



Dispositivo para fechamento
percutâneo de persistência do canal
arterial Amplatzer Piccolo™ para
tratamento de recém-nascidos
prematturos e/ou com baixo peso ao
nacer

Cliente: Abbott

Maio de 2024



SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE FIGURAS	7
1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSES.....	10
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	14
4.1. Definição.....	14
4.2. Epidemiologia e prognóstico	15
4.3. Manifestações clínicas e diagnóstico	16
4.4. Tratamento	18
4.4.1. Tratamento farmacológico	18
4.4.2. Fechamento cirúrgico	19
4.4.3. Fechamento transcater	20
5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA.....	21
5.1. Apresentação do dispositivo	23
6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – REVISÃO SISTEMÁTICA	28
6.1. Objetivo	28
6.2. Métodos.....	28
6.2.1. Questão de pesquisa	28
6.2.2. Critérios de elegibilidade	29



População	29
Intervenção	29
Comparadores.....	29
Desfechos	29
Desenhos de estudos	29
6.2.3. Estratégia de busca e seleção de artigos.....	30
6.2.4. Extração de dados	34
6.2.5. Avaliação do risco de viés e grau de certeza.....	34
6.2.6. Análise de dados.....	35
6.3. Resultados	36
6.3.1. Estudos Seleccionados	36
6.3.2. Características dos estudos incluídos.....	36
6.3.3. Metanálise	60
6.3.4. Avaliação do risco de viés.....	62
6.3.5. Avaliação da qualidade da evidência.....	64
6.4. Considerações finais sobre a revisão sistemática	66
7. ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE.....	68
7.1. Métodos.....	68
7.1.1. Modelo.....	69
7.1.1. Pressupostos.....	70
7.1.2. Dados de eficácia, eventos e utilidades	71
7.1.3. Custos	74



7.1.4.	Análises de sensibilidade	78
7.2.	Resultados	80
7.2.1.	Caso base	80
7.2.2.	Análises de sensibilidade e cenários alternativos	81
7.3.	Considerações finais sobre a análise de custo-utilidade.....	86
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	88
8.1.	Métodos.....	88
8.1.1.	População-alvo	88
8.1.2.	Taxa de adoção	93
8.1.3.	Custos	93
8.2.	Resultados	94
8.3.	Considerações finais sobre a análise de impacto orçamentário.....	99
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	101
10.	CURVA DE APRENDIZADO.....	104
11.	ACEITABILIDADE	105
12.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	106
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	107
	REFERÊNCIAS	108
	ANEXO 1. Fluxograma PRISMA	113
	ANEXO 2. Estudos excluídos após revisão de texto completo	114
	ANEXO 3. Análises de sensibilidade utilizando transformação logit.....	123



LISTA DE ABREVIATURAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária	ANVISA
Anos de vida ganhos	AVG
<i>Blood urea nitrogen</i>	BUN
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde	CONITEC
Enterocolite necrosante	ECN
Euro Quality of Life Instrument five-domain, three-level	EQ-5D-3L
Fechamento cirúrgico	FC
Fechamento percutâneo	FP
Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística	IBGE
Intervalo de confiança de 95%	IC95%
Intervalo interquartil	IIQ
Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo	IPCA
Persistência do canal arterial	PCA
Pediatric Quality of Life Inventory	PedsQL
Razão de custo-efetividade incremental	RCEI
Risco relativo	RR
Síndrome cardíaca pós-ligadura	SCPL
Sistema Único de Saúde	SUS
Unidade de terapia intensiva	UTI



