

Custo-Efetividade Incremental do Tratamento Cirúrgico vs. Percutâneo da Persistência do Canal Arterial com o Amplatzer® Duct Occluder em Crianças: Revisão Sistemática

Rodrigo Nieckel da Costa¹, Marcelo Silva Ribeiro¹, André Ferreira da Silva², Rodrigo Antonini Ribeiro², Otávio Berwanger¹, Alexandre Biasi¹, Helio Penna¹, Carisi Anne Polanczyk², Marcelo Queiroga³, Carlos Augusto Cardoso Pedra¹

RESUMO

Introdução: A persistência do canal arterial (PCA) é uma cardiopatia congênita relativamente comum e as alternativas para o tratamento de canais > 2,5 mm são a cirurgia ou a oclusão percutânea com próteses do tipo rolha. Essas últimas, apesar de consideradas o método de escolha, não estão previstas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Nosso objetivo foi comparar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de ambas as estratégias. **Métodos:** Revisão sistemática em relação a desfechos clínicos e criação de modelo de decisão para avaliação da RCEI do Amplatzer® Duct Occluder (ADO) em comparação ao tratamento cirúrgico, para o fechamento da PCA. Os custos para ambos os métodos foram aqueles reembolsados pelo SUS em 2010, e o custo do conjunto (dispositivo + materiais de apoio) foi estimado em R\$ 10.000,00. Foi considerado como limiar uma disposição para pagar equivalente a três vezes o Produto Interno Bruto brasileiro, resultando em R\$ 57.000,00 por ano de vida salvo. **Resultados:** As duas técnicas foram seguras e eficazes, com menor morbidade e tempo de internação no fechamento percutâneo. A expectativa de vida ajustada foi similar nos dois grupos, sendo um pouco melhor para o ADO. O custo total foi calculado em R\$ 8.507,00 para cirurgia e em R\$ 11.000,00 para o ADO. A RCEI foi calculada em R\$ 71.380,00 por ano de vida ganho. Uma análise de limiar demonstrou que a redução do valor do conjunto completo do ADO em R\$ 492,65 traria a RCEI para o limiar aceitável para incorporação ao SUS nos dias de hoje. **Conclusões:** O tratamento percutâneo apresentou morbidade e tempo de internação menores, além de efetividade incremental semelhante àquela do tratamento cirúrgico. Com os valores diretos estipulados neste estudo e partindo do pressuposto de que toda a população de pacientes com PCA seria tratada com o ADO, o fechamento percutâneo foi

ABSTRACT

Incremental Cost-Effectiveness of Surgical vs. Percutaneous Treatment of Patent Ductus Arteriosus with the Amplatzer™ Duct Occluder in Children: A Systematic Review

Background: Patent ductus arteriosus (PDA) is a relatively common congenital heart disease and the alternatives for the treatment of PDA > 2.5 mm are surgery or percutaneous occlusion with plugs. The latter, although considered the method of choice, are not provided by the Brazilian National Health System (*Sistema Único de Saúde* – SUS). Our objective was to compare the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of both strategies. **Methods:** Systematic review of clinical outcomes and development of a decision-making algorithm to evaluate the ICER of Amplatzer™ Duct Occluder (ADO) vs. surgical treatment for the closure of PDA. Costs for both methods were calculated based on the reimbursement figures paid by the SUS in 2010 and the cost of the percutaneous kit (device + support materials) was estimated at R\$ 10,000.00. We used as a threshold the willingness to pay the equivalent of three times the Brazilian Gross Domestic Product, i.e., R\$ 57,000.00 per year of life saved. **Results:** Both techniques were safe and effective with less morbidity and shorter hospitalization time for percutaneous closure. Adjusted life expectancy was similar in both groups, and slightly better for the ADO group. Total cost was calculated as R\$ 8,507 for surgery and R\$ 11,000.00 for ADO. ICER was calculated as R\$ 71,380.00 per year of life saved. A threshold analysis showed that a reduction of R\$ 492.65 in the cost of the ADO kit would reduce the ICER to an acceptable value for the incorporation of this technology by the SUS. **Conclusions:** Percutaneous occlusion was associated with less morbidity and shorter hospital stay with

¹ Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio, São Paulo, SP, Brasil.

² Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Carlos Augusto Cardoso Pedra. Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500, 14º andar – Vila Mariana – CEP: 04012-180 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail: cacpedra@uol.com.br

Recebido em: 1/3/2014 • Aceito em: 27/5/2014

menos custo-efetivo. Entretanto, com pequena redução nos valores do conjunto, o procedimento percutâneo estaria dentro de um limiar aceitável de RCEI para possível incorporação.

DESCRIPTORIOS: Permeabilidade do canal arterial. Cardiopatias congênicas. Cirurgia. Próteses e implantes. Análise custo-benefício.

O canal arterial é uma estrutura presente e indispensável na vida intrauterina carregando de 55 a 60% do débito cardíaco fetal.¹ Após o nascimento, uma série de mecanismos promove sua oclusão que, geralmente, completa-se entre 2 a 3 semanas de vida.¹ A persistência do fluxo no canal arterial, após esse período, corresponde de 7 a 11% de todas as cardiopatias congênicas, podendo ser encontrada isolada ou associada a outras doenças cardíacas complexas.² Essa incidência aumenta com a prematuridade, podendo chegar a 80% naqueles neonatos com peso abaixo de 1.200 g.¹

A persistência do canal arterial (PCA) gera quadro de hiperfluxo pulmonar dependente de alguns fatores, incluindo o diâmetro e o comprimento do canal arterial, e diferenças de pressão e resistência, entre a aorta e o tronco pulmonar.¹ No prematuro, o fluxo pulmonar exacerbado não é bem tolerado, e o tratamento precoce torna-se necessário. No neonato a termo, a evolução depende muito do tamanho do canal arterial, sendo, geralmente, mais benigna.

O hiperfluxo pulmonar excessivo pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva com baixo ganho ponderal e infecções respiratórias de repetição. Tardiamente, pode gerar alterações na vasculatura pulmonar capilar distal, com evolução para quadros de hipertensão arterial pulmonar fixa.^{1,2} Outras complicações, como infecções no canal arterial (endarterites), são eventos de rara ocorrência (1:13.500 em crianças e 1:3.300 em adultos) e com taxas em declínio, devido, principalmente, ao diagnóstico e ao tratamento precoces.²

O exame clínico com ausculta do sopro cardíaco é o primeiro passo para o diagnóstico, sendo este complementado com o ecocardiograma com Doppler colorido. A visualização do fluxo através do canal arterial e a repercussão hemodinâmica do defeito, traduzida por aumento das câmaras cardíacas esquerdas, indicam a necessidade de oclusão.

O tratamento da PCA deve ser individualizado de acordo com a idade do paciente. Nos prematuros, neonatos e lactentes até 5 kg, o tratamento cirúrgico geralmente é o de escolha. A oclusão percutânea, nesses pacientes, apesar de ser factível, está associada a maiores riscos de insucesso e complicações, como estenose

similar incremental effectiveness when compared to the surgical treatment. With the direct costs used in this study and considering that the entire population with PDA is treated with the ADO, percutaneous occlusion was less cost-effective. However, a slight reduction in the costs of the percutaneous kit would result in an acceptable ICER threshold for possible incorporation by the SUS.

DESCRIPTORS: Ductus arteriosus, patent. Heart defects, congenital. Surgery. Prostheses and implants. Cost-benefit analysis.

da artéria pulmonar esquerda e pseudocoartação.^{3,4} Em crianças acima dos 5 kg, adolescentes e adultos, o fechamento percutâneo é geralmente a modalidade mais indicada, em razão de sua alta eficácia, da baixíssima morbidade (menor que a cirurgia) e do tempo de internação hospitalar limitado.⁵ Os dispositivos do tipo mola (*coil*) são empregados em canais menores (< 2,5 mm) e naqueles com constrição no lado pulmonar (tipo A, D e E de Krichenko).⁶ Próteses do tipo rolha são indicadas para os canais maiores, do tipo em janela (B) ou tubulares (tipo C).

Nos pacientes com plano de saúde suplementar e em protocolos de pesquisa, diversos grupos no Brasil vêm realizando o fechamento percutâneo da PCA com vários tipos de dispositivos e resultados excelentes.^{4,7-10} Como no Sistema Único de Saúde (SUS) somente os *coils* são liberados para uso, o fechamento percutâneo dos canais maiores fica inviabilizado, o que requer uma solução cirúrgica. O principal fator que limita a incorporação dessa tecnologia pelo SUS é o valor das próteses. Em contrapartida, especula-se que a maior morbidade e o tempo mais longo de internação da cirurgia³ possam onerar mais o sistema hospitalar, devido a maior taxa de ocupação de leitos e do centro cirúrgico e a tratamentos de eventuais complicações.

