade instalada para implante do DAVE HM3, os custos acumulados em 5 anos com HM3 foram estimados em R\$ 444.448.282, e com tratamento clínico foram de R\$ 245.008.890, resultando em um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 199.439.392. A limitação da capacidade instalar devido à inclusão de 3 centros por ano, justifica-se pela necessidade de treinamento e acompanhamento dos primeiros casos, garantindo assim a qualidade no acesso prestado.

REFERÊNCIAS

1. Fisher JD. New York Heart Association Classification. *Arch Intern Med*. 1972;129(5):836.
2. Chop WM. Extending the New York Heart Association classification system. *JAMA*. 1985;254(4):505.
3. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.
4. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Pagani FD, Myers SL, Stevenson LW, et al. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) analysis of pump thrombosis in the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(1):12-22.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
6. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115(12):1563-70.
7. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18(2):208-25.
8. Russo MJ, Gelijns AC, Stevenson LW, Sampat B, Aaronson KD, Renlund DG, et al. The cost of medical management in advanced heart failure during the final two years of life. *J Card Fail*. 2008;14(8):651-8.
9. Dunlay SM, Shah ND, Shi Q, Morlan B, VanHouten H, Long KH, et al. Lifetime costs of medical care after heart failure diagnosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(1):68-75.
10. Rohde LE BE, Goldraich L, et al. Cost-effectiveness of heart failure therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:338-54.
11. Han JJ AM, Atluri P. Left Ventricular Assist Devices: Synergistic Model Between Technology and Medicine. *Circulation*. 2018;138:2841-51.
12. Cestari VRF, Garces TS, Sousa GJB, Maranhão TA, Souza Neto JD, Pereira MLD, et al. Spatial Distribution of Mortality for Heart Failure in Brazil, 1996 - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):41-51.
13. Alexsander R dLCBL, Dias Silveira AV, Gualberto Souza I, Silveira Ferreira GF, Pacheco Souza G, Schimdt França D. Análise Epidemiológica por Insuficiência Cardíaca no Brasil. *Brazilian Medical Students Journal*. 2022;6(9).
14. Eugênio GdGP, Pachêco GG, Filho LFDA, Carlos AdM, Lopes EHdS, Eugênio IG, et al. ASPECTO EPIDEMIOLÓGICO DE INTERNAÇÕES E ÓBITOS POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO BRASIL, NOS ÚLTIMOS 5 ANOS. *Revista ft2023*.

15. NOGUEIRA IDBea. Prevalência de insuficiência cardíaca e associação com saúde autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde-2013. *Acta fisiátrica*. 2019;26(2):95-101.
16. Mônica Vieira de Souza LdFN, Iury Kozlowsky, Bruna Farjun, Karina França, Sergio N. Kuriyama, Antônio Fidalgo. Impactos da insuficiência cardíaca no sistema de saúde e previdenciário brasileiro: qual é o custo da doença? *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2022;14(2):149-61.
17. Teimourizad A, Rezapour A, Sadeghian S, Tajdini M. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy plus an implantable cardioverter-defibrillator in patients with heart failure: a systematic review. *Cost Eff Resour Alloc*. 2021;19(1):31.
18. Bertoldi EG, Rohde LE, Zimmerman LI, Pimentel M, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: the perspective of a middle-income country's public health system. *Int J Cardiol*. 2013;163(3):309-15.
19. Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in Brazil: primary prevention analysis in the public sector. *Value Health*. 2010;13(2):160-8.
20. Dasse KA, Chipman SD, Sherman CN, Levine AH, Frazier OH. Clinical experience with textured blood contacting surfaces in ventricular assist devices. *ASAIO Trans*. 1987;33(3):418-25.
21. McGee MG, Parnis SM, Nakatani T, Myers T, Dasse K, Hare WD, et al. Extended clinical support with an implantable left ventricular assist device. *ASAIO Trans*. 1989;35(3):614-6.
22. McGee MG, Myers TJ, Abou-Awadi N, Dasse KA, Radovancevic B, Lonquist JL, et al. Extended support with a left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation. *ASAIO Trans*. 1991;37(3):M425-6.
23. Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, Burton NA, Lefrak EA, Poirier VL, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 1992;53(6):1080-90.
24. Abbott. A Decade of Keeping Hearts Pumping: The HeartMate II has kept 100 people alive for more than 10 years — and shows no signs of stopping. 2019 [updated 14/06/2019]. Available from: <https://www.abbott.com/corpnnewsroom/healthy-heart/a-decade-of-keeping-hearts-pumping.html>.
25. Bourque K DC, Farrar D, Harms K, Tamez D, et al. In vivo assessment of a rotary left ventricular assist device-induced artificial pulse in the proximal and distal aorta. *Artif Organs*. 2006;30:638-42.
26. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med*. 2019;380(17):1618-27.
27. Gustafsson F MM, Zimpfer D et al. on behalf of the ELEVATE investigators. Clinical outcomes with HeartMate 3 as a treatment for advanced HF: First data from the European ELEVATE Registry. San Diego 2017.
28. Rogers JG, Bostic RR, Tong KB, Adamson R, Russo M, Slaughter MS. Cost-effectiveness analysis of continuous-flow left ventricular assist devices as destination therapy. *Circ Heart Fail*. 2012;5(1):10-6.

29. Technol Eval Cent Assess Program Authors ea. Special report: cost-effectiveness of left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ* 2004. p. 1.
30. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539.
31. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212.
32. Ayub-Ferreira SM, Souza JDN, Almeida DR, Biselli B, Avila MS, Colafranceschi AS, et al. Diretriz de Assistência Circulatória Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(2 Suppl 2):1-33.
33. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 409. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. . 2018.
34. Glanville J, Foxlee R, Wisniewski S, Noel-Storr A, Edwards M, Dooley G. Translating the Cochrane EMBASE RCT filter from the Ovid interface to Embase.com: a case study. *Health Info Libr J.* 2019;36(3):264-77.
35. Lim HS, Shaw S, Carter AW, Jayawardana S, Mossialos E, Mehra MR. A clinical and cost-effectiveness analysis of the HeartMate 3 left ventricular assist device for transplant-ineligible patients: A United Kingdom perspective. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(2):174-86.
36. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmanshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, et al. Association of Clinical Outcomes With Left Ventricular Assist Device Use by Bridge to Transplant or Destination Therapy Intent: The Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(4):411-9.
37. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2241-51.
38. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435-43.
39. Dowling RD, Park SJ, Pagani FD, Tector AJ, Naka Y, Icenogle TB, et al. HeartMate VE LVAS design enhancements and its impact on device reliability. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(6):958-63.
40. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. *JACC Heart Fail.* 2017;5(7):518-27.
41. Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, et al. netmeta: An R package for network meta-analysis using frequentist methods. *Journal of Statistical Software.* 2023;106:1-40.
42. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol.* 2015;15:58.

43. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2010;29(7-8):932-44.
44. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
45. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(4):e1003082.
46. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. *Campbell Syst Rev*. 2020;16(1):e1080.
47. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis 2020 [31/07/2023]. Available from: <https://cinema.ispm.unibe.ch/>.
48. Heatley G, Sood P, Goldstein D, Uriel N, Cleveland J, Middlebrook D, et al. Clinical trial design and rationale of the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) investigational device exemption clinical study protocol. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(4):528-36.
49. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC, Jr., Colombo PC, et al. Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;376(5):440-50.
50. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno C, et al. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1386-95.
51. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, Cowger JA, Hall S, Salerno CT, et al. Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *Jama*. 2022;328(12):1233-42.
52. Cowger JA, Naka Y, Aaronson KD, Horstmannshof D, Gulati S, Rinde-Hoffman D, et al. Quality of life and functional capacity outcomes in the MOMENTUM 3 trial at 6 months: A call for new metrics for left ventricular assist device patients. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(1):15-24.
53. Uriel N, Colombo PC, Cleveland JC, Long JW, Salerno C, Goldstein DJ, et al. Hemocompatibility-Related Outcomes in the MOMENTUM 3 Trial at 6 Months: A Randomized Controlled Study of a Fully Magnetically Levitated Pump in Advanced Heart Failure. *Circulation*. 2017;135(21):2003-12.
54. Mehra MR, Salerno C, Cleveland JC, Pinney S, Yuzefpolskaya M, Milano CA, et al. Healthcare Resource Use and Cost Implications in the MOMENTUM 3 Long-Term Outcome Study. *Circulation*. 2018;138(18):1923-34.
55. Colombo PC, Mehra MR, Goldstein DJ, Estep JD, Salerno C, Jorde UP, et al. Comprehensive Analysis of Stroke in the Long-Term Cohort of the MOMENTUM 3 Study. *Circulation*. 2019;139(2):155-68.
56. Mehra MR, Cleveland JC, Jr., Uriel N, Cowger JA, Hall S, Horstmannshof D, et al. Primary results of long-term outcomes in the MOMENTUM 3 pivotal trial and continued access protocol study phase: a study of 2200 HeartMate 3 left ventricular assist device implants. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1392-400.

57. Uriel N, Milano C, Agarwal R, Lee S, Cleveland J, Goldstein D, et al. Incidence and clinical correlates of de-novo aortic regurgitation with a fully magnetically levitated left ventricular assist device: a MOMENTUM 3 trial portfolio analysis. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(2):286-94.
58. Vidula H, Takeda K, Estep JD, Silvestry SC, Milano C, Cleveland JC, Jr., et al. Hospitalization Patterns and Impact of a Magnetically-Levitated Left Ventricular Assist Device in the MOMENTUM 3 Trial. *JACC Heart Fail.* 2022;10(7):470-81.
59. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. .
60. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC medical research methodology.* 2011;11(1):139.
61. Wan X, Peng L, Li Y. A review and comparison of methods for recreating individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves for economic evaluations: a simulation study. *PloS one.* 2015;10(3):e0121353.
62. Baio G. survHE: survival analysis for health economic evaluation and cost-effectiveness modeling. *Journal of Statistical Software.* 2020;95:1-47.
63. Sutcliffe P, Connock M, Pulikottil-Jacob R, Kandala NB, Suri G, Gurung T, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of second- and third-generation left ventricular assist devices as either bridge to transplant or alternative to transplant for adults eligible for heart transplantation: systematic review and cost-effectiveness model. *Health Technol Assess.* 2013;17(53):1-499, v-vi.
64. Ghisleni EC, Astolfi VR, Zimmermann L, Lira CNL, Faria do Nascimento E, Etges A, et al. Value-based health care in heart failure: Quality of life and cost analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2023;78.
65. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
66. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População. Tabelas 2018. Projeções da população por sexo e idade simples. Disponível em: https://ftp.ibge.gov.br/Projecao_da_Populacao/Projecao_da_Populacao_2018/projecoes_2018_populacao_idade_simples_2010_2060_20201209.xls Acesso em: 08/12/2023., (2023).
67. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. População. Censo 2022. Primeiros Resultados. Atualizado em 27/10/2023. Disponível em: https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/?utm_source=ibge&utm_medium=home&utm_campaign=portal. Acesso em 12/12/2023. 2023.
68. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados do Setor. Dados Gerais. Tabelas de beneficiários de planos de saúde, taxas de crescimento e cobertura. Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil - 2013-2023). Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-gerais>. Acesso em: 08/12/2023., (2023).
69. GBD. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) results. Global Health Data Exchange website. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington; 2017. Available From: <http://ghdx.healthdata.org/g>. 2017.

70. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(1):115-373.
71. Castro RAd, Aliti GB, Linhares JC, Rabelo ER. Adesão ao tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca em um hospital universitário. *Revista Gaúcha de Enfermagem.* 2010;31:225-31.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Sistema Nacional de Transplantes. Lista de espera e transplantes realizados no Brasil no ano corrente. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt>. Última atualização 08/12/2023. Acesso em: 10/12/2023. 2023.
73. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 611. Procedimento. Implante percutâneo de válvula aórtica (TAVI) para tratamento da estenose aórtica grave em pacientes inoperáveis. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210629_relatorio_611_tavi_estenose-aortica-grave_final.pdf. 2021.
74. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032.
75. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Implantation of a left ventricular assist device for destination therapy in people ineligible for heart transplantation. Interventional procedures guidance
Published: 27 March 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg516>. . 2015.
76. Karason K, Lund LH, Dalén M, Björklund E, Grinnemo K, Braun O, et al. Randomized trial of a left ventricular assist device as destination therapy versus guideline-directed medical therapy in patients with advanced heart failure. Rationale and design of the SWEdish evaluation of left Ventricular Assist Device (SweVAD) trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):739-50.
77. Patel CB, Blue L, Cagliostro B, Bailey SH, Entwistle JW, John R, et al. Left ventricular assist systems and infection-related outcomes: A comprehensive analysis of the MOMENTUM 3 trial. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(8):774-81.
78. Uriel N, Mehra M. Incidence and Clinical Significance of Aortic Regurgitation in HeartMate 3 Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Recipients: An Analysis from the Momentum 3 Trial Portfolio. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2021;40(4):S79.

APÊNDICE A – TABELAS SUPLEMENTARES

Tabela Suplementar 1. Publicações excluídas na fase de avaliação de texto completo com motivos.

Estudo	Referência	Motivo de exclusão
Karason <i>et al.</i> (2020)⁷⁶	Karason K, Lund LH, Dalén M, Björklund E, Grinnemo K, Braun O, et al. Randomized trial of a left ventricular assist device as destination therapy versus guideline-directed medical therapy in patients with advanced heart failure. Rationale and design of the SWedish evaluation of left Ventricular Assist Device (SweVAD) trial. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2020;22(4):739-50.	Protocolo de ECR
Patel <i>et al.</i> (2020)⁷⁷	Patel CB, Blue L, Cagliostro B, Bailey SH, Entwistle JW, John R, et al. Left ventricular assist systems and infection-related outcomes: A comprehensive analysis of the MOMENTUM 3 trial. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2020;39(8):774-81.	Análise agrupada de HM3 e HMII para avaliar incidência de infecção
Uriel and Mehra (2021)⁷⁸	Uriel N, Mehra M. Incidence and Clinical Significance of Aortic Regurgitation in HeartMate 3 Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Recipients: An Analysis from the Momentum 3 Trial Portfolio. <i>Journal of Heart and Lung Transplantation.</i> 2021;40(4):S79.	Resumo de congresso com dados disponíveis em publicação completa

Tabela Suplementar 2. Características gerais dos estudos incluídos na metanálise em rede

Estudo	Desenho do estudo e população elegível	N	Homens (%)	Idade (anos)	Desfecho primário	Dados de desfechos
MOMENTUM 3 Goldstein et al. (2020) ³⁶	- ECR fase III multicêntrico, aberto (69 centros nos EUA)	Total: 624				- Sobrevida global: HR 0,87 (IC95% 0,63 a 1,20)
	- Análise de subgrupo pré-especificada apenas com pacientes em DT	HM3: 317	Total: 513 (82,2%)	Total: 63 ± 12	Desfecho composto de sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação para substituir ou remover um dispositivo por mau funcionamento em 2 anos	- Sepse: RR 0,90 (IC95% 0,79 a 1,27)
	- Randomização 1:1 para HM3 e HMII	HMII: 307				- AVC: RR 0,42 (IC95% 0,29 a 0,62)
HeartMate II Trial Slaughter et al. (2009) ³⁷	- ECR fase III multicêntrico, aberto (38 centros nos EUA)					- Sobrevida global: HR 0,59 (IC95% 0,35 a 0,99)
	- Pacientes com IC avançada inelegíveis para transplante e resistentes ao tratamento clínico otimizado	HMII: 134	HMII: 108 (81%)	HMII: 63 ± 12	Desfecho composto de sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação para substituir ou remover um dispositivo por mau funcionamento em 2 anos	- Sepse: RR 0,35 (IC95% 0,21 a 0,57)
	- Randomização 2:1 para HMII e HMXVE	HMXVE: 66	HMXVE: 61 (92%)	HMXVE: 63 ± 12		- AVC: RR 0,59 (IC95% 0,26 a 1,35)
REMATCH Rose et al. (2001) ³⁸	- ECR fase III multicêntrico, aberto (20 centros nos EUA)	HMVE: 68	HMVE: 53 (78%)	HMVE: 66 ± 9,1		- Sobrevida global: HR 0,52 (IC95% 0,34 a 0,78)
	- Pacientes com IC avançada inelegíveis para transplante	Terapia clínica: 61	Terapia clínica: 50 (82%)	Terapia clínica: 68 ± 8,2	Sobrevida global (follow-up até 30 meses)	- Sepse: RR 2,03 (IC95% 0,99 a 4,13)
	- Randomização 1:1 para HMVE e Terapia clínica					- AVC: RR 4,35 (IC95% 1,31 a 14,5)

Estudo	Desenho do estudo e população elegível	N	Homens (%)	Idade (anos)	Desfecho primário	Dados de desfechos
ROADMAP* Starling et al. (2017)⁴⁰	- Estudo observacional, multicêntrico (41 centros nos EUA) - Pacientes com IC avançada com indicação de uso de DAVE em DT	HMII: 97 Terapia clínica: 103	HMII: 75 (77%) Terapia clínica: 71 (69%)	HMII: 64 (55-70) Terapia clínica: 66 (54-74)	Desfecho composto de sobrevida e incremento ≥ 75 m no teste de caminhada de 6 minutos em 12 meses.	- Sobrevida global: HR 0,77 (IC95% 0,48 a 1,25)

Nota: *Estudo incluído apenas em rede alternativa para análise de sensibilidade do desfecho de sobrevida global. Dados apresentados em frequência absoluta (percentual), média $\pm$ desvio padrão, mediana (quartil 1-3). AVC, acidente vascular cerebral; DAVE, dispositivo de assistência ventricular esquerdo; DT, destination therapy – terapia de destino; ECR, ensaio clínico randomizado; HM3, HeartMate 3; HMII, HeartMate II, HMXVE, HeartMate XVE; HMVE, HeartMate VE.

ANEXO I – ESTUDO DE CUSTOS DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA ELEGÍVEIS A HEARTMATE 3 NO SISTEMA DE SAÚDE PÚBLICO BRASILEIRO

Estudo elaborado de forma independente ao presente dossiê, sem envolvimento do demandante desta proposta com a coleta, análise ou apresentação dos parâmetros identificados.

Relatório Técnico

Estudo de custos de pacientes com insuficiência cardíaca avançada elegíveis a HeartMate 3 no sistema de saúde público Brasileiro

Pesquisadores:

Ana Paula Beck da Silva Etges
Carisi Anne Polanczyk
Dayanna Machado Pires Lemos
Laura Caroline Tavares Hastenteufel
Lívia Adams Goldraich

Este estudo foi realizado em 2023 pelos pesquisadores sob demanda de projeto de pesquisa da Abbott Brasil. Toda a informação contida é inédita, confidencial e deve ser utilizada respeitando as cláusulas contratuais estabelecidas entre as partes envolvidas. Retifica-se que qualquer publicação científica relacionada deve ser em comum acordo entre as partes.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) afeta cerca de 64 milhões de pessoas no mundo e é uma importante causa de morbidade, equivalente a muitas neoplasias em ônus de sintomas e mortalidade (1). A prevalência da condição é crescente, associada especialmente ao envelhecimento da população e aos novos tratamentos que aumentam a sobrevida de pacientes, o que impacta de forma direta no consumo de recursos do sistema de saúde. Estima-se que há cerca de 6,7 milhões de indivíduos vivendo com IC nos Estados Unidos, enquanto que no Brasil a doença acomete aproximadamente 2,8 milhões de pessoas (2). Destes, em torno de 10 a 15% progridem para o estágio de insuficiência cardíaca avançada, situação em que há refratariedade aos tratamentos farmacológico e não-farmacológico preconizados por diretrizes (3). Nestes casos, as alternativas terapêuticas para reduzir a mortalidade e promover qualidade de vida de pacientes selecionados são o transplante cardíaco e os dispositivos de assistência ventricular esquerda de longa duração (2).