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pontuação de impacto cardiovascular em recém-nascidos com PCA ..	18
Tabela 2. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO	28
Tabela 3. Estratégia de busca – MEDLINE via Pubmed.....	31
Tabela 4. Estratégia de busca – EMBASE	32
Tabela 5. Estratégia de busca – Cochrane CENTRAL.....	33
Tabela 6. Características dos estudos incluídos.....	37
Tabela 7. Características dos pacientes (após pareamento) – Duboue 2022.....	43
Tabela 8. Desfechos (após pareamento) – Duboue 2022.....	44
Tabela 9. Evolução da função renal – Herron 2022	45
Tabela 10. Variação dos marcadores renais – Herron 2022	45
Tabela 11. Características pré-procedimento – Regan 2020.....	50
Tabela 12. Desfechos – Regan 2020	51
Tabela 13. Desfechos – Rodriguez-Ogando 2018	54
Tabela 14. Características pré-procedimento – Tabb 2023.....	56
Tabela 15. Desfechos – Tabb 2023	58
Tabela 16. Comparação entre tipos de fechamento – Wheeler 2022.....	60
Tabela 17. Risco de viés pela ferramenta ROBINS-I.....	63
Tabela 18. Qualidade da evidência – GRADE	65
Tabela 19. Dados de entrada do modelo	72
Tabela 20. Valores de utilidade por faixa etária	73
Tabela 21. Dados de custo – cirurgia	76
Tabela 22. Dados de custo – fechamento percutâneo	77
Tabela 23. Valores e distribuições das análises de sensibilidade	79
Tabela 24. Resultados da análise de custo-utilidade no caso base	80
Tabela 25. Análise de sensibilidade univariada	82
Tabela 26. Projeção da evolução do número de nascidos vivos	89
Tabela 27. Taxa de adoção do fechamento percutâneo	93



Tabela 28. População elegível estimada	94
Tabela 29. Impacto Orçamentário - Caso base	95
Tabela 30. Cenário alternativo – conservador	97
Tabela 31. Cenário alternativo – arrojado	98
Tabela 32. Lista de instituições que realizaram procedimento de fechamento percutâneo de comunicação interatrial septal (CIA).....	101

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de canal arterial (classificação de Krichenko). Adaptada de Backes CH et al. DOI: 10.1161/JAHA.122.025784.	15
Figura 2. Especificações do dispositivo Amplatzer Piccolo™ e do sistema de entrega TorqVue™	25
Figura 3. Componentes do dispositivo Amplatzer Piccolo™	26
Figura 4. Etapas do procedimento	27
Figura 5. Taxa de sucesso – todos os estudos.....	38
Figura 6. Taxa de sucesso – estudos sem grupo controle.....	39
Figura 7. Taxa de sucesso – estudos com grupo controle	39
Figura 8. Taxa de complicações – todos os estudos	40
Figura 9. Complicações maiores – estudos sem grupo controle	41
Figura 10. Complicações maiores – estudos com grupo controle	41
Figura 11. Escore pulmonar pré- e pós-procedimento. Rodriguez-Ogando 2018	53
Figura 12. Sucesso do procedimento – comparação entre FP e FC.....	60
Figura 13. Complicações maiores – comparação entre FP e FC	61
<i>Figura 14. Mortalidade hospitalar – comparação entre FP e FC</i>	<i>61</i>
<i>Figura 15. Enterocolite necrosante – comparação entre FP e FC</i>	<i>62</i>
Figura 16. Representação esquemática do modelo	70



Figura 17. Diagrama de tornado	83
Figura 18. Diagrama de dispersão de custo-efetividade	84
Figura 19. Diagrama de dispersão de razão de custo-efetividade incremental. ...	84
Figura 20. Curva de aceitabilidade	85
Figura 21. Nascidos vivos no Brasil: 2018 – 2023	89
Figura 22. Nascidos vivos no Brasil: Projeções 2024-2029	90
Figura 23. Funil de pacientes elegíveis para fechamento de PCA no caso base...	91
Figura 24. Internações anuais com código referente ao fechamento de PCA	92
Figura 25. Previsão de internações anuais para fechamento de PCA – cenário conservador.....	92
Figura 26. Localização de hospitais potencialmente elegíveis para realizar o procedimento de fechamento percutâneo de PCA.	103
Figura 26. Taxa de sucesso – todos os estudos (transformação logit)	123
Figura 27. Taxa de sucesso – estudos sem grupo controle (transformação logit)	124
Figura 28. Taxa de sucesso – estudos com grupo controle (transformação logit)	124
Figura 29. Taxa de complicações – todos os estudos (transformação logit)	125
Figura 30. Complicações maiores – estudos sem grupo controle (transformação logit).....	126
Figura 31. Complicações maiores – estudos com grupo controle (transformação logit).....	126



