RODRIGO NIECKEL DA COSTA

Estudo comparativo entre os métodos percutâneo e cirúrgico no tratamento da comunicação interatrial do tipo ostium secundum em crianças e adolescentes: análise da segurança e eficácia clínica e do custo-efetividade incremental

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

São Paulo
2014

RODRIGO NIECKEL DA COSTA

Estudo comparativo entre os métodos percutâneo e cirúrgico no tratamento da comunicação interatrial do tipo ostium secundum em crianças e adolescentes: análise da segurança e eficácia clínica e do custo-efetividade incremental

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Cardoso Pedra

São Paulo
2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Rodrigo Nieckel da

Estudo comparativo entre os métodos percutâneo e cirúrgico no tratamento da comunicação interatrial do tipo *ostium secundum* em crianças e adolescentes: análise de segurança e eficácia clínica e do custo-efetividade incremental / Rodrigo Nieckel da Costa. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Cardoso Pedra

Descritores: 1 Comunicação Interatrial / cirurgia. 2. Cateterismo Cardíaco. 3.Avaliação de Custo-efetividade. 4. Eficácia. 5. Criança. 6.Adolescente

Dedicatória

À minha esposa Cíntia,

A vida traz momentos especiais na nossa trajetória.

*Quando estamos mais confusos, sem rumo, ela vem e
coloca pessoas para nos ajudar a sorrir, a amar, a viver.*

*Você é o meu porto seguro, é a pessoa que a vida
colocou no meu caminho para tornar tudo colorido,*

com mais graça e com mais amor!

Certa vez falamos sobre “Brain Storms” da vida.

Eles nunca acabam, nunca são iguais;

mas sempre tem algo em comum: VOCÊ!

Obrigado por existir, obrigado por estar ao meu lado

e por deixar eu estar ao seu. E mais do que tudo,

obrigado por dividirmos esta sensação

incrível de sermos pai e mãe juntos.

Ao meu filho Bernardo,

Chegar em casa após um dia cansativo,

destrancar a fechadura e dar as cinco pancadinhas

na porta passaram a ser uma marca registrada e

também uma passagem para o paraíso.

*Você vem e abre a porta com um sorriso
que apaga todos os problemas do mundo.
Você segurando minha mão, me puxando,
funciona como uma mágica. Tudo passa a ser
pequeno e só você existe. Obrigado meu filho,
orgulho de ser seu pai desde o primeiro segundo que te vi!.*

*Aos meus pais Milton e Mara,
Toda realização precisa de uma base. Vocês são a minha.
Uma base de amor, respeito, carinho, de tudo o que sou hoje.
Cada escolha que faço vem desta base sólida que vocês me ensinaram.
Quando algum desafio apareceu foram vocês que me ajudaram a
enfrentar. Estando perto ou longe o apoio vindo de vocês sempre foi e
sempre será fundamental. Obrigado a vocês por tudo o que eu sou.*

*À minha irmã Bianka,
Mais do que a relação de irmão e irmã temos
algo mais intenso que vem desde o momento que
escolhi teu nome e acertei tua data de nascimento.
Sempre fomos companheiros, torcedores e fãs um do outro.
Apoiando nas encruzilhadas e escolhas da vida.*

Sendo confidentes nos bons e maus momentos independente da distância que estávamos. Obrigado minha irmã, por tudo.

*Aos meus sogros Vilmar e Ilka,
Agradeço a vocês todo o carinho e palavras amigas
que me dispensaram no nosso convívio.
Podem ter certeza que o apoio de vocês foi inestimável
em toda a trajetória que desfrutamos juntos.*

.

Agradecimientos

*Ao meu orientador Dr. Carlos Augusto Cardoso Pedra,
Chefe da Seção Médica de Intervenção em Cardiopatias Congênitas
do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo auxílio
incansável na elaboração desta tese. O convívio com você
me engrandece a cada momento. A vontade e força para
que tudo transcorra bem em todas as suas atividades como médico
e cientista são invejáveis e um exemplo para mim.
Obrigado por me mostrar o caminho correto na nossa profissão.*

*Ao Prof. Dr. José Eduardo de Souza,
líder da cardiologia intervencionista do país,
pelas palavras de incentivo e apoio
durante a realização desta tese.*

*As ideias dadas foram de imensa valia e com
certeza engrandeceram o trabalho realizado.*

*Ao meu mestre Dr. Valmir Fernandes Fontes,
por suas palavras de incentivo e conhecimento
sempre dedicadas a mim. Sem elas meu caminho
certamente seria mais árduo e infinitamente menos agradável.*

À Dra Simone Rolim Fontes Pedra, pela excelência das imagens ecocardiográficas durante a realização dos procedimentos de intervenção e pelo apoio no trabalho diário que sempre me dispensa.

*À Profa. Dra. Amanda Guerra de Souza,
Diretora do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
pelo incentivo dado à cardiologia pediátrica.*

*Sem este suporte a tarefa de realizar este
trabalho seria muito mais árdua.*

*Ao Prof. Dr. Alexandre Abizaid,
Chefe do Laboratório de Hemodinâmica do
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
por sua participação ativa na elaboração
desta tese através de suas ideias e pensamentos*

*Ao meu colega Dr. Carlo Benatti Pilla, por ser a faísca inicial na minha
paixão pela cardiologia pediátrica e principalmente pela intervenção.
Minha trajetória tem muito do seu estímulo e cooperação.*

*Ao meu colega Dr. Marcelo Silva Ribeiro,
por ser meu parceiro de trabalho nesta jornada inicial e também pelo
grande auxílio nas diversas etapas de elaboração desta tese.*

*Aos meus colegas Dr. Sérgio Luiz Navarro Braga
e Dr. César Augusto Esteves, pelo privilégio de receber sua orientação
nos meus passos iniciais dentro do laboratório de cateterismo.
Suas palavras sempre são lembradas durante meu caminho.*

*Aos médicos epidemiologistas especialistas em
avaliação em novas tecnologias em saúde
Dr. André Ferreira da Silva, Prof. Dra. Carisi Anne Polanczyk
Dr. Otávio Berwanger e Dr. Rodrigo Antonini Ribeiro
pelo inestimável suporte dado por vocês na elaboração desta tese.*

*Aos colegas e ex-residentes, Dr. Fabrício Leite Pereira,
Luís Otávio Sant'Anna e Wanda Teixeira do Nascimento,
pelo auxílio na coleta de dados e realização
dos procedimentos envolvidos nesta tese.*

À secretária Rita de Cássia Oliveira, por todo o incansável, alegre e sempre solícito auxílio nas diversas etapas de elaboração desta tese.

Às equipes de cirurgia cardíaca pediátrica do Hospital do Coração, em especial ao Prof. Dr. Marcelo Biscegli Jatene e Dra. Magaly Arrais, pelo auxílio no acesso aos dados cirúrgicos e pelo exemplo de entrega e trabalho árduo no cuidado diário dos pacientes.

Ao Prof. Dr. José Eduardo de Souza, Prof. Dr. Marcelo Biscegli Jatene e Dr. José Ribamar da Costa, membros da banca de qualificação, pelas valiosas contribuições oferecidas à minha tese.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação – SBD/FMUSP; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de Figuras
Lista de Tabelas
Lista de Gráficos
Resumo
Abstract

1	INTRODUÇÃO	01
1.1	Epidemiologia	02
1.2	Anatomia	03
1.3	Fisiopatologia e história natural da doença	04
1.4	Quadro clínico	05
1.5	Tratamento	06
2	HIPÓTESE E OBJETIVOS	11
2.1	Hipótese	12
2.2	Objetivos	12
3	MÉTODOS	13
3.1	Estudo da segurança e eficácia clínica	14
3.1.1	Planejamento e delineamento do estudo	14
3.1.2	Critérios de inclusão	15
3.1.3	Critérios de exclusão	16
3.1.4	Técnicas e procedimentos	17
3.1.5	Seguimento após os procedimentos	29
3.1.6	Definições para análise de variáveis	30
3.1.7	Análise estatística	31
3.2	Análise de custo-efetividade	31
3.2.1	Planejamento e delineamento do estudo	31
3.2.2	Estratégia de busca e bases bibliográficas	32
3.2.3	Critérios de elegibilidade	32
3.2.4	Processo de seleção de estudos	33
3.2.5	Desfechos de interesse	34
3.2.6	Perspectiva e população alvo	35
3.2.7	Estratégias em comparação	36
3.2.8	Pressupostos do modelo	37
3.2.9	Definição do caso-base e estimativa de sobrevida	38
3.2.10	Custos	40
3.2.11	Análise de limiares	41
3.2.12	Análise dos dados	43
4	RESULTADOS	45
4.1	Análise da segurança e eficácia	46
4.1.1	Características basais da população	46
4.1.2	Taxas de sucesso	47
4.1.3	Segurança	48
4.1.4	Eficácia clínica	51
4.2	Análise de custo-efetividade	52
4.2.1	Descrição dos estudos	52

4.2.2	Estratégias de tratamento da CIA-OS -----	56
4.2.2.1	Dados basais -----	56
4.2.2.2	Mortalidade -----	57
4.2.2.3	Necessidade de segundo procedimento -----	57
4.2.2.4	Fluxo residual e outras complicações -----	59
4.2.2.5	Tempo médio de internação -----	60
4.2.3	Relação de custo-efetividade incremental -----	62
4.2.4	Análise de limiares -----	62
5	DISCUSSÃO -----	64
5.1	Análise da segurança e eficácia -----	65
5.1.1	Observações gerais -----	65
5.1.2	Características basais das coortes dos pacientes e possível impacto nos resultados observados -----	65
5.1.3	Complicações, morbidade e segurança -----	67
5.1.4	Eficácia -----	69
5.1.5	Comparação com outros estudos na literatura -----	70
5.1.6	Outras possíveis vantagens do tratamento percutâneo ----	72
5.1.7	Limitações do estudo clínico de segurança e eficácia -----	72
5.1.8	Conclusões e implicações para políticas de saúde -----	74
5.2	Análise de custo-efetividade -----	74
5.2.1	Observações gerais sobre o estudo de custo-efetividade e qualidade das evidências -----	74
5.2.2	Modelos de estudos de custo-efetividade sobre novas tecnologias em saúde e impacto nos resultados observados -----	75
5.2.3	Outros estudos sobre custos do tratamento percutâneo vs cirúrgico da CIA -----	77
5.2.4	Análise de custos diretos e indiretos -----	79
5.2.5	Limitações do estudo de custo-efetividade -----	81
5.2.6	Conclusões do estudo de custo-efetividade incremental ---	83
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS -----	85
7	ANEXOS -----	87
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	132

Lista de Figuras

Figura 1 -	Desenho esquemático dos diferentes tipos de CIA -----	04
Figura 2 -	Umbrella de King e Mills-----	07
Figura 3 -	Prótese Amplatzer para fechamento da CIA-OS -----	18
Figura 4 -	Prótese Figulla Occlutech para fechamento da CIA-OS -----	19
Figura 5 -	Prótese Cardia para fechamento da CIA-OS-----	20
Figura 6 -	Prótese Helex para fechamento da CIA-OS -----	21
Figura 7 -	Prótese Cera Lifetech para fechamento da CIA-OS -----	22
Figura 8 -	Visão cirúrgica demonstrando pequena CIA tipo <i>ostium secundum</i> -----	24
Figura 9 -	CIA <i>ostium secundum</i> demonstrada acima corrigida com sutura direta -----	25
Figura 10 -	Visão cirúrgica demonstrando CIA <i>ostium secundum</i> multi-fenestrada -----	26
Figura 11 -	CIA <i>ostium secundum</i> demonstrada acima corrigida com interposição de um retalho de pericárdio bovino (PB).--	27
Figura 12 -	Diagrama da esternotomia, canulação dos grandes vasos e exposição cirúrgica. -----	28
Figura 13 -	Representação esquemática do modelo de decisão criado pelo IATS.-----	35
Figura 14 -	Fluxograma dos estudos incluídos. -----	54

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Classificação dos fluxos residuais segundo a avaliação ecocardiográfica com Doppler colorido após os procedimentos -----	29
Tabela 2 -	Dados demográficos dos pacientes e características das comunicações interatriais -----	47
Tabela 3 -	Dados dos procedimentos: próteses e técnicas cirúrgicas utilizadas -----	48
Tabela 4 -	Complicações maiores e menores dos procedimentos -----	51
Tabela 5 -	Principais características dos estudos incluídos -----	55
Tabela 6 -	Resumo dos desfechos dos trabalhos incluídos na análise--	61
Tabela 7 -	Custo, efetividade e relação incremental de custo-efetividade das estratégias cirúrgica e percutânea, no tratamento da CIA-----	62
Tabela 8 -	Análise de limiares na modelagem com desconto de 5% ----	63

Lista de Gráficos

Gráfico 1 -	Curvas de sobrevida para a população brasileira (IBGE 2010) e curva de mortalidade projetada para indivíduos portadores de CIA não corrigida a partir de dados de Campbell ¹⁸ -----	06
Gráfico 2 -	Custo, efetividade e limiar aceitável para incorporação de novas tecnologias-----	42
Gráfico 3 -	Dados basais: idade média e diâmetro das CIAs nos grupos cirúrgico e percutâneo -----	56
Gráfico 4 -	Resultados dos procedimentos: mortalidade -----	57
Gráfico 5 -	Resultados dos procedimentos: necessidade de segundo procedimento cirúrgico após oclusão da CIA-----	58
Gráfico 6 -	Taxas percentuais de complicações (moderadas ou graves)	60
Gráfico 7 -	Tempo médio de internação (em dias)-----	61

RESUMO

Costa RN. **Estudo comparativo entre os métodos percutâneo e cirúrgico no tratamento da comunicação interatrial do tipo ostium secundum em crianças e adolescentes: análise da segurança e eficácia clínica e do custo-efetividade incremental** [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2014. 148p.

Introdução: As comunicações interatriais do tipo ostium secundum (CIA-OS) são tratadas por fechamento percutâneo (FP) ou intervenção cirúrgica (IC). Estudos comparando ambos métodos são escassos e avaliações de custo-efetividade inexistem na literatura nacional. **Objetivos:** Realizar uma avaliação da segurança e eficácia (ASE) clínica seguida de uma análise de custo-efetividade (ACE) incremental comparando o FP e IC sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **Materiais e métodos:** **ASE** - Estudo observacional, não randomizado de 2 coortes de crianças e adolescentes < 14 anos com CIA-OS tratadas por FP ou IC. A coleta dos dados foi prospectiva no FP e retrospectiva no IC. **ACE** - Realizada revisão sistemática de estudos clínicos disponíveis no MEDLINE e a Cochrane Central. Estudos com mais de 50 pacientes e com idade média abaixo de 14 anos foram incluídos. A análise foi baseada em uma árvore de decisão computando os custos e consequências no longo prazo de ambas as opções. Foi utilizado valor da prótese de R\$ 16.000 e estipulado valor de honorário médico de R\$ 2.355. A efetividade foi estimada em anos de vida. A avaliação utilizou uma taxa de desconto de 5% ao ano e uma disposição a pagar de 3 vezes o PIB per capita no Brasil (63.000). Análises de limiares também foram conduzidas. **Resultados:** **ASE** - De Abr/09 a Out/11 foram alocados 75 pacientes (pts) no FP e entre Jan/06 e Jan/11 105 pts na IC. A idade e o peso foram maiores no FP e o diâmetro da CIA foi semelhante entre os grupos. Sucesso técnico foi observado em todos os procedimentos e não houve óbitos. Complicações (a maioria menores) foram encontradas em 68% na IC e em 4% do FP ($p < 0,001$). As taxas de fluxo residual não significativo ou de oclusão total do defeito foram semelhantes nos 2 grupos. A mediana de internação foi de 1,2 dias após o FP e 8,4 dias após a IC ($p < 0,001$). **ACE** - A estratégia de busca retornou 2.957 referências, das quais 34 foram incluídas. A taxa de mortalidade foi semelhante nos 2 grupos. O FP teve discreta maior efetividade, menor taxa de complicações moderadas/graves e menor tempo de internação, mas com maior probabilidade de um segundo procedimento. A relação de custo-efetividade incremental (RCEI) do tratamento percutâneo foi de R\$ 230.641 por ano de vida salvo. Considerando-se este cenário, seria necessário que o custo indireto associado à cirurgia fosse de R\$ 4.960, ou que o valor pago pelo dispositivo percutâneo sofresse redução de R\$ 4.960 para que o FP se tornasse aceitável do ponto de vista econômico. **Conclusões:** Ambos tratamentos são seguros e eficazes com ótimos desfechos, porém o FP apresenta menor morbidade e tempo de internação. Usando os valores

diretos estipulados neste estudo, a RCEI foi elevada limitando a incorporação do FP pelo SUS neste momento. Estudos considerando também os custos indiretos são necessários para a adequada ACE de ambas estratégias.

Descritores: Comunicação Interatrial. Cirurgia. Intervenção. Desfechos. Segurança. Eficácia. Custo-efetividade. Saúde Pública.

SUMMARY

Costa RN. **Comparative study of percutaneous vs surgical treatment of Ostium Secundum Atrial Septal Defects in children and adolescents: analysis of clinical safety and efficacy and incremental cost-effectiveness** [thesis]. São Paulo: “Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Affiliated to Universidade de São Paulo”; 2014. 148p.

Introduction: Atrial septal defects of the secundum type (ASD-OS) are treated by percutaneous closure (PC) or surgical intervention (SI). Comparative studies are scarce and there is no cost-effectiveness assessment in the Brazilian literature. **Objectives:** To perform a clinical safety and efficacy (ASE) assessment followed by an incremental cost-effectiveness (CEE) analysis comparing PC and SI under the Brazilian Unified Health System perspective. **Materials and methods:** **ASE** - Observational, non-randomized study of two cohorts of children and adolescents under 14 years with ASD-OS treated by PC or SI. Data was collected prospectively in PC and retrospectively in SI. **CEE** - A systematic review of clinical studies available in MEDLINE and Cochrane Central was performed. Studies with more than 50 patients and mean age under 14 years were included. Analysis was based on a decision tree that took into account costs and consequences during long-term follow-up for both options. The cost of the device and medical honorarium were estimated at R\$ 16.000 and R\$ 2.355, respectively. Effectiveness was estimated in years of life. Assessment was performed using a discount tax of 5% and a willingness to pay of 3 times the GID in Brazil (63.000). Threshold analyses were also conducted. **Results:** **ASE** - From Apr/09 to Oct/11 75 patients (pts) were enrolled in PC and from Jan/06 to Jan/11 105 pts in SI. Age and weight were greater in PC and the ASD diameter was similar. Technical success was achieved in all procedures and there were no deaths. Complications (most minor) occurred in 68% of SI and 4% of PC ($p<0,001$). The rate of total occlusion or non-significant residual shunts was similar in both groups. Median hospitalization time was 1.2 days in PC and 8.4 days in SI ($p<0,001$). **CEE** - Search strategy returned 2957 references and 35 were included. Mortality was similar in both groups. PC was associated with slightly better effectiveness, lower rates of moderate/severe complications and reduced hospital stay despite a higher probability of a second procedure. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was R\$ 230.641 for life-year gained. In this scenario, PC would be acceptable from the economic point of view if the indirect costs of the SI was R\$ 4.960 or the cost of the device was reduced by R\$ 4.960. **Conclusions:** Both methods are safe and effective with excellent outcomes, however PC is associated with less morbidity and in-hospital time. Using the direct costs stipulated in this study, the ICER was high limiting the incorporation of PC by the Brazilian Unified Health System (SUS) at this moment. Studies also considering the indirect costs should be performed for better CEE assessment of both strategies.

Descriptors: Atrial septal defect. Surgery. Transcatheter. Outcomes. Safety. Efficacy. Cost-effectiveness assessment. Public Health.

A comunicação interatrial (CIA) foi a primeira cardiopatia congênita descrita quando Leonardo da Vinci a desenhou em 1531¹. Posteriormente, em 1875, atribuiu-se a Rokitansky uma descrição detalhada de um coração com a doença². Na metade do século passado houve grande desenvolvimento no conhecimento e tratamento das CIAs. Na década de 30 foi realizado o primeiro diagnóstico e no início dos anos 50 foi realizada a primeira cirurgia corretiva com sucesso³. Em 1976, houve outro grande salto na terapêutica, quando foi realizado o primeiro procedimento de oclusão percutânea da CIA do tipo ostium secundum (CIA-OS) com sucesso⁴. Na década de 90, grandes avanços na tecnologia resultaram na disseminação da técnica pelo mundo. Apesar de hoje em dia a oclusão percutânea ser considerada uma modalidade terapêutica segura e eficaz para casos selecionados de crianças e adultos com CIA-OS⁵⁻⁸, existem poucos trabalhos que a comparam com a abordagem cirúrgica clássica, tanto do ponto de vista clínico como econômico⁹⁻¹¹.

1.1 Epidemiologia

A CIA corresponde a 6 à 10% de todas cardiopatias congênitas, com ocorrência em 1 criança a cada 1500 nascidos vivos^{12, 13}. Existe predileção

pelo sexo feminino na razão de 2:1. Mutações em 2 genes, NKX2.5 e GATA 4, podem estar associadas a herança familiar da CIA¹⁴. Outro gene, TBX5, pode ser o causador da síndrome de Holt-Oram, que consiste na associação da CIA com anormalidades do sistema de condução e malformações dos membros superiores (geralmente agenesia do rádio)¹²⁻¹⁴.

1.2 Anatomia

A CIA-OS resulta de uma deficiência na formação embriológica do septum primum no septo interatrial¹². É o tipo mais comum correspondendo a 80% do total e são as únicas que atualmente são factíveis para o tratamento percutâneo¹³. Além do tipo ostium secundum, as CIAs também podem ser classificadas em ostium primum, seio venoso superior ou inferior (podendo estar associadas a anomalias na conexão das veias pulmonares) e seio coronário, de acordo com sua posição no septo interatrial (SIA). Uma representação esquemática dos principais tipos de CIAs é apresentada na Figura 1.

FIGURA 1. Desenho esquemático dos diferentes tipos de CIA. (Adaptado de Keane JF, et al., *Atrial Septal Defect*. In: Nadas' *Pediatric Cardiology*. 2006. Editora Elsevier¹⁵)

1.3 Fisiopatologia e história natural da doença

A passagem do sangue do átrio esquerdo para o direito através da CIA leva a uma sobrecarga volêmica nas cavidades cardíacas direitas, resultando em dilatação do átrio e ventrículo direitos e do tronco pulmonar. Se não for tratada, a CIA pode levar a insuficiência cardíaca congestiva e arritmias, especialmente em pacientes acima de 40 anos de idade¹⁴. Adicionalmente, em pacientes suscetíveis, o hiperfluxo pulmonar crônico pode modificar a histologia capilar pulmonar ocasionando hipertrofia da

camada média e da íntima com consequente hipertensão pulmonar. Em quadros histológicos mais avançados, quando já existe hiper-resistência vascular pulmonar, há inversão de fluxo pela CIA levando ao aparecimento de cianose^{13, 14, 16}. Ocasionalmente, quadros de embolia paradoxal também podem complicar a história natural da CIA, resultando em acidentes vasculares cerebrais, infarto ou oclusões arteriais periféricas¹⁷.

1.4 Quadro clínico

Os pacientes portadores da CIA-OS são geralmente assintomáticos¹⁴. A doença é descoberta em consultas de rotina quando se ausculta desdobramento fixo da segunda bulha geralmente acompanhado de sopro ejetivo em foco pulmonar. Comunicações interatriais maiores ocasionalmente podem gerar sintomas de insuficiência cardíaca congestiva como dificuldade de crescimento nos lactentes e fadiga ou dispneia nas crianças maiores. Também pode existir um histórico de infecções respiratórias de repetição principalmente nas crianças com algum tipo de síndrome genética ou naqueles pacientes nascidos prematuros com displasias pulmonares¹². Pela sua repercussão clínica limitada, a CIA é a doença cardíaca congênita mais frequentemente encontrada na vida adulta (14 a 58%)¹⁴. Os sintomas geralmente aparecem após a 4ª década de vida devido principalmente às arritmias supra-ventriculares decorrentes da dilatação crônica do átrio direito.

1.5 Tratamento

O tratamento da CIA está indicado nos casos com fluxo pulmonar maior que 1,5 vezes o fluxo sistêmico ($Q_p:Q_s > 1,5:1$) indicando repercussão hemodinâmica do defeito. O aumento das dimensões do ventrículo direito à ecocardiografia caracteriza esta condição de forma não invasiva^{12, 13}. O tratamento em momento apropriado evita as complicações de longo prazo observadas na história natural da doença que podem determinar uma redução da expectativa de vida (Gráfico 1)¹⁸. O tratamento da CIA tradicionalmente foi realizado por intervenção cirúrgica até fim dos anos 70 com ótimos resultados. Atualmente ainda é o método de escolha em situações específicas com excelentes resultados¹⁹.

GRÁFICO 1. Curvas de sobrevivência para a população brasileira (IBGE 2010) e curva de mortalidade projetada para indivíduos portadores de CIA não corrigida a partir de dados de Campbell¹⁸

Seguindo conceitos estabelecidos para o dispositivo idealizado por King e Mills nos anos 70 – Figura 2⁴, a década de 90 testemunhou a introdução de novas próteses que resultaram em melhoria dos desfechos clínicos incluindo altas taxas de sucesso no implante, baixos índices de complicações e índices de oclusão elevados. Estudos subsequentes com grande número de pacientes confirmaram a segurança e eficácia do tratamento percutâneo^{20, 21}.

FIGURA 2. Umbrella de King e Mills.
(Adaptado de Alapati S et al. *Historical Aspects of Transcatheter Occlusion of Atrial Septal Defects*. In: www.intechopen.com)

Não existem ensaios randomizados na literatura comparando o método percutâneo com o cirúrgico. Os dados encontrados na literatura em estudos observacionais mostram que os resultados são semelhantes entre os dois métodos porém com taxas de complicações e tempo de internação

maiores para o tratamento cirúrgico. Em estudo publicado em 2002 com 442 pacientes submetidos a oclusão percutânea com a prótese Amplatzer Septal Occluder (ASO) (St Jude Medical Inc., Minnesota, Estados Unidos) comparados a 154 pacientes contemporâneos pós fechamento cirúrgico, foram encontradas taxas de sucesso imediato semelhantes entre os grupos (94,8% no grupo percutâneo vs 96,1% no cirúrgico – $p > 0,05$) mas com menores taxas de complicações (7,2% vs 24,0% - $p < 0,001$) e menor tempo de internação ($1,0 \pm 0,3$ dias vs $3,4 \pm 1,2$ dias – $p < 0,001$) da abordagem percutânea²². Este estudo resultou na aprovação da prótese ASO pelo Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos.

Um estudo observacional multicêntrico derivado de um registro americano publicado em 2009 mostrou sucesso técnico do procedimento percutâneo em 96% dos pacientes, oclusão do defeito em 99,4% no ecocardiograma pós 24 horas e taxa de complicações maiores em apenas 1,1% dos casos²³. Em outro estudo englobando duas coortes contemporâneas de pacientes com CIA-OS tratados com a prótese Helex (Gore, Flagstaff, EUA) e por meio da cirurgia convencional, a alta eficácia clínica, a menor morbidade e o menor tempo de internação da abordagem percutânea foram comprovados²⁴.

No Brasil, os procedimentos percutâneos somente são realizados em pacientes portadores de plano de saúde suplementar pois não constam do rol aprovado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Mesmo com esta limitação, vários grupos no Brasil vem utilizando esta técnica há mais

de 15 anos com resultados consistentes e reprodutíveis com próteses diversas²⁵⁻³⁴.