Embora o transplante de coração melhore a sobrevida de pacientes selecionados com IC avançada, nem todos os indivíduos atendem aos critérios de elegibilidade. As principais causas de risco proibitivo para transplante são idade avançada, hipertensão pulmonar grave, hipersensibilização imunológica e histórico de neoplasias recentes (4). Como alternativa para esses pacientes, os dispositivos de assistência ventricular (DAV) esquerda de longa duração como o HeartMate se destacam como uma importante opção terapêutica. Essa tecnologia tem sido incorporada à prática clínica em diversos países, como os Estados Unidos, em que 27.298 DAV de longa duração foram implantados entre os anos de 2010 e 2019 com tendência crescente na década; apenas em 2019, o número de implante dos dispositivos foi de 1:1,12 em relação ao número de transplantes cardíacos no país, sendo a maior parte das indicações como terapia de destino (5,6). Na Europa, a tecnologia também tem sedimentado seu espaço, com cerca de 500 pessoas/ano tendo recebido a terapia conforme o registro European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS); neste caso, a maioria das indicações é de ponte para transplante ou ponte para candidatura (7). Os desfechos dos pacientes com DAV esquerda de longa duração têm melhorado, o que se pode atribuir ao ganho de experiência na indicação e no manuseio dos dispositivos, assim como ao aprimoramento da tecnologia, resultando em sobrevida de 50-58% em 60 meses (7–9). Comparado com a terapia medicamentosa otimizada, o tratamento com DAV esquerda de longa duração aumentou em mais de 3 vezes o desfecho combinado de sobrevida e melhora de sintomas de IC em 2 anos (8).

Considerando que a insuficiência cardíaca por si é uma das condições cardiovasculares mais onerosas ao sistema de saúde no Brasil, tendo representado um gasto estimado de 22 bilhões de reais apenas no ano de 2015, especialmente com incremento de custo em estágios avançados (2,10), é imprescindível do ponto de vista de gestão considerar alternativas terapêuticas que otimizem o recurso empregado e o traduzam em maior expectativa e qualidade de vida. Para pacientes com

doença avançada não elegíveis para transplante, há uma tendência global em considerar os DAV esquerda de longa duração como uma importante opção terapêutica.

Apesar da eficácia com resultados promissores que justificam o crescimento do uso da tecnologia, o HeartMate 3 tem alto custo e não está incorporado ao sistema de saúde público brasileiro. Atualmente, a população brasileira só tem acesso aos DAV esquerda de longa duração na saúde suplementar por meio de projetos de pesquisa como o Projeto Coração Novo do PROADI/SUS, que implantou DAV de longa duração até o momento em 23 indivíduos com IC avançada assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Um dos principais limitantes contra a incorporação do HeartMate ao SUS diz respeito ao custo do dispositivo e tem sido sustentado pela comparação direta com o custo do transplante de coração. Goldraich *et al.* demonstraram que o custo médio aproximado do transplante cardíaco no Brasil é de cerca de 212 mil reais, em um estudo unicêntrico com técnica de microcusteio considerando apenas dados da internação-índice (11). Entretanto, não há dados nacionais para comparação que reflitam os custos diretos e indiretos de pacientes com IC avançada que não são elegíveis para transplante cardíaco e que demandam cuidados de saúde em níveis ambulatorial e hospitalar, geralmente com elevada complexidade.

Este relatório técnico apresenta os resultados de um estudo unicêntrico de estimativa de custos por técnica de microcusteio de pacientes com IC avançada elegíveis para HeartMate 3 em um centro de referência do sistema de saúde público brasileiro. Além deste objetivo principal, estão descritas a composição dos dados de custos, e a descrição dos custos incluindo um ano anterior à indicação da terapia até o óbito ou até a data de 1 de julho de 2023.

Métodos

Estudo de microcusteio de uma coorte de pacientes com IC avançada na perspectiva de um hospital público universitário de referência em cardiologia de alta complexidade com coleta retrospectiva de dados.

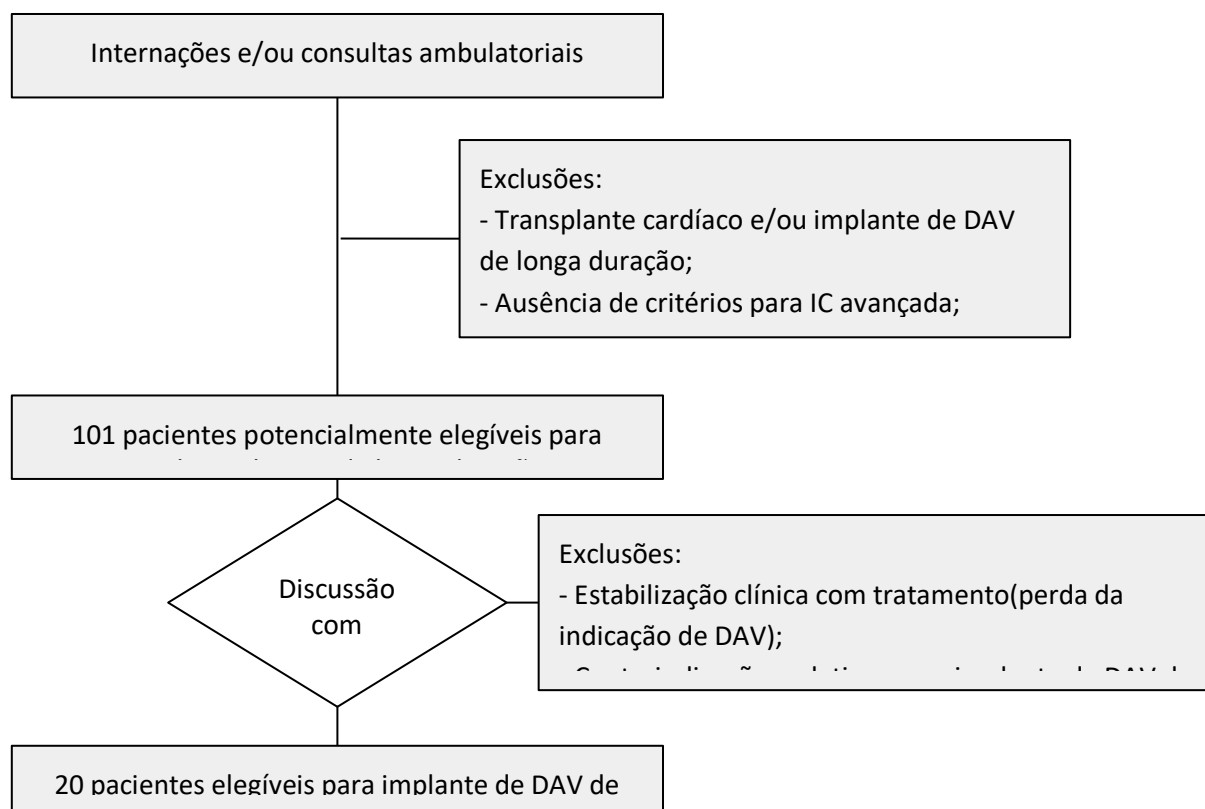
População

Foram incluídos pacientes adultos de ambos os sexos com diagnóstico de insuficiência cardíaca em estágio avançado acompanhados pela equipe de IC avançada durante internação e/ou a nível ambulatorial na instituição e custeados pelo Sistema Único de Saúde. A busca dos pacientes foi realizada a partir de *query* fornecida pela coordenadoria de tecnologia da informação com dados de todos os pacientes que apresentaram internações hospitalares na equipe de IC avançada da instituição no período de 01/01/2016 a 01/07/2023, e a seleção de pacientes ambulatoriais foi realizada em discussão com a equipe de IC avançada. Dentre esses pacientes, foram selecionados aqueles elegíveis

para a terapia com DAV de longa duração, mas que não tiveram acesso à terapia, entre os anos de 2015 e 2023. Foram considerados critérios clínicos de indicação de DAV de longa duração o diagnóstico de IC avançada e sintomas refratários a despeito da terapia otimizada conforme as diretrizes e associados a situações clínicas de risco para transplante cardíaco conforme as diretrizes, tais como hipertensão pulmonar, obesidade, tabagismo ativo e/ou outras comorbidades. Foram considerados critérios de exclusão a presença de contraindicações formais para implante de DAV conforme diretrizes internacionais sobre o tema, realização de transplante cardíaco ou implante de DAV de longa duração no período da análise, e pacientes cujos custos foram pagos por plano de saúde suplementar ou de forma predominante em outro centro (12). O fluxograma de seleção dos pacientes elegíveis a DAV de longa duração no centro de referência para a análise de custos está demonstrado na **Figura 1**.

A data da indicação do paciente como candidato ao DAV de longa duração foi definida por meio de registros em prontuário eletrônico e/ou discussão com a equipe de IC avançada. A partir da data da indicação foram coletadas todas as intervenções que o paciente realizou no centro de referência por 1 ano antes da data de indicação do dispositivo até o óbito ou a data de censura (1 de julho de 2023). Nesse formato, as análises apresentadas contemplam o ano antecedente a indicação e o período após a indicação até o óbito ou a data de censura.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos pacientes elegíveis a DAV de longa duração no centro de referência para a análise de custos.



Fontes de dados custos e tempos de profissionais envolvidos

A abordagem de orientação da coleta e análise de custos seguiu os pressupostos do método de custeio baseado em atividades e tempo (TDABC) (13), em que, a partir do ciclo de cuidado dos pacientes, são medidos os recursos consumidos em função do tempo de consumo por cada paciente. Os dados de custos com recursos profissionais, procedimentos e estruturas de unidades de internação foram buscados junto ao departamento financeiro do centro participante e, também, em múltiplos estudos com a mesma metodologia já realizados para procedimentos e/ou serviços específicos que os pacientes com IC avançada consomem. Os custos de medicamentos foram extraídos a partir do registro de consumo individual dos pacientes no HCPA considerando a informação de custo de aquisição de cada medicamento. Em relação aos materiais, esse estudo limitou-se a incluir apenas materiais relacionados a procedimentos realizados pelos pacientes, sendo elaborados conjunto de materiais necessários para realização de cada procedimento e considerados os valores de custo de aquisição médio do ano de 2023. Os procedimentos também foram acrescidos dos custos com profissionais e estrutura física. Para isso, foram realizadas entrevistas com enfermeiros e cardiologistas que atuam na equipe de IC da instituição para estimar o tempo médio de envolvimento

de profissionais de saúde em cada um dos procedimentos. A mesma abordagem de entrevista foi utilizada para estimar os custos com pessoal nas consultas médicas e com equipe multiprofissional que ocorrem no ambulatório ou nos atendimentos do hospital-dia.