Não existem, no Brasil, até o presente momento, estudos que levem em consideração os custos ao comparar ambos os métodos de tratamento da PCA. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo conduzir uma análise econômica do tipo custo-efetividade incremental para comparar o fechamento percutâneo e o cirúrgico dessa cardiopatia congênita comum em condições passíveis de uso das duas estratégias na perspectiva do SUS.

MÉTODOS

Revisão sistemática

Estratégia de busca e bases bibliográficas

A revisão sistemática utilizou as bases bibliográficas do MEDLINE e da Cochrane Central, acessadas nos portais PubMed e Wiley Library Online, respectivamente. A estratégia de busca no PubMed incluiu termos

referentes à PCA, às intervenções (correção cirúrgica e percutânea) e aos tipos de estudos desejados. Busca preliminar demonstrou que ensaios clínicos randomizados não foram conduzidos para comparar o tratamento percutâneo e cirúrgico nessa doença. Dessa forma, optou-se por incluir, na estratégia de busca, termos que remetesse também a estudos observacionais. Foi feita limitação para artigos com resumos que tivessem sido publicados nos 20 anos anteriores ao momento da busca, a qual foi feita em 9 de setembro de 2011. Para a Cochrane, a estratégia incluiu somente os aspectos referentes à doenças e às possibilidades terapêuticas, uma vez que essa base contém apenas ensaios clínicos, não sendo necessários os termos de busca referentes a delineamentos.

Critérios de elegibilidade dos estudos

Foram incluídos estudos que tivessem avaliado o fechamento percutâneo ou cirúrgico da PCA em crianças e adolescentes. As próteses utilizadas nos procedimentos percutâneos deveriam ser necessariamente os *coils* (de Gianturco) ou o Amplatzer® Duct Occluder (ADO – St. Jude Medical). A opção por esses tipos de dispositivos foi alicerçada no fato de que ambos possuem aprovação da *Federal and Drug Administration* (FDA); são de uso comum na prática intervencionista pediátrica; e possuem ampla segurança e eficácia documentadas na literatura. Os estudos relativos à oclusão da PCA com *coils* não foram usados para a análise econômica, já que esses dispositivos já são cobertos pelo SUS. O procedimento cirúrgico deveria ter sido feito por técnica convencional, isto é, excluindo-se procedimentos como toracoscopia ou outros que não os de rotina no SUS para tratamento da PCA. Foram excluídos estudos com menos de 50 pacientes; idade média (ou mediana) dos pacientes > 14 anos; peso médio dos pacientes < 6 kg; dados sem divisão por tipo de prótese (por exemplo, dados agrupados de *coils* de Gianturco e ADO); data limite de inclusão dos pacientes anterior ao ano de 1991.

Processo de seleção de estudos

Títulos e resumos das citações retornadas pela estratégia de busca foram avaliados por dois revisores. Estudos que se encaixavam nos critérios de elegibilidade ou cujos títulos ou resumos não permitissem uma avaliação adequada dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para avaliação de seus textos completos, a qual também foi feita por dois revisores. Os estudos incluídos tiveram seus dados extraídos e digitados em planilhas eletrônicas.

Desfechos de interesse

Foram definidos, como desfechos de interesse, mortalidade perioperatória e global (em até 1 ano); proporção de pacientes que necessitaram de um segundo procedimento (do mesmo tipo ou outro procedimento; por exemplo, pacientes submetidos a tratamento percutâneo que necessitaram, posteriormente, de cirurgia);

proporção de pacientes com fluxo residual tardio, englobando pacientes que, em nenhum momento, foram tratados (por exemplo, falha de implante de prótese) ou que foram tratados sem fechamento total do defeito, e que permaneceram dessa forma durante o seguimento. Também foi considerado o número de pacientes com complicações maiores, definidas pelos próprios autores de cada artigo analisado, incluindo (mas não limitando-se) aquelas utilizadas em publicações prévias.⁵ Por fim, foi computado o tempo médio de internação hospitalar.

Para os desfechos de fluxo residual tardio, foram considerados somente os de grau moderado a grave, conforme classificação dos próprios autores; estudos que não relataram a intensidade do fluxo tardio foram considerados como tendo essas informações faltantes. Se o artigo não informasse a conduta adotada para os pacientes com falha de implante de dispositivo no tratamento percutâneo no seguimento, assumia-se que eles foram submetidos à correção cirúrgica posterior, com efetividade do procedimento semelhante a de pacientes com cirurgia como primeiro tratamento.

Análise de dados

A finalidade principal da revisão sistemática foi o levantamento de parâmetros para o modelo de custo-efetividade (e não para uma meta-análise para avaliação de segurança e eficácia). Na medida em que muitas dessas informações foram inseridas no modelo como probabilidades (e não como riscos relativos), optou-se por analisar separadamente os dados referentes aos desfechos de interesse das diferentes estratégias – percutânea e cirúrgica. A abordagem inicial proposta foi a realização de meta-análise de braço único (*meta-analysis for single groups*).¹⁰ Porém, a fórmula matemática utilizada nesta abordagem não é possível de ser executada quando não ocorrem eventos, o que foi observado em vários estudos, considerando-se os desfechos analisados.

Um possível procedimento, nesses casos, é acrescentar 0,5 no número de eventos e no total de pacientes; porém, essa estratégia não é suficientemente acurada quando se tem uma taxa muito grande de estudos com zero eventos (> 20%), pois há superestimativa da taxa de ocorrência dos mesmos. Nesses casos, é sugerido que se faça simplesmente uma média ponderada para obtenção da incidência média de eventos nos estudos, procedimento que foi adotado no presente trabalho.¹¹

Análise econômica – descrição do modelo

Foi construído um modelo de decisão para estimar a expectativa de vida e os custos cumulativos das estratégias para fechamento do canal arterial: cirúrgico e percutâneo na perspectiva do SUS. O modelo comparou os custos e os benefícios de longo prazo (por toda a vida) das duas estratégias terapêuticas para o fechamento de PCA em pacientes pediátricos, definidos

como ≤ 14 anos. A primeira estratégia consistiu no fechamento cirúrgico, por ligadura ou secção, por meio de toracotomia lateral (clássica ou extrapleurar), sendo esse tratamento atualmente financiado pelo SUS. A segunda estratégia consistiu no fechamento percutâneo da PCA por meio do dispositivo do tipo ADO. A análise considerou somente os casos com diâmetro e anatomia favoráveis para fechamento com próteses do tipo rolha.⁶ Essa restrição assumiu que as PCAs com diâmetro $< 2,5$ mm são tratadas com molas de Gianturco, o que é reembolsado pelo SUS. A representação esquemática do modelo está na Figura 1.

Na estratégia do tratamento cirúrgico, todos os pacientes foram inicialmente submetidos à correção da PCA por meio da ligadura ou secção do canal arterial. A taxa de mortalidade associada ao procedimento foi analisada. O sucesso imediato foi considerado como fechamento total ou presença de mínimo *shunt* residual, conforme relatado no seguimento de longo prazo da literatura revisada (6 a 12 meses). Os pacientes com *shunt* residual significativo (com repercussão hemodinâmica) após uma primeira operação poderiam ser submetidos a uma segunda intervenção cirúrgica ou a uma intervenção percutânea. Adicionalmente, foi

considerada, no modelo, a possibilidade de falha do tratamento cirúrgico, definida como a presença de *shunt* persistente em fase tardia (após 6 a 12 meses da cirurgia), que não tivesse sido corrigida por qualquer razão clínica, ou cujas tentativas subsequentes de fechamento também tenham resultado em falha.

Na estratégia de intervenção percutânea com dispositivo ADO, todos os pacientes foram inicialmente tratados por esse método. A mortalidade associada ao método foi analisada. A definição de sucesso imediato utilizada foi a mesma adotada para a estratégia cirúrgica. Aqueles pacientes nos quais não foi observado o fechamento da PCA após uma primeira intervenção eram candidatos a um segundo procedimento percutâneo para oclusão do defeito (geralmente com implante de novo dispositivo). Alternativamente, a segunda intervenção poderia ser o tratamento cirúrgico. Para fins de modelo, assumiu-se que todos os pacientes submetidos a uma reintervenção de qualquer tipo obteriam sucesso terapêutico, embora as probabilidades de falha da segunda intervenção tenham sido consideradas nas probabilidades gerais derivadas da literatura e usadas na análise. Foram computados também aqueles que ficaram com fluxo residual definitivo.