As diretrizes americanas (*American Heart Association*) para intervenções percutâneas em cardiopatias congênitas na faixa etária pediátrica classificam o fechamento percutâneo da CIA-OS como recomendação classe I, nível de evidência B⁵. As diretrizes americanas (*American Heart Association*) de 2008 para adultos com cardiopatias congênitas consideram que o fechamento da CIA tanto por via percutânea como cirúrgica está indicado para pacientes com aumento do átrio direito e ventrículo direito (com ou sem sintomas) com recomendação Classe I e Nível de evidência B⁶. As diretrizes canadenses de 2009 para adultos com cardiopatias congênitas adotaram a mesma recomendação da americana na indicação para a oclusão da comunicação interatrial e ainda acrescentaram que o fechamento percutâneo do defeito deve ser realizado por indivíduos familiarizados com a técnica (Recomendação Classe I Nível C)⁷. As diretrizes europeias para adultos com cardiopatias congênitas de 2010 foram mais adiante⁸. Afirmam que pacientes com “shunts” significativos com sinais de aumento volumétrico do ventrículo direito e com resistência vascular pulmonar menor que 5 U Wood devem ser submetidos à oclusão da CIA independente dos sintomas (Recomendação Classe I Nível B) e que a oclusão por dispositivos é o método de escolha quando a anatomia é favorável (Recomendação Classe I Nível C). Ainda afirmam que, em pacientes com suspeita de embolia paradoxal (com exclusão de outras causas), todas as comunicações interatriais, independente de seu tamanho,

devem ser consideradas para fechamento (Recomendação Classe IIa Nível C).

Apesar da segurança e eficácia da oclusão percutânea da CIA-OS estar documentada em vários estudos observacionais realizados no Brasil^{25, 26, 28, 30, 31, 33}, existe uma paucidade de informações derivadas de estudos comparativos com o método cirúrgico em nosso meio³⁴. A obtenção destes dados seguidos de realização de estudos de custo-efetividade são necessárias para possível incorporação desta tecnologia no SUS, seguindo as normas estabelecidas pelo próprio Ministério da Saúde (MS) e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC)³⁵.

Hipótese e Objetivos

2.1 Hipótese

A hipótese formulada é que o fechamento percutâneo da CIA-OS apresenta relação de custo-efetividade incremental favorável para incorporação na tabela de procedimentos do SUS devido a menor morbidade e tempo de internação e similar eficácia quando comparada ao tratamento cirúrgico.

2.2 Objetivos

Para testar a hipótese proposta foram determinados dois objetivos primários:

- Comparar a segurança e eficácia dos métodos percutâneo e cirúrgico no tratamento da CIA-OS em crianças e adolescentes em nossa realidade e na literatura;
- Analisar comparativamente a custo-efetividade incremental do fechamento percutâneo segundo a perspectiva do SUS.

Métodos

3.1 Estudo da segurança e eficácia clínica

3.1.1 Planejamento e delineamento do estudo

Estudo comparativo observacional, não randomizado, de 2 coortes de crianças e adolescentes com CIA-OS tratados consecutivamente por meio do cateterismo intervencionista ou da cirurgia cardíaca convencional. Os pacientes do grupo percutâneo foram tratados durante o triênio 2009-2011 em um projeto aprovado e financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil para avaliação e incorporação de novas tecnologias no Hospital do Coração – SP, considerado um de seus hospitais de excelência³⁶. Os custos das próteses e das internações foram cobertos pelo projeto do MS. Neste grupo, os dados foram coletados prospectivamente e os resultados foram comparados com aqueles observados após tratamento pela cirurgia convencional no mesmo hospital em um período contemporâneo dos últimos 5 anos (2006 a 2011). No grupo cirúrgico, os dados foram coletados de forma retrospectiva por meio da análise dos prontuários dos pacientes em 2 períodos distintos: entre 2006 e 2009, quando somente esta modalidade terapêutica estava a disposição para pacientes do projeto de filantropia do Hospital do Coração; de 2009 à 2011, quando a escolha por uma das modalidades (percutânea ou cirúrgica) ficava a critério do médico assistente do paciente.

O estudo para avaliação da segurança e eficácia agregado àquele para análise da viabilidade econômica foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital do Coração (Anexo A). Os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido padrão da instituição antes de todos os procedimentos cirúrgicos ou percutâneos.

3.1.2 Critérios de inclusão

A indicação da correção da CIA-OS foi a presença de aumento das câmaras direitas ao ecocardiograma, que também avaliou as dimensões do defeito, por via transtorácica e/ou trans-esofágica. Os critérios de inclusão no grupo percutâneo foram a presença de CIA-OS favorável para fechamento percutâneo avaliada pela ecocardiografia transesofágica, idade abaixo de 14 anos e ausência de doenças cardíacas associadas com necessidade de correção cirúrgica. Foram também incluídos pacientes com duas CIAs próximas que pudessem ser ocluídas com apenas 1 prótese; com 2 CIAs distantes mas que o menor defeito tivesse menos que 4 mm (portanto sem repercussão clínica); com septo interatrial (SIA) cribiforme com múltiplos pequenos defeitos que pudessem ser ocluídos com apenas 1 prótese e com defeitos adicionais simples que pudessem ser tratados por cateterismo (ex: persistência do canal arterial ou malformação vascular).

No grupo cirúrgico foram incluídos os pacientes com CIA-OS (favoráveis ou não para abordagem percutânea) sem outros defeitos significativos associados e com idade abaixo de 14 anos. A idade de corte

de 14 anos foi definida devido ao funcionamento institucional que maneja pacientes acima desta idade em uma enfermaria cardiológica de adultos.

3.1.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram peso inferior à 8 kg (refletindo a prática clínica habitual de tratar a CIA em pacientes em idade pré-escolar e escolar) e pacientes com cálculos hemodinâmicos desfavoráveis para fechamento do defeito (indicando hipertensão arterial pulmonar fixa). Pacientes do grupo percutâneo com 2 CIAs amplas e distantes uma da outra, que necessitassem de mais de um dispositivo para oclusão foram excluídos devido as implicações econômicas do implante de mais de uma prótese. Ainda para o grupo percutâneo, foram excluídos pacientes com CIAs amplas com necessidade do implante de dispositivos demasiadamente grandes para o tamanho do paciente, com risco de interferência na função das valvas atrioventriculares, drenagem venosa pulmonar ou do seio coronário. Pacientes com deficiência de mais de uma borda (geralmente contra-laterais) ao redor do defeito, geralmente acompanhado de SIA fino e distensível, também foram excluídos do grupo percutâneo. Estes pacientes foram incluídos no grupo cirúrgico. Pacientes tratados por técnicas cirúrgicas não-convencionais (ex: toracoscopia) foram excluídos.

3.1.4 Técnicas e procedimentos

Os pacientes do grupo percutâneo foram cateterizados seguindo a técnica habitualmente empregada^{11, 25, 37, 38}. Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral e ventilação mecânica assistida. O acesso venoso preferencial foi a veia femoral direita ou esquerda. Em 1 paciente com isomerismo esquerdo e ausência da porção hepática da veia cava inferior o acesso foi o transhepático. Após punção venosa foram administrados heparina na dose de 50-100 U/kg e antibióticos profiláticos (Cefuroxima 30-50 mg/kg, 3 doses). Foi utilizada a ecocardiografia transesofágica (ETE) bidimensional, e em alguns casos tridimensional, para estimar o diâmetro nativo e o estirado (quando necessário) do defeito e para auxílio no posicionamento e liberação da prótese escolhida. Foram utilizadas as próteses Amplatzer® ASO (Figura 3) e cribiforme (St Jude Medical Inc., Minnesota, Estados Unidos)^{22, 39}, Figulla® ASD (Figura 4) e PFO (Occlutech GmbH., Jena, Alemanha)^{30, 40}, Cardia® ATRIASSEPT/INTRASEPT (figura 5) (Cardia Inc., Eagan, Estados Unidos)⁴¹, Helex® Septal Occluder (Figura 6) (W.L. Gore & Associates, Newark, Estados Unidos)^{24, 42} e CERA® (Figura 7) (Lifetech Scientific Co., Shenzhen, China). Todas possuem registro na ANVISA.

Abaixo imagens das principais próteses utilizadas:

FIGURA 3. Prótese Amplatzer para fechamento da CIA-OS - duplo-disco metálico unido por uma cintura central. A malha do dispositivo é composta de múltiplos fios de uma liga metálica composta de níquel e titânio (nitinol). Mecanismo de liberação através de cabo metálico com parafuso conectado ao disco do átrio direito.

FIGURA 4. Prótese Figulla Occlutech para fechamento da CIA-OS – duplo-disco metálico unido por uma cintura central. A malha do dispositivo é composta de múltiplos fios de uma liga metálica composta de níquel e titânio (nitinol). Mecanismo de liberação através de cabo metálico com parafuso (modelo antigo) ou biótomo (modelo Flex) que são conectados ao disco do átrio direito.

FIGURA 5. Prótese Cardia para fechamento da CIA-OS – Duplo-disco de Ivalon com estrutura de nitinol unidos por uma cintura central também de nitinol e suturada com fios de polipropileno. Mecanismo liberador composto por um biótomo conectado a um pino no disco atrial direito.

FIGURA 6. Prótese Helex para fechamento da CIA-OS – Fio único de nitinol pré-formado tridimensionalmente em formato de helicóide com uma cobertura de e-PTFE (politetrafluoroetileno expandido - Goretex). Pré montado em uma bainha liberadora e preso por um fio de e-PTFE.

FIGURA 7. Prótese Cera Lifetech para fechamento da CIA - duplo-disco metálico unido por uma cintura central. A malha do dispositivo é composta de múltiplos fios de uma liga metálica composta de níquel e titânio (nitinol) com revestimento de cerâmica. Mecanismo de liberação através de cabo metálico com parafuso (modelo antigo) ou laço liberador (modelo Flex) que são conectados ao disco do átrio direito.

Quando as bordas do defeito foram consideradas espessas o suficiente para ancoragem adequada da prótese não foi utilizada a técnica

do diâmetro estirado e a escolha do diâmetro da cintura da prótese foi estimada em 20 a 30% maior que o diâmetro original da CIA medida ao ETE. Quando empregada, a técnica de determinação do diâmetro estirado foi a de “parada de fluxo”, com escolha de uma prótese cuja cintura fosse de diâmetro igual ou 1-2 mm maior que o diâmetro estirado. As próteses auto-centráveis (Amplatzer[®] ASO, Figulla[®] ASD, Cardia[®] e Cera[®]), com cintura central, foram utilizadas na maior parte dos casos. As próteses Helex[®], Figulla[®] PFO, Cardia[®] Intrasept Double-Rounded ou a Amplatzer[®] Cribiforme, não auto-centráveis, foram selecionadas na presença de SIA multifenestrado, sendo implantadas pelo orifício mais central. A prótese Helex[®] também foi empregada em defeitos menores que 10-12 mm, únicos e centrais. Nos casos de duas CIAs, foram utilizadas próteses auto-centráveis implantadas no maior defeito (geralmente antero-superior) com fechamento da CIA adicional (geralmente postero-inferior) decorrente da cobertura dos discos ao redor da cintura central. Dois operadores realizaram os procedimentos percutâneos ou orientaram residentes em formação em todos os casos.

No grupo cirúrgico, a técnica utilizada na maioria dos casos foi a mini-esternotomia e reparo do defeito com sutura direta (Figuras 8 e 9) ou interposição de retalho autólogo ou heterólogo (Figuras 10 e 11).

FIGURA 8. Visão cirúrgica demonstrando pequena CIA tipo *ostium secundum*.
(Cortesia Dr Ulisses A Crotti)

FIGURA 9. CIA *ostium secundum* demonstrada acima corrigida com sutura direta.
(Cortesia Dr Ulisses A Crotti)

FIGURA 10. Visão cirúrgica demonstrando CIA *ostium secundum* multi-fenestrada.
(Cortesia Dr Ullisses A Crotti)

FIGURA 11. CIA *ostium secundum* demonstrada acima corrigida com interposição de um retalho de pericárdio bovino (PB).
(Cortesia Dr Ulisses A Crotti)

Nesta técnica, anteriormente descrita pelo grupo de Boston⁴³, através da incisão realizada no terço inferior do esterno ou somente no manúbrio esterno, foram posicionadas as cânulas venosas e arterial para a circulação extra-corpórea (Figura 12). Após resfriar o paciente até 32-34°C foi realizada a cardioplegia, seguida da atriotomia e correção do defeito pela técnica

escolhida (sutura direta ou retalho). O paciente voltou então a temperatura normal e as cânulas foram retiradas. Drenos de tórax e pericárdio foram posicionados, o tórax foi fechado e o paciente foi encaminhado para a UTI para recuperação pós cirúrgica. Os procedimentos cirúrgicos no Hospital do Coração foram realizados por 3 equipes cirúrgicas, sendo que uma equipe foi responsável pela maioria (80%) deles.

FIGURA 12. Diagrama da esternotomia, canulação dos grandes vasos e exposição cirúrgica.

(Adaptado de Nicholson IA et al. Minimal Sternotomy Approach for Congenital Heart Operations. Ann Thorac Surg 2001;71:469–72⁴⁴)

3.1.5 Seguimento após os procedimentos

Após o procedimento percutâneo, os pacientes foram encaminhados para unidade de terapia intensiva (UTI) quando o peso foi menor que 10 kgs ou para recuperação anestésica rotineira. Após o procedimento cirúrgico, os pacientes se recuperaram na UTI de forma rotineira. O ecocardiograma foi realizado no momento da alta hospitalar e com 1, 6 e 12 meses após o procedimento percutâneo e na alta hospitalar e entre 6 meses e 1 ano após a cirurgia. A magnitude de possíveis fluxos residuais foi estudada pelas dimensões jato no Doppler colorido (Tabela 1)⁴⁵. Aspirina (3-5 mg/kg/dia) foi administrada por 6 meses nos pacientes tratados por próteses. Os responsáveis foram orientados a realizar profilaxia para endocardite infecciosa nos 6 primeiros meses após o tratamento percutâneo ou cirúrgico até a endotelização da prótese ou retalho cirúrgico e para vida inteira no caso de fluxo residual adjacente, seguindo os critérios mais recentes da AHA⁴⁶.

Tabela 1. Classificação dos fluxos residuais segundo a avaliação ecocardiográfica com Doppler colorido após os procedimentos.

Classificação	Fluxo no Doppler Colorido
Trivial	< 1mm
Pequeno	1 a 2 mm
Moderado	2 a 4 mm
Grande	> 4 mm

Modificado de Boutin C et al⁴⁵.

3.1.6 Definições para análise de variáveis

Sucesso técnico foi definido pelo implante bem sucedido da prótese ou pela complementação da cirurgia com a técnica escolhida. A eficácia foi avaliada pelas taxas de oclusão total ou pela presença de fluxo residual antes da alta hospitalar e/ou durante o seguimento. Foi considerada oclusão com sucesso clínico a presença de fluxo residual menor que 4 mm (Tabela 1). A segurança foi avaliada pela ocorrência de complicações e eventos adversos maiores e menores combinados durante a internação. As complicações foram classificadas em maiores e menores de acordo a publicações prévias, com algumas modificações²². Foram consideradas complicações maiores a ocorrência de óbito, embolia cerebral, perfuração cardíaca com tamponamento, endocardite, necessidade de reintervenção (cirúrgica ou percutânea), arritmias com necessidade de marca-passo cardíaco permanente ou drogas anti-arrítmicas por longo-prazo, derrame pericárdico ou pleural com necessidade de drenagem cirúrgica e necessidade de cirurgia devido a embolização do dispositivo ou a hematoma retroperitoneal decorrente do acesso vascular. Complicações menores incluíram embolização da prótese com retirada percutânea, arritmias cardíacas sem necessidade de tratamento prolongado, hematoma no local de acesso venoso, e derrame pericárdico com tratamento clínico. Também foram consideradas complicações menores a anemia com necessidade de hemoderivados, infecção não-cardíaca, distúrbios hemodinâmicos com

necessidade de suporte inotrópico e quadros respiratórios diversos (edema pulmonar, atelectasias, laringites pós extubação necessitando terapêutica).

3.1.7 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa *Sigmastat* v.2011 (Systat Software Inc., San Jose, Estados Unidos). Os dados são apresentados como valores absolutos e frequência, e média e desvio padrão ou mediana e intervalo conforme distribuição da amostra. O teste de Chi quadrado ou Fisher foi empregado para comparação de frequências e o teste t de Student ou Mann-Whitney para comparação de médias ou medianas. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.2 Análise de custo-efetividade

3.2.1 Planejamento e delineamento do estudo

Estudo de custo-efetividade incremental comparando os métodos percutâneo e cirúrgico do tratamento da CIA-OS. Inicialmente foi realizada uma revisão sistemática da literatura na qual foram analisados os principais desfechos clínicos de curto e médio prazo. Os valores de custos dos procedimentos foram estipulados segundo vários parâmetros em nossa

realidade e aplicados dentro de um modelo criado baseado nos desfechos clínicos. Posteriormente foram realizadas análises de limiares.

3.2.2 Estratégia de busca e bases bibliográficas

As bases bibliográficas utilizadas foram o *MEDLINE*, acessado através do portal *PubMed* e a *Cochrane CENTRAL*, acessada através da Wiley Library Online. A estratégia de busca no *PubMed* incluiu termos referentes às doenças em avaliação, às intervenções (correção cirúrgica e percutânea) e aos tipos de estudos desejados. Nos critérios de busca, foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Foi feita limitação para artigos com resumos e que tivessem sido publicados nos vinte anos anteriores ao momento da busca, a qual foi feita em 09/09/2011. A estratégia de busca empreendida no *PubMed* pode ser visualizada no Anexo B. Para a *Cochrane*, a estratégia incluiu somente as partes referentes às intervenções e às doenças, uma vez que esta base contém somente ensaios clínicos, não sendo necessários os termos de busca referentes aos delineamentos.

3.2.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos observacionais ou ensaios clínicos comparativos que tivessem avaliado o fechamento percutâneo ou cirúrgico da CIA-OS em crianças e adolescentes. As próteses utilizadas nos

procedimentos percutâneos deveriam ser necessariamente Amplatzer® Septal Occluder ou Helex® Septal Occluder devido ao uso aprovado pelo FDA americano. 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 de CIA. Foram excluídos estudos:

- com menos de 50 pacientes;
- com idade média (ou mediana) dos pacientes superior a 14 anos;
- com dados do defeito tipo ostium secundum apresentados em conjunto com tipo ostium primum sem distinção entre os mesmos;
- com data limite de inclusão dos pacientes fosse anterior ao ano de 1991.

3.2.4 Processo de seleção de estudos

Os títulos e resumos das citações retornadas pela estratégia de busca foram avaliados por dois revisores do Instituto de Avaliação em Tecnologias de Saúde (IATS) de Porto Alegre, RS. Estudos cujo título e resumo não permitissem uma avaliação adequada dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para avaliação dos seus textos completos. A extração dos dados foi realizada através de um formulário padronizado e foram coletadas informações a respeito das características dos pacientes, da intervenção e dos desfechos.

3.2.5 Desfechos de interesse

Os desfechos de interesse, definidos após discussão exaustiva entre a equipe de intervenções em cardiopatias congênitas e o IATS foram: mortalidade peri-operatória e global (em até um 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 desta forma durante o seguimento. Também foi analisado o número de pacientes com complicações moderadas ou graves seguindo os critérios utilizados pelo próprio autor do artigo avaliado. Finalmente, foi avaliado o tempo médio de internação hospitalar.

Para o desfecho de fluxo residual tardio, foram considerados somente os de grau moderado a importante, conforme classificação dos artigos originais. Estudos que não relataram a intensidade do fluxo tardio foram considerados como tendo estas informações faltantes. Em pacientes que tiveram falha de implante do dispositivo no tratamento percutâneo, e não houvesse no artigo nenhuma informação sobre o que havia sido feito com os mesmos no seguimento, assumiu-se que os mesmos tenham sido

submetidos à correção cirúrgica posterior, com efetividade do procedimento semelhante aos pacientes com cirurgia como primeiro tratamento.

3.2.6 Perspectiva e população alvo

Foi utilizada a perspectiva do SUS recomendada para avaliação de novas tecnologias em saúde³⁵. Foi criado um modelo (representado esquematicamente na Figura 13) pelo IATS que comparou os custos e os benefícios de longo prazo (por toda a vida) de duas estratégias para o fechamento da CIA em pacientes pediátricos, definidos como idade igual ou menor a 14 anos, sendo a idade média do caso base igual a 6 anos. A análise considerou casos de CIA-OS com indicação de fechamento pela sua repercussão clínica e hemodinâmica.

FIGURA 13. Representação esquemática do modelo de decisão criado pelo IATS.

3.2.7 Estratégias em comparação

A primeira estratégia consistiu no fechamento cirúrgico, com circulação extracorpórea, com rafia ou interposição de retalho autólogo ou heterólogo, sendo esse tratamento oferecido atualmente pelo SUS. A segunda estratégia consistiu no fechamento percutâneo da CIA com dispositivo ASO (*Amplatzer® Septal Occluder – St Jude Inc., Minnesota, Estados Unidos*) ou *Helex® Septal Occluder (W.L. Gore & Associates, Newark, Estados Unidos)*.

Na estratégia de tratamento cirúrgico o sucesso imediato foi considerado como fechamento total ou a presença de mínimo fluxo residual, conforme relatado no seguimento de curto prazo da literatura revisada (6 meses a 1 ano). Os pacientes com fluxo residual significativo (com repercussão hemodinâmica) após uma primeira operação podiam ser submetidos a uma segunda intervenção cirúrgica. Ainda que a estrutura do modelo previsse a possibilidade de falha do tratamento cirúrgico, com presença de shunt significativo persistente no longo prazo, a revisão sistemática mostrou que tal taxa era de 0% nos dados publicados na literatura. Desta forma, apesar de representado no modelo, o caminho de falha do tratamento cirúrgico não é seguido na prática por nenhum paciente hipotético dentro do modelo econômico.

Na estratégia de intervenção percutânea a definição de sucesso utilizada foi a mesma adotada para a estratégia cirúrgica (fechamento em

6 meses a 1 ano). Aqueles pacientes para os quais não foi obtido o fechamento da CIA-OS após uma primeira intervenção percutânea podiam ser submetidos a uma segunda intervenção percutânea para reposicionamento, substituição ou implante de um dispositivo adicional. Alternativamente, a segunda intervenção poderia ser o tratamento cirúrgico.

3.2.8 Pressupostos do modelo

Alguns pressupostos da estruturação do modelo são resultantes dos dados recuperados na revisão sistemática. A coleta de número de casos de fluxo residual (que foram contabilizados somente se moderados ou grandes) espelhou a quantidade de pacientes que permaneceu com defeito não corrigido no final do estudo, incluindo casos com um ou mais procedimentos. Por este motivo, a lesão residual apareceu somente uma vez na árvore, após o primeiro procedimento. Apesar de ser possível, tanto na intervenção percutânea quanto na cirúrgica, que o paciente sofresse duas intervenções e ainda assim fique com fluxo residual, este número já foi contabilizado no parâmetro utilizado no primeiro procedimento. Desta forma, colocar novamente na árvore a possibilidade de fluxo residual após 2º procedimento iria fazer uma segunda contagem. O mesmo pode ser dito sobre mortes: a contabilização foi do total de mortes, independente de o paciente ser submetido a um ou mais procedimentos. Por este motivo, este evento apareceu uma única vez na árvore. O impacto do fluxo residual foi estudado no modelo considerando sobrevida dos pacientes igual à da população

normal, conforme descrito adiante. Esta definição se deveu a pouca significância hemodinâmica existente nos pacientes portadores de fluxos residuais de pequena intensidade ^{13, 14, 22, 45, 47}.

Outro ponto importante do modelo a ser ressaltado é a realização de segundo procedimento após falha do tratamento cirúrgico. Nos estudos recuperados na revisão, alguns pacientes realizaram procedimento cirúrgico após falha da primeira cirurgia, enquanto outros realizaram correção percutânea como segundo procedimento. Como a estratégia de cirurgia no presente modelo reflete a prática atual no SUS, onde não é disponível o procedimento hemodinâmico, consideramos no nosso modelo somente a possibilidade de nova intervenção cirúrgica. Porém, esta probabilidade é a soma das probabilidades recuperadas da revisão sistemática tanto de 2ª cirurgia quanto de procedimento percutâneo após 1ª cirurgia, uma vez que consideramos que os pacientes que fizeram procedimento percutâneo após falha cirúrgica nos estudos fariam uma segunda cirurgia no SUS.

3.2.9 Definição do caso-base e estimativa de sobrevida

Para que o modelo de análise de decisão fosse representativo da prática médica no que se refere ao tratamento da comunicação interatrial em crianças, foi definido como idade mediana de intervenção 6 anos de idade. A expectativa de vida para os indivíduos que chegaram à idade de 6 anos foi obtida da tabela de mortalidade geral para a população brasileira no ano de 2010 (IBGE)⁴⁸ (ANEXO C). As análises consideraram valores com taxa de

desconto na efetividade do procedimento de 5% ao ano nas estimativas da expectativa de vida, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias para o Ministério da Saúde³⁵.

A medida de sobrevida no longo prazo foi realizada aceitando os seguintes pressupostos:

- a sobrevida da CIA sem tratamento é significativamente menor do que a sobrevida da CIA tratada com sucesso (Gráfico 1);
- a expectativa de vida dos pacientes portadores de CIA tratada com sucesso é igual àquela da população em geral;
- o aumento na expectativa de vida é auferido independente do método empregado no fechamento da CIA, quer seja intervenção percutânea ou cirurgia, desde que não haja defeito residual significativo (moderado ou grande);
- as atuais expectativas de vida para as diferentes faixas etárias calculadas a partir da tábua brasileira de mortalidade (IBGE 2010) representam a expectativa de vida na ausência de CIA, considerando a baixa incidência dessa condição e considerando que virtualmente todos os casos diagnosticados são atualmente tratados;
- a diferença na sobrevida de pacientes portadores de CIA manejados através de intervenção percutânea ou através de tratamento cirúrgico é resultado somente das diferentes taxas de sucesso no fechamento do defeito.

3.2.10 Custos

Os custos referentes aos procedimentos de cirurgia para fechamento de CIA foram obtidos a partir dos valores reembolsados pelo SUS no ano de 2010, sendo equivalentes a R\$ 12.410,00. Os valores cirúrgicos foram analisados verificando-se, na base de dados fornecida pelo DATASUS⁴⁹, a média de custos cirúrgicos do período entre setembro de 2010 e setembro de 2011, em crianças com menos de 14 anos (total de 318 casos incluídos).

O dispositivo ASO foi usado no caso-base da análise em razão de sua ampla experiência e qualidade documentada em diversas séries de casos. O custo do dispositivo ASO utilizado na análise foi de R\$ 16.000,00. Tal valor foi usado no estudo clínico de segurança e eficácia aqui apresentado e realizado no Hospital do Coração para avaliação de novas tecnologias em parceria com o Ministério da Saúde. Adicionalmente, tal valor está em linha com valores praticados em outras realidades⁹. Na análise foram incluídos os custos atualizados dos honorários médicos aos custos do fechamento percutâneo. Para o pagamento dos profissionais envolvidos no procedimento hemodinâmico foi realizada readequação dos valores anteriormente recebidos por procedimentos de igual complexidade. Foi definido o equivalente a 70% do valor de serviços profissionais para fechamento cirúrgico de CIA tabelado pelo SUS, resultando em R\$ 2.355,00. Finalmente, os valores de serviços hospitalares foram definidos como equivalentes aos tabelados pelo SUS para valvuloplastia pulmonar percutânea, os quais eram

de R\$ 666,00 em 2013. Desta forma, o valor total para implante do ASO utilizado no modelo foi de R\$ 19.021,00.

Considerando que todos os custos incluídos nas análises 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 desconto.