Os custos com profissionais médicos plantonistas em unidades fechadas (intensivistas ou cardiologistas) e equipe assistencial foram atribuídos juntamente ao custo de estrutura dessas unidades de internação. Para isso, foi solicitado ao departamento financeiro do HCPA a distribuição de custos diretos - incluindo depreciação, energia, impostos atribuídos, salários de profissionais dedicados e despesas relacionadas - aos centros de custos das unidades em que os pacientes são atendidos ou hospitalizados. Foi considerado o custo direto médio mensal apropriado a cada unidade, sendo essa informação dividida pela capacidade mensal de atendimento de cada unidade. Por exemplo, para o centro de tratamento intensivo, a capacidade foi calculada em função do número de leitos disponíveis: 45 leitos, 24 horas por dia, 30 dias por mês, o que equivale a 32.400 horas. O custo diário médio foi calculado através do custo total atribuído à unidade dividido pelo número de leitos e dias úteis. Essa abordagem foi replicada para as unidades de internação em enfermaria, hemodinâmica e unidade de cuidados coronarianos, além das unidades de tratamento intensivo. Para atribuir o custo de cada paciente em unidades de hospitalização, o tempo que o paciente despendeu em cada unidade foi multiplicado pelo respectivo custo por unidade de tempo de cada uma delas.

Todos os valores foram atualizados para o ano de 2023 de acordo com o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) acumulado desde a data da geração da informação (no caso dos de origem de artigos científicos). Na **Tabela 1** estão descritas as referências de custos e a origem dos dados utilizados com os respectivos valores.

Tabela 1. Referências e origem dos dados de custos utilizados com valores atualizados para o ano de 2023.

Custo com profissionais		
Profissional	Salários acrescidos de encargos (R\$/h)	Origem da Informação
Cardiologista Clínico	188	Departamento financeiro centro
Cardiologista Hemodinamicista	223	Departamento financeiro centro
Médico residente	16	Departamento financeiro centro
Ecocardiografista	211	Departamento financeiro centro
Cirurgião Cardiovascular	212	Departamento financeiro centro

Enfermeiro	98	Departamento financeiro centro
Técnico de Enfermagem	54	Departamento financeiro centro
Fisioterapeuta	94	Departamento financeiro centro
Perfusionista	81	Departamento financeiro centro
Médico Anestesiologista	240	Departamento financeiro centro
Estrutura física do hospital em unidades de hospitalização (Sem alocação de pessoal)		
Unidade	Custos fixos atribuídos à unidade	Origem da Informação
Hemodinâmica	1117 (R\$/hora)	Departamento financeiro centro
Unidade de Cuidados Coronarianos	5619 (R\$/dia)	Departamento financeiro centro
Centro de tratamento intensivo	7659 (R\$/dia)	Departamento financeiro centro
Unidade de Internação	900 (R\$/dia)	Departamento financeiro centro
Procedimentos e serviços*		
Procedimento/Serviço	Custo em R\$ por unidade	Origem da informação
Colocação cateter PICC	1647	Tese de doutorado PPGC/UFRGS (14)
Colocação cateter venoso central	669	Tese de doutorado PPGC/UFRGS (14)
Consulta ambulatorial paciente NYHA II**	454	(15)
Consulta ambulatorial paciente NYHA III and IV**	1529	(15)
Consulta Hospital Dia IC	197	(16)
Hemodiálise	1258 por sessão	Departamento financeiro centro
Angioplastia	4292 materiais + 3627 Profissionais e sala	Departamento financeiro centro
Cateterismo cardíaco esquerdo	620 materiais + 1007 Profissionais e sala	Departamento financeiro centro
Cateterismo cardíaco direito	1251 materiais + 1147 Profissionais e sala	Departamento financeiro centro
Balão intra-aórtico	3304 materiais + 1749 Profissionais e sala	Departamento financeiro centro

Biópsia cardíaca	1918 materiais + 1007 Profissionais e sala	Departamento financeiro centro
Implante de CDI	30917 materiais + 4152 Profissionais e sala	Departamento financeiro centro
Cardioversão elétrica	85 materiais + 604 Profissionais e sala	Departamento financeiro centro
Mitraclip	160000 materiais + 6098 Profissionais e Sala	Departamento financeiro centro

* O anexo I detalha a dedicação de profissionais e custos relacionados em cada procedimento.

CDI, cardiodesfibrilador implantável; IC, insuficiência cardíaca; NYHA, *New York Heart Association*; PICC, *peripherally inserted central catheter*.

**A consulta ambulatorial contempla custo de exames realizados no dia com os pacientes.

Análise dos dados

Foram realizadas análises descritivas de custos utilizando as medidas de média, desvio padrão, mediana e intervalos interquartil. A informação de custos também foi estratificada pela composição, permitindo entender a parcela de custos justificada por medicamentos, internações, consultas e outros procedimentos realizados. As variáveis clínicas, óbito, etiologia da insuficiência cardíaca e classe funcional da *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) também foram utilizadas para entender a variabilidade de custos entre os pacientes. Para esse último, estratificou-se a amostra em dois grupos: (i) INTERMACS ≤ 3 e ii) INTERMACS >3 .

Por fim, foi realizada uma estimativa de custo por ano por paciente. Como a amostra incluiu pacientes que foram monitorados por diferentes períodos entre a data da indicação e óbito ou término do período de observação do estudo, para se estimar o custo por ano médio por indivíduo por ano, dividiu-se o custo medido por paciente pelo número de meses contemplados na coleta de cada paciente e multiplicou-se este resultado por 12. Os resultados estimados de custo por ano por paciente foram descritos e, também, comparados nas mesmas estratificações clínicas utilizadas com os resultados medidos de custo individual por paciente. Todas as informações de custos estão apresentadas em reais referentes ao ano de 2023.

Questões éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa institucional, com número de referência CAAE: 18102519.5.0000.5327. Por tratar-se de um estudo retrospectivo com coleta de dados clínicos e administrativos, os pesquisadores assinaram termo de confidencialidade para uso das informações. O estudo foi conduzido de modo independente e com plena autonomia pelos pesquisadores, sem interferência do patrocinador.

Resultados

Foram incluídos 20 pacientes, sendo 90% homens e a média de idade foi de 50,5 anos. A **Tabela 2** apresenta as características clínicas e demográficas da amostra analisada. Os medicamentos em uso são referentes à data da indicação do dispositivo. O principal motivo para contraindicação de transplante foi hipertensão pulmonar, seguido de comorbidades e barreiras sociais. A sobrevida foi de 40% ao término do acompanhamento, com tempo médio de 23 meses. A **Tabela 3** detalha características clínicas e o consumo de recursos individualmente de cada paciente.

Tabela 2. Caracterização da amostra.

Características demográficas e clínicas	N = 20
Sexo, masculino	18 (90)
Idade, anos	50,5 ± 15,2
Diabetes	8 (40)
Fibrilação ou flutter atrial	6 (30)
Creatinina, mg/dL	1,5 ± 0,6
Características da insuficiência cardíaca	
Etiologia isquêmica	13 (65)
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	21 [19,8 - 23,5]
INTERMACS ≤ 3	9 (45)
Índice cardíaco, L/min/m ² ^a	2,2 ± 0,4
Resistência vascular pulmonar, woods ^b	3,6 ± 2,1
Medicamentos em uso na data da indicação do HeartMate	
IECA/BRA	4 (20)
Inibidor da neprilisina	7 (35)
Beta-bloqueador	15 (75)
Antagonista mineralocorticoide	14 (70)
Inibidor da SGLT2	5 (25)
Inotrópico endovenoso	9 (45)
Tempo de acompanhamento, meses	22,5 [13,8 - 29,8]

Dados expressos em número (porcentagem), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil).

BRA, bloqueador do receptor da angiotensina ; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; INTERMACS, *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*.

^a Dados disponíveis para 16 pacientes.

^b Dados disponíveis para 17 pacientes.

Tabela 3. Características clínicas individuais dos pacientes incluídos.

Paciente	Sexo	Idade, anos	Classificação INTERMACS	Condições de risco para transplante	Ano de indicação do DAV	Tempo de seguimento, meses	Status ao fim do registro	Consultas em emergência e internações (n)	Internação em UTI, dias	Internação em enfermaria e emergência, dias	Razão dias ambulatoriais / dias hospitalizado
P1	M	24	5	Hipertensão pulmonar	2020	43	Óbito	5	34	110	8.13
P2	M	66	4	Obesidade	2020	47	Vivo	10	34	104	9.49
P3	M	69	5	Hipertensão pulmonar	2022	25	Vivo	6	37	83	5.39
P4	M	61	3	Hipertensão pulmonar	2021	16	Óbito	5	27	353	0.34
P5	M	37	5	Hipertensão pulmonar	2022	19	Vivo	4	7	10	34.24
P6	M	66	5	Esternotomia prévia, DAOP	2022	20	Vivo	3	1	30	18.77
P7	M	43	3	Hipertensão pulmonar	2023	15	Vivo	5	31	60	4.31
P8	M	50	3	Hipertensão pulmonar	2020	4	Óbito	1	24	31	1.69
P9	M	39	3	Hipertensão pulmonar	2015	8	Óbito	3	44	56	1.49
P10	M	55	2	Hipertensão pulmonar	2022	29	Vivo	2	45	128	4.21
P11	M	64	4	Condição social	2020	25	Óbito	5	1	58	12.20
P12	M	51	2	Hipertensão pulmonar	2018	10	Óbito	1	63	2	4.03
P13	F	49	3	Tabagismo ativo	2017	22	Óbito	6	28	83	5.08
P14	M	48	3	Hipertensão pulmonar	2022	27	Vivo	1	25	13	21.26
P15	M	14	3	Hipertensão pulmonar	2020	4	Óbito	1	120	0	-
P16	F	63	5	Hipertensão pulmonar	2019	54	Óbito	9	18	99	13.22

P17	M	31	6	Pneumopatia severa	2021	36	Vivo	0	0	0	-
P18	M	60	5	Obesidade, DM com mau controle	2017	23	Óbito	2	22	15	18.24
P19	M	58	4	Condição social	2019	7	Óbito	4	36	76	0.94
P20	M	62	4	Hipertensão pulmonar	2016	32	Óbito	6	33	54	10.22

DAOP, doença arterial oclusiva periférica; DAV, dispositivo de assistência ventricular; DM, diabetes melito; F, feminino; INTERMACS, *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*; M, masculino; UTI, Unidade de Terapia Intensiva.

Análises de custos

O custo médio por paciente foi de R\$ 388.903 (SD 189.062) e, em média, os pacientes ficaram 68 (SD 77) dias internados em enfermaria entre a indicação à tecnologia e o óbito ou período final da coleta, e 31 (SD 26) dias em centro de tratamento intensivo. As internações representaram 69% (46% em unidade de terapia intensiva e 23% em enfermaria) do custo, e medicamentos exclusivamente dispensados pelo hospital, 12%. Apenas 2 pacientes apresentaram um custo inferior a R\$ 100.000,00.