1. APRESENTAÇÃO

1.1. *Descrição do documento*

O presente documento foi produzido com o objetivo de submeter à apreciação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) a proposta de incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) do dispositivo Amplatzer Piccolo™, para o fechamento percutâneo de persistência de canal arterial (PCA), no contexto de recém-nascidos prematuros e/ou de baixo peso.

1.2. *Objetivo*

O objetivo do presente relatório foi avaliar as evidências científicas, de custo-efetividade e impacto orçamentário do implante do dispositivo Amplatzer Piccolo™, para o fechamento percutâneo de persistência de canal arterial (PCA), no contexto de recém-nascidos prematuros e/ou de baixo peso em comparando aos tratamentos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde. Este relatório foi desenvolvido de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde.



2. CONFLITOS DE INTERESSES

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

Abbott

Andreia Vilar – Gerente Nacional da Divisão de Doenças Estruturais do Coração da Abbott.

Wendel Mombaque dos Santos - Gerente Nacional de Economia da Saúde e Proposta de Valor da Abbott.

Consultores externos

Eduardo Gehling Bertoldi - HEMAP Consulting

Rodrigo Antonini Ribeiro - HEMAP Consulting



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dispositivo oclutor Amplatzer Piccolo™

Indicação: Fechamento de persistência do canal arterial (PCA) em recém-nascidos ou lactentes com defeitos hemodinamicamente significativos, e refratários ao tratamento farmacológico.

Introdução: A PCA é o segundo defeito cardíaco mais comum, representando cerca de 10% de todas as doenças cardíacas congênitas, e é mais comum em recém-nascidos prematuros e de baixo peso. Quando não ocorre o seu fechamento em alguns dias, a PCA pode determinar repercussão hemodinâmica com múltiplas implicações clínicas cardíacas pulmonares, e neurológicas, e mortalidade elevada.

A primeira linha do tratamento para PCA hemodinamicamente significativa é o manejo farmacológico usando anti-inflamatórios não-esteroides ou paracetamol. No entanto, uma parcela dos pacientes não apresenta resposta suficiente ao tratamento farmacológico, sendo considerados refratários, e requerendo intervenções para o fechamento da PCA. O fechamento invasivo pode ser realizado através de cirurgia, ou pela abordagem percutânea.

O dispositivo Amplatzer Piccolo™ permite a realização de fechamento de PCA em recém-nascidos, com alta taxa de sucesso e baixa incidência de complicações, representando alternativa ao tratamento cirúrgico, inclusive em pacientes de muito baixo peso.

Evidências científicas: a revisão sistemática da literatura comparou o fechamento de PCA usando o dispositivo Amplatzer Piccolo™ com comparadores atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), em recém-nascidos ou lactentes com PCA, idade mínima de 3 dias de vida, e peso mínimo de 700g.

A revisão incluiu 8 estudos observacionais que compararam o fechamento percutâneo da PCA usando o dispositivo Piccolo™, com o fechamento cirúrgico da PCA.



Em todos os estudos, a taxa de sucesso foi elevada, e a taxa de complicações maiores foi baixa, nos dois grupos.

Na comparação entre os grupos, observou-se que os estudos individuais relataram vantagem do fechamento percutâneo, com menor risco de síndrome cardíaca pós-ligadura, menor tempo de ventilação mecânica e internação em UTI, e, em alguns casos, menor risco de complicações.