3.2.11 Análise de limiares

Foram realizadas análises de limiares (*threshold analyses*), onde se define a partir de qual valor um determinado parâmetro do modelo torna a tecnologia custo-efetiva, considerando a situação com a taxa de desconto. O limiar utilizado para se aceitar uma tecnologia como custo-efetiva na análise principal foi de R\$ 63.000,00 por ano de vida salvo (ou, em uma das situações, por ano de vida ajustado para qualidade – *quality adjusted life years, QALY*), o qual é equivalente a três vezes o PIB per capita do Brasil no ano de 2011. Estes conceitos podem ser expressados em um gráfico composto por 2 eixos: custo e efetividade (Gráfico 2). O custo crescendo de baixo para cima e a efetividade da esquerda para a direita. Novos procedimentos que se enquadram no quadrante de maior efetividade e menor custo (II) são imediatamente considerados passíveis de incorporação. Nos quadrantes III e IV são aqueles em que as novas terapêuticas são menos efetivas, portanto desfavoráveis. Restando por fim, o quadrante I,

onde geralmente se enquadram as novas tecnologias. Nele existe maior efetividade mas também maior custo. Assim, o limiar aceitável de pagamento (*willingness-to-pay*) precisa ser definido. Os procedimentos com valores acima deste limiar não são passíveis de incorporação. Por outro lado, valores abaixo do limiar (R\$ 63.000 no nosso estudo), são favoráveis para incorporação da tecnologia em uma política de saúde pública.

GRÁFICO 2. Custo, efetividade e limiar aceitável para incorporação de novas tecnologias.

Este valor de limiar é uma sugestão da Organização Mundial da Saúde para países com nível de desenvolvimento econômico semelhante ao Brasil⁵⁰, e já foi utilizado em outras análises de custo-efetividade no cenário

nacional⁵¹⁻⁵⁴. As seguintes variáveis para análise de limiares foram analisadas, considerando-se os cenários com a taxa de desconto:

- **Perda da qualidade de vida no ano do procedimento:** partindo-se do pressuposto que os valores em *QALY* seriam iguais aos em anos de vida salvos (isto é, considerando utilidade de 1 para todos os anos de vida subsequentes, independente do fechamento ou não do defeito, em ambas as estratégias), tentamos identificar qual o decréscimo em utilidade no primeiro ano do modelo (ou seja, decorrente de possível morbidade relacionada ao procedimento), no braço cirúrgico, tornaria a estratégia percutânea custo-efetiva;
- **Inclusão de custos indiretos pelos cuidadores:** considerando-se que pacientes operados demandam maiores cuidados, o que pode gerar perda de produtividade dos pais (custo indireto), qual o valor monetário atribuível a esta circunstância faria com que o tratamento percutâneo se tornasse custo-efetivo;
- **Preço máximo do dispositivo:** qual o preço máximo a ser pago pelo dispositivo para que a estratégia hemodinâmica fosse custo-efetiva.

3.2.12 Análise dos 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 destas 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 à realização de metanálise de braço único (*meta-analysis for single groups*). Porém, a fórmula matemática utilizada nesta abordagem não é possível de ser executada quando se tem zero eventos, o que foi observado em vários estudos considerando-se os desfechos analisados. Um possível procedimento nestes casos é acrescentar 0,5 no número de eventos e no número total de pacientes; porém, esta estratégia não é suficientemente acurada quando se tem uma taxa muito grande de estudos com zero eventos ($> 20\%$), com superestimativa da taxa de ocorrência dos mesmos. Nestes 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 trabalho⁵⁵.

Resultados

4.1 Análise da segurança e eficácia

4.1.1 Características basais da população

De Abril/09 a Outubro/11 foram alocados 75 pacientes no grupo percutâneo (grupo A). O grupo de tratamento cirúrgico (grupo B) foi formado por 105 pacientes tratados entre Janeiro/06 e Janeiro/11. A idade e o peso dos pacientes do grupo percutâneo foram significativamente maiores que o grupo cirúrgico ($94,7 \pm 45,8$ vs $57,1 \pm 39,8$ meses e $27,9 \pm 15,2$ vs $18,6 \pm 11,1$ kg). Outras variáveis demográficas, apresentadas na Tabela 2, foram similares nos dois grupos. No grupo de intervenção percutânea foi utilizada a medida do diâmetro estirado com balão em somente 19 pacientes (25%). A presença de defeito múltiplos ou septo multi-fenestrado foi de 18% e 14% nos grupos A e B, respectivamente. A pressão média da artéria pulmonar estimada por ecocardiografia ou medida no cateterismo foi considerada normal ou discretamente elevada em ambos os grupos.

Tabela 2. Dados demográficos dos pacientes e características das comunicações interatriais.

	Grupo A (75 pts)	Grupo B (105 pts)	p
Idade (meses)	94,7 ± 45,8	57,1 ± 39,8	< 0,001
Peso (kg)	27,9 ± 15,2	18,8 ± 11,1	< 0,001
Sexo masculino	31 pts (41%)	43 pts (41%)	NS
Síndromes Genéticas	3 pts (4%)	9 pts (8%)	NS
Diâmetro CIA única (mm)	12,5 ± 4,5	14,1 ± 6,6	NS
CIA Múltipla/MF	14 pts (18%)	15 pts (14%)	NS

CIA: comunicação interatrial; CIA Múltipla: Septo com 2 orifícios; Diâmetro CIA única: diâmetro original da CIA única (não estirado); MF: Septo multi-fenestrado; NS: não estatisticamente significativo; kg: quilogramas; pts: pacientes.

4.1.2 Taxas de sucesso

Sucesso técnico foi observado em todos os procedimentos. Nos procedimentos percutâneos, a prótese Amplatzer[®] ASO foi utilizada em 45 pacientes (60%), CERA[®] em 17 (23%) e Helex[®] em 8 (11%). Nos 5 pacientes restantes foram utilizadas Figulla[®] PFO, Cardia[®] Atriasept Double-Rounded PFO, Cardia[®] Intrasept Double-Rounded, Cardia[®] Atriasept e Amplatzer[®] Cribiforme. Três pacientes (4%) eram portadores de defeitos cardíacos simples adicionais que foram tratados com sucesso no mesmo procedimento (2 PCAs e 1 fístula artério-venosa pulmonar). No grupo cirúrgico, 50 pacientes (48%) tiveram seu defeito corrigido com acesso por mini-esternotomia, 45 (43%) com toracotomia clássica, e 10 pacientes (9%) por outras incisões. Setenta defeitos (66%) foram corrigidos por sutura

direta e 35 (34%) por interposição de retalho homólogo ou heterólogo. Um paciente tinha estenose pulmonar valvar leve que foi corrigida no mesmo procedimento (comissurotomia). A Tabela 3 apresenta os dados dos procedimentos de ambos os grupos.

Tabela 3. Dados dos procedimentos: próteses e técnicas cirúrgicas utilizadas.

	Grupo A (N=75 pts)	Grupo B (N=105 pts)
ASO CIA	45 (60%)	-
CERA[®] CIA	17 (23%)	-
Helex[®]	8 (11%)	-
Outras próteses	5 (7%)	-
Lesões adicionais simples	3 (4%)	1 (1%)
Mini-esternotomia	-	50 (48%)
Toracotomia clássica	-	45 (43%)
Sutura direta	-	70 (66%)
Tempo CEC (min)	-	32,0 ± 11,5

ASO CIA: prótese Amplatzer[®]; CEC: circulação extra-corpórea; CERA[®] CIA: prótese CERA[®]; pts: pacientes.

4.1.3 Segurança

Complicações maiores e menores ocorreram em 70 pacientes (67%) no grupo cirúrgico e em 3 pacientes (4%) do grupo percutâneo ($p < 0,001$). As complicações maiores do grupo cirúrgico ocorreram em 4 pacientes e

menores em 66. Não houve óbitos. Os dados referentes às complicações encontram-se na Tabela 4.

No grupo A ocorreram 3 bloqueios átrio ventriculares transitórios após o implante do dispositivo. Em 2 deles foi necessário uso de corticoide. Em um dos pacientes foi necessária a retirada da prótese (Helex[®]) que havia modificado sua posição após travamento, com migração em direção inferior para o seio coronário. Após 3 meses foi realizado outro procedimento no qual foi implantada nova prótese (Amplatzer[®]), sem intercorrências. Nos outros dois houve estabilização do quadro sem a necessidade de troca do dispositivo. Os pacientes retornaram ao ritmo sinusal 10 minutos após. Em nenhum dos pacientes foi necessário o uso de marca-passo cardíaco ou necessidade de internação na UTI. Não houve outras complicações maiores ou menores no grupo de tratamento percutâneo. Deste grupo, 3 pacientes com peso inferior a 10 kg foram encaminhados para a UTI com tempo médio de internação de 12 horas.

No grupo B, 10 pacientes tiveram arritmias cardíacas incluindo 3 com taquicardia juncional ectópica, 3 com fibrilação atrial, 2 com bloqueios átrio-ventriculares de 1º grau, 1 com bradicardia sinusal e 1 com ritmo juncional baixo. Nove pacientes necessitaram de intervenção terapêutica sendo implantado marca-passo provisório em 5 e/ou instituído tratamento medicamentoso em 7 e/ou cardioversão elétrica em 2 deles. Edema pulmonar com necessidade de diuréticos ocorreu em 6 pacientes. Em 5 pacientes observou-se derrame pleural ou pericárdico no pós-operatório e 3 necessitaram drenagem cirúrgica. Quadros infecciosos com febre

ocorreram em 8 pacientes, sendo 2 com infecção na ferida operatória, 3 com infecção no trato urinário, 1 com gastroenterite aguda, 1 com broncopneumonia e outro não determinado. Anemia com necessidade de transfusão no pós-operatório foi observada em 33 pacientes (30%). Vinte pacientes (18%) necessitaram drogas vaso-ativas como adrenalina e/ou milrinone para estabilização hemodinâmica. Todos os pacientes necessitaram de UTI com tempo médio de internação de $1,6 \pm 1,3$ dias.

Os pacientes ficaram internados por tempo mediano de 1,2 dias (1 - 3 dias) após o procedimento percutâneo e 8,4 dias (5 - 100 dias) após a correção cirúrgica ($p < 0,001$). O paciente com internação prolongada (100 dias) tinha 22 meses e 9,8 kg e apresentou diversas complicações como arritmia, uso de droga vaso-ativa, derrame pleural com drenagem cirúrgica e quadros infecciosos.

Tabela 4. Complicações maiores e menores dos procedimentos.

	Grupo A N = 75 pts	Grupo B N = 105 pts	p
Complicações Totais	3 (4%)	70 (68%)	<0,001
Complicações Maiores	0	4 (4%)	NS
Necessidade de reintervenção	-	1 (1%)	
Derrame pleural/pericárdico com drenagem cirúrgica	-	3 (3%)	
Complicações Menores	3 (4%)	66 (63%)	<0,001
Arritmias	3 (4%)	10 (9,5%)	
Derrame pleural/pericárdico sem drenagem cirúrgica	-	2 (2%)	
Infecções não-cardíacas	-	8 (7%)	
Anemia com necessidade de hemoderivados	-	33 (30%)	
Suporte inotrópico	-	20 (18%)	
Quadros respiratórios diversos	-	10 (9,5%)	
Mediana tempo internação (dias)	1,2	8,4	< 0,001

pts: pacientes.

4.1.4 Eficácia clínica

A taxa de oclusão do defeito foi semelhante nos dois grupos. No grupo A, 10 pacientes (13%) apresentavam fluxo residual à ecocardiografia na alta hospitalar. Destes 10 pacientes, 2 apresentavam pequenas CIAs (2 e 4 mm) adicionais distantes da CIA maior ocluída pela prótese, deixadas propositalmente descobertas pela não significância hemodinâmica dos defeitos. Todos os pacientes do grupo A foram reavaliados em um seguimento mediano de 12 meses (3 – 30 meses). Neste período, foi

observado retorno do ventrículo direito às dimensões normais para idade a despeito da persistência do fluxo residual pelas CIAs adicionais. Os 8 pacientes restantes apresentaram fluxo residual imediato trivial ou pequeno (menos de 2 mm) que desapareceram durante este mesmo seguimento. Nenhum paciente necessitou de procedimentos adicionais para abordagem das CIAs residuais no grupo A e tampouco houve complicações no seguimento. No grupo B, 4 pacientes (4%) apresentaram fluxo residual após a cirurgia, sendo necessária reintervenção cirúrgica em 1 deles devido a deiscência total do retalho. Em 3 deles o fluxo foi considerado trivial (< 2 mm). Durante um seguimento mediano de 24 meses (6 - 60 meses) obtido em 70 pacientes, nenhum apresentava fluxo residual ou complicações.

4.2 Análise de custo-efetividade

4.2.1 Descrição dos estudos

A revisão sistemática retornou um total de 2.957 referências. Após a avaliação de títulos e resumos, 184 artigos foram selecionados para exame de seus textos completos (Figura 14). Dentre esses, 150 foram excluídos pelos motivos listados abaixo:

- 78 por referirem-se a outras cardiopatias;
- 34 por incluir pacientes com idade média maior do que 14 anos;
- 16 por terem menos de 50 pacientes;

- 7 por não apresentar nenhum desfecho de interesse;
- 5 por conterem pacientes incluídos antes do ano de 1991;
- 3 por incluírem majoritariamente prótese ou cirurgia diferente das definidas nos critérios de elegibilidade;
- 3 por apresentarem dados sem divisão por *ostium primum* e *secundum*, ou concomitância de outras cardiopatias;
- 4 outras causas.

Após as exclusões, foram incluídos 34 artigos, dos quais 8 possuíam mais de um grupo (Tabela 5):

- 18 artigos com dados cirúrgicos;
- 21 artigos com dados do Amplatzer[®] Septal Occluder (ASO);
- 3 artigos com várias próteses (todos com ASO de forma predominante, mas também incluindo Cardi-O-Fix[®], Angel[®] e HELEX[®]);
- 1 artigo com dados de HELEX[®].

FIGURA 14. Fluxograma dos estudos incluídos.

Tabela 5. Principais características dos estudos incluídos.

Autor	Ano	Tipo de prótese e cirurgia	Idade média (anos)	Diâmetro médio CIA (mm)	N Cirúrgico	N Hemo
Galal MO ⁵⁶	1994	Rafia	8,9	-	118	
Chan KC ²¹	1999	ASO	13,3	-		100
Walsh KP ³⁹	2000	ASO	6,8	11		104
Rastegari M ⁵⁷	2001	ASO	5,8	14	39	20
Formigari R ⁵⁸	2001	Amplatzer® / Patch de pericárdio	5,1	12	121	52
Jones DA ⁵⁹⁾	2001	Rafia	5,4	-	87	
Yoshimura N ⁶⁰	2001	Patch de pericardio	7,1	-	126	
Hughes ML ⁶¹	2002	ASO / Rafia e Patch de pericárdio	5,2	12,45	19	43
Figueroa MI ⁶²	2002	ASO	8,5	10		89
Du ZD ²²	2002	ASO / Rafia e Patch de Goretex	8,3	13,53	154	442
Balaguru D ⁶³	2003	ASO	9,5	10		89
Fischer G ⁶⁴	2003	ASO	5,0	-		200
Baskett RJF ⁶⁵	2003	Rafia	5,0	-	100	
Monro JL ⁶⁶	2003	Rafia	5,1	-	157	
Wu Q ⁶⁷	2003	Rafia	4,0	-	245	
Bialkowski J ⁶⁸	2004	ASO / Rafia	9,1	13,4	44	47
Wang JK ⁶⁹	2004	ASO	10,0	18,6		197
Çeliker A ⁷⁰	2005	ASO	7,2	11,5		80
Masura J ⁷¹	2005	ASO	11,9	15,9		151
Nishigaki K ⁷²	2005	Múltiplas técnicas	4,1	-	83	
Boussaada R ⁷³	2005	Patch de dacron ou pericardio	9,0	-	907	
Pawelec W ⁷⁴	2006	ASO	8,2	15,83	20	38
Chen FL ⁷⁵	2006	ASO	9,8	36,7		59
Cardenas L ⁷⁶	2007	ASO	3,0	14		52
Butera G ⁷⁷	2007	ASO/Helex®/Starflex®	4,3	18	46	80
Jones TK ²⁴	2007	HELEX®	10,8	12,9	128	135
Fischer G ⁷⁸	2009	ASO	1,5	-		71
Kazmi T ⁷⁹	2009	ASO	8,0	18,7		204
Everett AD ²³	2009	ASO	6,0	12,8		478
Dave HH ⁸⁰	2009	Rafia	4,1	-	62	
Kaya MG ⁸¹	2010	ASO	7,0	12,7		67
Knepp MD ⁸²	2010	ASO	7,5	18		94
Fiarresga A ⁸³	2010	ASO	8,5	14,2		166
Erdem A ⁸⁴	2011	ASO e Cardi-O-Fix®	11,7	15,8		337

4.2.2 Estratégias de tratamento da CIA-OS

4.2.2.1 Dados basais

Foram incluídos 18 artigos de tratamento cirúrgico (2456 pacientes) e 25 de intervenção percutânea (3395 pacientes) que apresentaram dados referentes aos desfechos analisados. A média de idade foi de $6,3 \pm 2,2$ anos no grupo cirúrgico e $7,7 \pm 2,9$ anos no percutâneo ($p < 0,001$). O diâmetro mediano da CIA foi de 15 mm (12 - 18 mm) nos pacientes submetidos a cirurgia e 14 mm (10 - 18,7 mm) nos pacientes da intervenção percutânea ($p = \text{NS}$). O tempo de seguimento foi semelhante entre os grupos oscilando entre poucos dias e 6 anos. Os dados referentes as principais características basais são apresentados no Gráfico 3.

GRÁFICO 3. Dados basais: idade média e diâmetro das CIAs nos grupos cirúrgico e percutâneo.

4.2.2.2 Mortalidade

Todos os estudos cirúrgicos (N= 2456) e vinte estudos no grupo percutâneo (N= 2772) relataram dados de mortalidade peri-procedimento. Três estudos cirúrgicos apresentaram óbitos, sendo verificada uma média ponderada de 0,24% na análise conjunta. No grupo percutâneo ocorreram 2 óbitos, com média ponderada de 0,07% (p=NS) (Gráfico 4).

GRÁFICO 4. Resultados dos procedimentos: mortalidade.

4.2.2.3 Necessidade de segundo procedimento

Foram incluídos treze estudos com dados para necessidade de reintervenção cirúrgica (N= 1725) e vinte e um estudos forneceram dados para necessidade de procedimento cirúrgico após colocação (ou tentativa de implante) de prótese (N= 2.992). Em média, 0,17% dos pacientes

submetidos a cirurgia foram submetidos a outro procedimento cirúrgico. Importante frisar que estas correções são aquelas realizadas em outra internação, para correção tardia de fluxos residuais, na sua maioria.

A média ponderada de necessidade de segundo procedimento cirúrgico após intervenção percutânea foi de 2,27% ($p < 0,001$). Dois estudos apresentavam taxas acima dos demais (maiores que 5%). Com a exclusão destes artigos, a média ponderada foi de 1,78%, ainda significativamente maior que o observado para o tratamento cirúrgico ($p < 0,001$). Os dados referentes à necessidade de segundo procedimento cirúrgico pós-fechamento de CIA por ambos os métodos são apresentados na Gráfico 5.

GRÁFICO 5. Resultados dos procedimentos: necessidade de segundo procedimento cirúrgico após oclusão da CIA.

Quinze estudos (N = 1.947) forneceram dados para necessidade de segundo procedimento hemodinâmico, que ocorreram principalmente para reposicionamento de próteses e alguns para recuperação de dispositivos embolizados. Em média, 1,7% dos pacientes foi submetido a segundo procedimento hemodinâmico. Um estudo mostrava taxas muito superiores aos demais, igual a 14%. Ao se excluir este estudo, a média ponderada de segundo procedimento hemodinâmico caiu para 0,3%.

4.2.2.4 Fluxo residual e outras complicações

Quatorze estudos no grupo cirúrgico e vinte no grupo percutâneo proveram dados sobre fluxos residuais moderados ou grandes. No grupo percutâneo este desfecho ocorreu em 0,66% dos pacientes. Apenas um estudo possuía taxa acima de 2%; porém, mesmo excluindo-se o mesmo das análises, a taxa não se alterou de forma significativa (0,53%). No grupo cirúrgico tal desfecho não foi relatado em nenhum dos trabalhos. Importante lembrar que este dado reflete o número de pacientes que persistiram com lesão residual no final do acompanhamento, isto é, já excluindo os pacientes que tenham tido seus defeitos corrigidos através de um eventual segundo procedimento na mesma internação.

Para o desfecho de outras complicações (somente moderadas ou graves), quinze estudos foram incluídos no grupo cirúrgico (N= 2116) e vinte e um no grupo de intervenção percutânea (N= 3079). A média ponderada pós-cirurgia foi de 9,3%, significativamente maior que a taxa de 4,3%,

encontrada no tratamento percutâneo ($p < 0,001$). Os dados referentes a taxa de complicações são apresentadas na Gráfico 6.

GRÁFICO 6. Taxas percentuais de complicações (moderadas ou graves).

4.2.2.5 Tempo médio de internação

Treze estudos relataram tempo da internação do grupo cirúrgico (N= 1.783), gerando uma média ponderada de 11,1 dias. Porém, um estudo que correspondia a metade do total de pacientes desta análise, apresentou dados discrepantes, com tempo médio aproximado a 17 dias. Ao se excluir este estudo, a média ponderada reduziu para 5,2 dias. No grupo percutâneo, os dez estudos (N= 968) apresentaram média de 1,33 dias, significativamente inferior ao tempo de internação no grupo cirúrgico. Os dados referentes ao tempo de internação encontram-se na Gráfico 7.

GRÁFICO 7. Tempo médio de internação (em dias).

Um resumo dos principais achados dos estudos incluídos é apresentado na Tabela 6.

Tabela 6. Resumo dos desfechos dos trabalhos incluídos na análise.

Desfecho	Fechamento Percutâneo % (N)*	Fechamento Cirúrgico % (N)*	Valor p
Mortalidade	0,07 (2772)	0,24 (2456)	NS
Reintervenção	1,78 (2992)	0,17 (1725)	<0,001
Fluxo residual	0,66 (2120)	0 (2116)	<0,001
Complicações	4,3 (3079)	9,3 (2116)	<0,001
Tempo de internação	5,2 (968)	1,3 (1783)	<0,001

* Exceto para tempo de internação, onde os valores denotam o valor em dias e o N.

4.2.3 Relação de custo-efetividade incremental

A efetividade encontrada foi de 19,7126 anos de vida no grupo cirúrgico e 19,7422 no tratamento percutâneo (utilizando-se a taxa de desconto anual de 5%). O custo total da estratégia de tratamento cirúrgico foi de R\$ 12.431,00 e da estratégia percutânea de R\$ 19.267,00. Estes valores resultaram em uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 230.641,00 por ano de vida salvo do tratamento percutâneo quando comparado ao cirúrgico. Estes dados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Custo, efetividade e relação incremental de custo-efetividade das estratégias cirúrgica e percutânea, no tratamento da CIA.

	Custo	Efetividade com desconto	RCEI com desconto
Tratamento cirúrgico	R\$ 12.431	19,7126	-
Tratamento percutâneo	R\$ 19.267	19,7422	R\$ 230.641

RCEI = relação de custo-efetividade incremental, expressa em R\$ por ano de vida salvo.

4.2.4 Análise de limiares

Na análise de limiares com valores de intenção de pagar de até R\$ 63.000,00, com a taxa de desconto de 5%, o limiar para o procedimento percutâneo passar a ser custo-efetivo foi de R\$ 14.057,00, ou seja, uma queda de R\$ 4.960,00 no custo do dispositivo ou que os custos indiretos relacionados aos cuidadores fossem iguais a R\$ 4.960,00. Também foram conduzidas análises de utilidade no primeiro ano pós-cirurgia. Esta avaliação

mostrou que se a utilidade dos pacientes ou responsáveis sofrer um decréscimo de cerca de 8% após a cirurgia novamente o método percutâneo passa a ser custo-efetivo em ambos os cenários. Os dados referentes a análise de limiares encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8. Análise de limiares na modelagem com desconto de 5%.

Variável	Cenário com desconto de 5%
Utilidade no 1º ano após procedimento cirúrgico (caso base = 1)	0,921
Custo indireto dos cuidadores, na estratégia cirúrgica (caso base = 0)	R\$ 4.960,00
Valor total do implante da prótese, na estratégia hemodinâmica (caso base = R\$ 19.021,00)	R\$ 14.057,00

Discussão

5.1 Análise da segurança e eficácia

5.1.1 Observações gerais

Neste estudo não randomizado com 2 coortes contemporâneas de pacientes na faixa etária pediátrica (até 14 anos) tratados em um mesmo centro, a oclusão percutânea da CIA em crianças e adolescentes se mostrou mais segura e tão eficaz quanto o tratamento cirúrgico convencional. Utilizamos para fins comparativos uma coorte contemporânea de tratamento cirúrgico pois nos últimos 10 anos não houve grandes mudança nas técnicas cirúrgicas. Sendo assim, a melhor prática clínica está refletida para ambos tipos de tratamento.

5.1.2 Características basais das coortes dos pacientes e possível impacto nos resultados observados

É improvável que a menor idade e peso observados no grupo cirúrgico tenham tido impacto na maior incidência e gravidade das complicações encontradas já que a idade média dos pacientes deste grupo de quase 5 anos (com peso médio de quase 20 kg) não se constitui em um

fator de risco habitual na cirurgia cardíaca pediátrica contemporânea, especialmente tratando-se de uma operação tecnicamente simples e com um rápido período de CEC. É mais provável que a maior incidência e gravidade das complicações observadas está associada pura e simplesmente a natureza invasiva da cirurgia cardíaca com necessidade de toracotomia e CEC. A menor idade do grupo cirúrgico reflete uma postura do nosso grupo de operar crianças mais precocemente, com idade abaixo de 4 - 5 anos para viabilizar uma mini-esternotomia (difícil acesso com idade maior), utilizada em quase metade desta casuística. Em contrapartida, a maior idade observada no grupo percutâneo (média de quase 8 anos) reflete a postura do nosso grupo de dar preferência ao tratamento em um momento no qual o procedimento é tecnicamente mais fácil e permite o implante de próteses maiores sem o risco de interferências com estruturas cardíacas adjacentes. Apesar deste momento ser discutível na literatura, nos parece que a idade ideal para a abordagem percutânea encontra-se entre 3 e 10 anos ou em crianças com peso acima de 15 kg. Por outro lado, o procedimento pode e deve ser aplicado a crianças de menor idade e de peso < 10 kg quando há síndromes cromossômicas ou doenças significativas de outros sistemas associadas, tais como broncodisplasia pulmonar da prematuridade, asma perene, insuficiência renal, escoliose grave, entre outros. Nestes pacientes, o procedimento também é seguro e eficaz^{85, 86}.

5.1.3 Complicações, morbidade e segurança

Em ambos os grupos observamos arritmias diversas como uma complicação relativamente, em linha com a literatura^{87, 88}. A maior incidência e gravidade destas arritmias no grupo cirúrgico provavelmente está associado a realização da atriotomia cirúrgica e manipulação do SIA durante o procedimento⁸⁹. Além disto, a cicatriz gerada pela atriotomia pode servir como substrato histológico para focos arritmogênicos e/ou fenômenos de reentrada, inclusive na vida futura destes pacientes. Por outro lado, o uso de próteses pode resultar em bloqueios de graus variáveis em crianças, ainda que transitórios, como observado em 3 pacientes desta casuística. Em um destes, o bloqueio decorreu da falta de mecanismo de auto-centralização do dispositivo utilizado (Helex[®]) causando queda do mesmo para o seio coronário, provavelmente traumatizando temporariamente a região do nó átrio-ventricular, o que requereu a retirada do dispositivo e um novo procedimento posterior. O implante de uma prótese auto-centrável três meses após minimizou esta migração inferior e evitou a ocorrência do bloqueio. Em um estudo⁹⁰, a oclusão percutânea da CIA em crianças pequenas resultou em taxas de cerca de quase 4% de bloqueios. Entretanto, tamanhos grandes de próteses foram utilizados naquela experiência. Tal observação aliada aquelas derivadas deste estudo denotam a importância da seleção adequada dos pacientes para o procedimento percutâneo, especialmente no que se refere à idade ideal para o procedimento e seleção criteriosa do tamanho e tipo de dispositivo para a anatomia subjacente.