O procedimento mais recorrente entre os pacientes foi o cateterismo cardíaco direito (CAT-D) (18 pacientes) tendo um custo médio de R\$ 6.355 (SD 5.625), mas houveram registros de realização de biópsia cardíaca, cateterismos cardíacos direito e/ou esquerdo, angioplastia coronariana, inserção de balão intra-aórtico, implante de cardiodesfibrilador implantável e/ou de ressincronizador cardíaco, cardioversão elétrica e implante de Mitraclip. A **Tabela 4** apresenta a composição de custo por paciente incluído na amostra, e a **Figura 2**, a proporção de composição de custos.

Tabela 4. Descrição de custos da amostra por paciente e sumarizado.

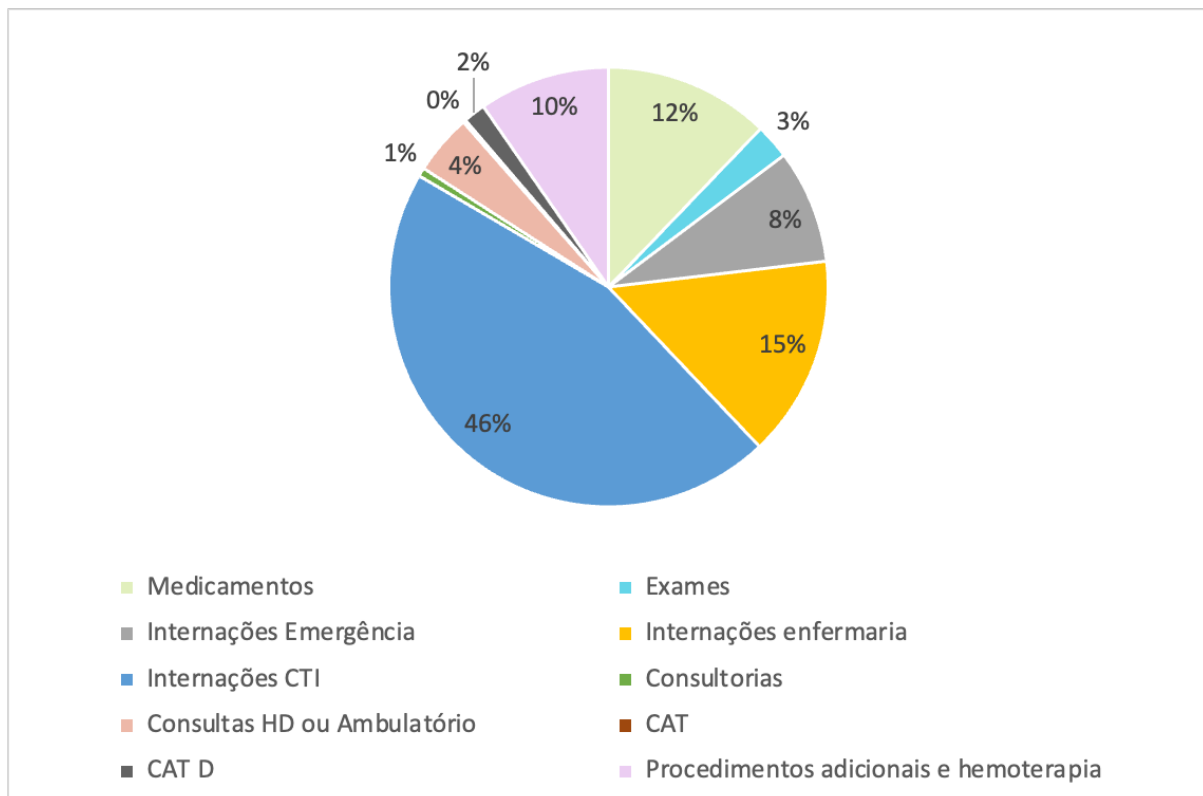
Paciente	Medicamentos	Exames	Internações Emergência	Internações Enfermaria	Internações CTI	Consultorias	Consultas HD ou Ambulatório	CAT	CAT D	Outros procedimentos e hemoterapia	Custo total
P1	R\$ 78.613	R\$ 24.018	R\$ 30.637	R\$ 95.395	R\$ 191.053	R\$ 3.471	R\$ 14.207	R\$ -	R\$ 9.593	R\$ 73.436	R\$ 520.424
P2	R\$ 46.044	R\$ 9.411	R\$ 99.572	R\$ 81.896	R\$ 191.053	R\$ 3.838	R\$ 41.637	R\$ 1.629	R\$ 9.593	R\$ 44.279	R\$ 528.952
P3	R\$ 56.167	R\$ 13.336	R\$ 45.956	R\$ 69.296	R\$ 207.910	R\$ 3.115	R\$ 31.550	R\$ -	R\$ 4.797	R\$ 38.366	R\$ 470.494
P4	R\$ -	R\$ -	R\$ 99.572	R\$ 305.985	R\$ 151.718	R\$ 9.236	R\$ 7.647	R\$ -	R\$ 11.991	R\$ 9.887	R\$ 596.036
P5	R\$ 73.754	R\$ 850	R\$ 15.319	R\$ 7.200	R\$ 39.334	R\$ 794	R\$ 7.065	R\$ -	R\$ 7.195	R\$ -	R\$ 151.511
P6	R\$ 30.777	R\$ 757	R\$ -	R\$ 26.999	R\$ 5.619	R\$ 1.150	R\$ 20.418	R\$ 1.629	R\$ 4.797	R\$ -	R\$ 92.146
P7	R\$ 33.442	R\$ 17.305	R\$ 53.616	R\$ 47.698	R\$ 174.195	R\$ 2.261	R\$ 7.855	R\$ -	R\$ 7.195	R\$ 46.196	R\$ 389.763
P8	R\$ 83.936	R\$ 6.402	R\$ -	R\$ 27.899	R\$ 134.861	R\$ 1.905	R\$ 6.167	R\$ -	R\$ 4.797	R\$ 1.648	R\$ 267.614
P9	R\$ 31.704	R\$ 12.082	R\$ 7.659	R\$ 49.497	R\$ 247.245	R\$ 3.087	R\$ 6.117	R\$ 1.629	R\$ 4.797	R\$ -	R\$ 363.817
P10	R\$ 70.564	R\$ 24.714	R\$ -	R\$ 115.194	R\$ 252.864	R\$ 2.699	R\$ 51.324	R\$ 3.258	R\$ 26.381	R\$ 220.723	R\$ 767.720
P11	R\$ 22.635	R\$ 6.932	R\$ 45.956	R\$ 46.798	R\$ 5.619	R\$ 1.757	R\$ 9.178	R\$ 1.629	R\$ 2.398	R\$ 173.929	R\$ 316.832
P12	R\$ 41.787	R\$ 12.140	R\$ -	R\$ 1.800	R\$ 354.010	R\$ 1.210	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 1.648	R\$ 412.594
P13	R\$ 40.321	R\$ 5.138	R\$ 22.978	R\$ 71.996	R\$ 157.338	R\$ 1.150	R\$ 27.121	R\$ 3.258	R\$ 4.797	R\$ -	R\$ 334.096
P14	R\$ 73.284	R\$ 9.017	R\$ 7.659	R\$ 10.799	R\$ 140.480	R\$ 1.647	R\$ 25.046	R\$ -	R\$ 4.797	R\$ 38.623	R\$ 311.354
P15	R\$ 35.614	R\$ 15.655	R\$ -	R\$ -	R\$ 674.304	R\$ 2.212	R\$ -	R\$ -	R\$ 4.797	R\$ 21.274	R\$ 753.856
P16	R\$ 57.569	R\$ 11.606	R\$ 176.166	R\$ 68.397	R\$ 101.146	R\$ 4.636	R\$ 56.474	R\$ 1.629	R\$ 7.195	R\$ 38.623	R\$ 523.439

P17	R\$ 42.003	R\$ 6.925	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 28.146	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 77.073
P18	R\$ 80.942	R\$ 6.503	R\$ 38.297	R\$ 9.000	R\$ 123.622	R\$ 564	R\$ 4.339	R\$ 1.629	R\$ 2.398	R\$ 1.648	R\$ 268.943
P19	R\$ 17.007	R\$ 6.460	R\$ -	R\$ 68.397	R\$ 202.291	R\$ 2.946	R\$ -	R\$ -	R\$ 2.398	R\$ 38.623	R\$ 338.121
P20	R\$ 31.711	R\$ 10.180	R\$ 7.659	R\$ 47.698	R\$ 185.434	R\$ 1.767	R\$ -	R\$ -	R\$ 7.195	R\$ 1.648	R\$ 293.292
Média	R\$ 47.394	R\$ 9.972	R\$ 32.552	R\$ 57.597	R\$ 177.005	R\$ 2.472	R\$ 17.215	R\$ 814	R\$ 6.355	R\$ 37.528	R\$ 388.904
SD	R\$ 23.524	R\$ 6.773	R\$ 45.948	R\$ 67.530	R\$ 147.464	R\$ 1.975	R\$ 17.393	R\$ 1.121	R\$ 5.626	R\$ 59.294	R\$ 189.063
Mediana	R\$ 41.895	R\$ 9.214	R\$ 11.489	R\$ 47.698	R\$ 165.766	R\$ 2.058	R\$ 8.517	R\$ -	R\$ 4.797	R\$ 15.580	R\$ 350.969
IQR 25	R\$ 31.709	R\$ 6.446	R\$ -	R\$ 10.349	R\$ 118.003	R\$ 1.195	R\$ 5.673	R\$ -	R\$ 4.197	R\$ 1.236	R\$ 287.205
IQR 75	R\$ 71.244	R\$ 12.439	R\$ 45.956	R\$ 69.971	R\$ 203.696	R\$ 3.094	R\$ 27.377	R\$ 1.629	R\$ 7.195	R\$ 40.037	R\$ 521.178

CAT, cateterismo cardíaco esquerdo; CAT D, cateterismo cardíaco direito.

*Outros procedimentos e hemoterapia incluem: Biópsias cardíacas, cardiodesfibrilador implantável, ressincronizador cardíaco, Mitraclip/Valvuloplastias, hemodiálise, cateter central de inserção periférica, hemoterapia, angioplastia, cardioversão elétrica externa e implante de balão intra-aórtico.