A metanálise dos desfechos mostrou ausência de diferença estatisticamente significativa nas taxas de sucesso (RR 0,99; IC95% 0,97-1,00), de complicações maiores (RR 0,42; IC95% 0,07-2,51), e de enterocolite necrosante (RR 0,66; IC95% 0,35-1,27). A mortalidade hospitalar foi significativamente mais baixa com o fechamento percutâneo, com RR 0,39 e IC95% 0,19-0,81, e sem evidência de heterogeneidade (I^2 0%, $p = 0,51$). O risco de viés nos estudos foi considerado moderado a grave, e a certeza geral da evidência foi considerada baixa, por conta da natureza não-randomizada dos estudos.

Análise de custo-utilidade: Foi realizada análise sob a perspectiva do SUS, em horizonte temporal de vida toda, comparando os desfechos clínicos e econômicos do fechamento percutâneo de PCA usando Amplatzer Piccolo™ com o tratamento cirúrgico atualmente disponível.

Os inputs foram provenientes da revisão sistemática descrita no presente documento, além de dados de custo do DATASUS e dados de utilidade presentes na literatura. Foi construído um modelo com componente inicial de curto-prazo, avaliando os desfechos na internação índice, seguido de modelo de estados transicionais (modelo de Markov), para computar os desfechos de longo prazo.

No caso-base, com desconto anual de 5% para custos e desfechos, o fechamento percutâneo resultou em acúmulo de 17,38 anos de vida e 15,3 QALY, contra 14,23 anos de vida e 12,53 QALY com o fechamento cirúrgico. O custo total foi de R\$ 17.763,46 para o fechamento percutâneo, e R\$ 11.939,96 para o fechamento cirúrgico, resultando em RCEI estimada em R\$ 1.849,63 por ano de vida ganho, e R\$ 2.101,32 por QALY ganho.



Análises de sensibilidade determinística e probabilística mostraram que os resultados se mantêm consistentes mesmo com ampla variação dos parâmetros, mantendo-se consistentemente abaixo do limiar de disposição-a-pagar de R\$ 40.000 preconizado pela CONITEC, permitindo concluir que o fechamento percutâneo de PCA usando Amplatzer Piccolo™ é altamente custo-efetivo sob a perspectiva do SUS.

Análise de impacto orçamentário: A análise sob a perspectiva do SUS avaliou o potencial impacto da incorporação do dispositivo Amplatzer Piccolo™ em um horizonte temporal de 5 anos, sem taxa de desconto, de acordo com as recomendações atuais do Ministério da Saúde.

A população-alvo foi calculada com base em dados da literatura nacional e internacional, e também derivada das estatísticas de procedimentos atualmente realizados pelo SUS. Dois cenários alternativos foram criados, para levar em conta a incerteza dos parâmetros.

No caso-base, o impacto orçamentário da incorporação do dispositivo Amplatzer Piccolo™ foi de cerca de 580 mil reais no primeiro ano, subindo progressivamente até 2,2 milhões de reais no quinto ano, resultando em um impacto orçamentário total de 7 milhões de reais em 5 anos. Nos cenários alternativos, o impacto orçamentário em 5 anos foi de 3,1 milhões de reais no cenário conservador, e de 10,9 milhões de reais no cenário arrojado.

Conclusões: O dispositivo Amplatzer Piccolo™ é uma opção para fechamento de PCA em recém-nascidos refratários ao tratamento farmacológico, com alta taxa de sucesso e baixa taxa de complicações. Em comparação com o tratamento cirúrgico, o Amplatzer Piccolo™ reduz a mortalidade hospitalar de forma significativa. A análise econômica mostra que a incorporação do dispositivo ao SUS se mostra altamente custo-efetivo, com impacto orçamentário baixo para o contexto.



4. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1. Definição

O ducto arterioso é um vaso sanguíneo que conecta duas artérias: a aorta, que transporta sangue do coração para o corpo; e a artéria pulmonar, que transporta sangue do coração para os pulmões. Durante o desenvolvimento fetal, o vaso permanece aberto, desviando o sangue rico em oxigênio da mãe diretamente para a circulação sistêmica, sem passar pelos pulmões (1, 2).