A ocorrência de derrame pericárdico ou pleural necessitando drenagem e internação mais prolongada é relativamente comum após a correção cirúrgica da CIA, como observado em 3 pacientes neste estudo. Não se sabe ao certo a causa desta complicação. Mesmo quando não requer drenagem, o derrame aumenta a morbidade pós-operatória por necessitar de doses maiores de diuréticos para seu tratamento. A maior incidência de infecção após o procedimento cirúrgico neste estudo reflete a natureza mais invasiva deste tipo de abordagem com necessidade de intubação mais prolongada, uso de sondagem vesical e cateteres venosos centrais e arteriais, imunodepressão secundária a CEC e presença de ferida cirúrgica. Ainda no grupo cirúrgico houve um número significativo (30%) de pacientes que necessitaram de transfusão sanguínea após a cirurgia. Se considerarmos também o uso de sangue durante à CEC, estes pacientes são multi-transfundidos o que aumenta a morbidade. A necessidade de drogas vasoativas para manter as condições hemodinâmicas em quase 20% dos pacientes e o tempo de internação mais prolongado denotam também a maior morbidade do procedimento cirúrgico.

A baixa taxa de morbidade observada no grupo tratado percutaneamente reflete a experiência do grupo neste procedimento, especialmente no que se refere a seleção dos pacientes, e a sua natureza menos invasiva. Especulamos que tais achados permitiriam a adoção de um esquema semi-ambulatorial para tratamento dos pacientes com CIA com internação sem a necessidade de exames laboratoriais e alta hospitalar após breve período de observação de 24 horas. Tal conduta resultaria em

economia significativa de recursos e liberação de leitos hospitalares para outros pacientes com cardiopatias mais complexas que necessitam de tratamento intensivo e de correção exclusivamente cirúrgica. Apesar de termos observado baixas taxas de complicações neste estudo, algumas considerações devem ser realizadas. A ocorrência de erosão é uma complicação rara mas bem documentada no tratamento percutâneo da CIA⁹¹. Não se sabe ao certo os mecanismos que estão implicados em sua fisiopatologia, mas parece que um superdimensionamento da prótese em CIAs com bordas antero-superiores deficientes sejam fatores predisponentes. Curiosamente, esta complicação é raramente encontrada em crianças. Em um estudo anterior em adultos, nosso grupo encontrou tal complicação em um paciente com uma CIA de localização mais alta no septo³⁴. A embolização do dispositivo é outra complicação que pode ser encontrada durante a curva de aprendizado e/ou em pacientes com defeitos de características limítrofes para implante. Apesar do resgate da prótese ainda no laboratório de cateterismo geralmente ser possível, a intervenção cirúrgica pode ser necessária dependendo da posição em que a prótese se localiza.

5.1.4 Eficácia

Observamos uma alta taxa de oclusão da CIA em ambos os grupos neste estudo. Taxas de mais de 95 - 98% no grupo percutâneo são encontradas na literatura dependendo do tipo de prótese utilizada, tamanho

do defeito e da fase da curva de aprendizado. Devido ao planejamento deste estudo e ao baixo número relativo de pacientes não foi possível a comparação do desempenho de cada prótese individualmente. Mesmo reconhecendo que houve um tempo de seguimento relativamente curto dos pacientes tratados percutaneamente neste estudo, as evidências de literatura mostram que a segurança e a eficácia perduram após mais de 10 anos de seguimento^{11, 71}. Apesar da ocorrência de fluxos residuais ser rara nos pacientes tratados pela técnica cirúrgica, ela, quando acontece, pode necessitar de nova intervenção devido a deiscência de sutura e manutenção dos grandes diâmetros do defeito original, como observado em um paciente desta casuística. A falta de seguimento de todos os pacientes do grupo cirúrgico reflete a natureza retrospectiva de coleta de dados com perdas de informações.

5.1.5 Comparação com outros estudos na literatura

Os desfechos encontrados neste estudo encontram-se em linha com aqueles observados na literatura em estudos observacionais não randomizados realizados anteriormente. Em estudo multicêntrico publicado em 2002 por Du e colaboradores²² foram analisados dados de 442 pacientes submetidos ao implante de ASO e 154 pacientes corrigidos cirurgicamente. A idade média foi maior no grupo percutâneo (9,8 vs 4,1 anos; $p < 0,001$) e o diâmetro médio da CIA foi semelhante entre os grupos ($13,3 \pm 5,4$ mm no grupo percutâneo e $14,2 \pm 6,3$ mm no cirúrgico; $p = 0,099$). As taxas de

oclusão imediata foram similares entre os grupos (94,8% com tratamento percutâneo e 96,1% na cirurgia; $p > 0,05$). As taxas de complicações e tempo de internação favoreceu significativamente o grupo percutâneo (7,2% e $1,0 \pm 0,3$ dias vs 24,0% e $3,4 \pm 1,2$ dias; $p < 0,001$ em ambas análises). Os autores concluíram que o procedimento percutâneo é seguro e eficaz principalmente pelo índice de sucesso semelhante, porém com taxa de complicações maior no grupo cirúrgico.

Outro estudo multicêntrico idealizado para análise de não-inferioridade foi realizado com a prótese Helex^{®24}. Foram estudados 119 pacientes no grupo percutâneo e 128 pacientes submetidos a cirurgia de correção da CIA. A idade e peso mediano foi de 6,3 anos (1,4 – 72,4) e 23,0 kg (9,2 – 132,5) no grupo percutâneo e 4,7 anos (0,6 – 70,4) e 17,5 kg (8,3 – 135,0) no grupo cirúrgico (valores de $p < 0,003$ e $< 0,001$, respectivamente). Taxas de complicações maiores foram similares, com 5,9% no grupo de intervenção e 10,9% no grupo cirúrgico ($p = 0,176$). Novamente o tempo de internação foi menor nos pacientes submetidos ao procedimento percutâneo ($1,0 \pm 0,4$ dias vs $3,0 \pm 1,9$ dias; $p < 0,001$). Neste estudo conclui-se que a segurança e eficácia foram similares nos 2 grupos mas com tempo de internação inferior no grupo de intervenção percutânea.

Recentemente foi publicada uma meta-análise por Butera e colaboradores⁹². Nesta revisão com 13 estudos originais não randomizados com mais de 3000 pacientes, um óbito foi encontrado no grupo cirúrgico (incidência de 0,08%; intervalo de confiança (IC 95%; 0 - 0,23%) e nenhum no grupo percutâneo. A análise de complicações gerais após os

procedimentos demonstrou taxas de 31% (95% IC 21 - 41%) para os pacientes cirúrgicos e 6.6% (95% IC 3,9 - 9,2%) para os pacientes tratados percutaneamente. A razão de chances ajustada relativas a probabilidade de complicações gerais foi 5.4 (95% IC 2,96 - 9,84; $p < 0,0001$) a favor do tratamento percutâneo. As taxas de complicações maiores foram 6.8% (95% IC 4 - 9.5%) no grupo cirúrgico e 1,9% (95% IC 0,9 - 2,9%) no grupo percutâneo. A razão de chances ajustada para complicações maiores foi de 3,81 (95% IC 2,7 - 5,36; $p = 0,006$), novamente favorecendo o tratamento percutâneo. Estes autores concluíram que o tratamento percutâneo está associado a menor probabilidade de complicações quando comparado a abordagem cirúrgica, em linha com as observações feitas no nosso estudo.

5.1.6 Outras possíveis vantagens do tratamento percutâneo

Existem outras vantagens ainda do tratamento percutâneo que não foram exploradas neste estudo incluindo recuperação mais rápida da função do VD determinada por marcadores ecocardiográficos e bioquímicos⁹³⁻⁹⁵ e, talvez, um melhor desempenho neurocognitivo dos pacientes submetidos a intervenção quando comparados àqueles submetidos a correção cirúrgica⁹⁶.

5.1.7 Limitações do estudo clínico de segurança e eficácia

As maiores limitações do estudo aqui apresentado são a falta de seguimento em todos os pacientes do grupo cirúrgico, o seguimento

relativamente curto dos pacientes submetidos a tratamento percutâneo e o seu desenho não randomizado. Não existem estudos desta natureza na literatura e é extremamente improvável a realização dos mesmos. Hoje em dia, a abordagem percutânea está tão bem estabelecida, padronizada e difundida nos maiores centros mundiais^{37, 83, 97} que o recrutamento de pacientes para o grupo cirúrgico após randomização seria de difícil explicação para os pais ou responsáveis. Como é observado na quase totalidade da literatura relativa ao tratamento de doenças cardíacas congênitas, os progressos obtidos no manejo dos pacientes deriva de estudos de coortes observacionais prospectivos com análise de fatores de risco para desfechos adversos. Quando estes fatores de risco são reconhecidos e controlados, há uma melhoria dos resultados. O estudo aqui apresentado, apesar de não ter sido randomizado e, por isto, introduzir vieses de seleção de pacientes, tem como ponto forte o fato de ter sido realizado com 2 coortes praticamente contemporâneas de pacientes tratados em um único hospital de excelência, com equipes experientes e relativamente homogêneas, utilizando técnicas percutâneas e cirúrgicas bem estabelecidas e padronizadas, já passadas suas curvas de aprendizado. Ou seja: a experiência aqui apresentada provavelmente reflete uma das melhores práticas clínicas encontradas no país.

5.1.8 Conclusões e implicações para políticas de saúde

Devido a eficácia semelhante à abordagem cirúrgica, à menor morbidade e ao menor tempo de internação, nos parece que a oclusão percutânea da CIA deva ser considerada como a modalidade terapêutica de eleição para o tratamento de crianças e adolescentes selecionados com esta condição. Os resultados consistentes observados nesta experiência brasileira e em linha com os internacionais justificam a realização do estudo de custo-efetividade incremental para possível incorporação pelo SUS, também realizado nesta tese e discutido a seguir.

5.2 Análise de custo-efetividade

5.2.1 Observações gerais sobre o estudo de custo-efetividade e qualidade das evidências

Neste estudo, identificamos as evidências sobre a efetividade do tratamento cirúrgico e percutâneo e realizamos uma análise de custo-efetividade comparando ambas as estratégias terapêuticas. Após revisão ampla e sistemática da literatura, foi constatado que os dados de efetividade dos procedimentos para fechamento da CIA-OS – cirúrgico e percutâneo – são baseados na sua maioria em estudos observacionais e experimentos não controlados, sem comparação direta entre as modalidades de tratamento em ensaios clínicos randomizados. Tendo em vista que o

procedimento percutâneo já foi definido como a opção padrão na maioria dos países desenvolvidos^{9, 20, 22}, não parece que as tecnologias serão comparadas em ensaios clínicos randomizados futuros; logo, as evidências disponíveis para avaliação comparativa entre as opções de tratamento não terão incremento de qualidade no futuro. As estimativas obtidas nos estudos encontrados permitem afirmar que ambas as técnicas são seguras, apresentam alto índice de sucesso e baixo risco de complicações em curto e longo prazo. O tratamento percutâneo parece estar associado a maior taxa de fluxos residuais persistentes, ainda que a maioria deles provavelmente não tenha impacto clínico; por outro lado, este tratamento está associado a menor taxa de complicações que a intervenção cirúrgica. Em linha com os poucos estudos comparativos encontrados na literatura^{22, 24, 92}, a maior segurança e a eficácia semelhante do fechamento percutâneo da CIA quando comparado ao tratamento cirúrgico também foram encontradas no estudo para avaliação de segurança e eficácia clínica desta tese, com dados já publicados¹⁶.

5.2.2 Modelos de estudos de custo-efetividade sobre novas tecnologias em saúde e impacto nos resultados observados

A avaliação dos custos em tecnologias da saúde é um tema cada vez mais pertinente na literatura mundial. O grande número de avanços tecnológicos e a intensa busca por alternativas no tratamento de pacientes tem gerado diversos estudos comparando práticas clínicas com ênfase em

seus aspectos de custo e efetividade. Conforme descrito anteriormente, estes estudos têm por característica uma análise econômica baseada nos desfechos clínicos. No presente estudo, foram utilizados dados da literatura e, conforme recomendação as diretrizes do Ministério da Saúde em Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias na Saúde, foram acrescentados os dados apresentados no estudo de segurança e eficácia refletindo a realidade nacional³⁵. Este tipo de abordagem é utilizada quando existe equivalência entre os métodos comparados, claramente demonstrada aqui.

Tendo em vista que não foram encontrados estudos econômicos no Brasil, desenvolvemos um modelo de decisão para avaliação do custo-efetividade. O modelo criado mostrou estimativa de efetividade cumulativa (sobrevida ao longo da vida) semelhante entre as terapias, com benefício um pouco maior para terapia percutânea. As relações de custo-efetividade, entretanto, são elevadas na comparação da terapia percutânea com a cirúrgica (relação de custo-efetividade incremental de cerca de R\$ 230.000,00 por ano de vida salvo na modelagem). É importante ressaltar, porém, que estas estimativas são conservadoras, uma vez que se assumiu que a qualidade de vida nos dois tratamentos é igual. Considerando-se o desconforto associado à toracotomia no procedimento cirúrgico e a falta à escola ou trabalho nas primeiras semanas subsequentes à cirurgia, é bastante provável que, ao menos no curto prazo, haja um prejuízo em qualidade de vida nos pacientes tratados com este método, o que teria impacto na estimativa de custo-efetividade. Caso os pacientes tratados cirurgicamente tivessem uma piora na qualidade de vida no 1º ano após a

cirurgia de 8% (utilidade de 0,92) na comparação com o tratamento percutâneo, este último seria custo-efetivo, se considerássemos um limiar de disposição a pagar equivalente a três vezes o PIB per capita brasileiro.

5.2.3 Outros estudos sobre custos do tratamento percutâneo vs cirúrgico da CIA

São poucos os estudos de custos intra-hospitalares comparando os métodos de fechamento das CIAs encontrados na literatura. Este estudo de custo-efetividade incremental é o primeiro realizado no Brasil e talvez um dos únicos realizados no mundo analisando os custos e consequências de ambos os métodos de tratamento ao longo da vida.

O primeiro estudo de custos intra-hospitalares foi realizado na Itália em 2001 com 171 pacientes comparando a cirurgia convencional, a miniesternotomia e a abordagem percutânea⁵⁸. Houve taxa de complicações maior no grupo cirúrgico e na análise de custos houve vantagem da miniesternotomia e dos dispositivos. Neste estudo o maior percentual de custos foram referentes as próteses e a circulação extra-corpórea. Outro estudo realizado nos Estados Unidos comparando a cirurgia convencional e o fechamento percutâneo houve vantagem para o último principalmente as custas de maiores honorários médicos, um maior tempo de internação hospitalar e na UTI pelos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico¹¹. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo realizado no Reino Unido em que novamente o custo da UTI foi o mais impactante no grupo

cirúrgico e o valor da prótese no de fechamento percutâneo⁹. Este estudo também mostrou diferenças significativas no tempo médio de retorno as atividades normais que foi de 2 sem (0,2 - 26 sem) no tratamento com prótese e 5,5 sem (4 - 9 sem) no grupo cirúrgico ($p < 0,01$). Contabilizando estes achados houve vantagem para o procedimento percutâneo. Resultado semelhante foi encontrado em estudo conduzido na Austrália⁶¹. Neste estudo, os custos de enfermagem inerentes a maior internação do grupo cirúrgico representaram a maior parte dos custos, tornando este menos custo-efetivo. Por fim, ao analisar o único estudo realizado fora dos países desenvolvidos encontramos resultados que desfavorecem o fechamento percutâneo. Como nos estudos anteriores, os maiores custos são associados a internação e uso de hemoderivados no grupo cirúrgico e aos dispositivos no grupo percutâneo. Entretanto, o valor agregado das próteses eleva muito seu custo fazendo com que a cirurgia seja mais vantajosa neste estudo realizado na Guatemala¹⁰.

A característica comum encontrada nos estudos descritos acima foi o maior custo associado ao procedimento cirúrgico relacionado ao maior tempo de internação e consequente necessidade de maior assistência intra-hospitalar. Em contrapartida, o tratamento percutâneo tem o seu custo relacionado a prótese. Razões para explicar as diferentes conclusões dos estudos nos países desenvolvidos e em desenvolvimento incluem à valorização dada à tecnologia e aos honorários médicos e às equipes de suporte (enfermeiros, fisioterapeutas e técnicos). Nos países de primeiro mundo encontramos uma maior valorização profissional e um menor custo

da tecnologia. Em países em desenvolvimento, a tecnologia ainda é mais cara que a formação a atuação profissional. No Brasil, como na Guatemala, o custo do dispositivo percutâneo ainda tem um peso importante no custo total do procedimento.

5.2.4 Análise de custos diretos e indiretos

Nossa análise dos custos levou em consideração somente os custos diretos referentes aos procedimentos, tais como o uso do laboratório de hemodinâmica, centro cirúrgico, custos dos dispositivos, equipamento de circulação extra-corpórea e gastos com equipe médica e de apoio. Estes itens são de mais fácil mensuração, sendo incluídos nos cálculos finais. Por outro lado, os custos indiretos não foram contabilizados e entendemos que tais valores possam contribuir para reduzir a diferença de relação de custo efetividade incremental (ICER) observada entre os dois métodos neste estudo. Custos com o banco de sangue (coleta, processamento e análise, distribuição) são de valores elevados e sua necessidade é diferente entre os dois métodos de tratamento^{10, 98}. A necessidade de sangue é quase uma regra devido ao uso de circulação extra-corpórea. Soma-se a este dado o fato que até 30% dos pacientes necessitam de hemoderivados no pós operatório, como visto no estudo de segurança e eficácia. Nos procedimentos percutâneos o uso de sangue limita-se aos casos com algum tipo de complicação, fato extremamente raro nos dias atuais, como também vimos no estudo de segurança e eficácia clínica aqui realizado.

Outro custo indireto importante mas de difícil mensuração é a perda de dias de trabalho ou escola pelos pacientes ou responsáveis. Os pacientes do grupo percutâneo têm um menor tempo de internação podendo retornar as atividades habituais mais rapidamente⁹. Os pais ou responsáveis demoram menos para recomeçar suas atividades laborais com menor perda para sociedade. Além disto, os gastos de saúde com uma criança ou adolescente com CIA-OS deve ser feita de forma contextualizada. Este paciente tem sobrevida semelhante à população normal podendo, desta forma, compensar por um período maior os gastos realizados em sua saúde. Neste sentido, devemos lembrar que o SUS paga R\$ 14.000,00 pelo uso de próteses intravasculares (*stent-grafts*) para tratamento endovascular de pacientes (geralmente idosos) com aneurismas e dissecções da aorta⁴⁹. Considerando-se que este tipo de paciente é mais numeroso que aquele com CIA-OS, que esta população tem risco intra-operatório elevado pela presença de múltiplas comorbidades e que a expectativa de vida é mais limitada, o ônus econômico para o sistema de saúde é maior. Se estes pacientes já são contemplados pelo sistema, as crianças e adolescentes com CIA-OS deveriam ser.

Além do benefício direto para o paciente, a realização de procedimentos com menores taxas de complicações e menor tempo de internação libera leitos na UTI e no centro cirúrgico, melhorando a eficiência de um sistema de saúde. Tal estratégia poderia ajudar a reduzir o déficit na demanda do atendimento cirúrgico das crianças portadoras de cardiopatias congênitas no Brasil⁹⁹.

5.2.5 Limitações do estudo de custo-efetividade

A exclusão de adultos neste estudo é uma limitação. Provavelmente este subgrupo de pacientes é o que mais se beneficia das vantagens do tratamento percutâneo já que as taxas de complicações pós operatórias são maiores que as encontradas nas crianças e adolescentes devido a presença de enfermidades co-existent^{34, 100}. A maior morbidade operatória com consequente maior tempo de internação e recuperação domiciliar reduz a relação de custo-efetividade do tratamento cirúrgico. Neste sentido, em um estudo publicado recentemente, a relação de custo-efetividade incremental foi favorável ao tratamento percutâneo em comparação ao cirúrgico em adultos com CIA-OS em um seguimento de 5 anos no Canadá¹⁰¹.

A revisão sistemática incluiu os procedimentos percutâneos realizados no início da experiência e da curva de aprendizado dos grupos, sendo observados resultados diferentes em comparação aos atuais. Tal aspecto tem importância significativa quando comparado com o procedimento cirúrgico, que apresenta técnica já bem estabelecida e com curva de aprendizado ultrapassada na totalidade dos centros. Dados comparativos poderiam ser diferentes, se avaliados somente os procedimentos realizados nos dias. Se levarmos em consideração levantamento feito no DATASUS⁴⁹ no período do estudo (2009-11) encontramos taxas de mortalidade hospitalar global no país para correção de CIA de 1,78%, muito acima do encontrado na literatura analisada. Em algumas regiões do Brasil estas taxas são ainda mais elevadas chegando a

5,2%. É provável que, levando em conta estes resultados, a o procedimento percutâneo seria mais custo-efetivo. Vale lembrar que estes valores são relativos ao tratamento cirúrgico da CIA de todos os tipos em crianças e adultos no Brasil.

As taxas de fluxo residual encontradas nas literaturas são menores no tratamento cirúrgico fazendo com que aparentemente os resultados finais sejam favoráveis a este grupo. Estes valores são decorrentes de condições diferentes entre os grupos pois os pacientes do grupo cirúrgico que permanecem com fluxo residual significativo são corrigidos em uma nova cirurgia dentro da mesma internação sendo contabilizados sem fluxo residual ao final do estudo. No grupo de tratamento percutâneo o mesmo não ocorre, pois os portadores de fluxo residual significativo são levados para reintervenção (percutânea ou cirúrgica) em uma nova internação. Assim, eles são contabilizados como portadores de defeito residual, reduzindo a eficácia do método.

Outra limitação se refere a não inclusão de ferramentas que pudessem avaliar possíveis perdas de qualidade de vida com impacto indireto nos custos. Em recente estudo¹⁰² foram avaliados 117 pacientes submetidos a correção cirúrgica. A inteligência média e desenvolvimento psicomotor deste grupo de pacientes comparados com valores normais de controle foram significativamente menores. Outro estudo que analisou as diferenças entre dois grupos submetidos a fechamento cirúrgico ou percutâneo da CIA encontrou diferenças significativas nos testes de quociente de inteligência (QI). O teste global mostrou o grupo cirúrgico com

9,5 pontos em média abaixo do grupo percutâneo ($p < 0,03$). Também foram realizadas sub-análises de QI, com todos valores favorecendo os pacientes submetidos a procedimento percutâneo⁹⁶.

No estudo de revisão sistemática foi notória a ausência de ensaios clínicos randomizados. Não restam dúvidas quanto a qualidade da evidência gerada por este tipo de estudo. Porém existem algumas particularidades que impedem ou dificultam sua realização em doenças de baixa prevalência em crianças, como as cardiopatias congênitas. A necessidade de grande número de pacientes e um longo período de acompanhamento encontram-se entre os fatores limitantes. Apesar dos estudos observacionais não randomizados terem uma qualidade de evidência menor, eles formam a única e, portanto, a melhor evidência disponível no tratamento da CIA-OS. Neste sentido, as observações realizadas no nosso estudo de segurança e eficácia clínica corroboram com aquelas encontradas na revisão sistemática.

5.2.6 Conclusões do estudo de custo-efetividade incremental

Nesta revisão sistemática, o fechamento percutâneo da CIA-OS apresentou eficácia similar ao tratamento cirúrgico com menores taxas de complicações e tempo de internação. O tratamento percutâneo foi discretamente mais efetivo em termos de anos de vida ganho (19,7126 anos de vida no grupo cirúrgico e 19,7422 no tratamento percutâneo utilizando-se a taxa de desconto anual de 5%). Entretanto, com os valores diretos estipulados neste estudo, o fechamento percutâneo apresentou menor

relação de custo-efetividade incremental. Uma redução de cerca de 30% nos valores aqui utilizados para os custos das próteses faria com que a estratégia percutânea se tornasse custo-efetiva ao longo do tempo e passível de incorporação imediata pelo SUS.

Considerações Finais

Apesar do estudo de segurança e eficácia clínica e da revisão sistemática da literatura realizados nesta tese terem mostrado que o tratamento percutâneo em comparação ao cirúrgico da CIA-OS em crianças e adolescentes é mais seguro (com menos complicações) e tão eficaz (com taxas de oclusão similares) resultando em menor tempo de internação e discreta maior efetividade em longo prazo definida por anos de vida ganho, a relação de custo-efetividade incremental usando os valores diretos aqui estipulados foi elevada, limitando a incorporação desta tecnologia no SUS neste momento. Assim sendo, a hipótese inicial desta tese foi rejeitada. Novos estudos levando em consideração custos indiretos são necessários para melhor elucidação da relação de custo-efetividade incremental de ambas as estratégias terapêuticas.

ANEXO A Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Coração – CEP/HCor

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL DO CORAÇÃO

CEP/HCor – 127/2010

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/HCor, em reunião no dia 15.02.2011, **APROVOU** o documento abaixo mencionado referente ao protocolo de pesquisa nº 127/2010 intitulado **"Avaliação da viabilidade econômica da oclusão percutânea da comunicação interatrial do tipo ostium secundum em crianças e adolescentes"**, sob responsabilidade de execução do pesquisador Dr. Carlos Pedra.

- **Protocolo de Pesquisa:** "Avaliação da viabilidade econômica da oclusão percutânea da comunicação interatrial do tipo ostium secundum em crianças e adolescentes"

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Coração recomenda que seja consultado o médico referenciador do paciente e que este dê anuência por escrito para que o seu paciente seja recrutado para a pesquisa aprovada. É importante salientar que esta recomendação é válida tanto para médicos do corpo clínico como para médicos externos e não pertencentes ao corpo clínico do HCor.