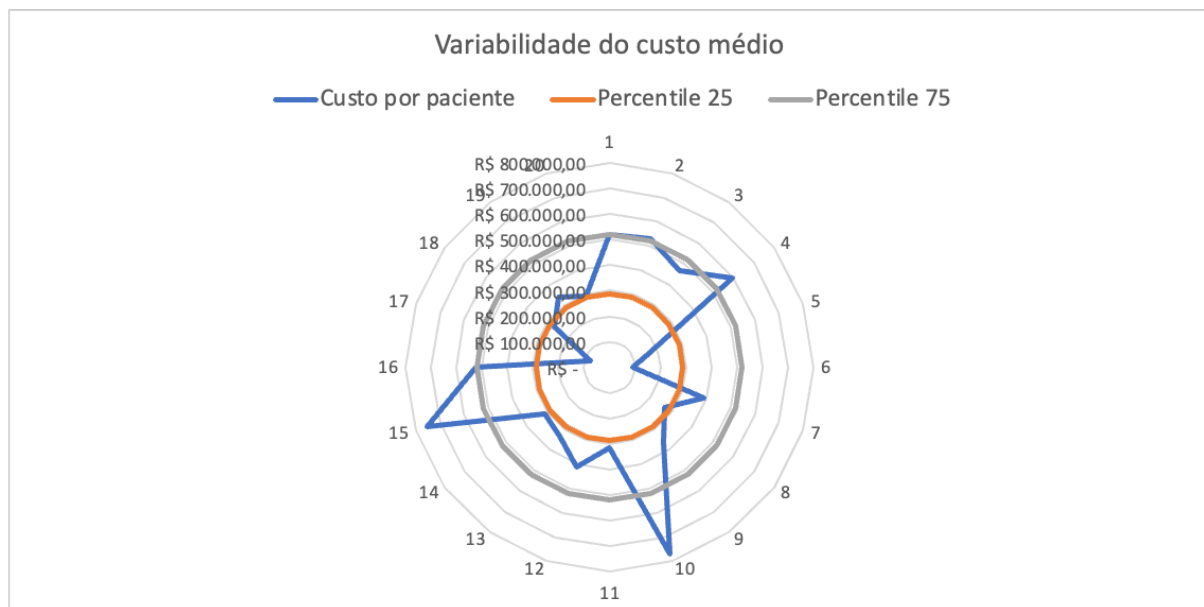
Figura 2. Composição média de custos.



CTI, Centro de tratamento intensivo; HD, Hospital dia; CAT, Cateterismo cardíaco esquerdo; CAT-D, Cateterismo cardíaco direito.

A variabilidade entre os pacientes é clara nas medidas descritivas apresentadas e justificada pela forma com que os pacientes consomem os recursos; entretanto, todos apresentam custos expressivos para o sistema. A **Figura 3** ilustra o comportamento da variabilidade individual. Os pacientes 4, 10 e 15, tiveram longas internações somadas em 380, 173 e 120 dias respectivamente. Por outro lado, os pacientes 6, 8 e 17 registraram menores períodos de internação, respectivamente 31, 65 e 0 dias, estando entre os pacientes com menor período de internação. O tamanho amostral limitado não permite comparação estatística entre os custos de pacientes acima e abaixo dos intervalos interquartil.

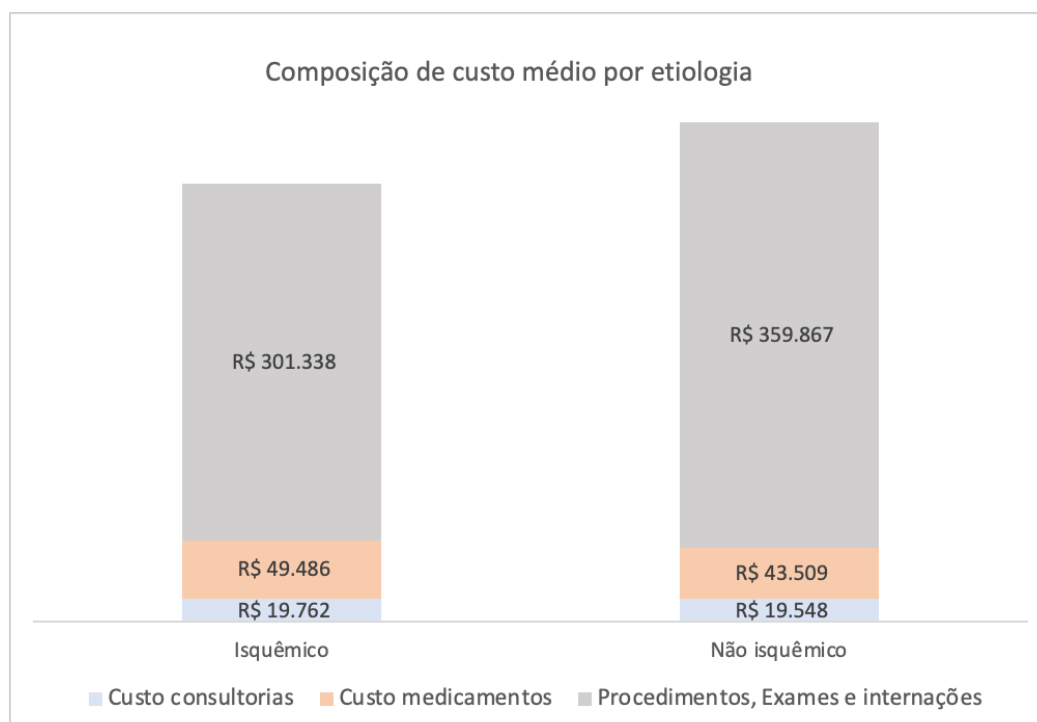
Figura 3. Dispersão do custo médio por paciente.



Sub-análises entre grupos

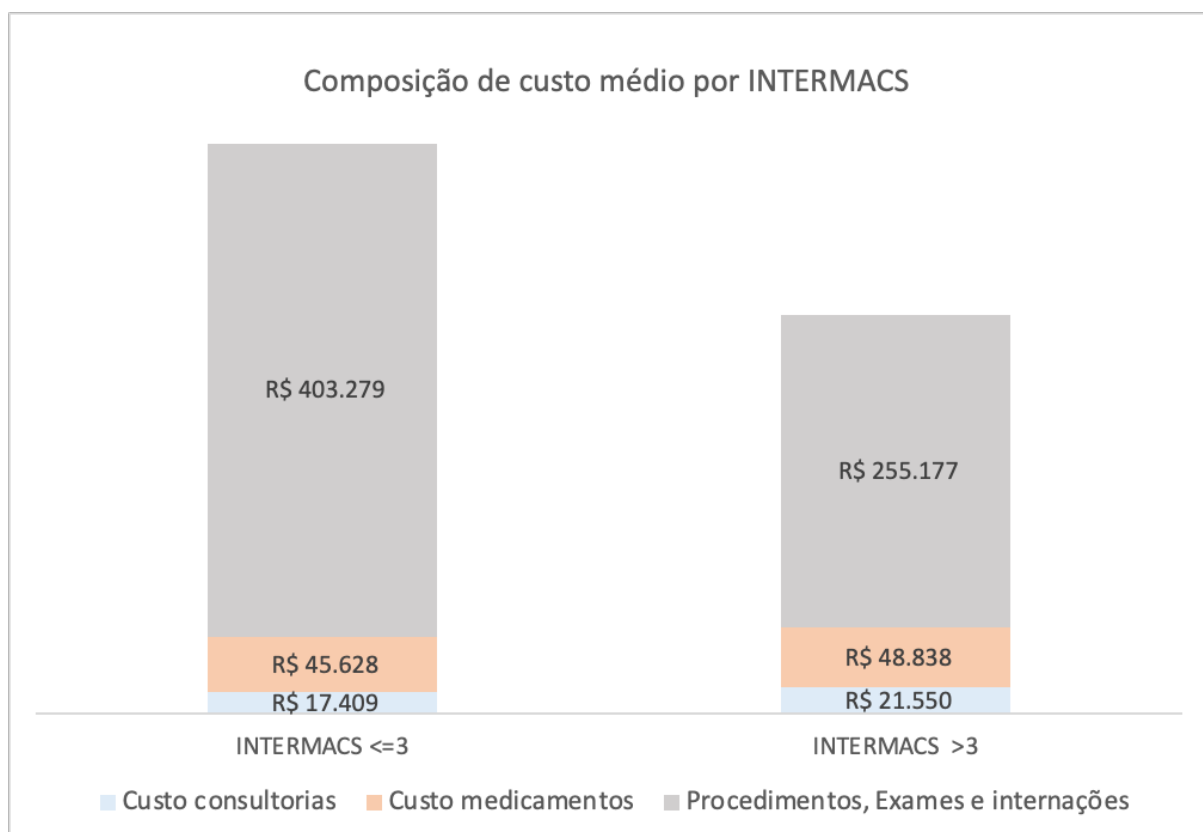
A amostra contempla 13 casos de pacientes com etiologia isquêmica e 7 não-isquêmica que apresentaram respectivamente custos médios de R\$ 370.585 (SD 159.979) e R\$ 422.922 (SD 244.800). A forma como, em média, se distribui o consumo de recursos entre eles também não apresenta um comportamento variável e está descrita na **Figura 4**.

Figura 4. Composição de custo médio por paciente por etiologia.