Todos os bebês nascem com essa abertura, e o fechamento normal do ducto arterioso geralmente ocorre alguns dias após o nascimento em bebês saudáveis e nascidos a termo. A falha no fechamento espontâneo do ducto arterioso, denominado persistência do canal arterial (PCA), cria um fluxo sanguíneo reverso, onde o sangue é desviado da aorta para a artéria pulmonar (*shunt* esquerda-direita) e então recircula pelos pulmões, potencialmente prejudicando a função respiratória dos bebês (1, 2). A PCA ocorre principalmente em bebês prematuros, e os fatores associados incluem peso extremamente baixo ao nascer, estresse perinatal agudo, síndrome do desconforto respiratório e sepse neonatal (3).

O ducto arterioso pode ter diferentes formas e tamanhos. Em sua conformação mais típica, tem um formato cônico, onde a extremidade aórtica é maior que a extremidade pulmonar(2). A classificação de Krichenko de PCA, baseada na angiografia, inclui seis tipos (Figura 1). O tamanho e o formato do ducto, e a sua relação com as estruturas adjacentes, são fatores importantes na intensidade do *shunt*, e são levados em consideração quando o fechamento do ducto é necessário. Em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, tipicamente a anatomia do defeito é do tipo F (1, 2).

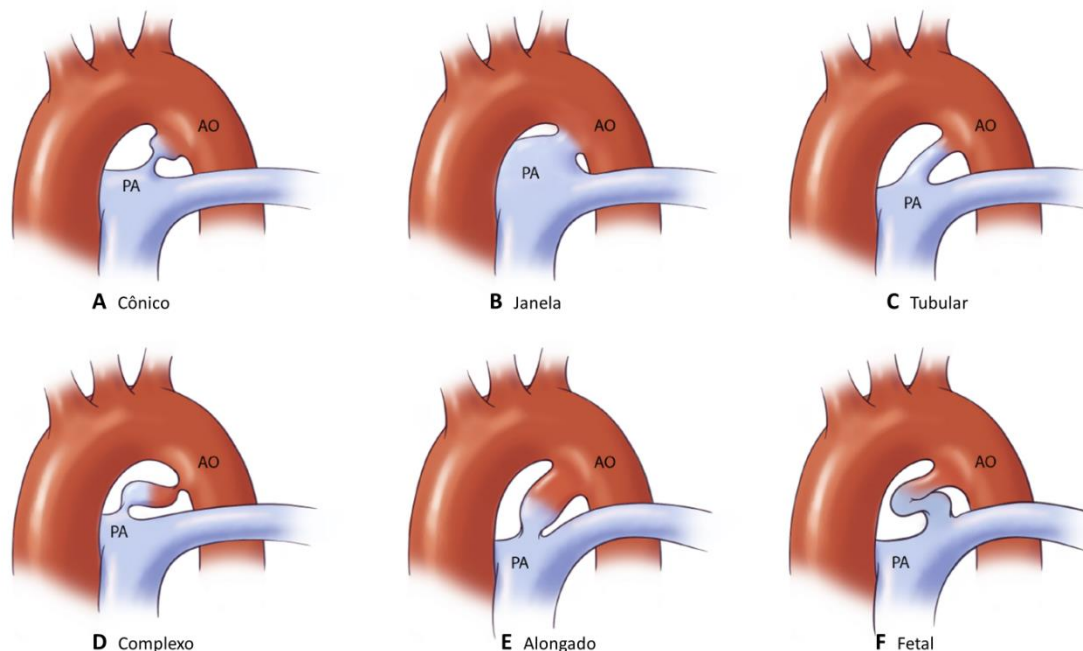


Figura 1. Tipos de canal arterial (classificação de Krichenko). Adaptada de Backes CH et al. DOI: 10.1161/JAHA.122.025784.