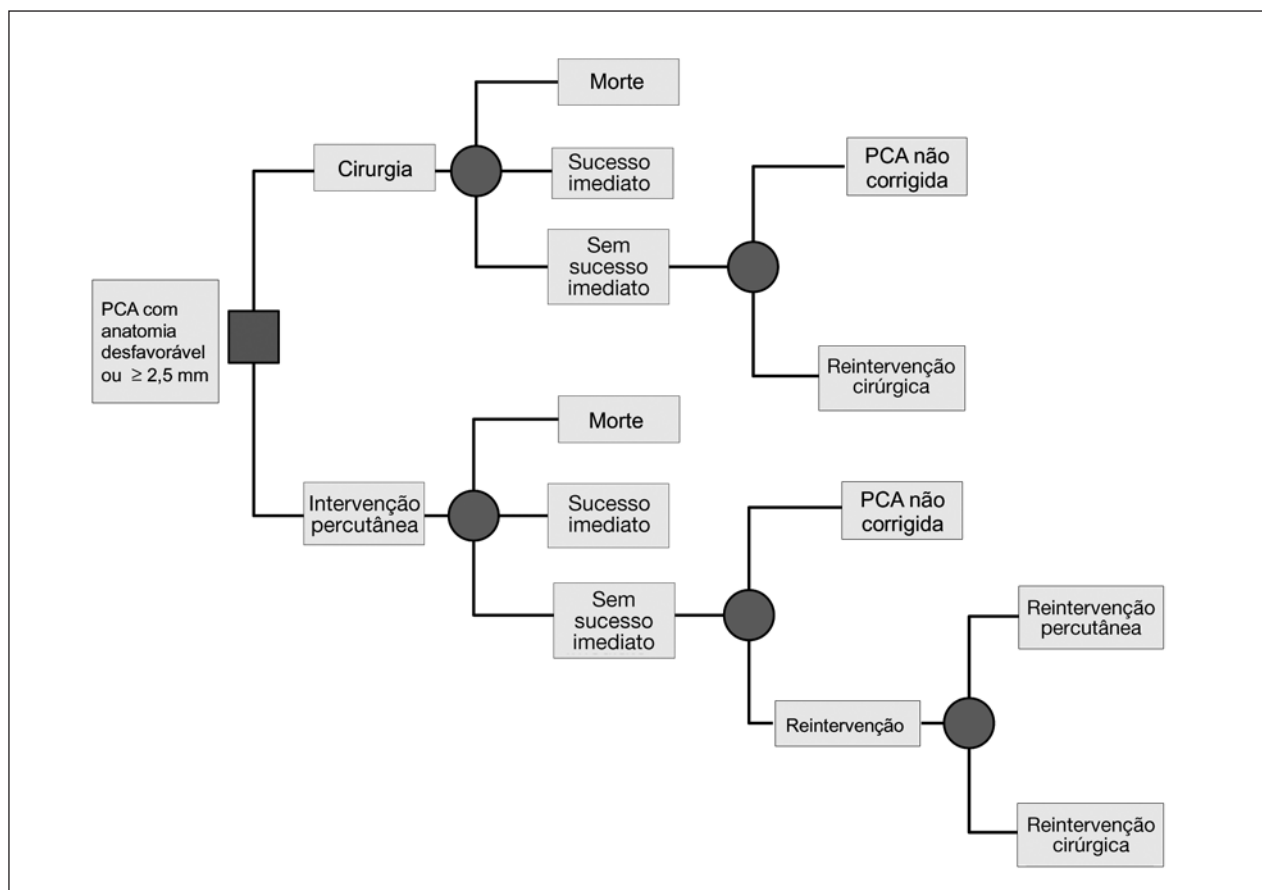


Figura 1. Representação esquemática do modelo de decisão para correção de persistência do canal arterial (PCA).

Definição do caso base e estimativas de sobrevida

Para que o modelo de análise de decisão fosse representativo da prática médica, no que se refere ao tratamento de PCA em crianças, 6 anos de idade foi definida como idade mediana de intervenção. A expectativa de vida para os indivíduos que chegaram à idade de 6 anos foi obtida da Tábua de Mortalidade geral para a população brasileira no ano de 2010, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); a expectativa de vida para indivíduos portadores de PCA que permanecessem sem correção por toda a vida foi derivada da referida tábua de vida e das estimativas de mortalidade por faixa etária de pacientes portadores de PCA descritas por Campbell.¹² As análises consideraram somente valores ajustados, aplicando taxa de descontos de 5% ao ano nas estimativas da expectativa de vida, conforme orientações do Ministério da Saúde.¹³

A aferição da expectativa de sobrevida em longo prazo foi realizada aceitando os seguintes pressupostos: a sobrevida da PCA sem tratamento é significativamente menor do que a da PCA tratada com sucesso; a expectativa de vida dos pacientes portadores de PCA tratada com sucesso é igual àquela da população em geral; essa expectativa de vida é auferida independentemente do método empregado no fechamento da PCA, quer seja intervenção percutânea, quer seja tratamento cirúrgico, desde que não haja defeito residual hemodinamicamente relevante; as atuais expectativas de vida para as diferentes faixas etárias, calculadas a partir da Tábua de Mortalidade do IBGE de 2010, representam a expectativa de vida na ausência de PCA, considerando a muito baixa incidência dessa condição (0,006 a 0,047%) e que virtualmente todos os casos diagnosticados são atualmente tratados; a única explicação para uma diferença na sobrevida de pacientes portadores de PCA manejados por meio de intervenção percutânea ou de tratamento cirúrgico seria proveniente das diferentes taxas de sucesso imediata no fechamento do defeito com um dos métodos.

Tábuas de Mortalidade e extrapolação para indivíduos com persistência do canal arterial

Como já detalhado, para cálculo da sobrevida esperada para portadores da PCA (não corrigida ou com *shunt* residual tardio com repercussão hemodinâmica), foi utilizada a estimativa a partir da Tábua de Mortalidade produzida pelo IBGE em 2010. Naquele ano, a expectativa de vida para um indivíduo da população em geral que tivesse atingido a idade de 6 anos foi de 69,5 anos.

A fim de se obter uma estimativa comparável da expectativa de vida de pacientes portadores de PCA não corrigida com aquela da população em geral, foi projetada uma Tábua de Mortalidade, a partir da integração entre as estimativas da literatura e a Tábua de Mortalidade da população brasileira. O método

empregado foi uma adaptação daquele descrito por Pharoah e Hollingworth.¹⁴ Resumidamente, o método consiste em calcular a fração da mortalidade por faixa etária atribuível a uma determinada condição de saúde. No presente estudo, a adaptação consistiu em assumir o pressuposto de que a atual taxa mortalidade da população em geral por faixa etária, para a população brasileira, não é influenciada significativamente pela presença de PCA não tratada na população, considerando: (a) a baixa prevalência estimada para essa condição e (b) o fato de que praticamente todos os casos de PCA com repercussão hemodinâmica diagnosticados são atualmente tratados no Brasil.

Custos

Os custos foram obtidos a partir dos valores reembolsados pelo SUS no ano de 2010, referentes aos procedimentos de cirurgia para fechamento da PCA (R\$ 8.432,00) e cateterismo cardíaco (R\$ 800,00 – estudo hemodinâmico diagnóstico, sem os custos dos dispositivos cobertos, no caso os *coils* de Gianturco). O dispositivo ADO foi usado no caso-base da análise, por não ser coberto pelo SUS e em razão de suas amplas experiência, segurança e eficácia documentadas em diversas séries de casos.⁴ O custo do dispositivo ADO utilizado na análise foi estipulado em R\$ 10.000,00, sendo R\$ 8.000,00 para a prótese e R\$ 2.000,00 para o sistema liberador. Estes valores correspondem àqueles utilizados no estudo que avaliou a segurança e a eficácia de ambos os métodos terapêuticos conduzidos em um dos hospitais filantrópicos de excelência do Ministério da Saúde e por este financiado em um projeto para avaliação de novas tecnologias.⁵

Considerando que todos os custos incluídos na análise são incorridos no momento presente (isto é, no momento da intervenção), e que os custos de longo prazo parecem ser semelhantes entre os pacientes tratados com cirurgia ou intervenção percutânea, não foi realizado ajuste dos custos para inflação ou taxa de descontos. Também não foram incluídos custos indiretos relativos aos procedimentos, tais como gastos com o banco de sangue (sorologias e demais exames pré-transfusionais) e perda de dias de trabalho pelos responsáveis.