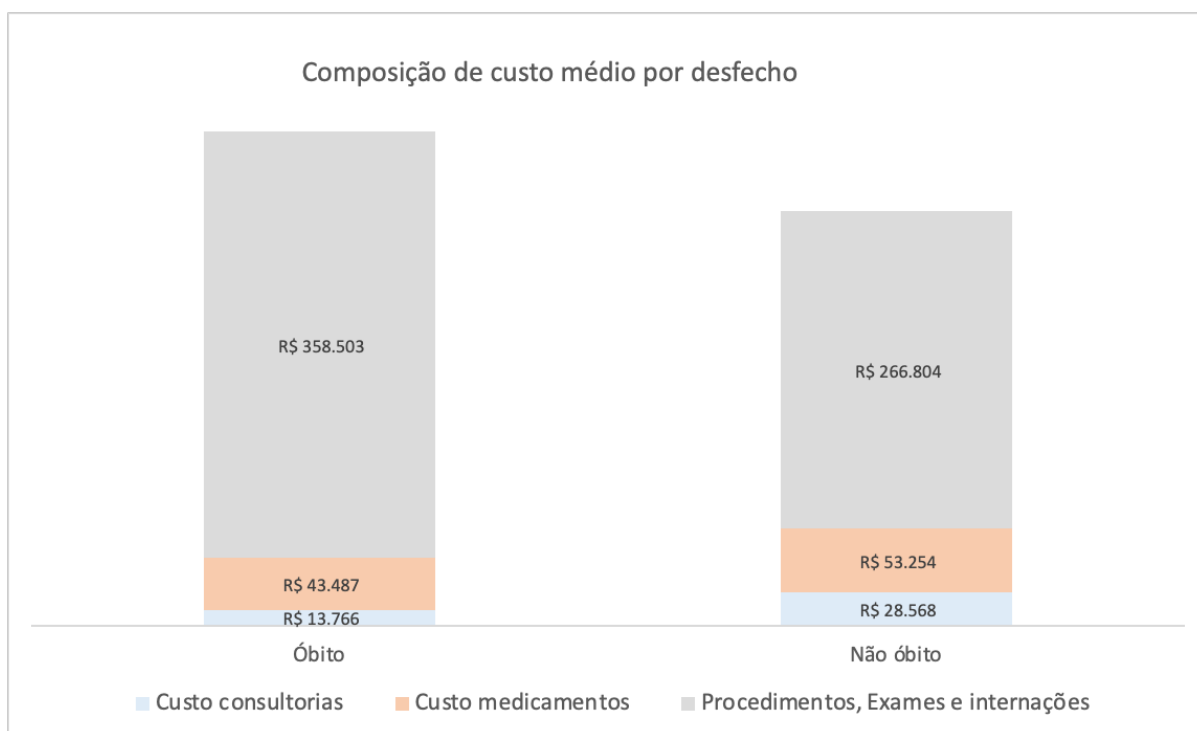
Sendo utilizado o INTERMACS como classificação de complexidade clínica dos pacientes, a variabilidade é mais presente do que entre as etiologias. Pacientes com INTERMACS ≤ 3 apresentaram custo médio de R\$ 466.316 (SD 190.585), enquanto os com INTERMACS > 3 R\$ 325.565 (SD 170.441), sendo a diferença mais expressiva em valores absolutos justificada por internações e procedimentos. A mortalidade entre os dois grupos foi equivalente com 6 óbitos em cada grupo, mas os pacientes com INTERMACS ≤ 3 tiveram em média 125 dias internados enquanto os com INTERMACS > 3 , 78 dias, sendo esse o principal influenciador da diferença de custos, pois os dois procedimento de implante de Mitraclip realizados na amostra foram para 1 paciente de cada grupo. A Figura 5 descreve a composição de custos entre os dois grupos.

Figura 5. Composição de custos médio por paciente entre grupos de INTERMACS.



Os pacientes que vieram a óbito apresentaram maior custo médio quando comparados aos vivos, R\$ 415.755 (SD 151.672) e R\$ 348.626 (SD 140.377), respectivamente, também principalmente influenciado pelo maior período de internação entre os que morreram. Quando considerados os dias de hospitalização em unidade de terapia intensiva, os que morreram registraram, em média 66% mais dias internados do que os vivos. A Figura 6 descreve a composição entre os dois grupos.

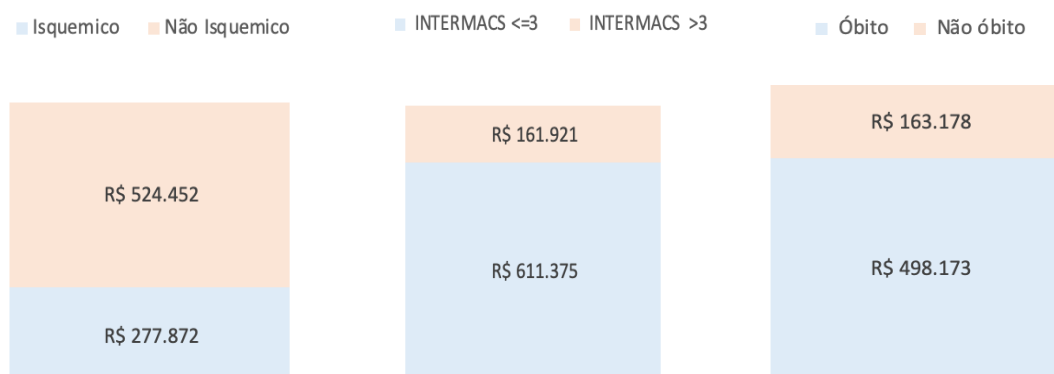
Figura 6. Composição de custos médio por paciente por desfecho



Estimativa de custo anual por paciente

A amostra teve em média um período de observação de 23 meses (Min. 4 e Max. 54 meses). O custo estimado médio por paciente ao ano foi de R\$ 364.175 (SD 492.452), sendo possível identificar uma variabilidade entre os grupos com maior proporção, descrita na **Figura 7**. A maior diferença se explica pelos pacientes com quadro clínico mais grave nas 3 comparações terem menor tempo de seguimento até o óbito ou término do estudo. Pacientes com etiologia isquêmica, tiveram em média 22 meses de seguimento, enquanto não-isquêmicos 25 meses. Pacientes INTERMACS ≤ 3 , 15 meses enquanto INTERMACS > 3 , 30 meses. Os pacientes que vieram a óbito tiveram dados incluídos em média por 20 meses, enquanto os vivos, por 27 meses.

Figura 7. Variabilidade entre grupos na estimativa de custo ao ano por paciente.



Principais contribuições do estudo

Este estudo é inédito ao reportar o custo de pacientes com insuficiência cardíaca avançada, elegíveis a HeartMate 3, mas sem acesso à tecnologia pelo sistema de saúde público brasileiro. Os resultados demonstram que, em média, o custo desses pacientes é elevado, alcançando o patamar de 388 mil reais ou 364 mil reais ao ano, o que é maior do que o custo médio da internação índice de pacientes que realizaram transplante cardíaco (212 mil reais) (9). Além disso, os pacientes com IC avançada consomem recursos hospitalares por longos períodos, com registros de tempo de internação que variam entre 0 (apenas um paciente) e 380 dias, com média de 100 dias de hospitalização por indivíduo. Considerando a demanda expressiva de leitos de alta complexidade entre os centros de referência em Cardiologia do SUS, o período prolongado de internação também indica um importante custo de oportunidade de disponibilidade de leitos no sistema de saúde.

Existem diversos estudos avaliando o impacto econômico dos DAV sob diferentes perspectivas de custeio. A principal análise é da ótica do sistema de saúde público do Reino Unido, onde o implante de HeartMate 3 se demonstrou custo-efetivo para pacientes inelegíveis para transplante cardíaco, com *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) de £47,361 para cada ano de vida ganho com qualidade comparado à terapia medicamentosa otimizada; nesse cenário, a relação de custo-efetividade foi mais atrativa para pacientes com doença mais avançada (INTERMACS 1-3) (17). No entanto, em sua maioria, os trabalhos publicados utilizaram gerações anteriores de dispositivos (como o HeartMate II), que atualmente encontram-se obsoletos. Ainda são escassos os estudos avaliando os custos do Heartmate 3, que possui melhores desfechos e menores taxas de complicações (9).

Além dos custos diretos relacionados ao tratamento da IC avançada, os custos indiretos são um domínio pouco explorado e ainda mais desconhecido no cenário brasileiro. A literatura

internacional aponta que os custos indiretos representam até 40% do custo total com a doença (18,19). Nesse sentido, reforça-se a cautela ao interpretar os resultados medidos neste estudo, que contemplam exclusivamente custos diretos hospitalares. Estimativas que buscam avaliar a carga econômica da doença ao sistema de saúde, incluindo o impacto no orçamento familiar, devem contemplar outras implicações associadas à doença, como perda de produtividade do paciente e/ou familiar e necessidade de cuidador, aquisição de medicamentos e visitas frequentes aos centros de saúde para consultas e exames.

Ao considerar uma perspectiva mais ampla, não apenas o impacto individual da doença, como o consumo de recursos de um sistema de saúde público em detrimento de outras condições também deve ser avaliado. Considerando a demanda expressiva de leitos de alta complexidade entre os centros de referência em Cardiologia do SUS, o período prolongado de internação observado pelos pacientes com IC avançada também indica um importante custo de oportunidade de disponibilidade de leitos no sistema de saúde que poderia beneficiar pacientes com outras condições agudas e crônicas (20). Além de possibilitarem melhora da sobrevida com qualidade de vida, as terapias avançadas, como o transplante cardíaco e os DAV, podem potencialmente promover a redução do tempo de hospitalização no cenário da IC avançada.

Apesar da tecnologia dos DAV em uso por diversos países como estratégia terapêutica apresentar alto custo, a sua incorporação deve ser considerada comparando relativamente o investimento necessário e os ganhos em termos de sobrevida e qualidade de vida. Estudos de custo-efetividade com inclusão desses dados podem ser úteis para auxiliar gestores no processo de tomada de decisão. A definição explícita do montante que o estado pode pagar têm sido tema de discussões e que pode servir como um direcionamento. Entretanto, apesar de muitas vezes tecnologias serem atrativas em análises econômicas utilitaristas, entende-se a complexidade de sustentar economicamente o acesso a tecnologias avançadas em sistemas universais, de países populosos e de média renda como o Brasil. Nesse sentido, a busca por modelos que compartilham risco entre as partes tem sido sugerida como uma estratégia para favorecer a viabilidade de acesso às terapias para pacientes selecionados (21). Nos Estados Unidos, o Centro de Serviços de Saúde Nacional dos Programas Medicare e Medicaid nos últimos 10 anos introduziu mais de 50 modelos de pagamento com algum parâmetro de resultado associado (22). No âmbito da cardiologia, a American Heart Association se posicionou recentemente definindo modelos de pagamento que poderiam ser seguidos entre prestadores e fontes pagadoras de forma a valorizar melhores resultados de saúde e reduzir desperdícios no sistema (23). Especificamente em dispositivos e tratamentos diagnósticos, uma revisão sistemática de programas implementados no mesmo país identificou 52 exemplos de acordos de compartilhamento de riscos implementados entre 2001 e 2019, sendo a maioria (40%) na área da

cardiologia e com implicações em redução de desperdícios e favorecimento do acesso a tecnologias à população (24). Essas iniciativas que começam a apresentar impacto em redução de custos e melhorias de desfechos ao sistema corroboram para que ações possam ser consideradas para complementar o processo de incorporação de tecnologias em saúde com proposições de alternativas de pagamento que viabilizem o acesso às terapias avançadas (25).