4.2. Epidemiologia e prognóstico

A PCA é o segundo defeito cardíaco congênito mais comum, representando 5 a 10% de todas as doenças cardíacas congênitas (1, 4, 5). O defeito é mais comum em recém-nascidos prematuros do que em recém-nascidos a termo, com até 60% dos prematuros apresentando PCA, sendo que a prevalência é maior entre recém-nascidos prematuros com baixo peso ao nascer (≤ 1.200 gramas) (1, 2).

A PCA que não fecha dentro de alguns dias após o nascimento pode resultar em mortalidade infantil próxima a 30% (1). O aumento do risco de mortalidade em recém-nascidos prematuros com PCA em comparação com recém-nascidos prematuros sem PCA foi demonstrado em estudos retrospectivos de caso-controle:



Em um estudo conduzido na Dinamarca, em neonatos com idade gestacional menor que 28 semanas, a presença de PCA no terceiro dia de vida foi associada a um aumento de três vezes na chance de morte ou morbidade grave em comparação com neonatos sem PCA, com Odds Ratio 3,4 e intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,1 a 11. O risco foi ainda mais alto em neonatos com PCA grande (diâmetro $\geq 1,5$ mm) (6).

Um estudo em uma unidade de terapia intensiva neonatal na Itália, com foco em recém-nascidos com idade gestacional abaixo de 28 semanas e peso ao nascer abaixo de 1000g, relatou um aumento na mortalidade em Casos (10,6%) em comparação com Controles (3,6%, $p=0,025$) (7). Em um estudo de centro único nos EUA, a taxa de mortalidade não-ajustada foi maior em pacientes com ducto persistente (70,7%) do que com ducto fechado (11,2%) (8).

4.3. *Manifestações clínicas e diagnóstico*

As manifestações clínicas variam de acordo com a extensão do *shunt*, que depende principalmente da resistência vascular sistêmica e pulmonar e do tamanho do defeito (9). Os sintomas mais comuns são episódios de apneia, disfunção respiratória, infecções, e baixo ganho de peso (10).

Adicionalmente, a PCA hemodinamicamente significativa persistente está associada a múltiplas comorbidades cardíacas, pulmonares, neurológicas, e congênitas, como insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante, leucomalácia periventricular, e hemorragia intraventricular (1, 2, 10). O diagnóstico e tratamento precoces podem reduzir significativamente as comorbidades e o seu impacto (11).

O diagnóstico da PCA é obtido através de manifestações clínicas, achados de exame físico e diagnóstico por imagem, especialmente o ecocardiograma. A PCA pode ser hemodinamicamente não-significativa, sem disfunção cardiovascular, ou hemodinamicamente significativa, com disfunção cardiovascular. Bebês prematuros



com PCA hemodinamicamente significativas têm o maior risco de comorbidades associadas e, portanto, mais probabilidade de ter o benefício com o fechamento da PCA (2, 3, 10).

No exame físico, os pacientes com PCA normalmente apresentam sopro contínuo na borda esternal superior esquerda. Se houver suspeita de PCA com base na história clínica e no exame físico, uma radiografia de tórax pode fornecer informações sobre a presença de *shunt* clinicamente significativo. No entanto, o único teste não-invasivo para diagnóstico definitivo de PCA é o ecocardiograma, permitindo a avaliação visual do defeito. O ecocardiograma também é usado para caracterizar a PCA em termos de classificação por tipo anatômico, tamanho, e previsão do curso clínico (2, 10).

Não há uma definição única para quais PCAs são hemodinamicamente significativas, sendo normalmente considerados significativos os defeitos com impacto detectável nos achados de pulsos ou na evolução clínico dos pacientes. Um sistema de pontuação pode ser útil na avaliação do impacto hemodinâmico da PCA (10), com uma pontuação ≥ 3 tendo uma forte associação com defeitos hemodinamicamente significativos (Tabela 1).

Quando combinados com parâmetros de ecocardiograma, marcadores biológicos como o peptídeo natriurético tipo-B (BNP) também podem ser úteis na detecção de defeitos hemodinamicamente significativos. De forma geral, PCAs com diâmetro acima de 1,5 mm têm maior probabilidade de ser hemodinamicamente significativas (3, 10).