O modelo foi desenvolvido com o programa específico TreeAge, versão 9.12. Análises de sensibilidade foram conduzidas considerando parâmetros alternativos de efetividade, custos do dispositivo, probabilidade de sucesso e morte relacionada aos procedimentos. Foram estimados limiares (análises de *thresholds*) para estabelecer se a nova tecnologia aqui avaliada na perspectiva do SUS (fechamento percutâneo da PCA com a prótese ADO) foi custo-efetiva. Com o propósito de interpretação, foi estabelecido um limiar de disposição a pagar (*willingness to pay*) de R\$ 57.000,00 (três vezes o Produto Interno Bruto – PIB em 2010) por QALY (sigla do inglês *quality-adjusted life year*, qualidade de vida ajustada para ano de vida ganho). Não fez parte

do escopo deste estudo uma abordagem estatística mais aprofundada, mas, em linhas gerais, o conceito de QALY significa o incremento na qualidade de vida e no tempo de sobrevivência ao se incorporar um novo procedimento ou tratamento diferente.¹⁵

RESULTADOS

Revisão sistemática

Após a avaliação de títulos e resumos dos artigos encontrados pela revisão sistemática, restaram 77, que foram analisados com seus textos completos. Foram excluídos 33 deles, sendo: 11 por terem menos de 50 pacientes; 7 por estudarem próteses ou cirurgias diferentes das definidas nos critérios de elegibilidade; 5 por apresentarem dados não separados por tipo de procedimento ou tipo de prótese; 3 por se tratarem de reanálises de dados já publicados; 2 por conterem pacientes incluídos antes de 1991; 2 por incluírem pacientes com peso médio < 6 kg; 1 por incluir pacientes com idade média > 14 anos; 1 por não apresentar nenhum desfecho de interesse; 1 por ter dados julgados como não confiáveis, uma vez que o estudo apresentava uma subamostra de um *pool* de casos, com critérios de seleção mal definidos.

Dos 44 artigos incluídos (Tabela 1 e Anexo 1), 9 possuíam mais de um grupo de pacientes. Vinte e sete artigos foram relativos à oclusão com *coils*, sendo 22 com praticamente 100% de *coils* de Gianturco.

Dessa forma, foram incluídos, para análise econômica dos dados, 9 artigos com dados cirúrgicos e 17 artigos com dados de ADO.

Fechamento cirúrgico

O número total de artigos foi 9, com um total de 1.254 pacientes analisados. O ano final de inclusão dos pacientes oscilou de 1993 a 2007. A idade média desses pacientes foi de 5,1 anos. O tempo de seguimento oscilou entre 4 meses e 6 anos. O tamanho médio da PCA foi entre 1,5 e 4,0 mm em dois estudos e > 5 mm em outros três; os demais não relataram essa informação.

Morte

Foram incluídos 8 estudos para o desfecho de morte perioperatória, com um total de 1.213 pacientes. A média ponderada entre os estudos foi de 0,08%. Dez estudos relataram morte global, com *n* de 1.319. A média ponderada obtida foi de 0,22% (Figura 2).

Necessidade de segundo procedimento

Foram incluídos oito estudos que forneceram dados para necessidade de segunda cirurgia, com um total de 1.213 pacientes avaliados. Em média, 0,57% dos pacientes avaliados foram submetidos a uma segunda intervenção cirúrgica. É importante destacar que essas correções são as realizadas em outra internação, para

correção tardia de *shunts* residuais em sua maioria. Para o desfecho de realização de fechamento percutâneo após falha cirúrgica, os mesmos oito estudos foram incluídos. A média ponderada foi de 0,32%. Os dados referentes à necessidade de um segundo procedimento encontram-se na Figura 3.

Fluxo residual e outras complicações

Cinco estudos incluídos possuíam dados completos para a avaliação do *shunt* residual tardio moderado ou grande, com um total de 725 pacientes. A média ponderada observada foi de 0,41% (Figura 4). Importante lembrar que esse dado reflete o número de pacientes que persistiram com *shunt* no final do acompanhamento, isto é, já excluindo os pacientes que tiveram seus defeitos corrigidos por um eventual segundo procedimento. Outro detalhe relevante é que quatro desses estudos tinham a ligadura como técnica cirúrgica; o quinto combinava esta com secção (porém sem melhor taxa que os demais, a qual foi de 0,6%).

Para o desfecho de complicações maiores, quatro estudos foram incluídos, com *n* = 475. Os demais estudos não tinham dados claros para esse desfecho, misturando seguidamente dados de complicações menores. A média ponderada de complicações maiores foi de 11,36% (Figura 5).

Tempo médio de internação

Somente quatro estudos relataram tempo médio de internação, com um total de 548 sujeitos. Três deles mostraram valores entre 8 e 9 dias, e o último estudo teve média de 3,6 dias. A média ponderada dos estudos foi de 7,01 dias (Figura 6).

Intervenção percutânea com o Amplatzer® Duct Occluder

Foram incluídos 17 artigos de ADO, com um total de 1.705 pacientes. O ano final de inclusão dos pacientes nos artigos foi entre 1999 e 2009. A idade média desses pacientes foi de 4,8 anos. O tamanho médio da PCA oscilou entre 2,0 e 6,5 mm. O período de seguimento variou desde poucos dias até 5 anos.

Morte

Treze estudos relataram dados de mortalidade (*n* = 1.465) e houve somente uma morte perioperatória. Desse modo, a proporção de morte perioperatória e global foi igual, sendo equivalente a 0,06% (Figura 2).

Necessidade de segundo procedimento

Treze estudos apresentaram dados sobre necessidade cirúrgica (*n* = 1.368), por fechamento incompleto do defeito ou por embolização. A média ponderada de ocorrência desse evento foi de 1,46% (Figura 3). Por outro lado, 12 estudos relataram a necessidade de novo procedimento hemodinâmico (*n* = 1.216). Tal desfecho ocorreu em 0,82% dos pacientes, em média.

TABELA 1
Principais dados dos artigos incluídos na análise de custo-efetividade após aplicação dos critérios de exclusão (Anexo 1)

Autor	Ano	Periódico	Prótese ou cirurgia	Idade (anos)	Cirurgia (n)	Prótese (n)
Mavroudis et al. ¹	1994	Ann Surg.	Ligadura e secção	3,6	175	
Rosenthal et al. ²	1996	Heart	<i>Coil</i> (vários fabricantes)	3,7		57
Shim et al. ³	1996	J Am Coll Cardiol.	Gianturco <i>Coil</i>	3,5		75
Hijazi et al. ⁴	1997	Am J Cardiol.	Gianturco <i>Coil</i>	2,1		100
Pedra et al. ⁵	1998	Arq Bras Cardiol.	Gianturco <i>Coil</i>	5,4		87
Janorkar et al. ⁶	1999	Am Heart J.	Gianturco <i>Coil</i>	7,0		60
Goyal et al. ⁷	1999	Am J Cardiol.	Gianturco <i>Coil</i>	4,0		84
Raaijmakers et al. ⁸	1999	Cardiol Young.	Ligadura	-	100	
Patel et al. ⁹	1999	Catheter Cardiovasc Interv.	Gianturco <i>Coil</i>	2,4		149
Ing et al. ¹⁰	1999	J Am Coll Cardiol.	Gianturco <i>Coil</i>	3,3		104
Hwang et al. ¹¹	2000	Angiology	<i>Coil</i> /ligadura	5,6	9	105
Faella et al. ¹²	2000	Catheter Cardiovasc Interv.	ADO	2,1		316
Shrivastava et al. ¹³	2000	Indian Pediatr.	ADO/ <i>Coil</i>	6,9 / 6,5		44/48
LeBlanc et al. ¹⁴	2000	Int Surg.	Ligadura	1,1	231	
Galal et al. ¹⁵	2001	Eur Heart J.	Gianturco <i>Coil</i>	4,7		135
Thanopoulos et al. ¹⁶	2001	J Interv Cardiol.	ADO	6,5		69
Bilkis et al. ¹⁷	2001	J Am Coll Cardiol.	ADO	1,9		209
Turner et al. ¹⁸	2002	Am Heart J.	Gianturco <i>Coil</i>	2,4		94
Laohaprasitiporn et al. ¹⁹	2002	J Med Assoc Thai.	Gianturco <i>Coil</i>	6,5		77
Liang et al. ²⁰	2003	Am Heart J.	Gianturco <i>Coil</i>	5,5		75
Jacobs et al. ²¹	2003	Ann Thorac Surg.	Gianturco <i>Coil</i>	4,6		99
Fu et al. ²²	2003	Jpn Heart J.	Gianturco <i>Coil</i>	2,9		154
Kumar et al. ²³	2004	Catheter Cardiovasc Interv.	Gianturco <i>Coil</i>	0,7	41	86
Masura et al. ²⁴	2006	Am Heart J.	ADO	3,4		64
Wang et al. ²⁵	2006	Int J Cardiol.	<i>Coils</i>	7,8		317
Lee et al. ²⁶	2006	J Formos Med Assoc.	Gianturco <i>Coil</i>	2,9		52
Vanamo et al. ²⁷	2006	J Pediatr Surg.	Ligadura	1,0	60	
Demir et al. ²⁸	2007	Cardiol Young.	Ligadura e secção	5,5	325	
Atiq et al. ²⁹	2007	J Invasive Cardiol.	ADO	7,0		52
Gudauskas et al. ³⁰	2008	Catheter Cardiovasc Interv.	Gianturco <i>Coil</i>	5,5		64
Kramoh et al. ³¹	2008	Pediatr Cardiol.	Gianturco <i>Coil</i>	4,6	ND	139
Chen et al. ³²	2009	Chin Med J.	ADO/ligadura	10,2	183	72
Huang et al. ³³	2009	Circ J.	ADO/gianturco <i>Coil</i>	4,4 / 9,1		55/21
Shabbir et al. ³⁴	2009	J Coll Physician Surg Pak.	ADO	11,7		100
Lertsapcharoen et al. ³⁵	2009	J Invasive Cardiol.	ADO	4,0		60
Gowda et al. ³⁶	2009	Pediatr Cardiol.	Gianturco <i>Coil</i>	3,5		128
Chen et al. ³⁷	2009	Pediatr Cardiol.	ADO/ligadura	13,3	130	51
Xie et al. ³⁸	2009	World J Pediatr.	Gianturco <i>Coil</i>	3,4		126
Thanopoulos et al. ³⁹	2010	Am J Cardiol.	ADO	3,6		65
Willcoxson et al. ⁴⁰	2010	Cardiol Young.	ADO	-		101
Brunetti et al. ⁴¹	2010	Catheter Cardiovasc Interv.	ADO/Gianturco <i>Coil</i>	4,3		174/161
Ghasemi et al. ⁴²	2010	Catheter Cardiovasc Interv.	ADO/Gianturco <i>Coil</i>	6,8 / 4,7		152/120
Kharouf et al. ⁴³	2011	Catheter Cardiovasc Interv.	ADO	1,8		70
Bajic et al. ⁴⁴	2011	Catheter Cardiovasc Interv.	ADO	2,6		51