Limitações do estudo

Esse estudo buscou aplicar extração de dados de custos individuais em uma coorte de pacientes elegíveis para DAV, entretanto é importante destacar limitações, sendo a principal delas o risco de subestimar o real custo de um paciente com IC avançada. Embora as internações sejam o principal determinante financeiro em pacientes com IC avançada, outros custos diretos como a dispensação ambulatorial de medicamentos não foram contabilizados. Além disso, também não foram estimados os custos indiretos, que envolvem perda de produtividade do indivíduo (por morte prematura ou absenteísmo) e com frequência a necessidade de adesão de cuidadores domiciliares, dentre outros.

Conclusão

Os resultados apresentados nesse estudo poderão subsidiar análises econômicas de terapias avançadas para insuficiência cardíaca, além de contribuírem com o estabelecimento de políticas de saúde que possam proporcionar maior acesso a tecnologias de alto custo no Brasil. A expansão da análise para outros centros no país e, também, para amostras de pacientes em uso de tecnologias avançadas, como o HeartMate 3, contribuirá para o alcance de maior robustez nos dados que subsidiam processos de incorporação de tecnologias de saúde e proposição de modelos de financiamento sustentáveis.

Anexo I - Detalhamento do custo de profissionais com cada um dos procedimentos

	Profissional	Número de profissionais	Tempo médio (Horas)	Tempo numeral	TCU	Custo
Biópsias cardíacas	Cardiologista	1	0:38	0.63	R\$225	R\$ 141
	Fellow	1	0:38	0.63	R\$16	R\$ 10
	Enfermeiro	1	0:38	0.63	R\$98	R\$ 62
	TE 1	1	0:38	0.63	R\$54	R\$ 34
	TE 2 instrumentador	1	0:15	0.25	R\$54	R\$ 13
	Sala hemodinâmica			0.67	R\$1117	R\$ 745
	Custo Profissionais e Estrutura: Biópsias					R\$ 1007
Cateterismo cardíaco esquerdo	Cardiologista	1	0:38	0.63	R\$223	R\$ 141
	Fellow	1	0:38	0.63	R\$16	R\$10
	Enfermeiro	1	0:38	0.63	R\$98	R\$62
	TE 1	1	0:38	0.63	R\$54	R\$34
	TE 2 instrumentador	1	0:15	0.25	R\$54	R\$13
	Sala hemodinâmica			0.67	R\$1117	R\$ 745
	Custo Profissionais e Estrutura: Cateterismo cardíaco esquerdo					R\$ 1007
Cateterismo cardíaco direito	Cardiologista	1	0:45	0.75	R\$223	R\$167
	Fellow	1	0:45	0.75	R\$16	R\$12
	Enfermeiro	1	0:45	0.75	R\$98	R\$74
	TE 1	1	0:45	0.75	R\$54	R\$40
	TE 2 instrumentador	1	0:15	0.25	R\$54	R\$13
	Sala hemodinâmica	0	0	0.75	R\$ 1117	R\$838
	Custo Profissionais e Estrutura: Cateterismo cardíaco direito					R\$1147
Angioplastia	Cardiologista	2	2:05	2.08	R\$ 223	R\$ 931
	Fellow	1	2:05	2.08	R\$16	R\$34

	Enfermeiro	1	2:05	2.08	R\$98	R\$205
	TE 1	1	2:05	2.08	R\$54	R\$113
	TE 2 instrumentador	1	0:15	0.25	R\$54	R\$13
	Sala hemodinâmica	1	0	2.08	R\$ 1117	R\$ 2328
	Custo Profissionais e Estrutura: Angioplastia					R\$ 3627
Mitraclip e valvuloplastia	Cardiologista	3	2:57	2.95	R\$ 223	R\$1979
	Fellow	1	2:57	2.95	R\$16	R\$48
	Enfermeiro	1	2:57	2.95	R\$98	R\$291
	TE	2	2:57	2.95	R\$54	R\$321
	Anestesista	1	2:57	2.95	R\$54	R\$160
	Sala hemodinâmica	1		2.95	R\$ 1117	R\$ 3297
	Custo profissionais e Estrutura: Mitraclip e valvuloplastia					R\$ 6098
Balão intra-aórtico	Cardiologista	2	1:00	1.00	R\$223	R\$447
	Fellow	1	1:00	1.00	R\$16	R\$16
	Enfermeiro	1	1:00	1.00	R\$98	R\$98
	TE 1	1	1:00	1.00	R\$54	R\$54
	TE 2 instrumentador	1	0:15	0.27	R\$54	R\$14
	Sala hemodinâmica	1	0	1.00	R\$ 1117	R\$ 1117
	Custo Profissionais e Estrutura: Balão intra-aórtico					R\$ 1749
Implante de cardiodesfibrilador	Cirurgião	2	1:53	1.88	R\$212	R\$801
	Fellow	1	1:53	1.88	R\$16	R\$30
	Enfermeiro	1	1:53	1.88	R\$98	R\$186
	TE 1	1	1:53	1.88	R\$54	R\$102
	TE 2 instrumentador	1	1:53	1.88	R\$54	R\$102
	Anestesista	2	1:53	1.88	R\$218	R\$ 823

	Sala hemodinâmica	1		1.88	R\$ 1119	R\$ 2105
	Custo Profissionais e Estrutura: Implante de cardiodesfibrilador					R\$ 4152
Cardioversão elétrica	Cardiologista	1	0:24	0.40	R\$ 223	R\$ 89
	Fellow	1	0:24	0.40	R\$16	R\$6
	Enfermeiro	1	0:24	0.40	R\$98	R\$39
	TE	1	0:24	0.40	R\$54	R\$21
	Sala hemodinâmica	0	0	0.40	R\$ 1117	R\$ 447
	Custo profissionais e estrutura: Cardioversão elétrica					R\$ 604

TE, técnico de enfermagem; TCU, taxa de custo unitário,

Referências

1. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. *Card Fail Rev*. 2023 Jul 27;9:e11.
2. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Jul;111(1):29–36.
3. Subramaniam AV, Weston SA, Killian JM, Schulte PJ, Roger VL, Redfield MM, et al. Development of Advanced Heart Failure: A Population-Based Study. *Circ Heart Fail*. 2022 May;15(5):e009218.
4. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, Brito F de S, Moura LAZ, et al. 3a Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Aug;111(2):230–89.
5. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK 3rd, Copeland H, Takeda K, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg*. 2021 Mar;111(3):778–92.
6. Colvin M, Smith JM, Ahn Y, Skeans MA, Messick E, Goff R, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant*. 2021 Feb;21 Suppl 2:356–440.
7. de By TMMH, Schoenrath F, Veen KM, Mohacsi P, Stein J, Alkhamees KMM, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery: third report. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2022 Jun 15;62(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezac032>
8. Varshney AS, DeFilippis EM, Cowger JA, Netuka I, Pinney SP, Givertz MM. Trends and Outcomes of Left Ventricular Assist Device Therapy: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar 22;79(11):1092–107.
9. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, Cowger JA, Hall S, Salerno CT, et al. Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *JAMA*. 2022 Sep 27;328(12):1233–42.
10. Hollingworth W, Biswas M, Maishman RL, Dayer MJ, McDonagh T, Purdy S, et al. The healthcare costs of heart failure during the last five years of life: A retrospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2016 Dec 1;224:132–8.
11. Goldraich LA, Neyeloff JL, da Silva Etges APB, Zeilmann LG, Hastenteufel LT, Ghisleni EC, et al. Heart Transplantation Cost Composition in Brazil: A Patient-Level Microcosting Analysis and Comparison With International Data. *J Card Fail*. 2018 Dec;24(12):860–3.
12. Cook JL, Colvin M, Francis GS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, et al. Recommendations for the Use of Mechanical Circulatory Support: Ambulatory and Community Patient Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Jun 20;135(25):e1145–58.
13. da Silva Etges APB, Cruz LN, Notti RK, Neyeloff JL, Schlatter RP, Astigarraga CC, et al. An 8-step framework for implementing time-driven activity-based costing in healthcare studies. *Eur J Health Econ*. 2019 Nov;20(8):1133–45.
14. Website [Internet]. Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/232506>
15. Ghisleni EC, Astolfi VR, Zimmermann L, Lira CNL, Faria do Nascimento E, Etges APB da S, et al. Value-based health care in heart failure: Quality of life and cost analysis. *Clinics*. 2023 Jan;78(100294):100294.

16. Resumo das Comunicações DEIC 2022 - XX Congresso Brasileiro de insuficiência Cardíaca. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Julho 2022;119(1):Supl 1.
17. Lim HS, Shaw S, Carter AW, Jayawardana S, Mossialos E, Mehra MR. A clinical and cost-effectiveness analysis of the HeartMate 3 left ventricular assist device for transplant-ineligible patients: A United Kingdom perspective. *J Heart Lung Transplant*. 2022 Feb;41(2):174–86.
18. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014 Feb 15;171(3):368–76.
19. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 May 2;18(1):74.
20. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Jan;118(1):115–373.
21. Porter ME, Kaplan RS. How to Pay for Health Care. *Harv Bus Rev*. 2016 Jul-Aug;94(7-8):88–98, 100, 134.
22. Fowler E, Rudolph N, Davidson K, Finke B, Flood S, Bernheim SM, et al. Accelerating care delivery transformation — the CMS innovation center’s role in the next decade. *NEJM Catal Innov Care Deliv* [Internet]. 2023 Oct 18;4(11).
23. Sandhu AT, Heidenreich PA, Borden W, Farmer SA, Ho PM, Hammond G, et al. Value-Based Payment for Clinicians Treating Cardiovascular Disease: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Aug 8;148(6):543–63.
24. Chen Y, Carlson JJ. Performance-based risk-sharing arrangements for devices and diagnostics in the United States: a systematic review. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022 Jan;28(1):78–83.
25. de Silva Etges APB, Liu HH, Jones P, Polanczyk CA. Value-based Reimbursement as a Mechanism to Achieve Social and Financial Impact in the Healthcare System. *J Health Econ Outcomes Res*. 2023 Oct 31;10(2):100–3.