Cabe ao pesquisador executante elaborar e apresentar ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Coração – CEP/HCor, os relatórios parcial e final sobre a pesquisa, Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c", **nas seguintes datas: 15.08.2011, 15.02.2012, 15.08.2012, 15.02.2013, 15.08.2013.**

CEP/HCor, 15 de fevereiro de 2011

Prof. Dr. Alberto Duarte
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/HCor

ANEXO B Estratégia de busca utilizada no Medline (via Pubmed)

- #1 “Cohort Studies”[Mesh] OR (Cohort Study) OR (Studies, Cohort) OR (Study, Cohort)OR(Concurrent Studies) OR (Studies, Concurrent)OR(Concurrent Study) OR (Study, Concurrent)OR(Historical Cohort Studies) OR (Studies, Historical Cohort) OR (Cohort Studies, Historical) OR (Cohort Study, Historical) OR (Historical Cohort Study) OR (Study, Historical Cohort) OR (Analysis, Cohort) OR (Analyses, Cohort) OR (Cohort Analyses) OR (Cohort Analysis) OR (Closed Cohort Studies) OR (Cohort Studies, Closed) OR (Closed Cohort Study) OR (Cohort Study, Closed) OR (Study, Closed Cohort) OR (Studies, Closed Cohort) OR (Incidence Studies) OR (Incidence Study) OR (Studies, Incidence) OR (Study, Incidence)
- #2 “Prospective Studies”[Mesh] OR (Prospective Study) OR (Studies, Prospective) OR (Study, Prospective)
- #3 “Longitudinal Studies”[Mesh] OR (Longitudinal Study) OR (Studies, Longitudinal) OR (Study, Longitudinal) OR (Longitudinal Survey) OR (Longitudinal Surveys) OR (Survey, Longitudinal) OR (Surveys, Longitudinal)
- #4 “Follow-Up Studies”[Mesh] OR (Follow Up Studies) OR (Follow-Up Study) OR (Studies, Follow-Up) OR (Study, Follow-Up) OR (Followup Studies) OR (Followup Study) OR (Studies, Followup) OR (Study, Followup)
- #5 (incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]) = 2.084.026
- #6 “observational study”
- #6 (incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]) = 2.084.026
- #6 “observational study”
- #7 ((#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
- #8 randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
- #9 “Ductus Arteriosus, Patent” OR (Patent Ductus Arteriosus) OR (Patency of the Ductus Arteriosus) OR (Patent Ductus Arteriosus familial) *

continua

ANEXO B *continuação*

#10	"interatrial communication" OR "Heart Septal Defects, Atrial" OR (Atrial Septal Defect) OR (Atrial Septal Defects)
#11	amplatzer OR cardioseal OR clamshell septal double umbrella OR rashkind OR helix OR coils
#12	"Heart Catheterization" OR(Cardiac Catheterization)
#13	"percutaneous occlusion" OR percutaneous treatment OR transcatheter
#14	"surgery" OR (surgical) OR (surgical repair)
#15	(#11 OR #12 OR #13 OR #14)
#16	(#7 AND (#9 OR #10) AND (#15)) OR (#8 AND (#9 OR#10) AND ((#11 OR #12 OR #13) AND #14)) Limits: only items with abstracts, Publication Date from 1991/09/09 to 2011/09/09

continua

ANEXO C Tábua de mortalidade Brasil, ambos os sexos – 2010

Idades Exatas	Probabilidades de Morte entre Duas Idades Exatas	Óbitos	I (X)	L (X, N)	T(X)	Expectativa a de vida à Idade X	Expectativa de vida à idade X, descontada em 3% ano ano	Expectativa a de vida à idade X, descontada em 5% ano ano
(X)	Q (X, N) (Por Mil)	D (X, N)				E(X)	Edisc3(X)	Edisc5(X)
0	21,638	2164	100000	98085	7348357	73,5		
1	2,026	198	97836	97737	7250273	74,1		
2	1,075	105	97638	97585	7152536	73,3		
3	0,716	70	97533	97498	7054950	72,3		
4	0,529	52	97463	97437	6957452	71,4		
5	0,416	41	97412	97391	6860015	70,4		
6	0,343	33	97371	97354	6762623	69,5	28,72	19,76
7	0,293	29	97338	97323	6665269	68,5	27,73	18,77
8	0,260	25	97309	97296	6567946	67,5	26,77	17,82
9	0,242	24	97284	97272	6470649	66,5	25,83	16,92
10	0,238	23	97260	97249	6373377	65,5	24,92	16,06
11	0,250	24	97237	97225	6276129	64,5	24,04	15,24
12	0,284	28	97213	97199	6178904	63,6	23,18	14,46
13	0,339	33	97185	97169	6081705	62,6	22,35	13,72
14	0,471	46	97152	97129	5984536	61,6	21,55	13,01
15	0,701	68	97106	97072	5887407	60,6	20,77	12,34
16	0,870	84	97038	96996	5790334	59,7	20,02	11,71
17	1,027	100	96954	96904	5693338	58,7	19,29	11,10
18	1,159	112	96854	96798	5596434	57,8	18,59	10,53
19	1,271	123	96742	96681	5499636	56,8	17,91	9,98
20	1,386	134	96619	96552	5402955	55,9	17,25	9,47
21	1,500	145	96485	96413	5306403	55,0	16,61	8,97
22	1,586	153	96341	96264	5209990	54,1	15,99	8,51
23	1,636	157	96188	96109	5113726	53,2	15,39	8,06
24	1,661	160	96030	95951	5017616	52,3	14,81	7,64
25	1,677	161	95871	95791	4921666	51,3	14,25	7,24
26	1,697	162	95710	95629	4825875	50,4	13,70	6,85
27	1,725	165	95548	95465	4730246	49,5	13,17	6,49
28	1,767	169	95383	95299	4634781	48,6	12,66	6,14
29	1,822	173	95214	95128	4539482	47,7	12,16	5,81
30	1,882	179	95041	94951	4444355	46,8	11,67	5,49
31	1,947	185	94862	94770	4349403	45,8	11,20	5,19

continua

ANEXO C *continuação*

32	2,022	191	94677	94582	4254634	44,9	10,75	4,91
33	2,112	200	94486	94386	4160052	44,0	10,30	4,63
34	2,215	209	94286	94182	4065666	43,1	9,88	4,38
35	2,331	219	94077	93968	3971484	42,2	9,46	4,13
36	2,460	231	93858	93743	3877516	41,3	9,06	3,90
37	2,605	244	93627	93505	3783773	40,4	8,67	3,67
38	2,767	258	93383	93254	3690268	39,5	8,29	3,46
39	2,947	274	93125	92988	3597014	38,6	7,92	3,26
40	3,143	292	92851	92705	3504026	37,7	7,57	3,07
41	3,357	311	92559	92403	3411321	36,9	7,23	2,89
42	3,593	331	92248	92082	3318918	36,0	6,89	2,72
43	3,854	354	91917	91739	3226836	35,1	6,57	2,56
44	4,138	379	91562	91373	3135096	34,2	6,26	2,40
45	4,450	406	91184	90981	3043723	33,4	5,96	2,25
46	4,784	434	90778	90561	2952743	32,5	5,67	2,12
47	5,127	463	90344	90112	2862182	31,7	5,39	1,98
48	5,477	492	89880	89634	2772070	30,8	5,12	1,86
49	5,840	522	89388	89127	2682436	30,0	4,86	1,74
50	6,226	553	88866	88589	2593309	29,2	4,61	1,63
51	6,654	588	88313	88019	2504719	28,4	4,36	1,52
52	7,142	627	87725	87412	2416701	27,5	4,13	1,42
53	7,703	671	87099	86763	2329289	26,7	3,90	1,32
54	8,332	720	86428	86068	2242526	25,9	3,68	1,23
55	9,015	773	85708	85321	2156458	25,2	3,47	1,14
56	9,738	827	84935	84521	2071137	24,4	3,26	1,06
57	10,496	883	84108	83666	1986615	23,6	3,07	0,98
58	11,285	939	83225	82755	1902949	22,9	2,88	0,91
59	12,114	997	82286	81787	1820194	22,1	2,69	0,84
60	13,009	1057	81289	80760	1738406	21,4	2,52	0,78
61	13,982	1122	80232	79671	1657646	20,7	2,35	0,72
62	15,030	1189	79110	78515	1577975	19,9	2,18	0,66
63	16,160	1259	77921	77291	1499460	19,2	2,02	0,60
64	17,384	1333	76662	75995	1422169	18,6	1,87	0,55
65	18,684	1407	75329	74625	1346174	17,9	1,72	0,50
66	20,102	1486	73921	73178	1271548	17,2	1,57	0,45
67	21,726	1574	72435	71649	1198370	16,5	1,44	0,41
68	23,608	1673	70862	70025	1126721	15,9	1,30	0,36
69	25,729	1780	69189	68299	1056696	15,3	1,17	0,32

continua

ANEXO C *continuação*

70	28,025	1889	67409	66464	988397	14,7	1,04	0,29
71	30,465	1996	65520	64522	921933	14,1	0,92	0,25
72	33,093	2102	63524	62472	857411	13,5	0,80	0,21
73	35,916	2206	61421	60318	794939	12,9	0,68	0,18
74	38,948	2306	59215	58062	734621	12,4	0,57	0,15
75	42,197	2401	56909	55708	676558	11,9	0,46	0,12
76	45,691	2490	54508	53262	620850	11,4	0,34	0,09
77	49,476	2574	52017	50730	567588	10,9	0,23	0,06
78	53,594	2650	49444	48119	516857	10,5	0,12	0,03
79	58,064	2717	46794	45435	468739	10,0	0,23	0,06
80	1000,000	44077	44077	423303	423303	9,6	1,33	0,32

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas (DPE), Coordenação de População e Indicadores Sociais (COPIS).

ANEXO D Estudo de custo-efetividade submetido para publicação na revista
Expert Review of Cardiovascular Therapy

De: Tanya.Stezhka@informa.com

Data: 20 de agosto de 2014 19:18:24 BRT

Para: cacpedra@uol.com.br

Assunto: Expert Review of Cardiovascular Therapy - Manuscript ID ERK-2014-0111 has been submitted online

20-Aug-2014

Dear Dr Pedra,

20-Aug-2014

Dear Dr Pedra,

Your manuscript entitled "Incremental cost-effectiveness of percutaneous vs surgical closure of atrial septal defects in children under a public health system perspective in Brazil" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Expert Review of Cardiovascular Therapy.

Your manuscript ID is ERK-2014-0111.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions.

You can view the status of your manuscript at any time by checking your Author Centre after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/erk>.

If you have not already done so, please complete and return the attached disclosure form.

We have the following options available with regards to publication timelines, please let me know ASAP if you would like to use the Fast or Rapid track services:

• **FastTrack:**

- Overall submission to online-publication in 5 - 7 weeks;
- Peer review comments within 2 - 2.5 weeks;
- Publication support charges \$850/€625/£550 per published page;
- 15 downloads of the article via access-tokens.

• **RapidTrack:**

- Overall submission to online publication in 10 - 12 weeks;
- Peer review comments in 3 - 4 weeks;
- Publication support charges \$400/€300/£260 per published page;
- 15 downloads of the article via access-tokens.

• **StandardTrack:**

- Still a responsive and competitively rapid service;
- Overall submission to online publication within 20 weeks;
- Peer review comments in 9 - 10 weeks;
- Free from any publication support charges (no tokens provided).

All manuscripts (irrespective of the service chosen) are subject to strict and rigorous peer review. Acceptance for publication is solely dependent on the peer-review outcome.

Thank you again for submitting your manuscript to Expert Review of Cardiovascular Therapy.

Sincerely,

Expert Review of Cardiovascular Therapy Editorial Office

Continua

ANEXO D *continuação*

Expert Review of Cardiovascular Therapy

<p>Incremental cost-effectiveness of percutaneous vs surgical closure of atrial septal defects in children under a public health system perspective in Brazil</p>	
Journal:	Expert Review of Cardiovascular Therapy
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original research
Keywords:	Atrial septal defect. Suroerv. Transcatheter. Cost-effectiveness. Public Health
<p>SCHOLARONE[™] Manuscripts</p>	
<p>URL: http://mc.manuscriptcentral.com/erik Email: Tanya.Stezhka@informa.com</p>	

Continua

ANEXO D *continuação*

Page 1 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

1

1. Introduction

Secundum atrial septal defects (ASD) are one the most common forms of congenital heart disease (CHD). Surgical closure (SC) had been considered the standard method of treatment until the mid 90's, when percutaneous closure (PC) with the Amplatzer device was introduced resulting in excellent short and mid-term outcomes [1, 2]. Further studies comparing both methods of treatment showed that the occlusion rates were similar with lower rates of complications and shorter hospitalization periods for PC [3]. Such findings resulted in the approval of the Amplatzer device for clinical use by the FDA. Despite the lack of randomized clinical trials and long-term cost-effectiveness studies, PC of the ASD has become the standard of care for adults and children in most countries worldwide [4-7].

In Brazil, PC of the ASD has been performed mainly in private practice because the local Public and Universal Health Care System (Sistema Único de Saúde - SUS) does not provide reimbursement for the procedure. The costs of devices and the paucity of cost-effectiveness studies are among the limitations. Nonetheless, several groups in Brazil have performed PC of the ASD for over 15 years with consistent results with various devices [8-15]. Moreover, in comparative studies with SC in children and adults in our environment [16, 17], PC closure was safer and as effective. Given the fact that the excellent mid-term outcomes of PC of the ASD were reproducible in our hands, further application of this technology to the whole susceptible population in the country seems to be sensible and justified. However, when a costly novel medical technology is considered for incorporation into a public health system, it is

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

relevant if not crucial to determine its long-term cost-effectiveness in comparison to an older treatment modality.

To the best of our knowledge, incremental cost-effectiveness studies are lacking in this area. Only recently, a paper from a Canadian group in Quebec showed that transcatheter ASD closure was cost-effective in adults with slightly improved clinical outcomes and reduced costs compared to SC at 5-years follow up [18]. Still, similar data in the pediatric population is inexistent. In this study, we sought to compare the long-term cost-effectiveness of PC and SC of the ASD using a local perspective that would be applicable for the Brazilian Public and Universal Health Care System (Sistema Único de Saúde-SUS).

2. Methods

2.1 Systematic Literature Review

A systematic review of the literature was initially performed to assess the short and long term outcomes of both treatment strategies. Bibliographic databases used were MEDLINE and the Cochrane CENTRAL. Data search was finished on 9/9/2011 and was limited to articles published in the previous twenty years. Key words included secundum atrial septal defect; percutaneous treatment or approach; surgical treatment or approach; Amplatzer septal occluder and Helex device. Comparative clinical trials of contemporary cohorts of patients (randomized studies were non-existent) or observational studies of PC and SC of the ASD in children and adolescents < 14 years were included. The percutaneous procedures were necessarily performed using either the Amplatzer Septal Occluder (ASO) (St Jude Medical, Minnesota, MN, USA) or

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

ANEXO D *continuação*

Page 3 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

3

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

the Helex Septal Occluder (W.L. Gore & Associates, Newark, NJ, USA), which are approved for clinical use by the Food and Drugs Administration (FDA) in the USA. The surgical procedure was necessarily performed using conventional techniques under cardiopulmonary bypass (CPB), which is reimbursed by the Brazilian Public Health System. Studies reporting outcomes on alternative surgical techniques such as thoracoscopy or robotic surgery were excluded. Also, excluded were studies with less than 50 patients; with a mean or median ages > 14 years; and with patients also treated for *ostium primum* in addition to *secundum* defects without stratified presentation of the results.

Two reviewers evaluated the abstracts returned by the initial search strategy. Those that did not allow proper assessment of the inclusion and exclusion criteria were selected for thorough evaluation of their full texts. The data extraction was performed in a systematic and standardized fashion and included baseline characteristics of the patients, type of intervention and possible outcomes.

Outcomes of interest were: peri-operative and 1-year mortality; proportion of patients who needed a second procedure (of the same type or another; for example, patients undergoing PC that required SC later on); proportion of patients with late residual leaks, including those who had had implant failure and those who were treated successfully but remained with a residual leak during follow-up; proportion of patients with minor, moderate or major complications using variable criteria defined in the original articles; and the average time of hospitalization.

Only moderate to large residual shunts according to the classification used in original articles were considered as significant in the outcome measure

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

analysis. Studies that did not report the magnitude of late residual leak were considered as not having this piece of information. In patients who had PC failure and there was no information on what was subsequently done, it was assumed that they ultimately underwent SC, with similar outcomes as if SC was employed as the first-line of treatment.

2.2 Cost-Effectiveness Model

A discrete-event simulation model (decision tree) was built to evaluate the clinical and economical consequences of PC and SC of the ASD (Figure 1). Although a similar model has been previously used for cost-effectiveness analysis of transcatheter and surgical closure of the ASD in adults [18], the one presented herein was developed before the former was published. It was governed by a chronologically ordered event list and a finite number of outcomes events. The model started with patients with hemodynamically significant ASD who met the criteria for transcatheter or surgical closure (right ventricular enlargement). The first treatment strategy was the conventional SC, which is currently provided by the public health system in Brazil. The second strategy was the PC using either the ASO or the Helex Septal Occluder. In the surgical strategy, immediate success was defined as complete ASD closure or the presence of a non-significant residual leak after 1 year of follow up. Patients with significant residual flow (with hemodynamic burden to the right ventricle) could undergo a second surgical intervention. Although the model structure contemplated the possibility of surgical treatment failure with persistent significant shunting in the long-term, systematic review showed that this rate was virtually 0% because such patients usually underwent a second

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erk> Email: Tanya.Stezhika@informa.com

ANEXO D *continuação*

Page 5 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

5

intervention, either surgical or by transcatheter. As such, surgical failure was not applicable in practical terms and therefore was not used as a final event for a hypothetical patient within the economical model. In the PC strategy, success was defined the same way as for SC (complete closure within 1 year of follow up). Patients with significant residual shunting after PC could undergo a second percutaneous intervention or a surgical procedure.

Some assumptions were made while developing the model. First, the final events were determined taking into account the possible treatment options provided by the Brazilian Universal Health Care System (SUS). In addition, it was assumed that patients were treated at a mean age of 6 years, reflecting the current clinical practice in the country. For long-term projections, the model incorporated the survival rate and calculation of long-term life expectancy into the decision tree, as described below. Patients with significant residual shunting were considered to have an uncorrected defect at the end of the study, including cases with one or more procedures. For this reason, the significant residual leak final discrete-event appears only once in the decision tree after the first procedure. Although it is possible that a patient undergoes two interventions and still remains with residual flow in both strategies, in order to avoid double counting the model assumed that a significant residual leak could only occur after the first procedure. The same strategy was applied for death; no matter if it occurred after the index or an additional procedure. As such, this event appears only once in the tree. Also, patients with non-significant residual leaks were considered to have a similar life expectancy as compared to the normal and healthy population at the same age. Finally, patients with significant residual shunting after SC could only undergo a second surgical within the

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erck> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

model. This assumption was based on the fact that only SC is reimbursed by the Brazilian public health system. Therefore, the sum of the average rates of a second procedure encountered in the systematic review (including surgical and transcatheter) was used in the analysis.

As stated before, we considered 6 years of age as an appropriate timing for surgical or transcatheter intervention, reflecting the best medical practice in the country. Life expectancy for individuals who have reached the age of 6 years was obtained from the table of general mortality for the Brazilian population in the year 2010 (IBGE – Brazilian Institute of Geography and Statistics) [19]. Cost-effectiveness analysis was performed using unadjusted and adjusted strategies. In the later, an annual discount rate of 5% was applied in the estimates of life expectancy. The adjusted analysis followed the recommendations encountered in the methodological guidelines for studies of economic evaluation of novel technologies issued by the Brazilian Ministry of Health [20]. Considering that the costs involved were related solely to the procedures, surgical or transcatheter, the discount rate had no effect on costs.

Long-term survival analysis was also performed based on some assumptions: Long-term life expectancy without ASD closure is significantly reduced [21]; life expectancy of patients with successful ASD closure is equal to that observed in the general population; improvement in life expectancy after ASD closure is expected regardless of the method employed (percutaneous or surgical), provided that there are no significant residual leaks (moderate or large); the current life expectancy for different age groups calculated from the Brazilian table of mortality (IBGE - 2010) represents the general life expectancy in the absence of an ASD, especially considering the low incidence of this

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

ANEXO D *continuação*

Page 7 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

7

condition in the general population and the fact that virtually all diagnosed cases are currently treated; finally, the difference in the survival rates after PC and SC result solely from the different rates of success of each method of treatment.

2.3 Data input for costs parameters

Costs related to the surgical procedure were obtained from the open on-line database provided by the Brazilian Ministry of Health (DATASUS) [22] and included the reimbursed direct health care costs. The average costs reimbursed by the Ministry of Health for surgical closure of the ASD in 318 children under the age of 14 years between September 2010 and September 2011 was a mean of R\$ 12.410. All costs are expressed in Brazilian currency (Real). Of note, 1 American dollar equals to 2.2 Brazilian Reals at the time of this writing.

Costs related to the transcatheter procedures were more difficult to estimate and were determined based on several parameters. The ASO device was used in the analysis because of its easy and widespread use and documented safety and efficacy in several series [1, 3, 8, 23-26]. In this study, the cost of the ASO device and its delivery system was estimated at R\$ 14.000 and R\$ 2.000, respectively. Although these figures were arbitrarily set, they have been used in previous studies in Brazil sponsored by the Ministry of Health to compare the safety and efficacy of transcatheter vs surgical closure of the ASD [17]. In addition, they were similar to those encountered in other experiences [27, 28] and were agreed upon with the local distributor of devices. Physician fees for PC were arbitrarily set by a panel of experts and took into account the complexity of the procedure and the medical fees paid for

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erk> Email: Tanya.Stazhka@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

SC. They were estimated at R\$ 2.355, which is equivalent of 70% of the medical fees for SC paid by the Brazilian Ministry of Health. Finally, the costs of hospital services were estimated taking into account the costs of similar percutaneous procedures such as pulmonary valvuloplasty, which is reimbursed by the public health system. This was set at R\$ 666, which resulted in a final cost of the percutaneous procedure of R\$ 19.021.

Since patients submitted to either SC or PC are managed in a similar way after the index procedure and hospital discharge, the costs related to post-procedural tests and usual health care are expected to be similar for both strategies and were ignored.

2.4 Threshold analyses

Threshold analyses were performed using the Brazilian Gross Domestic Product (GDP) in the year 2011 for indexing purposes. Of note, the threshold analysis defines the turning point in which a medical technology becomes cost-effective. Following the recommendations of the World Health Organization (WHO) for countries with an economic development level similar to the one found in Brazil [29], the willingness-to-pay used herein was equivalent to three times the Brazilian GDP per capita in the year of 2011. This was estimated at R\$ 63.000 per year of life saved (*quality adjusted life years, QALY*). Also, the following hypothetical scenarios were analyzed:

- Loss of quality of life in the following year after SC. Based on the assumption that the values in QALY would be equal to the years of life saved (considering utility of 1 for every gained year of life,

ANEXO D *continuação*

Page 9 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

9

regardless of the final closing status in both strategies), we sought to identify a point in which the loss in utility within the first year after SC (as a result of significant morbidity related to the procedure) would render PC a cost-effective strategy;

- Estimation of indirect costs by caregivers. Considering that operated patients require a longer period for full recovery, which may result in loss of labor productivity of parents, we sought to determine a specific monetary value that would render PC a cost-effective strategy.
- Costs of device technology. We sought to determine the maximum price to be paid for the device and related materials to render PC a cost-effective strategy.

2.5 Modeling and statistical analysis

The economical model was developed using the software TreeAge Pro 2009 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, Massachusetts). Statistical analysis was performed using the software Sigmaplot v.2011. Values were expressed as means (and standard deviation) or median (and intervals) as appropriate. It is worth emphasizing that the main objective of our systematic review was to obtain data for the cost-effectiveness modeling and not for a meta-analysis for comparison of safety and efficacy of both treatment options. As such, our approach was to perform a meta-analysis for single groups or arms (percutaneous and surgical) using data as probabilities (and not as relative risks) for each of the final outcome measures (final discrete event) [30].

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

However, if the probability of a specific event approaches zero, which was observed in the literature for some of the events evaluated herein, this mathematical model can be flawed. To solve this problem, it has been suggested that the simple average rate of an event should be used for analysis. This approach was adopted in this study [30].

3. Results

The systematic review search returned a total of 2,957 references. After preliminary evaluation of titles and abstracts, 184 articles were chosen for assessment of their full texts. After further deletions based on inclusion/exclusion criteria defined above, 34 articles were selected for final analysis, 8 of which included both surgical and percutaneous approaches (Table 1 / Appendix 1). In summary, there were:

- 18 articles with surgical data;
- 21 articles with Amplatzer Septal Occluder data (ASO);
- 3 articles with different devices data, predominantly with ASO data but also including Cardi-O-Fix, Angel and Helex data;
- 1 article with Helex data.

The 18 articles addressing SC and the 25 articles addressing PC resulted in 2,456 and 3,395 patients for analysis, respectively. The average age for the intervention was 6.3 ± 2.2 years in the surgical group and 7.7 ± 2.9 years in the percutaneous. The median diameter of ASD was 15 mm (12-18 mm) in patients undergoing surgery and 14 mm (10-18.7 mm) in patients submitted to percutaneous intervention.

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

ANEXO D *continuação*

Page 11 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

11

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Some studies did not provide complete data for all the predefined outcomes of interest, which resulted in variations of the total number of subjects analyzed for each outcome. Data on mortality need for reintervention, presence of residual flow, moderate or major complications and length of hospitalization are shown in table 2.

The effectiveness, defined in years of life gained, was a mean of 19.71 years of life in the surgical group and 19.74 in percutaneous treatment (using the annual discount rate of 5%). The total direct costs of the surgical and the percutaneous strategies were R\$ 12.431 and R\$ 19.267, respectively. These figures resulted in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of R\$ 230.841 per year of life saved for the percutaneous treatment. The data relating to cost-effectiveness analysis are presented in table 3.

In the threshold analysis, using the maximum amount of R\$ 63.000 per year of life saved (with an annual discount rate of 5%) as the willingness-to-pay, the costs of the percutaneous strategy should be reduced by R\$ 4.960 to become cost-effective in our reality in comparison with the surgical strategy. Also, if the overhead costs provided by the caregivers after surgical closure is equal to or more than R\$ 4.960, the percutaneous closure becomes cost-effective. Finally, analyses of utility values showed that the percutaneous strategy also becomes cost-effective if surgery is associated with an 8% decrease in the utility value during the first year of operation (0.92 utility). Data on threshold analyses are displayed in table 4.

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

4. Discussion

The economic evaluation of health technologies has become increasingly important in current medical practice, which has to deal with novel and costly procedures and technologies [18, 31]. Although some new devices or new forms of treatment may prove to be safer and more or as effective as the gold standard practice, their widespread use and incorporation into clinical practice within a public health system should ideally occur only after their long-term cost-effectiveness is assessed and properly proven. Within this context, percutaneous closure of the left atrial appendage in elderly patients with atrial fibrillation was recently considered to be more cost-effective to prevent strokes in comparison to anticoagulation in Canada, which is also a country with a universal access to the public health system [31].

In this study, we performed a systematic and comprehensive review of the literature with regards to safety and efficacy of percutaneous and surgical closure of the ASD followed by an incremental cost-effectiveness analysis. In terms of the quality of the encountered evidence, we have noted that most of the available evidence was based only on observational and/or on uncontrolled and non-randomized comparative studies between the treatment options. Considering that the percutaneous procedure has become the gold-standard type of treatment in selected patients with ASDs in most countries, it is unlikely that SC and PC will be directly compared in randomized clinical trials in the future. As such, it is also unlikely that the quality of the evidence will improve in the future. Nonetheless, the observations encountered in the available literature were uniform with regards to the high rates of occlusion and low rates of complications both in the short and long term for either

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erk> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

Page 13 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

13

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

management strategy. The percutaneous treatment seems to be associated with a lower rate of procedural complications (both major and minor), a faster recovery with a shorter hospitalization time and a slightly higher rate of late reinterventions due to either an unsuccessful attempt at closure or late residual shunts, albeit most of them are non-significant [3, 16, 17]. However, the lower (approaching zero) rates of late residual shunt after surgical treatment found in the review of the literature in this study should be interpreted with caution. In our model, significant residual leaks after surgical repair were managed either with an early repeated surgical intervention or a transcatheter procedure, usually in the same hospitalization. On the other hand, patients with significant leaks after transcatheter closure underwent a second procedure in a new hospitalization, reducing the effectiveness of this treatment modality in the model.

Considering that economic studies have not been previously performed in this field in Brazil, we developed a decision model for the evaluation of the incremental cost-effectiveness of PC vs SC of the ASD. The created template showed a similar estimated cumulative effectiveness measured by the survival rates throughout life for both treatments, with a slightly higher benefit for the percutaneous modality. On the other hand, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the percutaneous approach was higher in comparison with the surgical therapy (about R\$ 230.000 per year of life saved). It is important to point out, however, that these estimates were conservative, since it has been assumed that the quality of life for both treatments were equal. Considering the pain, discomfort, permanent scar and a longer period for full recovery associated with thoracotomy in the surgical procedure (both in-hospital and for resumption of normal activities), it is likely that, at least in the short term, there

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhika@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

was some loss of quality of life in patients treated by this method, which would have had an impact on the estimation of cost-effectiveness. If the patients treated surgically had a decline in the quality of life in the first year after the operation by 8% (usefulness of 0.92) in comparison with the percutaneous treatment, the latter would be cost-effective. Although we used as the threshold of willingness-to-pay the recommended figures defined by the WHO (three times the GDP per capita in Brazil), cost-effectiveness studies in other and more developed countries may use other parameters for thresholds [32], which may render the percutaneous procedure more cost-effective.