ADO: Amplatzer® Duct Occluder; ND: não disponível.

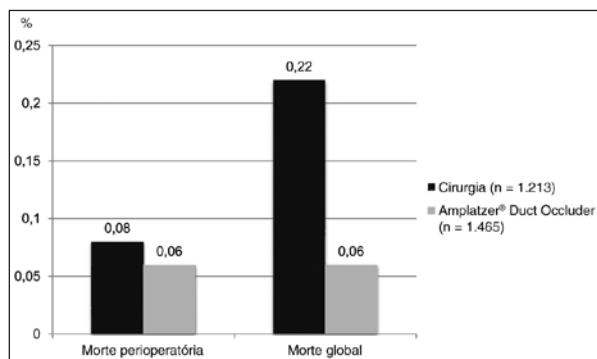


Figura 2. Mortalidade perioperatória e global dos procedimentos cirúrgico e percutâneo de fechamento da persistência do canal arterial.

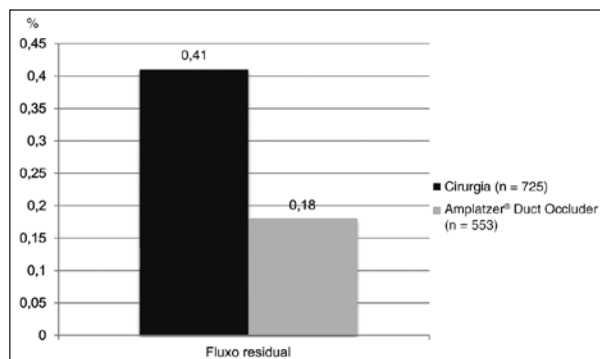


Figura 4. Fluxo residual moderado a grande após procedimentos cirúrgico e percutâneo para fechamento da persistência do canal arterial.

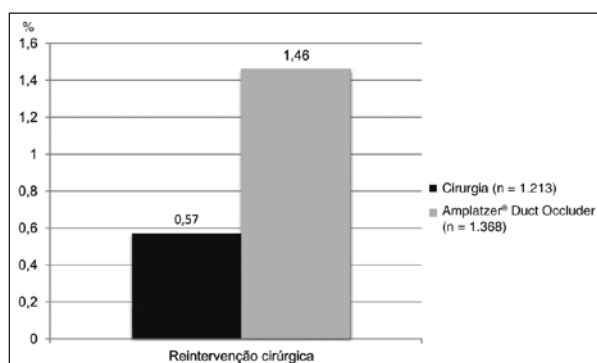


Figura 3. Necessidade de reintervenção cirúrgica após procedimentos cirúrgico e percutâneo para fechamento da persistência do canal arterial.

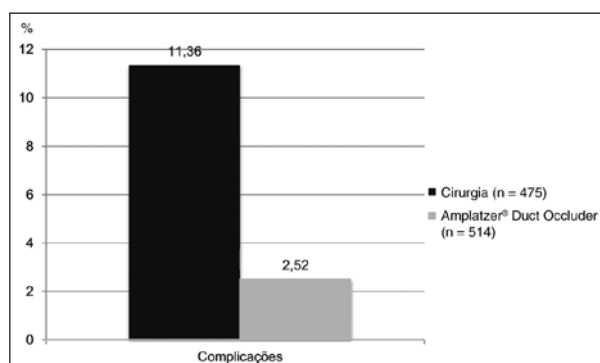


Figura 5. Complicações maiores dos procedimentos cirúrgico e percutâneo para fechamento da persistência do canal arterial.

Fluxo residual e outras complicações

Foram incluídos oito estudos para a avaliação do desfecho de fluxo residual (n = 553), com incidência média calculada de 0,18% (Figura 4). No que tange a outras complicações, sete estudos relataram desfechos de forma adequada (n = 514), com uma incidência média calculada de 2,52% (Figura 5).

Tempo médio de internação

Somente três estudos relataram tempo médio de internação, com um total de 188 sujeitos. A média ponderada foi de 1,73 dia (Figura 6).

Análise econômica

Caso base: modelo que utiliza as estimativas da revisão sistemática da literatura

Considerando os custos incorridos na sequência de eventos e todos os desfechos possíveis (fechamento, complicações e reintervenções), encontrou-se uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 71.380,00 por ano de vida ganho, com o fechamento percutâneo da PCA com a prótese ADO. Esse valor foi obtido na análise principal, com expectativas de vida descontadas em 5% ao ano, sendo superior ao valor limite

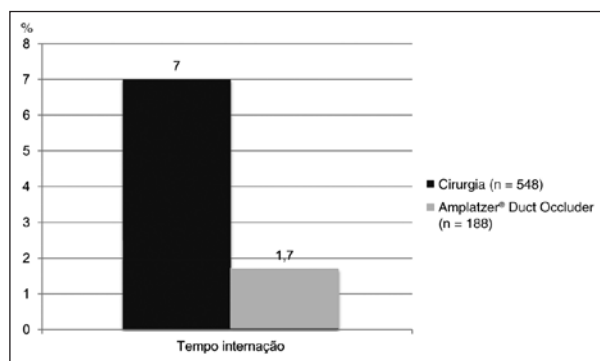


Figura 6. Tempo total de internação hospitalar dos procedimentos cirúrgico e percutâneo para fechamento da persistência do canal arterial.

para uma intervenção ser considerada custo-efetiva – R\$ 57.000,00 por ano de vida ganho, correspondente a três vezes o valor do PIB brasileiro *per capita* em 2010 (R\$ 19.016,00). Os dados referentes a RCEI encontram-se na Tabela 2.

Análise de sensibilidade

A partir do caso base utilizando dados da literatura e incluindo taxa de desconto de 5% na medida

TABELA 2
Custo-efetividade e razão de custo-efetividade incremental (RCEI)
das estratégias cirúrgica e percutânea no tratamento do canal arterial

	Custo (R\$)	Efetividade - com desconto (anos de vida ganhos)	RCEI - com desconto (R\$)
Tratamento cirúrgico	8.507,00	19,71	-
Tratamento percutâneo (Amplatzer® Duct Occluder)	11.000,00	19,74	R\$ 71.380,00

da efetividade, foi conduzida uma análise de limiar para determinar o custo máximo limite para que o uso do dispositivo ADO obtivesse uma RCEI de até R\$ 57.048,00/ano de vida. Nesses termos, o dispositivo tipo ADO passaria a apresentar uma RCEI considerada aceitável para reembolso a um custo máximo de R\$ 9.507,00, incluindo o custo do sistema de entrega. A partir desse valor, o tratamento cirúrgico passaria a ser a opção mais atrativa, do ponto de vista econômico. A Figura 7 sumariza a análise de limiar e apresenta a variação esperada da RCEI para variações no custo do dispositivo ADO entre R\$ 4.000,00 e R\$ 16.000,00.