Tabela 1. Pontuação de impacto cardiovascular em recém-nascidos com PCA

Parâmetro	Pontuação		
	0	1	2
Frequência cardíaca (bpm)	<160	160-180	>180
Sopro cardíaco	Nenhum	Sistólico	Sisto-diastólico
Pulso periférico	Normal	Amplo braquial	Amplo braquial e pedioso
Ictus cordis	Nenhum	Palpável	Visível
Índice cardiorádico na radiografia	<0,60	0,60-0,65	>0,65

bpm = batimentos por minuto.

4.4. Tratamento

Pacientes com PCA hemodinamicamente significativa e sintomática requerem tratamento para fechamento do defeito. A primeira linha de tratamento é a abordagem conservadora com tratamento farmacológico, baseada no uso de anti-inflamatórios não-esteroides, como ibuprofeno, indometacina ou paracetamol. Para pacientes que não toleram ou que têm falha do tratamento farmacológico, o fechamento cirúrgico ou transcater são as únicas alternativas para o fechamento da PCA (1, 3, 4).

4.4.1. Tratamento farmacológico

Os medicamentos utilizados para o tratamento farmacológico da PCA inibem a síntese e a liberação de prostaglandinas, favorecendo o fechamento do defeito. Indometacina e ibuprofeno são anti-inflamatórios não-esteroides, que inibem as enzimas ciclooxigenase, e são igualmente eficazes no fechamento de uma PCA, com taxas



de fechamento de 75%–93% (1, 4, 10). Pode ocorrer reabertura da PCA em até 25% dos casos, particularmente nos bebês mais prematuros (3).

Os principais efeitos colaterais associados ao uso da indometacina e do ibuprofeno são piora da função renal, enterocolite necrosante, hipofluxo cerebral, e hipertensão pulmonar (1, 4, 10). Mais recentemente, o uso de paracetamol como alternativa aos anti-inflamatórios não-esteroides, em pacientes com contraindicação ou mesmo como primeira linha, vem sendo progressivamente explorado (12).

4.4.2. Fechamento cirúrgico

O fechamento cirúrgico por cirurgia aberta, através de toracotomia, foi a primeira abordagem invasiva a ser usada para o tratamento de PCAs hemodinamicamente significativas. É realizada a ligadura do ducto com suturas cirúrgicas e/ou cliques (1, 3). A indicação mais ampla de fechamento cirúrgico não reduz de forma significativa a morbimortalidade em comparação com o tratamento farmacológico, de forma que a conduta atualmente preconizada é a de propor o fechamento cirúrgico apenas em pacientes refratários ao tratamento farmacológico, e alto risco de evolução global desfavorável (2, 4, 10).

O fechamento cirúrgico da PCA é bem-sucedido em praticamente 100% dos casos, e o risco de endocardite no longo prazo é o mesmo da população geral. A melhora da hemodinâmica e da complacência pulmonar favorecem a saída da ventilação mecânica, e a melhora respiratória global (2, 4, 10). No entanto, complicações potencialmente graves são relativamente comuns, incluindo pneumotórax, doença pulmonar crônica, hipotermia, sangramento intraoperatório, paralisia do nervo frênico, infecção de ferida, paralisia das cordas vocais, escoliose torácica, displasia broncopulmonar, comprometimento do neurodesenvolvimento, retinopatia grave da prematuridade, e síndrome pós-pericardiotomia (1, 3, 4, 10).



4.4.3. Fechamento transcater

O fechamento transcater é realizado por abordagem percutânea, e envolve a inserção de um cateter pela artéria pulmonar ou aorta para a colocação de um oclisor de ducto no canal arterial. Uma vez no lugar, o oclisor de ducto bloqueia o fluxo no canal, e impede que o sangue flua para os pulmões. O dispositivo de fechamento permanece permanentemente implantado no ducto arterioso. O procedimento é normalmente realizado em uma sala de cateterismo ou sala híbrida, sob orientação fluoroscópica e ecocardiográfica (2, 13).