This incremental cost-effectiveness study was the first conducted in Brazil and South America and is one of the few carried out worldwide taking into account the lifelong costs and consequences of both methods of treatment of the ASD. Of note, because the long-term outcomes of both treatment strategies were so similar, the high ICER observed with the percutaneous treatment resulted from the upfront costs of the device in our reality. The medical fees and hospital costs used in our study were probably much lower than those encountered in developed countries, which may also have contributed to the higher ICER observed with the percutaneous treatment. In this regard, there are few studies of in-hospital costs comparing both methods of closure. In a study performed in Italy in 2001 [33], the percutaneous treatment was advantageous due to the high costs of CPB. In the USA, a comparative study published in 2002 showed that conventional surgery resulted in a more costly procedure due to the need for ICU stay, higher medical and staff fees and a longer hospitalization period [34]. Similar results were found in studies conducted in the United Kingdom [28] and Australia [35]. On the other hand, a single study

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erk> Email: Tanya.Stezhika@informa.com

ANEXO D *continuação*

Page 15 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

15

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

performed in a developing country (Guatemala) showed that despite the need for CPB and blood products and a longer hospitalization period after surgical repair, the percutaneous treatment was more expensive because of the costs of the device (ASO) [27]. It seems that the observations made in the abovementioned studies and in the one presented herein allow us to make some inferences: in developed countries, the technology is cheaper than a highly qualified work performed by a team of well-trained specialists in a proper environment. Conversely, in developing countries, it is still more expensive to have access to new technologies than to train and pay the work labor even if it is highly qualified. Reasons for this (disappointing) discrepancy may include differences in the costs and taxation of imported technologies, bureaucracy, lack of development of local technologies and lower value given to highly specialized medical work. Whether this scenario will change with time remains to be seen in the future. Regardless of appropriate explanations, we believe that the efficiency of any health system can be optimized by employing simpler procedures that result in shorter hospital stays and an increased availability of hospital beds for more complex procedures. As such, treating patients with ASDs through a percutaneous approach would eventually result in more available beds for the surgical treatment of patients with transposition of the great arteries, tetralogy of Fallot and other complex CHD. This may be crucial in developing countries with busy and overwhelmed tertiary cardiology centers.

This study has some intrinsic limitations. Our cost-effectiveness analysis took into account only the direct costs related to the procedures, which included the use of the catheterization laboratory and the operation room, costs of CPB and closure devices and an updated estimation of medical fees. These items

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

were easier to measure, being included in the final calculations. On the other hand, some indirect costs have not been accounted for. Costs associated with blood processing that is required for CPB (from collection to final availability) were not included in the analysis. They are usually high and may have a significant impact on final calculations. Additionally, it is well known that the need for blood products is an exception to the rule in percutaneous closure of the ASD [27, 36]. Also, indirect costs associated with loss of productivity at school or work by the patients or guardians, respectively, were not considered in our analysis. These are difficult to measure and may also have an impact on the overall cost-effectiveness assessment. The shorter hospital stay and faster recovery period after percutaneous treatment probably minimizes labor losses of the caregivers [28] and may help to tilt the scale towards the percutaneous approach. We arbitrarily focused our analysis on the pediatric patient, which comprises most of the affected population with ASDs, leaving out the adult with this type of CHD. Probably this latter sub-group of patients is more challenging to manage due to the associated co-morbidities that may negatively impact on surgical outcomes. In general, the mortality and morbidity rates are higher and recovery time is longer in adults after surgical ASD repair [37]. Not surprisingly, a recent analysis performed in Quebec, Canada showed that percutaneous closure of the ASD in adults is more cost-effective than surgical repair in a 5-year period [18]. The systematic review conducted herein included results at the beginning of the learning curves of percutaneous procedures. It is likely that improved outcomes would be observed nowadays. On the other hand, surgical results of ASD repair have not changed significantly in the literature over the last 10-20 years. However, the mortality rates for surgical ASD repair in Brazil

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhika@informa.com

ANEXO D *continuação*

Page 17 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

17

collected from the governmental DATASUS site during the period of this study (2009-11) [22] are higher than those found in the literature. The average rate was a mean of 1.78% with some regions peaking at 5.2%. If we had used this data (and not the data found in the international literature), the percutaneous approach would have been more cost-effective in our reality. Nonetheless, it is worth mentioning that these figures reflected the results of surgical treatment of all types of ASDs in all age groups (including adults) in Brazil, which may introduce confounding factors.

5. Conclusions

Percutaneous closure of the secundum ASD in children and adolescents was associated with a slightly better incremental effectiveness (measured by years of life saved) when compared with surgical treatment. However, with the values of direct costs adopted in this study in Brazil, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the percutaneous treatment was higher than the threshold recommended by the World Health Organization for developing countries. In order for the percutaneous closure to be cost-effective in our reality the costs of device technology should be reduced by 30%. Further cost-effectiveness studies should take into account indirect costs and impact on quality of life.

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stazhka@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

6. References

1. Berger, F., et al., Transcatheter closure as standard treatment for most Interatrial defects: experience in 200 patients treated with the Amplatzer Septal Occluder. *Cardiol Young*, 1999. 9(5): p. 468-73.
2. Chan, K.C., et al., Transcatheter closure of atrial septal defect and Interatrial communications with a new self expanding nitinol double disc device (Amplatzer septal occluder): multicentre UK experience. *Heart*, 1999. 82(3): p. 300-6.
3. Du, Z.D., et al., Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(11): p. 1836-44.
4. Feltes, T.F., et al., Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011. 123(22): p. 2607-52.
5. Silversides, C.K., et al., Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: shunt lesions. *Can J Cardiol*, 2010. 26(3): p. e70-9.
6. Baumgartner, H., et al., ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 2010. 31(23): p. 2915-57.
7. Wames, C.A., et al., ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation*, 2008. 118(23): p. e714-833.
8. Braga, S.L., et al., [Clinical efficacy and safety of the percutaneous treatment of secundum atrial septal defect with the Amplatzer occluder]. *Arq Bras Cardiol*, 2004. 83 Spec No: p. 7-13.
9. Fontes, V.F. and C.A. Pedra, [Percutaneous atrial septal defect occlusion]. *Arq Bras Cardiol*, 2002. 79(3): p. 319-22.
10. Pedra, C.A., et al., Initial experience in Brazil with the Helex septal occluder for percutaneous occlusion of atrial septal defects. *Arq Bras Cardiol*, 2003. 81(5): p. 435-52.

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

ANEXO D *continuação*

Page 19 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

19

- 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6
 - 7
 - 8
 - 9
 - 10
 - 11
 - 12
 - 13
 - 14
 - 15
 - 16
 - 17
 - 18
 - 19
 - 20
 - 21
 - 22
 - 23
 - 24
 - 25
 - 26
 - 27
 - 28
 - 29
 - 30
 - 31
 - 32
 - 33
 - 34
 - 35
 - 36
 - 37
 - 38
 - 39
 - 40
 - 41
 - 42
 - 43
 - 44
 - 45
 - 46
 - 47
 - 48
 - 49
 - 50
 - 51
 - 52
 - 53
 - 54
 - 55
 - 56
 - 57
 - 58
 - 59
 - 60
11. Pedra, C.A., et al., Atrial septal defect ostium secundum type. From surgery to percutaneous treatment and the dinosaurs of the future. *Arq Bras Cardiol*, 2003. 80(6): p. 650-5.
 12. Pedra, C.A., et al., Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with complex anatomy. *J Invasive Cardiol*, 2004. 16(3): p. 117-22.
 13. Pedra, C.A., et al., Experiência Inicial no Fechamento Percutâneo da Comunicação Interatrial Tipo Ostium Secundum com a Prótese Figulla. *Rev Bras Cardiol Invas*, 2010. 18(1): p. 81-88.
 14. Chamli, F.C., et al., Oclusão da Comunicação Interatrial com a Nova Prótese Atriasept-CARDIA: Experiência Inicial. *Rev Bras Cardiol Invas*, 2009. 17(1): p. 94-101.
 15. Oliveira, E.C.P., et al., Fechamento Percutâneo de Comunicação Interatrial com Prótese Amplatzer. *Rev Bras Cardiol Invas*, 2005. 13(3): p. 198-205.
 16. Neves, J., et al., Tratamento Percutâneo Versus Cirúrgico da Comunicação Interatrial Tipo Ostium Secundum em Adultos. *Rev Bras Cardiol Invas*, 2006. 14(2): p. 126-132.
 17. Costa, R.N., et al., Fechamento percutâneo versus cirúrgico da comunicação Interatrial tipo ostium secundum em crianças e adolescentes. *Arq Bras Cardiol*, 2013. In Press.
 18. Mylotte, D., et al., Long-term cost-effectiveness of transcatheter versus surgical closure of secundum atrial septal defect in adults. *Int J Cardiol*, 2014. 172(1): p. 109-14.
 19. DATAPREV. Life expectancy table. 2010; Available from: <http://www010.dataprev.gov.br/cws/contexto/conmli/tabES.htm>.
 20. Ministry of Health, Economic Evaluation of Health Technology. 2009; Available from: http://bvsms.sa.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologia_saude_2009.pdf2009.
 21. Campbell, M., Natural history of cyanotic malformations and comparison of all common cardiac malformations. *Br Heart J*, 1972. 34(1): p. 3-8.
 22. Ministry of Health DATASUS. 2009; Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabgl.exe?sih/cnv/pluf.def2009>.
 23. Celiker, A., et al., Transcatheter closure of Interatrial communications with Amplatzer device: results, unfulfilled attempts and special considerations in children and adolescents. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2005. 5(3): p. 159-64.

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhika@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

24. Cowley, C.G., et al., Comparison of results of closure of secundum atrial septal defect by surgery versus Amplatzer septal occluder. *Am J Cardiol*, 2001. 88(5): p. 589-91.
25. Diab, K.A., et al., Device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder: safety and outcome in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. 134(4): p. 960-6.
26. Durongpisitkul, K., et al., Comparison of atrial septal defect closure using amplatzer septal occluder with surgery. *Pediatr Cardiol*, 2002. 23(1): p. 36-40.
27. Vida, V.L., et al., Surgical versus percutaneous occlusion of ostium secundum atrial septal defects: results and cost-effective considerations in a low-income country. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(2): p. 326-31.
28. Thomson, J.D., et al., Surgical and transcatheter (Amplatzer) closure of atrial septal defects: a prospective comparison of results and cost. *Heart*, 2002. 87(5): p. 466-9.
29. WHO, *Macroeconomics and Health: Investing in health for economic development*. 2001.
30. Einarson, T.R., Pharmacoeconomic applications of meta-analysis for single groups using antifungal onychomycosis lacquers as an example. *Clin Ther*, 1997. 19(3): p. 559-69; discussion 538-9.
31. Singh, S.M., et al., Economic evaluation of percutaneous left atrial appendage occlusion, dabigatran, and warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*, 2013. 127(24): p. 2414-23.
32. Cameron, H., et al., 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: p. 1-41.
33. Formigari, R., et al., Minimally invasive or interventional repair of atrial septal defects in children: experience in 171 cases and comparison with conventional strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(6): p. 1707-12.
34. Kim, J.J. et al., Clinical outcomes and costs of Amplatzer transcatheter closure as compared with surgical closure of ostium secundum atrial septal defects. *Med Sci Monit*, 2002. 8(12): p. CR787-91.
35. Hughes, M.L., et al., Prospective comparison of costs and short term health outcomes of surgical versus device closure of atrial septal defect in children. *Heart*, 2002. 88(1): p. 67-70.
36. Baker, S.S., et al., Cost implications of closure of atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002. 55(1): p. 83-7.

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erk> Email: Tanya.Stezhika@informa.com

ANEXO D *continuação*

Page 21 of 28	Expert Review of Cardiovascular Therapy	21
1		
2		
3	37. Bettencourt, N., et al., Atrial septal closure in adults: surgery versus amplatzer--	
4	comparison of results. Rev Port Cardiol, 2003. 22(10): p. 1203-11.	
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
URL: http://mc.manuscriptcentral.com/erx Email: Tanya.Stezhka@informa.com		

Continua

ANEXO D *continuação*

Appendix 1: Included studies after exclusion criteria

Galal, M.O., et al., Peri-operative complications following surgical closure of atrial septal defect type II in 232 patients—a baseline study. *Eur Heart J*, 1994. 15(10): p. 1381-4.

Chan, K.C., et al., Transcatheter closure of atrial septal defect and interatrial communications with a new self expanding nitinol double disc device (Amplatzer septal occluder): multicentre UK experience. *Heart*, 1999. 82(3): p. 300-6.

Walsh, K.P., et al., The Amplatzer septal occluder. *Cardiol Young*, 2000. 10(5): p. 493-501.

Rastegari, M., et al., Influence of the introduction of Amplatzer device on the interventional closure of defects within the oval fossa in children. *Cardiol Young*, 2001. 11(5): p. 521-5.

Formigari, R., et al., Minimally invasive or interventional repair of atrial septal defects in children: experience in 171 cases and comparison with conventional strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(6): p. 1707-12.

Jones, D.A., D.J. Radford, and P.G. Pohlner, Outcome following surgical closure of secundum atrial septal defect. *J Paediatr Child Health*, 2001. 37(3): p. 274-7.

Yoshimura, N., et al., Repair of atrial septal defect through a right posterolateral thoracotomy: a cosmetic approach for female patients. *Ann Thorac Surg*, 2001. 72(6): p. 2103-5.

Hughes, M.L., et al., Prospective comparison of costs and short term health outcomes of surgical versus device closure of atrial septal defect in children. *Heart*, 2002. 88(1): p. 67-70.

Figuerola, M.I., et al., Experience with use of multiplane transesophageal echocardiography to guide closure of atrial septal defects using the amplatzer device. *Pediatr Cardiol*, 2002. 23(4): p. 430-6.

Du, Z.D., et al., Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(11): p. 1836-44.

Balaguru, D., et al., Predictors of residual defects following closure of defects in the oval fossa using the Amplatzer device: echocardiography recapitulates morphometry. *Cardiol Young*, 2003. 13(4): p. 352-60.

ANEXO D *continuação*

Page 23 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

23

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Fischer, G., et al., Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart*, 2003. 89(2): p. 199-204.

Baskett, R.J., et al., The gold standard for atrial septal defect closure: current surgical results, with an emphasis on morbidity. *Pediatr Cardiol*, 2003. 24(5): p. 444-7.

Monro, J.L., et al., Reoperations and survival after primary repair of congenital heart defects in children. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. 126(2): p. 511-20.

Wu, Q., et al., Comparison of different approaches for pediatric congenital heart diseases. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2003. 11(3): p. 226-8.

Bialkowski, J., et al., Closure of atrial septal defects in children: surgery versus Amplatzer device implantation. *Tex Heart Inst J*, 2004. 31(3): p. 220-3.

Wang, J.K., et al., Short- and intermediate-term results of transcatheter closure of atrial septal defect with the Amplatzer Septal Occluder. *Am Heart J*, 2004. 148(3): p. 511-7.

Celiker, A., et al., Transcatheter closure of interatrial communications with Amplatzer device: results, unfulfilled attempts and special considerations in children and adolescents. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2005. 5(3): p. 159-64.

Masura, J., et al., Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(4): p. 505-7.

Nishigaki, K., et al., Minimal access via lower partial sternotomy for congenital heart defects. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2005. 13(1): p. 42-6.

Boussaada, R., et al., [Surgical repair of atrial septal defect in 1011 consecutive patients]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2005. 98(5): p. 485-91.

Pawelec-Wojtalik, M., et al., Comparison of cardiac function in children after surgical and Amplatzer occluder closure of secundum atrial septal defects. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. 29(1): p. 89-92.

Chen, F.L., et al., Real time three-dimensional transthoracic echocardiography for guiding Amplatzer septal occluder device deployment in patients with atrial septal defect. *Echocardiography*, 2006. 23(9): p. 763-70.

Cardenas, L., et al., Transcatheter closure of secundum atrial defect in small children. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007. 69(3): p. 447-52.

Butera, G., et al., A comparison between the early and mid-term results of surgical as opposed to percutaneous closure of defects in the oval fossa in children aged less than 6 years. *Cardiol Young*, 2007. 17(1): p. 35-41.

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erik> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

Jones, T.K., et al., Results of the U.S. multicenter pivotal study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49(22): p. 2215-21.

Fischer, G., et al., Catheter-based closure of atrial septal defects in the oval fossa with the Amplatzer device in patients in their first or second year of life. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009. 73(7): p. 949-55.

Kazmi, T., et al., Intermediate and long-term outcome of patients after device closure of ASD with special reference to complications. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2009. 21(3): p. 117-21.

Everett, A.D., et al., Community use of the amplatzer atrial septal defect occluder: results of the multicenter MAGIC atrial septal defect study. *Pediatr Cardiol*, 2009. 30(3): p. 240-7.

Dave, H.H., et al., Mid-term results of right axillary incision for the repair of a wide range of congenital cardiac defects. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009. 35(5): p. 864-9; discussion 869-70.

Kaya, M.G., et al., Intermediate-term effects of transcatheter secundum atrial septal defect closure on cardiac remodeling in children and adults. *Pediatr Cardiol*, 2010. 31(4): p. 474-82.

Knepp, M.D., et al., Long-term follow up of secundum atrial septal defect closure with the amplatzer septal occluder. *Congenit Heart Dis*, 2010. 5(1): p. 32-7.

Fierrez, A., et al., Percutaneous closure of atrial septal defects: a decade of experience at a reference center. *Rev Port Cardiol*, 2010. 29(5): p. 767-80.

Erdem, A., et al., Transthoracic echocardiographic guidance during transcatheter closure of atrial septal defects in children and adults. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2011.

ANEXO D *continuação*

Page 25 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

281x184mm (300 x 300 DPI)

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erx> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

Table 1: Main characteristics of included studies

Author	Year	Type of prosthesis and surgery	Average age (years)	ASD Middle diameter (mm)	Surgical N	Percutaneous N
Galal MO	1994	Rafia	8.9	-	118	
Chan KC	1999	ASO	13.3	-		100
Walsh KP	2000	ASO	6.8	11		104
Rastegari M	2001	ASO	5.8	14	39	20
Formigari R	2001	Amplatzer/pericardium Patch	5.1	12	121	52
Jones O	2001	Rafia	5.4	-	87	
Yoshimura N	2001	Pericardium Patch	7.1	-	126	
Hughes ML	2002	ASO/Rafia and pericardium Patch	5.2	12.45	19	43
Figueroa MI	2002	ASO	8.5	10		89
Du ZD	2002	ASO/Rafia and Goretex Patch	8.3	13.53	154	442
Balaguru D	2003	ASO	9.5	10		89
Fischer G	2003	ASO	5.0	-		200
Baskett RJF	2003	Rafia	5.0	-	100	
Monro JL	2003	Rafia	5.1	-	157	
Wu Q	2003	Rafia	4.0	-	245	
Bialkowski J	2004	ASO/Rafia	9.1	13.4	44	47
Wang JK	2004	ASO	10.0	18.6		197
Çeliker A	2005	ASO	7.2	11.5		80
Masura J	2005	ASO	11.9	15.9		151
Nishigaki K	2005	Multiple techniques	4.1	-	83	
Boussaada R	2005	Patch of dacron or pericardium	9.0	-	907	
Pawelec W	2006	ASO	8.2	15.83	20	38
Chen FL	2006	ASO	9.8	36.7		59

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erk> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

ANEXO D *continuação*

Page 27 of 28

Expert Review of Cardiovascular Therapy

Cardenas L	2007	ASO	3.0	14	52	
Butera G	2007	ASO/Helex/Starflex	4.3	18	46	80
Jones TK	2007	HELEX	10.8	12.9	128	135
Fischer G	2009	ASO	1.5	-	71	
Kazmi T	2009	ASO	8.0	18.7	204	
Everett AD	2009	ASO	6.0	12.8	478	
Dave HH	2009	Rafia	4.1	-	62	
Kaya MG	2010	ASO	7.0	12.7	67	
Knepp MD	2010	ASO	7.5	18	94	
Fiarresga A	2010	ASO	8.5	14.2	166	
Erdem T	2011	ASO and Cardi-O-Fix	11.7	15.8	337	

Table 2: Systematic Literature Review – Summary of key outcomes

Outcome	PC - % (N)*	SC - % (N)*
Mortality	0,07 (2772)	0,24 (2456)
Reintervention	1,78 (2992)	0,17 (1725)
Residual flow	0,66 (2120)	0 (2116)
Complications	4,3 (3079)	9,3 (2116)
Length of stay	5,2 (968)	1,3 (1783)

Abbreviations - PC = percutaneous closure; SC = surgical closure

* Values are expressed in percentages except for length of stay, in which the values are expressed in means. The number in parenthesis represents the number of patients that were encountered for proper review in the studies.

Table 3: Cost-Effectiveness Analysis

Costs	Effectiveness –	ICER – with
-------	-----------------	-------------

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/erk> Email: Tanya.Stezhka@informa.com

Continua

ANEXO D *continuação*

Expert Review of Cardiovascular Therapy

Page 28 of 28

		with discount	discount
Surgical closure	R\$ 12.431	19,7126	-
Percutaneous closure	R\$ 19.267	19,7422	R\$ 230.641

Abbreviations-ICER = incremental cost-effectiveness ratio. Costs are expressed in reais (Brazilian currency).

Of note: R\$ 2.20 = US\$ 1.00 at the time of this writing.

Table 4: Analysis of Thresholds

Variable	Value
Usefulness in the first year after surgical procedure (case base = 1)	0.921
Indirect costs for caregivers in surgical strategy (case base = 0)	R\$ 4.960
Total value of the device, (case base = R\$ 19.021)	R\$ 14.057

ANEXO E Estudo de segurança e eficácia clínica publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Artigo Original

Fechamento Percutâneo versus Cirúrgico da Comunicação Interatrial em Crianças e Adolescentes

Percutaneous versus Surgical Closure of Atrial Septal Defects in Children and Adolescents

Rodrigo Nickele da Costa^{1,2}, Marcelo Silva Ribeiro², Fabrício Leite Pereira², Simone Rolim Fontes Pedra^{1,2}, Marcelo Biscegli Jatene¹, Ieda Biscegli Jatene¹, Carlos R. Ferreira¹, Maria Virginia Tavares Santana², Valmir Fernandes Fontes^{1,2}, Carlos Augusto Cardoso Pedra^{1,2}

Hospital do Coração da Associação Sanitária de Criança¹; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia², São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Há uma paucidade de dados comparando o método percutâneo e o cirúrgico para tratamento da comunicação interatrial tipo ostium secundum.

Objetivos: Análise de segurança e eficácia comparando ambos os métodos de tratamento em um hospital de excelência com vínculo com o Ministério da Saúde.

Métodos: Estudo observacional, prospectivo, não randomizado de duas coortes de crianças e adolescentes < 14 anos tratadas por meio do cateterismo intervencionista (grupo A) ou da cirurgia cardíaca convencional (grupo B). A coleta dos dados foi prospectiva no grupo A e retrospectiva no B.

Resultados: De abr/2009 a out/2011 foram alocados 75 pts no grupo A e entre jan/2006 e jan/2011 foram tratados 105 pts no grupo B. A idade e o peso dos pacientes foram maiores no grupo B e o diâmetro da comunicação interatrial do tipo ostium secundum foi semelhante entre os grupos. Sucesso técnico foi observado em todos os procedimentos e não houve óbitos. Complicações (a maioria menores) foram encontradas em 68% no grupo B e em 4% do grupo A ($p < 0,001$). As taxas de fluxo residual não significativo ou de oclusão total do defeito foram semelhantes nos dois grupos. A mediana de internação foi de 1,2 dias após o procedimento percutâneo e 8,4 dias após a correção cirúrgica ($p < 0,001$).

Conclusão: Ambos os tratamentos são seguros e eficazes com ótimos desfechos, porém o tratamento percutâneo apresenta menor morbidade e tempo de internação. Tais observações embasam a visão que essa forma de tratamento deve ser, hoje em dia, o método de escolha para pacientes selecionados com CIA do tipo ostium secundum (Arq Bras Cardiol. 2013;100(4):347-354).

Palavras-Chave: Cardiopatias Congênitas / cirurgia, Comunicação Interatrial / cirurgia, Cateterismo.

Abstract

Background: There is a scarcity of data comparing percutaneous and surgical closure of the secundum atrial septal defect (ASD).

Objectives: Assessment of safety and efficacy of both methods of treatment in a referral center affiliated with the Ministry of Health.

Methods: Observational, prospective, non-randomized study of two cohorts of children and adolescents younger than 14 years, treated by catheterization or surgery. Data was collected prospectively in the percutaneous group (A) and retrospectively in the surgical group (B).

Results: A total of 75 patients (pts) were enrolled in group A from April 2009 to October 2011 and 105 pts were treated in group B from January 2006 to January 2011. Age was older and weight was higher in group B and the ASD diameter was similar in both groups. Technical success was achieved in all procedures and there were no deaths. Complications (most minor) occurred in 68% of group B and 4% of A ($p < 0,001$). Rates of total occlusion or non-significant residual shunts were similar in both groups. Median hospitalization time was 1.2 days in group A and 8.4 days in group B ($p < 0,001$).

Conclusion: Both treatment modalities are safe and effective, showing excellent outcomes. However, the percutaneous treatment has lower morbidity and shorter in-hospital stay length. These observations support the concept that percutaneous treatment of atrial septal defects should be regarded as the method of choice to manage selected patients with this condition (Arq Bras Cardiol. 2013;100(4):347-354).

Keywords: Heart Defects, Congenital; Heart Septal Defects, Atrial / surgery; Catheterization.

Full text in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Rodrigo Nickele da Costa •
Rua Capitão Macedo, 173/75, Vila Mariana, CEP 04021-020, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: rnickele@gmail.com
Artigo recebido em 16/07/12, revisado em 06/11/12, aceito em 17/12/12.

DOI: 10.5935/abc.20130059

ANEXO E continuação

Cardio e sala
Comparação entre 2 métodos de fechamento da CIA

Artigo Original

Introdução

A comunicação interatrial do tipo ostium secundum (CIA) resulta de uma deficiência na formação embriológica do septum primum no septo interatrial (SIA). Essa anomalia corresponde a 6 a 10% de todas cardiopatias congênitas, tendo predileção pelo sexo feminino na razão de 2:1^{1,2}.

O tratamento da CIA está indicado nos casos com fluxo pulmonar maior que 1,5 vezes o fluxo sistêmico (Qp:Qs > 1,5:1) indicando repercussão hemodinâmica do defeito, caracterizada pelo aumento das dimensões do ventrículo direito à ecocardiografia^{1,2}. Nos dias de hoje, a maior parte dos pacientes com essa condição pode ser tratada com segurança e eficácia por via percutânea. Em virtude de sua baixa prevalência relativa e por existirem preferências institucionais tendendo para o fechamento cirúrgico ou percutâneo, são inexistentes os ensaios clínicos randomizados na literatura comparando ambas as técnicas. Em estudos não randomizados e em uma metanálise, a cirurgia apresenta taxas de complicações mais frequentes e significativas^{3,4}. Por esses motivos, o cateterismo intervencionista vem sendo aplicado como modalidade terapêutica de eleição para a oclusão da CIA na absoluta maioria dos centros mundiais. No Brasil, ainda há certa resistência por parte da comunidade médica especializada em indicar o tratamento percutâneo para o tratamento da CIA, especialmente em crianças. Além disso, esse procedimento não é contemplado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que dificulta a sua avaliação em larga escala. Mesmo com essas limitações, vários grupos no Brasil vêm utilizando essa técnica no sistema de saúde suplementar há mais de 15 anos com resultados consistentes e reprodutíveis com próteses diversas^{5,10-16}.

O presente estudo tem como objetivo comparar a segurança e eficácia do fechamento percutâneo com o cirúrgico da CIA em crianças e adolescentes tratados em um centro de excelência vinculado ao Ministério da Saúde (MS) no Brasil.