DISCUSSÃO

A PCA é uma das cardiopatias congênitas mais comuns e seu tratamento oportuno leva à cura e à expectativa de vida iguais às da população em geral. A partir dos anos 1990, houve intenso progresso nas técnicas de fechamento percutâneo dessa lesão. Hoje em dia, esse procedimento é um dos mais frequentemente realizados no laboratório de cateterismo, em grandes centros de referência. Entretanto, são raros os trabalhos que comparam os resultados desse método com a abordagem cirúrgica.

Neste estudo, procuramos identificar as evidências sobre a segurança e a eficácia de ambas as opções de tratamento, e realizar uma análise de custo-efetividade incremental para servir de base para possível incorporação da tecnologia (fechamento da PCA com próteses tipo rolha) pelo SUS. A ampla revisão de literatura aqui realizada mostrou que os dados de eficácia de ambas as estratégias terapêuticas são baseados em estudos observacionais e experimentos não controlados, sem comparação direta em estudos randomizados. Considerando que o tratamento percutâneo já foi adotado como procedimento de escolha em crianças > 6 kg em grandes centros mundiais, é improvável que ambas as estratégias sejam comparadas em ensaios clínicos randomizados futuros. Assim, as evidências disponíveis para avaliação comparativa não terão um incremento de qualidade no futuro.

Para nosso conhecimento, não há, na literatura brasileira, estudos comparando os custos de ambos os métodos de tratamento da PCA (cirúrgico vs. percutâneo), seja ele na perspectiva da saúde pública ou no âmbito da saúde suplementar. O estudo aqui apresentado é pioneiro não só nesse sentido, como também na forma

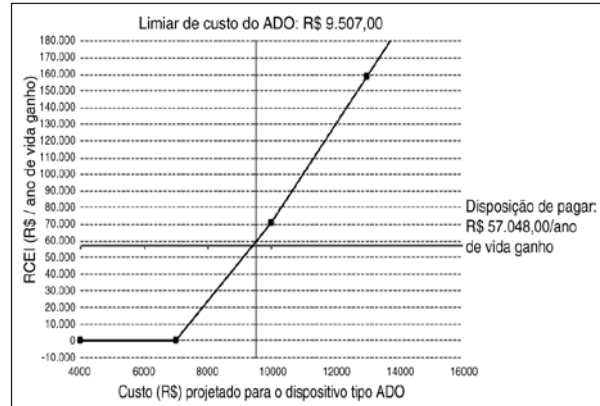


Figura 7. Análise de limiar. Efeito da variação no custo do dispositivo tipo Amplatzer® Duct Occluder (ADO), incluindo sistema de entrega, na razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em relação ao tratamento cirúrgico.

de sua análise econômica. Avaliamos o custo-efetividade incremental (no decorrer da vida) de ambas as estratégias terapêuticas, o que é crucial para a incorporação de uma nova tecnologia no sistema público de saúde. O próprio Ministério de Saúde demanda que esse tipo de análise econômica seja realizada.¹³

Este estudo se baseou em uma revisão sistemática da literatura com análise dos principais desfechos possíveis em ambas as estratégias terapêuticas para criação de um modelo de decisão semelhante ao observado na prática clínica diária. O modelo criado mostrou uma estimativa de efetividade cumulativa ajustada (sobrevida ao longo da vida) muito semelhante entre as terapias, com benefício um pouco maior para terapêutica percutânea com a prótese ADO. Entretanto, a relação de custo-efetividade incremental do uso do ADO foi algo elevada, com cerca de R\$ 71.000,00 por ano de vida salvo. Na análise de limiares realizada, vimos que uma pequena redução no custo do dispositivo (aproximadamente R\$ 500,00) traria essa relação para o valor aceitável de R\$ 57.000,00 por ano de vida ganho, correspondente a três vezes o valor do PIB brasileiro per capita em 2010 (R\$ 19.016,00).

Mesmo com uma relação de custo-efetividade incremental discretamente elevada com os valores estipulados neste estudo, há vários motivos para uma possível incorporação dessa tecnologia pelo SUS. Primeiramente, é importante entender o contexto no qual o ADO seria

utilizado na perspectiva do SUS, a fim de que sua indicação fosse individualizada e com consequente impacto na redução de custos. Nosso estudo considerou que todos os pacientes portadores de PCA seriam tratados com a prótese ADO, o que não é verdadeiramente necessário na prática clínica. Segundo um estudo de Toronto, cerca de um terço dos canais arteriais é < 2,5 mm à angiografia e quase 90% deles possuem uma constrição do lado pulmonar, sendo do tipo A, D ou E.⁶ Nos pacientes portadores de canais desses tipos e tamanhos, o uso das molas de Gianturco, que já são cobertas pelo SUS, é muito seguro e resulta em altos índices de oclusão, como constatado em experiências em nosso meio.¹⁰ Esses pacientes poderiam continuar sendo tratados com o emprego das molas, com uma relação de custo-efetividade incremental excelente, já que, hoje em dia, o SUS paga R\$ 1.953,00 pela mola e pelo sistema de liberação. Tal individualização de estratégias, de acordo com a anatomia de base do paciente, otimizaria a relação custo-efetividade global do fechamento percutâneo da PCA e a traria para um limiar aceitável para incorporação da prótese ADO pelo SUS.

Reconhecemos que a distribuição de tipos e tamanhos de canais arteriais observada em Toronto pode não ser a mesma no Brasil. Entretanto, a maioria dos centros brasileiros que realizam o fechamento percutâneo da PCA está localizada em regiões com características geográficas semelhantes às de Ontário, no Canadá, local onde foi realizado o estudo mencionado. Como não temos uma parcela significativa da população que vive em grandes altitudes, é improvável que encontremos uma alta prevalência de canais de grande diâmetro e sem constrições, como observado na cidade do México e em La Paz na Bolívia.¹⁶

Adicionalmente, é importante frisarmos que nossa análise de custos levou em consideração somente os custos diretos referentes aos procedimentos, como o uso do laboratório de hemodinâmica, do centro cirúrgico, de materiais e insumos, e de gastos com equipe médica e de apoio. Esses itens são da mais fácil mensuração. Por outro lado, os custos indiretos, que são mais difíceis de serem estimados, não foram contabilizados neste estudo. Mesmo reconhecendo a natureza especulativa dessa observação, entendemos que, se tais valores tivessem sido considerados, a relação custo-efetividade incremental teria sido mais alta para o tratamento cirúrgico. Como sabemos, a cirurgia para o canal arterial requer maior utilização de hemoderivados,⁵ com consequente incremento dos custos inerentes ao uso do banco de sangue (captação e distribuição de bolsas, sorologias e tipagem sanguínea, entre outros).

Apesar deste estudo não ter sido planejado para realizar uma comparação de desfechos clínicos em relação à segurança e à eficácia de cada método terapêutico, a revisão sistemática da literatura aqui realizada corroborou observações previamente encontradas na literatura, mostrando que o fechamento percutâneo da PCA tem eficácia semelhante, além de menores taxas de

complicações e tempo de internação, quando comparado ao procedimento cirúrgico. Essas observações estão de acordo com achados do estudo clínico realizado em nosso meio e financiado pelo Ministério da Saúde para comparação de segurança e eficácia de ambos os métodos de tratamento da PCA.⁵ Provavelmente, a maior morbidade (principalmente complicações infecciosas e respiratórias) e o tempo de internação do tratamento cirúrgico da PCA resultariam em aumento dos custos indiretos. Além disso, o maior tempo de internação hospitalar dificulta o rápido retorno às atividades habituais rotineiras do paciente, com possíveis perdas laborais dos pais ou responsáveis. Os custos indiretos dessas possíveis perdas são de difícil contabilização. Importante lembrar ainda que o maior tempo de internação necessário para o tratamento dessa cardiopatia congênita relativamente simples dificulta o giro rápido de leitos de centros que realizam cirurgias para cardiopatias mais complexas, reduzindo a capacidade resolutive e a efetividade do sistema hospitalar, especialmente considerando que existe uma demanda reprimida para o tratamento cirúrgico de cardiopatias congênitas.¹⁷

Apesar de termos utilizado, neste estudo, um limiar de disposição de pagar R\$ 57.000,00 (três vezes o PIB em 2010) por QALY, outros métodos para determinação de limiares são utilizados em outros países (geralmente desenvolvidos) e levam em conta um valor fixo de US\$ 50.000,00.¹⁸ Se tivéssemos utilizado esse critério, o fechamento da PCA com a prótese ADO teria sido custo-efetiva, do ponto de vista incremental, e passível de incorporação.