Métodos

Estudo observacional, prospectivo, não randomizado de duas coortes de crianças e adolescentes menores que 14 anos com CIA tratados consecutivamente por meio do cateterismo intervencionista ou da cirurgia cardíaca convencional. A idade de corte de 14 anos foi definida arbitrariamente em virtude do funcionamento institucional que maneja pacientes acima dessa idade em uma enfermaria cardiológica de adultos. Os pacientes do grupo percutâneo foram tratados durante o triênio 2009-2011 em um projeto aprovado e financiado pelo MS do Brasil para avaliação e incorporação de novas tecnologias em um de seus hospitais de excelência¹⁷. Os custos das próteses e das internações foram cobertos pelo projeto do MS. Nesse grupo, os dados foram coletados prospectivamente e os resultados foram comparados com aqueles observados após tratamento pela cirurgia convencional no mesmo hospital em um período contemporâneo dos últimos cinco anos (2006 a 2011). No grupo cirúrgico, os dados foram coletados de forma retrospectiva por meio de análise dos prontuários dos pacientes. Após a aprovação do projeto pelo MS com seu início em 2009, os pacientes foram alocados em um dos dois grupos segundo a preferência do médico assistente. Antes de 2009, o tratamento oferecido aos pacientes no projeto filantrópico assistencial do hospital foi exclusivamente o cirúrgico.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital. Os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de todos os procedimentos. No grupo cirúrgico, o termo de consentimento padrão da instituição foi utilizado, não sendo necessário consentimento específico referente ao estudo por tratarse de coleta de dados de prontuários.

A indicação da correção da CIA foi a presença de aumento das câmaras direitas ao ecocardiograma^{18,19}, que também avaliou as dimensões do defeito, por via transtorácica ou transesofágica. Os critérios de inclusão no grupo percutâneo foram a presença de CIA do tipo ostium secundum favorável para fechamento percutâneo avaliadas pela ecocardiografia transesofágica, idade abaixo de 14 anos e ausência de doenças cardíacas associadas com necessidade de correção cirúrgica. No grupo cirúrgico foram incluídos os pacientes com CIA do tipo ostium secundum (favoráveis ou não para abordagem percutânea) sem outros defeitos significativos associados e com idade abaixo de 14 anos, referidos para cirurgia de acordo com a preferência do médico assistente. Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram peso inferior a 8 kg (refletindo a prática clínica habitual de tratar a CIA em pacientes acima de 8-10kg) e com cálculos hemodinâmicos desfavoráveis para fechamento do defeito. Pacientes do grupo percutâneo com duas CIAs amplas e distantes uma da outra, que necessitassem de mais de um dispositivo para oclusão foram excluídos devido às implicações econômicas do implante de mais de uma prótese. Não foram excluídos pacientes com duas CIAs próximas que pudessem ser ocluídas com apenas uma prótese; com duas CIAs distantes, mas que o menor defeito tivesse menos que 4 mm (portanto sem repercussão clínica); com SIA onibforme com múltiplos pequenos defeitos que pudessem ser ocluídos com apenas uma prótese e com defeitos adicionais simples que pudessem ser tratados por cateterismo (ex.: persistência do canal arterial ou malformação vascular). Foram excluídos pacientes com CIAs amplas e que requeressem dispositivos demasiadamente grandes para o tamanho do paciente, com risco de interferência na função das valvas atrioventriculares, drenagem venosa pulmonar ou do seio coronário. Pacientes com deficiência de mais de uma borda (geralmente contralateral) ao redor do defeito, geralmente acompanhado de SIA fino e distensível, também foram excluídos do grupo percutâneo. Esses pacientes foram incluídos no grupo cirúrgico. Pacientes tratados por técnicas cirúrgicas não convencionais, como a toracoscopia, foram excluídos.

Os pacientes foram cateterizados seguindo a técnica habitualmente empregada^{20,21}. Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral e ventilação mecânica assistida. O acesso venoso preferencial foi a veia femoral direita ou esquerda. Em um paciente com isomerismo esquerdo e ausência da porção hepática da veia cava inferior o acesso foi o trans-hepático. Após punção venosa foram administrados heparina na dose de 50-100 U/kg e antibióticos profiláticos (Cefuroxima 30-50 mg/kg, três doses). Foi utilizada a ecocardiografia transesofágica (ETE) bidimensional, e em alguns casos tridimensional, para estimar o diâmetro nativo e o estirado (quando necessário) do defeito e para auxílio no posicionamento e liberação da prótese escolhida. Foram

ANEXO E *continuação*

Costa e cols.
Comparação entre 2 métodos de fechamento de CIA

Artigo Original

utilizadas as próteses Amplatzer ASD e cribriforme (AGA Medical Corp., Golden Valley, Minnesota, Estados Unidos)¹², Figulla ASD e PFO (Occlutech GmbH, Jena, Alemanha)¹³, Cardia Atriasept/Intrasept (Cardia Inc., Eagan, Estados Unidos)¹⁴, Helex Septal Occluder (W.L. Gore & Associates, Newark, Estados Unidos)^{15,16} e Cera (Lifetech Scientific Co., Shenzhen, China). Todas possuem registro na Anvisa.

Quando as bordas do defeito foram consideradas espessas o suficiente para ancoragem adequada da prótese, não foi utilizada a técnica do diâmetro estirado, e a escolha do diâmetro da cintura da prótese foi estimada em 20 a 30% maior que o diâmetro original da CIA medida ao ETE. Quando empregada, a técnica de determinação do diâmetro estirado foi a de "parada de fluxo", com escolha de uma prótese cuja cintura fosse de diâmetro igual ou 1-2 mm maior que o diâmetro estirado. As próteses autoconstruíveis (Amplatzer ASD, Figulla ASD, Cardia e Cera), com cintura central, foram utilizadas na maior parte dos casos. As próteses Helex, Figulla PFO, Cardia Intrasept Double-Rounded ou a Amplatzer Cribriforme, não autoconstruíveis, foram selecionadas na presença de SIA multifenestrado, sendo implantadas pelo orifício mais central. A prótese Helex também foi ocasionalmente empregada em defeitos menores que 10-12 mm, únicos e centrais. Nos casos de duas CIAs, foram utilizadas próteses autoconstruíveis implantadas no maior defeito (geralmente anterosuperior) com fechamento da CIA adicional (geralmente posteroinferior) decorrente da cobertura dos discos ao redor da cintura central. Dois operadores realizaram os procedimentos percutâneos ou orientaram residentes em formação em todos os casos.

O tratamento cirúrgico foi realizado por técnicas convencionais com circulação extracorpórea (CEC). A técnica foi a sutura direta do orifício ou a interposição de retalho de pericárdio bovino ou tecido homólogo de acordo com o tamanho do defeito e a preferência dos cirurgiões. Três equipes cirúrgicas realizaram os procedimentos, sendo que uma delas foi responsável por mais de 90% dos casos.

Após o procedimento percutâneo, os pacientes foram encaminhados para unidade de terapia intensiva (UTI) quando o peso foi menor que 10 kg ou para recuperação anestésica rotineira. Após o procedimento cirúrgico, os pacientes se recuperaram na UTI de forma habitual. Um ecocardiograma foi realizado no momento da alta hospitalar e com 1, 6 e 12 meses após o procedimento percutâneo e na alta hospitalar e entre seis meses e um ano após a cirurgia. Aspirina (3-5 mg/kg/dia) foi administrada por seis meses nos pacientes tratados por próteses.

Sucesso técnico foi definido pelo implante bem-sucedido da prótese. A eficácia foi avaliada pelas taxas de oclusão total ou pela presença de fluxo residual sem repercussão hemodinâmica (< 4 mm) antes da alta hospitalar e/ou durante o seguimento. A segurança foi avaliada pela ocorrência de complicações e eventos adversos maiores e menores combinados durante a internação. As complicações foram classificadas em maiores e menores, com algumas modificações, conforme publicações prévias⁴. Foram consideradas complicações maiores a ocorrência de óbito, embolia cerebral, perfuração cardíaca com tamponamento, endocardite, necessidade de reintervenção (cirúrgica ou

percutânea), arritmias com necessidade de marca-passo cardíaco permanente ou drogas antiarrítmicas por longo prazo, derrame pericárdico ou pleural com necessidade de drenagem cirúrgica e necessidade de cirurgia em virtude da embolização do dispositivo. Complicações menores incluíram embolização da prótese com retirada percutânea, arritmias cardíacas sem necessidade de tratamento prolongado, hematoma no local de acesso venoso e derrame pericárdico com tratamento clínico. Também foram consideradas complicações menores a anemia com necessidade de hemoderivados, infecção não cardíaca, distúrbios hemodinâmicos com necessidade de suporte inotrópico e quadros respiratórios diversos (edema pulmonar, laringites).

A análise estatística foi realizada com o programa Sigmaplot v.2011. Os dados são apresentados como valores absolutos e frequência, e média e desvio padrão ou mediana e intervalo conforme distribuição da amostra. O teste de qui-quadrado ou Fisher foi empregado para comparação de frequências e o teste t de Student ou Mann-Whitney para comparação de médias ou medianas. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

De abril/2009 a outubro/2011 foram alocados prospectivamente 75 pacientes no grupo percutâneo (grupo A). O grupo de tratamento cirúrgico (grupo B) foi formado por 105 pacientes tratados entre janeiro/2006 e janeiro/2011. A idade e o peso dos pacientes do grupo percutâneo foram significativamente maiores que o grupo cirúrgico ($94,7 \pm 45,8$ versus $57,1 \pm 39,8$ meses e $27,9 \pm 15,2$ versus $18,6 \pm 11,1$ kg). Outras variáveis demográficas, apresentadas na Tabela 1, foram similares nos dois grupos. No grupo de intervenção percutânea foi utilizada a medida do diâmetro estirado com balão em 19 pacientes (25%). A presença de defeitos múltiplos ou septo multifenestrado foi de 18% e 14% nos grupos A e B, respectivamente. A pressão média da artéria pulmonar foi considerada normal em ambos os grupos.

Sucesso técnico foi observado em todos os procedimentos. Nos procedimentos percutâneos a prótese Amplatzer ASD foi utilizada em 45 pacientes (60%), CERA em 17 (23%) e Helex em oito (11%). Nos cinco pacientes restantes foram utilizadas Figulla PFO, Cardia Atriasept Double-Rounded PFO, Cardia Intrasept Double-Rounded, Cardia Atriasept e Amplatzer Cribriforme. Três pacientes (4%) eram portadores de defeitos cardíacos simples adicionais que foram tratados com sucesso no mesmo procedimento (dois PCAs e uma fistula arteriovenosa pulmonar). No grupo cirúrgico, 50 pacientes (48%) tiveram seu defeito corrigido com acesso por minitoracotomia, 45 (43%) com toracotomia clássica, e 10 pacientes (9%) por outras incisões. Setenta defeitos (66%) foram corrigidos por sutura direta e 35 (34%) por interposição de retalho homólogo ou heterólogo. Um paciente tinha estenose pulmonar valvar leve que foi corrigida no mesmo procedimento (comissurotomia). A Tabela 2 apresenta os dados dos procedimentos de ambos os grupos.

ANEXO E continuação

Grupo e sexo
Comparação entre 2 métodos de fechamento da CIA

Artigo Original

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes e características das comunicações interatriais

	Grupo A (75 pts)	Grupo B (105 pts)	P
Idade (meses)	54,7 ± 45,8	57,1 ± 30,8	< 0,001
Peso (kg)	27,9 ± 15,2	18,8 ± 11,1	< 0,001
Sexo masculino	31 pts (41%)	43 pts (41%)	NS
Síndromes genéticas	3 pts (4%)	9 pts (9%)	NS
Diâmetro CIA única (mm)	12,5 ± 4,5	14,1 ± 6,6	NS
CIA Múltipla/MF	14 pts (18%)	15 pts (14%)	NS

CIA: comunicação interatrial; CIA múltipla: septo com dois orifícios; diâmetro CIA única: diâmetro original de CIA única (não estirado); MF: septo múltiplo fenestrado; kg: quilogramas; pts: pacientes.

Tabela 2 – Dados dos procedimentos: próteses e técnicas utilizadas

	Grupo A (N = 75 pts)	Grupo B (N = 105 pts)
ASO CIA	45 (60%)	-
CERA CIA	17 (23%)	-
Helex	8 (11%)	-
Outras próteses	5 (7%)	-
Lesões adicionais simples	3 (4%)	1 (1%)
Minitoracotomia	-	50 (48%)
Toracotomia clássica	-	45 (43%)
Sutura direta	-	70 (66%)
Tempo CEC (min)	-	32,0 ± 11,5

ASO CIA: prótese Amplatz; CEC: circulação extracorpórea; CERA CIA: prótese CERA; pts: pacientes.

Complicações maiores e menores ocorreram em 70 pacientes (67%) no grupo cirúrgico e em três pacientes (4%) do grupo percutâneo ($p < 0,001$). As complicações maiores do grupo cirúrgico ocorreram em 17 pacientes e menores em 53. Não houve óbitos. Os dados referentes às complicações encontram-se na Tabela 3.

No grupo A ocorreram três bloqueios átrio-ventriculares transitórios após o implante do dispositivo. Em dois deles foi necessário uso de corticoide. Em um dos pacientes foi necessária a retirada da prótese (Helex) que havia modificado sua posição após travamento, com migração em direção inferior para o seio coronário. Após um período de três meses foi realizado outro procedimento no qual foi implantada nova prótese (Amplatz), sem intercorrências. Nos outros dois houve estabilização do quadro sem a necessidade de troca do dispositivo. Os pacientes retornaram ao ritmo sinusal cerca de 10 minutos após. Em nenhum dos pacientes foi necessário o uso de marca-passo cardíaco ou necessidade de internação na UTI. Não houve outras complicações maiores ou menores no grupo de tratamento percutâneo. Deste grupo, três pacientes foram encaminhados para a UTI devido ao peso inferior a 10 kg com média de 12 horas.

No grupo B, dez pacientes tiveram arritmias cardíacas incluindo três com taquicardia junctional ectópica, três com fibrilação atrial, dois com bloqueios atrioventriculares

de 1º grau, um com bradicardia sinusal e um com ritmo junctional baixo. Nove pacientes necessitaram de intervenção terapêutica sendo implantado marca-passo provisório em cinco e/ou instituído tratamento medicamentoso em sete e/ou cardioversão elétrica em dois deles. Edema pulmonar com necessidade de diuréticos ocorreu em seis pacientes. Em cinco pacientes observou-se derrame pleural ou pericárdico no pós-operatório e três necessitaram drenagem cirúrgica. Quadros infecciosos com febre ocorreram em oito pacientes, sendo dois com infecção na ferida operatória, três com infecção no trato urinário, um com gastroenterite aguda, um com broncopneumonia e outro não determinado. Anemia com necessidade de transfusão no pós-operatório foi observada em 33 pacientes (30%). Vinte pacientes (18%) necessitaram drogas vasoativas como adrenalina e/ou milrinone para estabilização hemodinâmica. Todos os pacientes necessitaram de UTI com tempo médio de internação de $1,6 \pm 1,3$ dias.

Os pacientes ficaram internados em média 1,2 dias (1-3 dias) após o procedimento percutâneo e 8,4 dias (5-100 dias) após a correção cirúrgica ($p < 0,001$). O paciente com internação prolongada (100 dias) tinha 22 meses e 9,8 kg e apresentou diversas complicações como arritmia, uso de droga vasoativa, derrame pleural com drenagem cirúrgica e quadros infecciosos.

ANEXO E *continuação*

Costa e cols.
Comparação entre 2 métodos de fechamento da CIA

Artigo Original

Tabela 3 – Complicações maiores e menores dos procedimentos

	Grupo A (N = 75 pts)	Grupo B (N = 105 pts)	P
Complicações totais	3 (4%)	70 (66%)	< 0,001
Complicações maiores	0	4 (4%)	NS
Necessidade de reintervenção	-	1 (1%)	
Desfibrilação pleuropericárdica com drenagem cirúrgica	-	3 (3%)	
Complicações Menores	3 (4%)	66 (63%)	< 0,001
Arritmias	3 (4%)	10 (9,5%)	
Desfibrilação pleuropericárdica sem drenagem cirúrgica	-	2 (2%)	
Infecções não cardíacas	-	8 (7%)	
Asmias com necessidade de hemoderivação	-	33 (30%)	
Suprimento isotópico	-	20 (18%)	
Quadros respiratórios diversos	-	10 (9,5%)	
Mediana tempo internação (dias)	1,2	8,4	< 0,001

pts: pacientes.

A taxa de oclusão do defeito foi semelhante nos dois grupos. No grupo A, dez pacientes (13%) apresentavam fluxo residual à ecocardiografia na alta hospitalar. Desse dez pacientes, dois apresentavam pequenas CIAs (2 e 4 mm) adicionais distantes da CIA maior ocluída pela prótese, deixadas propositalmente descobertas pela não significância hemodinâmica dos defeitos. Todos os pacientes do grupo A foram reavaliados em um seguimento mediano de 12 meses (3-30 meses). Nesse período, foi observado retorno do ventrículo direito às dimensões normais para idade a despeito da persistência do fluxo residual pelas CIAs adicionais. Os oito pacientes restantes apresentaram fluxo residual imediato trivial ou pequeno (menos de 2 mm) que desapareceram durante esse mesmo seguimento. Nenhum paciente necessitou de procedimentos adicionais para abordagem da CIA residual no grupo A e tampouco houve complicações no seguimento. No grupo B, quatro pacientes (4%) apresentaram fluxo residual após a cirurgia, sendo necessária reintervenção cirúrgica em um deles devido a desconexão total do retalho. Em três deles o fluxo foi considerado trivial (< 2 mm). Durante um seguimento mediano de 24 meses (6-60 meses) obtido em 70 pacientes, nenhum apresentou fluxo residual ou complicações.

Discussão

Neste estudo não randomizado com duas coortes contemporâneas de pacientes na faixa etária pediátrica (até 14 anos) tratados em um mesmo centro, a oclusão percutânea da CIA em crianças e adolescentes se mostrou mais segura que é tão eficaz quanto o tratamento cirúrgico convencional. Utilizamos para fins comparativos uma coorte contemporânea de tratamento cirúrgico, pois nos últimos dez anos não houve mudança nas técnicas cirúrgicas, fazendo com que essa comparação seja adequadamente realizada.

É improvável que menor idade e peso observados no grupo cirúrgico tenham tido impacto na maior incidência e gravidade das complicações encontradas já que a idade média

dos pacientes desse grupo de quase cinco anos (com peso médio de quase 20 kg) não se constitui fator de risco habitual na cirurgia cardíaca pediátrica contemporânea, especialmente tratando-se de uma operação tecnicamente simples e com um rápido período de CEC. É mais provável que a maior incidência e gravidade das complicações observadas está associada pura e simplesmente à natureza invasiva da cirurgia cardíaca com necessidade de toracotomia e CEC. A menor idade do grupo cirúrgico reflete uma postura do nosso grupo de operar crianças mais precocemente, com idade abaixo de 4-5 anos para viabilizar uma miniesternotomia (difícil acesso com idade maior), utilizada em quase metade desta casuística. Em contrapartida, a maior idade observada no grupo percutâneo (média de quase 8 anos) reflete a postura do nosso grupo de dar preferência ao tratamento em um momento no qual o procedimento é tecnicamente mais fácil e permite o implante de próteses maiores sem o risco de interferências com estruturas cardíacas adjacentes. Apesar de esse momento ser discutível na literatura, nos parece que a idade ideal para a abordagem percutânea encontra-se entre 3 e 10 anos ou em crianças com peso acima de 15 kg. Por outro lado, o procedimento pode e deve ser aplicado a crianças de menor idade e de peso < 10 kg quando há síndromes cromossômicas ou doenças significativas de outros sistemas associadas, tais como broncodilatação pulmonar da prematuridade, asma perene, insuficiência renal, escoliose grave, entre outros. Nestes pacientes, o procedimento também é seguro e eficaz²⁷.

Em ambos os grupos observamos arritmias diversas como uma complicação frequente, em linha com a literatura. A maior incidência e gravidade dessas arritmias no grupo cirúrgico provavelmente está associada à realização da atriotomia cirúrgica e manipulação do SIA durante o procedimento. Além disso, a cicatriz gerada pela atriotomia pode servir como substrato histológico para focos arritmogênicos e/ou fenômenos de reentrada, inclusive na vida futura destes pacientes. Por outro lado, o uso de próteses pode resultar em bloqueios de graus variáveis

ANEXO E *continuação*

Carta e cols.
Comparação entre 2 métodos de fechamento da CIA

Artigo Original

em crianças, ainda que transitórios, como observado em três pacientes desta casuística. Em um destes, o bloqueio decorreu da falta de mecanismo de autocentralização do dispositivo utilizado (Helen) causando queda do mesmo para o seio coronário, provavelmente traumatizando temporariamente a região do nó atrioventricular, o que requereu a retirada do dispositivo e um novo procedimento posterior. Três meses após o implante de uma prótese autocentrável, minimizou essa migração inferior e evitou a ocorrência do bloqueio. Em um estudo²⁸, a oclusão percutânea da CIA em crianças pequenas resultou em taxas de cerca de quase 4% de bloqueios. Entretanto, tamanhos grandes de próteses foram utilizados naquela experiência. Tal observação aliada aquelas derivadas deste estudo denotam a importância da seleção adequada dos pacientes para o procedimento percutâneo, especialmente no que se refere à idade ideal para o procedimento e seleção criteriosa do tamanho e tipo de dispositivo para a anatomia subjacente.

A ocorrência de derrame pericárdico ou pleural necessitando drenagem e internação mais prolongada é relativamente comum após a correção cirúrgica da CIA, como observado em três pacientes neste estudo. Não se sabe ao certo a causa dessa complicação. Mesmo quando não requer drenagem, o derrame aumenta a morbidade pós-operatória por necessitar de doses maiores de diuréticos para seu tratamento. A maior incidência de infecção após o procedimento cirúrgico neste estudo reflete a natureza mais invasiva desse tipo de abordagem com necessidade de entubação mais prolongada, uso de sondagem vesical e cateteres venosos centrais e arteriais, imunodepressão secundária a CEC e presença de ferida cirúrgica. Ainda no grupo cirúrgico houve um número significativo (30%) de pacientes que necessitaram de transfusão sanguínea após a cirurgia. Se considerarmos também o uso de sangue durante a CEC, esses pacientes são multitransfundidos, o que aumenta a morbidade. A necessidade de drogas vasoativas para manter as condições hemodinâmicas em quase 20% dos pacientes e o tempo de internação mais prolongado denotam também a maior morbidade do procedimento cirúrgico.

A baixa taxa de morbidade observada no grupo tratado percutaneamente reflete a experiência do grupo nesse procedimento, especialmente no que se refere à seleção dos pacientes e à sua natureza menos invasiva. Esperamos que tais achados permitiram a adoção de um esquema semiambulatorial para tratamento dos pacientes com CIA com internação sem a necessidade de exames laboratoriais e alta hospitalar após breve período de observação de 24 horas. Tal conduta resultaria em economia significativa de recursos e liberação de leitos hospitalares para outros pacientes com cardiopatias mais complexas que necessitam de tratamento intensivo e de correção exclusivamente cirúrgica. Apesar de termos observado baixas taxas de complicações neste estudo, algumas considerações devem ser realizadas. A ocorrência de erosão é uma complicação rara, mas bem documentada no tratamento percutâneo da CIA²⁹. Não se sabe ao certo os mecanismos que estão implicados em sua fisiopatologia, mas parece que um superdimensionamento da prótese em CIAs com bordas anterossuperiores deficientes sejam fatores

predisponentes. Curiosamente, essa complicação é raramente encontrada em crianças. Em um estudo anterior em adultos, nosso grupo encontrou tal complicação em um paciente com uma CIA de localização mais alta no septo³⁰. A embolização do dispositivo é outra complicação que pode ser encontrada durante a curva de aprendizado e/ou em pacientes com defeitos de características limitrofes para implante. Apesar de o resgate da prótese ainda no laboratório de cateterismo geralmente ser possível, a intervenção cirúrgica pode ser necessária dependendo da posição em que a prótese se localiza.

Observamos uma alta taxa de oclusão da CIA em ambos os grupos neste estudo. Taxas de mais de 95-98% no grupo percutâneo são encontradas na literatura dependendo do tipo de prótese utilizada, tamanho do defeito e da fase da curva de aprendizado. Em virtude do planejamento deste estudo e do baixo número relativo de pacientes não foi possível a comparação do desempenho de cada prótese individualmente. Mesmo reconhecendo que houve um tempo de seguimento relativamente curto dos pacientes tratados percutaneamente neste estudo, as evidências de literatura mostram que a segurança e a eficácia perduram após mais de 10 anos de seguimento³¹. Apesar de a ocorrência de fluxos residuais ser rara nos pacientes tratados pela técnica cirúrgica, ela, quando acontece, pode necessitar de nova intervenção devido à deiscência de sutura e manutenção dos grandes diâmetros do defeito original, como observado em um paciente dessa casuística. A falta de seguimento de todos os pacientes do grupo cirúrgico reflete a natureza retrospectiva de coleta de dados com perdas de informações.

Os desfechos encontrados neste estudo encontram-se em linha com aqueles observados na literatura em estudos observacionais não randomizados e em uma meta-análise recentemente publicada por Butera e cols.³. Nessa revisão, com 13 estudos originais não randomizados com mais de 3.000 pacientes, um óbito foi encontrado no grupo cirúrgico (incidência de 0,08%; intervalo de confiança (IC) 95%: 0-0,23%) e nenhum no grupo percutâneo. A análise de complicações gerais após os procedimentos demonstrou taxas de 31% (IC95% 21-41%) para os pacientes cirúrgicos e 6,6% (95% IC 3,9-9,2%) para os pacientes tratados percutaneamente. A razão de chances ajustada relativas à probabilidade de complicações gerais foi 5,4 (IC95% 2,96-9,84; $p < 0,0001$) a favor do tratamento percutâneo. As taxas de complicações maiores foram 6,8% (IC 95% 4-9,5%) no grupo cirúrgico e 1,9% (IC95% 0,9-2,9%) no grupo percutâneo. A razão de chances ajustada para complicações maiores foi de 3,81 (95% IC 2,7-5,36; $p = 0,006$), novamente favorecendo o tratamento percutâneo. Esses autores concluíram que o tratamento percutâneo está associado à menor probabilidade de complicações quando comparado à abordagem cirúrgica.

Existem outras vantagens ainda do tratamento percutâneo que não foram exploradas neste estudo incluindo recuperação mais rápida da função do VD determinada por marcadores ecocardiográficos e bioquímicos^{32,33} e, talvez, um melhor desempenho neurocognitivo dos pacientes submetidos a intervenção quando comparados àqueles submetidos a correção cirúrgica³⁴.

ANEXO E *continuação*

Costa e cols.
Comparação entre 2 métodos de fechamento de CIA

Artigo Original

As maiores limitações do estudo aqui apresentado são a falta de seguimento em todos os pacientes do grupo cirúrgico, o seguimento relativamente curto dos pacientes submetidos a tratamento percutâneo e o seu desenho não randomizado. Não existem estudos dessa natureza na literatura e é extremamente improvável a realização dos mesmos. Hoje em dia, a abordagem percutânea está tão bem estabelecida, padronizada e difundida nos maiores centros mundiais, que o recrutamento de pacientes para o grupo cirúrgico após randomização seria de difícil explicação para os pais ou responsáveis. Como é observado na quase totalidade da literatura relativa ao tratamento de doenças cardíacas congênitas, os progressos obtidos no manejo dos pacientes derivam de estudos de coortes observacionais prospectivos com análise de fatores de risco para desfechos adversos. Quando esses fatores de risco são reconhecidos e controlados, há melhoria dos resultados. O estudo aqui apresentado, apesar de não ter sido randomizado e, por isso, introduzir vieses de seleção de pacientes, tem como ponto forte o fato de ter sido realizado com duas coortes praticamente contemporâneas de pacientes tratados em um único hospital de excelência, com equipes experientes e relativamente homogêneas, utilizando técnicas percutâneas e cirúrgicas bem estabelecidas e padronizadas, já passadas suas curvas de aprendizagem. Ou seja: a experiência aqui apresentada provavelmente reflete uma das melhores práticas clínicas encontradas no país.