Este estudo possui algumas limitações. A ausência de análise de limiares relacionados à qualidade de vida e à perda de dias de trabalho pelos pais ou responsáveis é uma delas. Embora tenhamos contemplado o efeito das complicações graves nas taxas de mortalidade e probabilidades de reintervenções usadas na análise, o impacto na qualidade de vida e as perdas escolares e laborais não foram avaliados. A toracotomia e a dor inerente à incisão provavelmente reduzem a qualidade de vida dos pacientes no primeiro mês após a cirurgia, fazendo com que o retorno desse paciente às atividades rotineiras seja mais tardio. Com isso, os pais ou responsáveis reduzem sua carga de trabalho para cuidar do paciente, onerando indiretamente a sociedade. Neste estudo, utilizamos a tabela do SUS atualmente disponível para reembolso do cateterismo cardíaco para o fechamento da PCA. Reconhecemos que essa tabela necessita ser atualizada, tanto para o reembolso para cobrir despesas hospitalares como para os honorários médicos. Isso elevaria o custo-efetividade incremental do fechamento percutâneo. A análise de desfechos foi realizada levando-se em conta o uso da prótese ADO, com segurança e eficácia amplamente documentada na literatura e prática clínica. Apesar de outras próteses de nitinol do tipo rolha de outras marcas e fabricantes estarem disponíveis no mercado brasileiro, a literatura pertinente a esses dispositivos ainda é escassa. Nesse

momento, não é possível afirmar, com segurança, que o uso desses outros dispositivos resulte em desfechos clínicos semelhantes aos aqui observados com o ADO.

Vemos este estudo como um primeiro passo dentro de uma série de ações para a possível incorporação dessa tecnologia no SUS. Um estudo de custo-efetividade incremental semelhante a este, porém mais acurado e adequado à realidade atual, deveria levar em conta os seguintes aspectos: cerca de um terço dos pacientes com PCA pode ser tratado com as molas de Gianturco; os valores de reembolso do cateterismo cardíaco (inclusive em relação a honorários médicos) devem ser atualizados; e os custos indiretos devem ser contabilizados. Entendemos que tal estudo é factível de ser realizado, para posterior cálculo do impacto orçamentário na União e incorporação definitiva dessa tecnologia. Como a prevalência do canal arterial na população em geral é muito baixa, especulamos que tal impacto seria limitado.

CONCLUSÕES

O tratamento percutâneo da persistência do canal arterial com o dispositivo Amplatzer® Duct Occluder apresentou menores morbidade e tempo de internação, e efetividade semelhante àquela do tratamento cirúrgico. Com os valores diretos estipulados neste estudo e partindo do pressuposto de que toda a população de pacientes com persistência do canal arterial seria tratada com o Amplatzer® Duct Occluder, o fechamento percutâneo apresentou menor custo-efetividade incremental. Entretanto, com pequena redução nos valores do conjunto de materiais, o procedimento percutâneo estaria dentro de um limiar aceitável de razão de custo-efetividade incremental para possível incorporação pelo SUS.

CONFLITO DE INTERESSES

Carlos Augusto Cardoso Pedra é consultor das empresas Lifetech (China) e Occlutech (Alemanha), e é proctor (tutor) das empresas St. Jude (Estados Unidos) e PFM (Alemanha), empresas fabricantes de próteses para oclusão percutânea do canal arterial.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Este trabalho obteve auxílio financeiro do Ministério da Saúde, em parceria com o Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio, em São Paulo (SP), em um dos seus projetos de filantropia.

REFERÊNCIAS

- Allen H, Driscoll D, Shaddy RE, Feltes TF. Patent ductus arteriosus and aortopulmonary window, in moss and adams heart disease in infants, children, and adolescents. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 683-701.
- Hoffmann JIE. Patent ductus arteriosus, in the natural and unnatural history of congenital heart disease. Nova Jersey: Wiley Blackwell; 2009. p. 79-92.
- Abadir S, Boudjemline Y, Rey C, Petit J, Sassolas F, Acar P, et al. Significant persistent ductus arteriosus in infants less or equal to 6 kg: percutaneous closure or surgery? Arch Cardiovasc Dis. 2009;102(6-7):533-40.
- Simões LC, Pedra CA, Esteves CA, Camargo R, Braga SL, Loureiro P, et al. Percutaneous closure of ductus arteriosus with the amplatzer prosthesis: the Brazilian experience. Arq Bras Cardiol. 2001;77(6):520-31.
- Costa RN, Pereira FL, Ribeiro MS, Pedra SRF, Succi F, Marques P, et al. Tratamento percutâneo vs. cirúrgico da persistência do canal arterial em crianças e adolescentes. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2012;20(3):315-23.
- Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Möes CA, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. Am J Cardiol. 1989;63(12):877-80.
- Chamié F, Chamié D, Mattos R. Fechamento de canais arteriais com o dispositivo ceratm pda occluder: mais uma boa opção na caixa de ferramentas. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2012;20(1):77-81.
- Ribeiro MS, Pereira FL, Costa RN, Arruda A, Braga SLN, Fontes VF, et al. Oclusão percutânea de defeitos cardíacos congênitos e estruturais com Amplatzer Duct Occluder II. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2011;19(4):430-41.
- Sant'Anna LOC, Costa RN, Ribeiro MS, Nascimento WT, Pereira FL, Neves J, et al. Oclusão percutânea do canal arterial com a prótese amplatzer vascular plug ii: experiência inicial em três Centros de Referência. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2012;20(2):191-8.
- Pedra CAC, Braga SLN, Pedra SRFF, Pontes Jr SC, Silva MAP, Almeida GMAL, et al. Oclusão percutânea do pequeno canal arterial com molas de gianturco: impacto da otimização da seleção das molas e dos pacientes e da não-tolerância ao fluxo residual significativo imediato nos resultados. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2008;16(1):86-90.
- Einarson TR. Pharmacoeconomic applications of meta-analysis for single groups using antifungal onychomycosis lacquers as an example. Clin Ther. 1997;19(3):559-69.
- Campbell M. Natural history of cyanotic malformations and comparison of all common cardiac malformations. Br Heart J. 1972;34(1):3-8.
- Brasil. Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologia em saúde [Internet]. Brasília; 2009 [citado 2014 fev. 19]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf
- Pharoah PD, Hollingworth W. Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre-existing coronary heart disease: life table method applied to health authority population. BMJ. 1996;312(7044):1443-8.
- Klarman HE. Approaches to moderating the increases in medical care costs. Med Care. 1969;7(3):175-90.
- Zabal C, García-Montes JA, Buendía-Hernández A, Calderón-Colmenero J, Patiño-Bahena E, Juanico-Enriquez A, et al. Percutaneous closure of hypertensive ductus arteriosus. Heart. 2010;96(8):625-9.
- Pinto Junior VC, Daher CV, Sallum FS, Jatene MB, Croti UA. Situação das cirurgias cardíacas congênitas no Brasil. Rev Bras Cir Cardiovasc [Internet]. 2004 [citado 2014 fev. 19];19(2). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdci/rbccc/v19n2/v19n2a02.pdf>
- Cameron H, Bernard L, Garmo V, Hernandez J, Asgar A. A Canadian cost-effectiveness analysis of transcatheter mitral valve repair with the MitraClip® System in high surgical risk patients with significant mitral regurgitation. J Med Econ. 2014;1-41. [Epub ahead of print]

Anexo 1

Artigos incluídos na análise custo-efetividade após aplicação dos critérios de exclusão

1. Rosenthal E, Qureshi SA, Reidy J, Baker EJ, Tynan M. Evolving use of embolisation coils for occlusion of the arterial duct. *Heart*. 1996;76(6):525-30.
2. Shim D, Fedderly RT, Beekman RH, 3rd, Ludomirsky A, Young ML, Schork A, et al. Follow-up of coil occlusion of patent ductus arteriosus. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):207-11.
3. Hijazi ZM, Geggel RL. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using coils. *Am J Cardiol*. 1997;79(9):1279-80.
4. Pedra CA, Pedra SR, Esteves CA, Braga SL, Silva MA, Almeida TL, et al. Overall experience with percutaneous occlusion of patent ductus arteriosus. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71(6):769-80.
5. Janorkar S, Goh T, Wilkinson J. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with the use of Rashkind occluders and/or Gianturco coils: long-term follow-up in 123 patients and special reference to comparison, residual shunts, complications, and technique. *Am Heart J*. 1999;138(6 Pt 1):1176-83.
6. Goyal VS, Fulwani MC, Ramakantan R, Kulkarni HL, Dalvi BV. Follow-up after coil closure of patent ductus arteriosus. *Am J Cardiol*. 1999;83(3):463-6, A10.
7. Raaijmakers B, Nijveld A, van Oort A, Tanke R, Daniels O. Difficulties generated by the small, persistently patent, arterial duct. *Cardiol Young*. 1999;9(4):392-5.
8. Patel HT, Cao QL, Rhodes J, Hijazi ZM. Long-term outcome of transcatheter coil closure of small to large patent ductus arteriosus. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;47(4):457-61.
9. Ing FF, Sommer RJ. The snare-assisted technique for transcatheter coil occlusion of moderate to large patent ductus arteriosus: immediate and intermediate results. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1710-8.
10. Hwang B, Lee PC, Weng ZC, Fu YC, Hsing HP, Lu JH, et al. Comparison of the one-and-a-half-year results of closure of patent ductus arteriosus by transcatheter coils placement with surgical ligation. *Angiology*. 2000;51(9):757-63.
11. Faella HJ, Hijazi ZM. Closure of the patent ductus arteriosus with the amplatzer PDA device: immediate results of the international clinical trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;51(1):50-4.
12. Shrivastava S, Marwah A, Radhakrishnan S. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus. *Indian Pediatr*. 2000;37(12):1307-13.
13. LeBlanc JG, Russell JL, Sett SS, Potts JE, Human DG, Culham JA. The evolution of ductus arteriosus treatment. *Int Surg*. 2000;85(1):1-5.
14. Galal O, de Moor M, Fadley F, Qureshi S, Naffa S, Oufi S, et al. Problems encountered during introduction of Gianturco coils for transcatheter occlusion of the patent arterial duct. *Eur Heart J*. 1997;18(4):625-30.
15. Thanopoulos BD, Hakim FA, Hiari A, Tsaousis GS, Paphitis C, Hijazi ZM. Patent ductus arteriosus equipment and technique. Amplatzer duct occluder: intermediate-term follow-up and technical considerations. *J Interv Cardiol*. 2001;14(2):247-54.
16. Bilkis AA, Alwi M, Hasri S, Haifa AL, Geetha K, Rehman MA, et al. The Amplatzer duct occluder: experience in 209 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):258-61.
17. Turner DR, Forbes TJ, Epstein ML, Vincent JA. Early reopening and recanalization after successful coil occlusion of the patent ductus arteriosus. *Am Heart J*. 2002;143(5):889-93.
18. Laohaprasitporn D, Nana A, Soongswang J, Durongpisitkul K, Kangkagate C, Rochanasiri W, et al. Transcatheter coil occlusion of small patent ductus arteriosus: experience at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2002;85 Suppl 2:S630-9.
19. Liang CD, Ko SF, Huang SC, Huang CF, Niu CK. Vocal cord paralysis after transcatheter coil embolization of patent ductus arteriosus. *Am Heart J*. 2003;146(2):367-71.
20. Jacobs JP, Giroud JM, Quintessenza JA, Morell VO, Botero LM, van Gelder HM, et al. The modern approach to patent ductus arteriosus treatment: complementary roles of video-assisted thoracoscopic surgery and interventional cardiology coil occlusion. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(5):1421-7; discussion 7-8.
21. Fu YC, Hwang B, Jan SL, Lee BC, Ting CT, Chen YT, et al. Influence of ductal size on the results of transcatheter closure of patent ductus arteriosus with coils. *Jpn Heart J*. 2003;44(3):395-401.
22. Kumar RK, Anil SR, Kannan BR, Philip A, Sivakumar K. Biopptome-assisted coil occlusion of moderate-large patent ductus arteriosus in infants and small children. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;62(2):266-71.
23. Masura J, Tittel P, Gavora P, Podnar T. Long-term outcome of transcatheter patent ductus arteriosus closure using Amplatzer duct occluders. *Am Heart J*. 2006;151(3):755 e7-e10.
24. Wang JK, Hwang JJ, Chiang FT, Wu MH, Lin MT, Lee WL, et al. A strategic approach to transcatheter closure of patent ductus: Gianturco coils for small-to-moderate ductus and Amplatzer duct occluder for large ductus. *Int J Cardiol*. 2006;106(1):10-5.
25. Lee ML, Wang JK, Wu MH, Lue HC. Outcome of percutaneous transarterial coil occlusion in patients with isolated patent ductus arteriosus using an upstream-and-push maneuver. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(1):70-6.
26. Vanamo K, Berg E, Kokki H, Tikanoja T. Video-assisted thoracoscopic versus open surgery for persistent ductus arteriosus. *J Pediatr Surg*. 2006;41(7):1226-9.
27. Demir T, Oztunc F, Cetin G, Saltik L, Eroglu AG, Babaoglu K, et al. Patency or recanalization of the arterial duct after surgical double ligation and transfixion. *Cardiol Young*. 2007;17(1):48-50.
28. Atiq M, Aslam N, Kazmi KA. Transcatheter closure of small-to-large patent ductus arteriosus with different devices: queries and challenges. *J Invasive Cardiol*. 2007;19(7):295-8.
29. Gudauskys TM, Hirsch R, Khoury PR, Beekman RH, 3rd. Comparison of two transcatheter device strategies for occlusion of the patent ductus arteriosus. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(5):675-80.
30. Kramoh EK, Miro J, Bigras JL, Turpin S, Lambert R, Lapierre C, et al. Differential pulmonary perfusion scan after percutaneous occlusion of the patent ductus arteriosus: one-decade consecutive longitudinal study from a single institution. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(5):918-22.
31. Chen ZY, Wu LM, Luo YK, Lin CG, Peng YF, Zhen XC, et al. Comparison of long-term clinical outcome between transcatheter Amplatzer occlusion and surgical closure of isolated patent ductus arteriosus. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(10):1123-7.
32. Huang TC, Chien KJ, Hsieh KS, Lin CC, Lee CL. Comparison of 0.052-inch coils vs amplatzer duct occluder for transcatheter closure of moderate to large patent ductus arteriosus. *Circ J*. 2009;73(2):356-60.
33. Shabbir M, Akhtar K, Maadullah, Ahmed W. Transcatheter closure of large sized patent ductus arteriosus using the amplatzer duct occluder device. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19(5):275-8.
34. Lertsapcharoen P, Khongphatthanayothin A, La-Orkhun V, Vithessonthi K, Srimahachota S. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with a self-expanding platinum-coated nitinol device. *J Invasive Cardiol*. 2009;21(6):286-9.
35. Gowda ST, Kutty S, Ebeid M, Qureshi AM, Worley S, Latson LA. Preclosure pressure gradients predict patent ductus arteriosus patients at risk for later left pulmonary artery stenosis. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(7):883-7.
36. Chen Z, Chen L, Wu L. Transcatheter amplatzer occlusion and surgical closure of patent ductus arteriosus: comparison of effectiveness and costs in a low-income country. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(6):781-5.
37. Xie CH, Xia CS, Gong FQ, Zhou YB, Zhu WH. Interventional occlusion of congenital vascular malformations. *World J Pediatr*. 2009;5(4):296-9.
38. Thanopoulos BV, Eleftherakis N, Tzannos K, Stefanadis C, Giannopoulos A. Further experience with catheter closure of patent ductus arteriosus using the new Amplatzer duct occluder in children. *Am J Cardiol*. 2010;105(7):1005-9.
39. Wilcoxson FE, Viswanathan S, Thomson JD, Gibbs JL. Transcatheter closure of the arterial duct without arterial access. *Cardiol Young*. 20(1):39-43.
40. Brunetti MA, Ringel R, Owada C, Coulson J, Jennings JM, Hoyer MH, et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus: a multiinstitutional registry comparing multiple devices. *Catheter Cardiovasc Interv*. 76(5):696-702.
41. Ghasemi A, Pandya S, Reddy SV, Turner DR, Du W, Navabi MA, et al. Trans-catheter closure of patent ductus arteriosus-What is the best device? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(5):687-95.
42. Kharouf R, Heitschmidt M, Hijazi ZM. Pulmonary perfusion scans following transcatheter patent ductus arteriosus closure using the Amplatzer devices. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(5):664-70.
43. Bajic S, Berden P, Podnar T. Aortic valve regurgitation following percutaneous closure of patent ductus arteriosus. *Catheter Cardiovasc Interv*. 77(3):416-9.