Baseada nos dados aqui apresentados e nas evidências encontradas na literatura em relação à segurança e eficácia desse tipo de procedimento, nos parece que a oclusão percutânea de CIA deve ser considerada a modalidade terapêutica de eleição para o tratamento de pacientes selecionados com essa condição. Ao nosso ver, essa modalidade está madura o suficiente no Brasil para que seja submetida a uma avaliação de custo-efetividade para incorporação no SUS e aplicação em larga escala na população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de financiamento: Pedra CAC; Obtenção de dados: Costa RN, Ribeiro MS, Pereira FL, Pedra SRF, Jatene MB, Jatene IB, Ferreira CR, Santana MVT, Fontes VF, Pedra CAC; Análise e interpretação dos dados: Costa RN, Pedra SRF, Pedra CAC; Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Costa RN, Pedra CAC; Realização dos ecocardiogramas: Pedra SRF; Realização dos procedimentos cirúrgicos: Jatene MB; Acompanhamento clínico dos pacientes: Jatene IB, Santana MVT; Acompanhamento de UTI dos pacientes: Ferreira CR.

Potencial Conflito de Interesses

Dr. Carlos Augusto Cardoso Pedra é consultor da empresa Lifetech (China) fabricante da prótese Cera e recebe honorários médicos ocasionais em sessões de treinamento das próteses Halex (Core, EUA), Figulla (Occlutech, Alemanha) e Amplatzer (St Jude Medical, EUA).

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Ministério da Saúde.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Rodrigo Nieckel da Costa pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/USP.

Referências

- Porter BJ, Edwards WD. Atrial septal defects. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors. Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 632-45.
- Pedra CA, Pedra SRF. Atrial level shunts including partial anomalous pulmonary venous connection and scimitar syndrome. In: Moller JH, Hoffman JJ, editors. Pediatric cardiovascular medicine. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2012. p. 285-307.
- Butera G, Biondi-Zoccai G, Sangiorgi C, Abella R, Ciamberti A, Buzzadoni C, et al. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence. Eurointervention. 2011;7(5):577-85.
- Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, Silverman NH, Lantto K; Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. J Am Coll Cardiol. 2001;39(11):1254-64.
- Braga SL, Sousa AG, Pedra CA, Esteves CA, Pedra SRF, Fontes VF. Clinical efficacy and safety of the percutaneous treatment of secundum atrial septal defect with the Amplatzer occluder. Arq Bras Cardiol. 2004;85 Special No:7-15.
- Butera G, Caminatti M, Chessa M, Yousef R, Drago M, Ciamberti A, et al. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defect: comparison of early results and complications. Am Heart J. 2004;147(1):122-54.
- Butera G, Lucetti M, Kosti L, Chessa M, Micheletti A, Ciamberti A, et al. A comparison between the early and mid-term results of surgical as opposed to percutaneous closure of defects in the oval fossa in children aged less than 6 years. Cardiol Young. 2007;17(1):35-41.
- Coxley CG, Lloyd TF, Bove EL, Caffrey D, Dietrich M, Kouchini AP. Comparison of results of closure of secundum atrial septal defect by surgery versus Amplatzer septal occluder. Am J Cardiol. 2001;88(5):585-91.
- Kim JJ, Hijazi ZM. Clinical outcomes and costs of Amplatzer transcatheter closure as compared with surgical closure of ostium secundum atrial septal defects. Med Sci Monit. 2002;8(12):CR787-91.
- Pedra CA, Pedra SRF, Fontes VF. Atrial septal defect ostium secundum type: from surgery to percutaneous treatment and the dinosaurs of the future. Arq Bras Cardiol. 2005;80(6):610-5.
- Pedra CA, Pedra SRF, Esteves CA, Chamie F, Ramos S, Fontes SC Jr, et al. Initial experience in Brazil with the Halex septal occluder for percutaneous occlusion of atrial septal defects. Arq Bras Cardiol. 2005;81(5):455-52.

ANEXO E *continuação*

Cardio e mais
Comparação entre 2 métodos de fechamento de CAA

Artigo Original

12. Fontes VF, Pedra CA. [Percutaneous atrial septal defect occlusion]. *Arq Bras Cardiol*. 2000;79(5):519-22.
13. Oliveira DC, Paupério MM, Freitas JF, Adjuto GL, Kafina T, Paupério M, et al. Fechamento percutâneo de comunicação interatrial com prótese Amplatzer. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2005;15(5):195-205.
14. Chamie PC, Chamie D, Ramos S, Simões LC, Kozzi Filho R, Kasl I, et al. Oclusão da comunicação interatrial com a nova prótese Abiasept-CAIDIA: experiência inicial. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2005;17(1):94-101.
15. Pedra CA, Pedra SR, Costa RN, Braga SL, Esteves CA, Fontes VF. Experiência inicial no fechamento percutâneo da comunicação interatrial tipo ostium secundum com a prótese Figulla. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2010;18(1):81-8.
16. Pedra CA, Pedra SR, Esteves CA, Casari R, Fontes SC Jr, Braga SL, et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with complex anatomy. *J Invasive Cardiol*. 2004;16(5):117-22.
17. Hospitais de excelência a serviço do SUS. 2005. Acesso em: 2010 jan 10. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Cepto/visualizar_texto.cfm?idtxt=24450
18. Pedra SR, Fontes SC Jr, Casari Rde S, Pedra CA, Braga SL, Esteves CA, et al. [The role of echocardiography in the percutaneous treatment of septal defects]. *Arq Bras Cardiol*. 2006;96(2):87-96.
19. Du ZD, Cao QL, Rhodes J, Heilichmidt M, Hijazi ZM. Choice of device size and results of transcatheter closure of atrial septal defects using the amplatzer septal occluder. *J Interv Cardiol*. 2002;15(4):287-92.
20. Amin Z. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(5):775-87.
21. Spies C, Timmermann J, Schrader R. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects in adults with the Amplatzer septal occluder: intermediate and long-term results. *Clin Res Cardiol*. 2007;96(6):540-6.
22. Walsh KT, Maadi IM. The Amplatzer septal occluder. *Cardiol Young*. 2000;10(5):495-501.
23. Pao A, Polat TB, Celin I, Ofiaz MB, Sali S. Figulla ASD occluder versus Amplatzer Septal Occluder: a comparative study on validation of a novel device for percutaneous closure of atrial septal defects. *J Interv Cardiol*. 2009;22(6):489-93.
24. Stolt VS, Chessa M, Aubry J, Juliard JM, Schrader R, Berger A, et al. Closure of ostium secundum atrial septum defect with the Abiasept occluder: early European experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(7):1091-5.
25. Jones TK, Latson LA, Zahn E, Fleishman CE, Jacobson J, Vincent R, et al. Results of the U.S. multicenter pilot study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(22):2215-21.
26. Zahn EA, Wilson N, Cubright W, Latson LA. Development and testing of the Helix septal occluder, a new expanded polytetrafluoroethylene atrial septal defect occlusion system. *Circulation*. 2001;104(6):711-6.
27. Diab KA, Cao QL, Basha EA, Hijazi ZM. Device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder: safety and outcome in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;154(4):960-6.
28. Suda K, Katozono M, Piete E, Dandah NG, Niro J. Reversible atrioventricular block associated with closure of atrial septal defects using the Amplatzer device. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):1677-82.
29. Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, Cheatham JP, Hellenbrand WE, Kleinman CS. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63(4):496-502.
30. Neves JA, Arrieta SR, Casari R, Pedra SR, Braga SL, Esteves CA, et al. Tratamento percutâneo versus cirúrgico da comunicação interatrial tipo ostium secundum em adultos. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2006;14(3):124-32.
31. Masera J, Carora F, Podnar T. Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):505-7.
32. Abd El Rahman MY, Hui VU, Timme J, Baret P, Berger R, Dabrowski F, et al. Analysis of atrial and ventricular performance by tissue Doppler imaging in patients with atrial septal defects before and after surgical and catheter closure. *Echocardiography*. 2005;22(7):579-85.
33. Barot A, Pihlaja J, Solt T, Mattila JP, Poutanen T, Jokinen E. Hemodynamic improvement is faster after percutaneous ASD closure than after surgery. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(5):452-47.
34. Dillon R, Josen M, Henslin M, Redington A. Transcatheter closure of atrial septal defect preserves right ventricular function. *Heart*. 2002;87(5):461-5.
35. Visconti KJ, Bishell DP, Jones RA, Newburger JW, Bellinger DC. Developmental outcome after surgical versus interventional closure of secundum atrial septal defect in children. *Circulation*. 1999;100(19 Suppl):II45-50.

Referências Bibliográficas

- 1 Savona VC, Grech V. Concepts in cardiology - a historical perspective. *Images Paediatr Cardiol.* 1999;1(1):22-31.
- 2 DK R. Die defect der Scheidewande des Herzens. Viena: Wilhelm Braumuller; 1875.
- 3 Alexi-Meskishvili VV, Konstantinov IE. Surgery for atrial septal defect: from the first experiments to clinical practice. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jul;76(1):322-7.
- 4 Mills NL, King TD. Nonoperative closure of left-to-right shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72(3):371-8.
- 5 Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(22):2607-52.
- 6 Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation.* 2008;118(23):e714-833.

- 7 Silversides CK, Dore A, Poirier N, Taylor D, Harris L, Greutmann M, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: shunt lesions. *Can J Cardiol.* 2010;26(3):e70-9.
- 8 Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010;31(23):2915-57.
- 9 Thomson JD, Aburawi EH, Watterson KG, Van Doorn C, Gibbs JL. Surgical and transcatheter (Amplatzer) closure of atrial septal defects: a prospective comparison of results and cost. *Heart.* 2002;87(5):466-9.
- 10 Vida VL, Barnoya J, O'Connell M, Leon-Wyss J, Larrazabal LA, Castañeda AR. Surgical versus percutaneous occlusion of ostium secundum atrial septal defects: results and cost-effective considerations in a low-income country. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):326-31.
- 11 Kim JJ, Hijazi ZM. Clinical outcomes and costs of Amplatzer transcatheter closure as compared with surgical closure of ostium secundum atrial septal defects. *Med Sci Monit.* 2002;8(12):CR787-91.
- 12 Allen HDD, DJ; Shaddy RE; Feltes TF. Atrial Septal Defects. *Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult.* 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 632-45.
- 13 Pedra CAC, Pedra SRFF. Atrial Level Shunts Including Partial Anomalous Pulmonary Venous Connection and Scimitar Syndrome. In:

- James H. Moller JIEH, editor. *Pediatric Cardiovascular Medicine*. 1. 2nd ed: Blackwell Publishing Ltd; 2012. p. 289-307.
- 14 Hoffmann JIE. Atrial Septal Defect (Secundum). *The Natural and Unnatural History of Congenital Heart Disease*. 1: Wiley-Balckwell; 2009. p. 133-56.
 - 15 Keane JF GT, Fyler DC. Atrial Septal Defect. In: John F Keane JEL, Donald C Fyler, editor. *Nadas' Pediatric Cardiology*. 1: Elsevier; 2006. p. 603-16.
 - 16 Costa RN, Ribeiro MS, Pereira FL, Pedra SR, Jatene MB, Jatene IB, Ferreiro CR, et al. Fechamento percutâneo versus cirúrgico da comunicação interatrial tipo ostium secundum em crianças e adolescentes. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):347-54.
 - 17 Bannan A, Shen R, Silvestry FE, Herrmann HC. Characteristics of adult patients with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74(7):1066-9.
 - 18 Campbell M. Natural history of cyanotic malformations and comparison of all common cardiac malformations. *Br Heart J*. 1972;34(1):3-8.
 - 19 Bolz D, Lacina T, Buser P, Buser M, Guenthard J. Long-term outcome after surgical closure of atrial septal defect in childhood with extensive assessment including MRI measurement of the ventricles. *Pediatr Cardiol*. 2005;26(5):614-21.
 - 20 Berger F, Ewert P, Björnstad PG, Dähnert I, Krings G, Brilla-Austenat I, et al. Transcatheter closure as standard treatment for most interatrial

- defects: experience in 200 patients treated with the Amplatzer Septal Occluder. *Cardiol Young*. 1999;9(5):468-73.
- 21 Chan KC, Godman MJ, Walsh K, Wilson N, Redington A, Gibbs JL. Transcatheter closure of atrial septal defect and interatrial communications with a new self expanding nitinol double disc device (Amplatzer septal occluder): multicentre UK experience. *Heart*. 1999 Sep;82(3):300-6.
 - 22 Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, Silverman NH, Larntz K; Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(11):1836-44.
 - 23 Everett AD, Jennings J, Sibinga E, Owada C, Lim DS, Cheatham J, et al. Community use of the amplatzer atrial septal defect occluder: results of the multicenter MAGIC atrial septal defect study. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(3):240-7.
 - 24 Jones TK, Latson LA, Zahn E, Fleishman CE, Jacobson J, Vincent R, et al. Results of the U.S. multicenter pivotal study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(22):2215-21.
 - 25 Braga SL, Sousa AG, Pedra CA, Esteves CA, Pedra SR, Fontes VF. Clinical efficacy and safety of the percutaneous treatment of secundum atrial septal defect with the Amplatzer occluder. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83 Spec No:7-13.

- 26 Fontes VF, Pedra CA. Percutaneous atrial septal defect occlusion. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(3):319-22.
- 27 Pedra CA, Pedra SF, Esteves CA, Chamiê F, Ramos S, Pontes SC Jr, et al. Initial experience in Brazil with the Helex septal occluder for percutaneous occlusion of atrial septal defects. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(5):435-52.
- 28 Pedra CA, Pedra SR, Esteves CA, Cassar R, Pontes SC Jr, Braga SL, et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with complex anatomy. *J Invasive Cardiol.* 2004;16(3):117-22.
- 29 Pedra CA, Pedra SR, Fontes VF. [Atrial septal defect ostium secundum type. From surgery to percutaneous treatment and the dinosaurs of the future]. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(6):650-5.
- 30 Pedra CAC, Pedra SRFF, Costa RN, Braga SLN, Esteves CA, Fontes VF. Experiência Inicial no Fechamento Percutâneo da Comunicação Interatrial Tipo Ostium Secundum com a Prótese Figulla. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2010;18(1):81-8.
- 31 Chamié FC, Chamié D, Ramos S, Simões LC, Rossi RI, Tress JC, et al. Oclusão da Comunicação Interatrial com a Nova Prótese Atriasept-CARDIA: Experiência Inicial. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2009;17(1):94-101.
- 32 Oliveira ECP, Paupério HM, Freitas IF, Adjuto GL, Katina T, Paupério MM, et al. Fechamento Percutâneo de Comunicação Interatrial com Prótese Amplatzer. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2005;13(3):198-205.

- 33 Fontes VF, Pedra CA, Pedra SR, Esteves CA, Braga SL, Assef JE, et al. [Initial experience in percutaneous closure of interatrial communication with the amplatzer device]. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(3):147-53.
- 34 Neves J, Arrieta SA, Cassar R, Pedra SRFF, Braga SLN, Esteves CA, et al. Tratamento Percutâneo Versus Cirúrgico da Comunicação Interatrial Tipo Ostium Secundum em Adultos. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2006;14(2):126-32.
- 35 Ministério da Saúde. Avaliação Econômica das Tecnologias em Saúde 2009. Available from:
http://bvsms.sa%C3%BAde.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologia_saude_2009.pdf2009.
- 36 Hospitais de Excelência SUS 2008. Available from:
http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=36246&janela=1.
- 37 Amin Z. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(5):778-87.
- 38 Spies C, Timmermanns I, Schröder R. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects in adults with the Amplatzer septal occluder: intermediate and long-term results. *Clin Res Cardiol*. 2007;96(6):340-6.
- 39 Walsh KP, Maadi IM. The Amplatzer septal occluder. *Cardiol Young*. 2000;10(5):493-501.

- 40 Pac A, Polat TB, Cetin I, Oflaz MB, Balli S. Figulla ASD occluder versus Amplatzer Septal Occluder: a comparative study on validation of a novel device for percutaneous closure of atrial septal defects. *J Interv Cardiol.* 2009;22(6):489-95.
- 41 Stolt VS, Chessa M, Aubry P, Juliard JM, Schraeder R, Berger A, et al. Closure of ostium secundum atrial septum defect with the Atriosept occluder: early European experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(7):1091-5.
- 42 Zahn EM, Wilson N, Cutright W, Latson LA. Development and testing of the Helex septal occluder, a new expanded polytetrafluoroethylene atrial septal defect occlusion system. *Circulation.* 2001;104(6):711-6.
- 43 Bichell DP, Geva T, Bacha EA, Mayer JE, Jonas RA, del Nido PJ. Minimal access approach for the repair of atrial septal defect: the initial 135 patients. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):115-8.
- 44 Nicholson IA, Bichell DP, Bacha EA, del Nido PJ. Minimal sternotomy approach for congenital heart operations. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(2):469-72.
- 45 Boutin C, Musewe NN, Smallhorn JF, Dyck JD, Kobayashi T, Benson LN. Echocardiographic follow-up of atrial septal defect after catheter closure by double-umbrella device. *Circulation.* 1993;88(2):621-7.
- 46 Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease

- Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116(15):1736-54.
- 47 Malčić I, Senecić I, Tezak S, Ivancević D, Kniewald H. Radioangioscintigraphy and Doppler echocardiography in the quantification of left-to-right shunt. *Pediatr Cardiol*. 2000;21(3):240-3.
 - 48 DATAPREV. Tabela de Expectativa de Vida 2010. Available from: <http://www010.dataprev.gov.br/cws/contexto/conrmi/tabES.htm>.
 - 49 Ministério da Saúde. DATASUS 2012. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/piuf.def2012>
 - 50 WHO Commission on Macroeconomics and Health: investing in health for economic development. 2001.
 - 51 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.
 - 52 Ribeiro RA, Stella SF, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in Brazil in the public and private sectors. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5):577-86.
 - 53 Kühr EM, Ribeiro RA, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of supervised exercise therapy in heart failure patients. *Value Health*. 2011;14(5 Suppl 1):S100-7.

- 54 Costa RN, Ribeiro MS, Silva AF, Ribeiro RA, Berwanger O, Biasi A, et al. Custo-Efetividade Incremental do Tratamento Cirúrgico vs. Percutâneo da Persistência do Canal Arterial com o Amplatzer® Duct Occluder em Crianças: Revisão Sistemática. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2014;22(2):168-79.
- 55 Einarson TR. Pharmacoeconomic applications of meta-analysis for single groups using antifungal onychomycosis lacquers as an example. *Clin Ther.* 1997;19(3):559-69.
- 56 Galal MO, Wobst A, Halees Z, Hatle L, Schmaltz AA, Khougeer F, et al. Peri-operative complications following surgical closure of atrial septal defect type II in 232 patients--a baseline study. *Eur Heart J.* 1994;15(10):1381-4.
- 57 Rastegari M, Redington AN, Sullivan ID. Influence of the introduction of Amplatzer device on the interventional closure of defects within the oval fossa in children. *Cardiol Young.* 2001;11(5):521-5.
- 58 Formigari R, Di Donato RM, Mazzera E, Carotti A, Rinelli G, Parisi F, et al. Minimally invasive or interventional repair of atrial septal defects in children: experience in 171 cases and comparison with conventional strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1707-12.
- 59 Jones DA, Radford DJ, Pohlner PG. Outcome following surgical closure of secundum atrial septal defect. *J Paediatr Child Health.* 2001;37(3):274-7.

- 60 Yoshimura N, Yamaguchi M, Oshima Y, Oka S, Ootaki Y, Yoshida M. Repair of atrial septal defect through a right posterolateral thoracotomy: a cosmetic approach for female patients. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(6):2103-5.
- 61 Hughes ML, Maskell G, Goh TH, Wilkinson JL. Prospective comparison of costs and short term health outcomes of surgical versus device closure of atrial septal defect in children. *Heart.* 2002;88(1):67-70.
- 62 Figueroa MI, Balaguru D, McClure C, Kline CH, Radtke WA, Shirali GS. Experience with use of multiplane transesophageal echocardiography to guide closure of atrial septal defects using the amplatzer device. *Pediatr Cardiol.* 2002;23(4):430-6.
- 63 Balaguru D, Anderson RH, Rosenthal GL, Cook AC, Radtke WA, Shirali GS. Predictors of residual defects following closure of defects in the oval fossa using the Amplatzer device: echocardiography recapitulates morphometry. *Cardiol Young.* 2003;13(4):352-60.
- 64 Fischer G, Stieh J, Uebing A, Hoffmann U, Morf G, Kramer HH. Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart.* 2003;89(2):199-204.
- 65 Baskett RJ, Tancock E, Ross DB. The gold standard for atrial septal defect closure: current surgical results, with an emphasis on morbidity. *Pediatr Cardiol.* 2003;24(5):444-7.

- 66 Monro JL, Alexiou C, Salmon AP, Keeton BR. Reoperations and survival after primary repair of congenital heart defects in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(2):511-20.
- 67 Wu Q, Luo G, Li S, Shen X, Lu F. Comparison of different approaches for pediatric congenital heart diseases. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2003;11(3):226-8.
- 68 Bialkowski J, Karwot B, Szkutnik M, Banaszak P, Kusa J, Skalski J. Closure of atrial septal defects in children: surgery versus Amplatzer device implantation. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital.* 2004;31(3):220-3.
- 69 Wang JK, Tsai SK, Wu MH, Lin MT, Lue HC. Short- and intermediate-term results of transcatheter closure of atrial septal defect with the Amplatzer Septal Occluder. *Am Heart J.* 2004;148(3):511-7.
- 70 Celiker A, Ozkutlu S, Karagöz T, Ayabakan C, Bilgiç A. Transcatheter closure of interatrial communications with Amplatzer device: results, unfulfilled attempts and special considerations in children and adolescents. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2005;5(3):159-64.
- 71 Masura J, Gavora P, Podnar T. Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(4):505-7.
- 72 Nishigaki K, Nishi H, Kume Y, Kitabayashi K, Miyamoto K. Minimal access via lower partial sternotomy for congenital heart defects. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2005;13(1):42-6.

- 73 Boussaada R, Petit J, Houyel L, Roussin R, Belli E, Lacour-Gayet F, et al. [Surgical repair of atrial septal defect in 1011 consecutive patients]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005;98(5):485-91.
- 74 Pawelec-Wojtalik M, Wojtalik M, Mrowczynski W, Surmacz R, Quereshi SA. Comparison of cardiac function in children after surgical and Amplatzer occluder closure of secundum atrial septal defects. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(1):89-92.
- 75 Chen FL, Hsiung MC, Hsieh KS, Li YC, Chou MC. Real time three-dimensional transthoracic echocardiography for guiding Amplatzer septal occluder device deployment in patients with atrial septal defect. *Echocardiography.* 2006;23(9):763-70..
- 76 Cardenas L, Panzer J, Boshoff D, Malekzadeh-Milani S, Ovaert C. Transcatheter closure of secundum atrial defect in small children. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(3):447-52.
- 77 Butera G, Lucente M, Rosti L, Chessa M, Micheletti A, Giamberti A, et al. A comparison between the early and mid-term results of surgical as opposed to percutaneous closure of defects in the oval fossa in children aged less than 6 years. *Cardiol Young.* 2007;17(1):35-41.
- 78 Fischer G, Smevik B, Kramer HH, Bjornstad PG. Catheter-based closure of atrial septal defects in the oval fossa with the Amplatzer device in patients in their first or second year of life. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73(7):949-55.

- 79 Kazmi T, Sadiq M, Asif ur R, Hyder N, Latif F. Intermediate and long-term outcome of patients after device closure of ASD with special reference to complications. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2009;21(3):117-21.
- 80 Dave HH, Comber M, Solinger T, Bettex D, Dodge-Khatami A, Pretre R. Mid-term results of right axillary incision for the repair of a wide range of congenital cardiac defects. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(5):864-9; discussion 869-70.
- 81 Kaya MG, Baykan A, Dogan A, Inanc T, Gunebakmaz O, Dogdu O, et al. Intermediate-term effects of transcatheter secundum atrial septal defect closure on cardiac remodeling in children and adults. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(4):474-82.
- 82 Knepp MD, Rocchini AP, Lloyd TR, Aiyagari RM. Long-term follow up of secundum atrial septal defect closure with the amplatzer septal occluder. *Congenit Heart Dis*. 2010;5(1):32-7.
- 83 Fiarresga A, De Sousa L, Martins JD, Ramos R, Parames F, Freitas I, et al. Percutaneous closure of atrial septal defects: a decade of experience at a reference center. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(5):767-80..
- 84 Erdem A, Saritas T, Zeybek C, Yucel IK, Erol N, Demir H, et al. Transthoracic echocardiographic guidance during transcatheter closure of atrial septal defects in children and adults. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(1):53-61.

- 85 Diab KA, Cao QL, Bacha EA, Hijazi ZM. Device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder: safety and outcome in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(4):960-6.
- 86 Ribeiro MS, Pereira FL, Nascimento WT, Costa RN, Kreuzig DL, Pedra SRFF, et al. Factibilidade, Segurança e Eficácia do Fechamento Percutâneo da Comunicação Interatrial em Crianças Pequenas. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2013;21(2):165-75.
- 87 Celiker A, Ozkutlu S, Karakurt C, Karagöz T. Cardiac dysrhythmias after transcatheter closure of ASD with Amplatzer device. *Turk J Pediatr.* 2005;47(4):323-6.
- 88 Gatzoulis MA, Freeman MA, Siu SC, Webb GD, Harris L. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med.* 1999;340(11):839-46.
- 89 Bruckheimer E, Berul CI, Kopf GS, Hill SL, Warner KA, Kleinman CS, et al. Late recovery of surgically-induced atrioventricular block in patients with congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol.* 2002;6(2):191-5.
- 90 Suda K, Raboisson MJ, Piette E, Dahdah NS, Miró J. Reversible atrioventricular block associated with closure of atrial septal defects using the Amplatzer device. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1677-82.

- 91 Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, Cheatham JP, Hellenbrand WE, Kleinman CS. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63(4):496-502.
- 92 Butera G, Biondi-Zoccai G, Sangiorgi G, Abella R, Giamberti A, Bussadori C, et al. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence. *EuroIntervention.* 2011;7(3):377-85.
- 93 Abd El Rahman MY1, Hui W, Timme J, Ewert P, Berger F, Dsebissowa F, et al. Analysis of atrial and ventricular performance by tissue Doppler imaging in patients with atrial septal defects before and after surgical and catheter closure. *Echocardiography.* 2005;22(7):579-85.
- 94 Eerola A, Pihkala JI, Boldt T, Mattila IP, Poutanen T, Jokinen E. Hemodynamic improvement is faster after percutaneous ASD closure than after surgery. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(3):432-41; discussion 442.
- 95 Dhillon R, Josen M, Henein M, Redington A. Transcatheter closure of atrial septal defect preserves right ventricular function. *Heart.* 2002;87(5):461-5.
- 96 Visconti KJ, Bichell DP, Jonas RA, Newburger JW, Bellinger DC. Developmental outcome after surgical versus interventional closure of secundum atrial septal defect in children. *Circulation.* 1999;100(19 Suppl):II145-50.

- 97 Butera G, Carminati M, Chessa M, Youssef R, Drago M, Giamberti A, et al. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defect: comparison of early results and complications. *Am Heart J*. 2006;151(1):228-34.
- 98 Baker SS, O'Laughlin MP, Jollis JG, Harrison JK, Sanders SP, Li JS. Cost implications of closure of atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;55(1):83-7.
- 99 Caneco LF, Jatene MB, Yatsuda N, Gomes WJ. A reflection on the performance of pediatric cardiac surgery in the State of Sao Paulo. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(3):457-62.
- 100 Bettencourt N, Salomé N, Carneiro F, Gonçalves M, Ribeiro J, Braga JP, et al. Atrial septal closure in adults: surgery versus amplatzer--comparison of results. *Rev Port Cardiol*. 2003;22(10):1203-11.
- 101 Mylotte D, Quenneville SP, Kotowycz MA, Xie X, Brophy JM, Ionescu-Ittu R, et al. Long-term cost-effectiveness of transcatheter versus surgical closure of secundum atrial septal defect in adults. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):109-14.
- 102 von Rhein M, Dimitropoulos A, Valsangiacomo Buechel ER, Landolt MA, Latal B. Risk factors for neurodevelopmental impairments in school-age children after cardiac surgery with full-flow cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(3):577-83.