O fechamento transcater tem taxas de fechamento elevadas, normalmente próximas de 98%, com complicações raras e normalmente de pequena gravidade. O tempo de procedimento usualmente é inferior a 1 hora, e não há necessidade de circulação extracorpórea (2, 4).

As complicações graves são raras, sendo a mais comum a embolização do dispositivo, situação que normalmente requer recuperação por abordagem percutânea ou cirúrgica. Outras complicações incluem protrusão do dispositivo, obstrução da aorta ou artéria pulmonar, regurgitação tricúspide, lesão cardiovascular, e *shunt* residual (1, 14).

O fechamento percutâneo através do uso de *coils* de embolização, embora tenha sido previamente disponibilizado no SUS, caiu em desuso desde a introdução dos dispositivos de fechamento atualmente disponíveis, e atualmente não há fornecedores de *coils* ao SUS operando nacionalmente no Brasil.



5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

- **Tipo:** Produto
- **Tecnologia:** Dispositivo de oclusão auto-expansível de rede de nitinol para utilização em um canal arterial persistente
- **Nome comercial:** Amplatzer Piccolo™ Occluder (Registro ANVISA 10332340458)
- **Detentor do registro:** ST. Jude Medical Brasil Ltda.
- **Fabricante:** Abbott Medical - Estados Unidos Da América
- **Indicação aprovada na Anvisa:** oclusão percutânea e transcater para encerramento não-cirúrgico de um canal arterial persistente
- **Indicação proposta:** oclusão percutânea e transcater para encerramento não-cirúrgico de um canal arterial persistente em recém-nascidos prematuros e/ou com baixo peso ao nascer (peso superior a 700 gramas e idade superior a 3 dias na data do procedimento)
- **Contraindicações:**
 - Peso < 700 gramas na altura do procedimento.
 - Idade < 3 dias na altura do procedimento.
 - Coarctação da aorta.
 - Estenose da artéria pulmonar esquerda.
 - Débito cardíaco dependente de shunt da direita para a esquerda através do canal arterial persistente devido a hipertensão pulmonar
 - Trombo intracardíaco que possa interferir com o procedimento de implante
 - Infecção ativa que exija tratamento na altura da implantação
 - Doentes com comprimento do canal arterial persistente inferior a 3 mm
 - Doentes com diâmetro do canal arterial persistente superior a 4 mm na porção mais estreita



- **Precauções:**

- Este dispositivo só deve ser usado por médicos com formação em técnicas transcateter padrão. Determinar quais os doentes que constituem candidatos para procedimentos que utilizem este dispositivo.
- O médico deve usar o seu critério clínico em situações que envolvam a utilização de fármacos anticoagulantes ou antiplaquetários antes, durante e/ou depois da utilização deste dispositivo.
- Os doentes devem ter um tempo de coagulação activada (ACT) superior a 200 segundos antes da colocação do dispositivo, a não ser que o doente apresente um risco de hemorragia significativo e não possa receber anticoagulação.
- O dispositivo pode ser introduzido através de uma abordagem anterógrada (venosa) ou retrógrada (arterial). No entanto, em lactentes pequenos (≤ 2 kg), o dispositivo deverá ser introduzido através da abordagem anterógrada (venosa), uma vez que os lactentes pequenos apresentam um maior risco de lesões arteriais.
- Utilização em populações específicas:
 - Gravidez – Minimizar a exposição do feto e da mãe à radiação.
 - Mães que amamentam – Não foi efectuada qualquer avaliação quantitativa sobre a presença de substâncias de lixiviação transferidas para o leite materno.
- Armazenar num local seco.
- Não utilizar injeção automatizada de contraste com o cateter de colocação.

- **Riscos associados:** Classe de risco “IV - MÁXIMO RISCO” seguindo definição da Anvisa

- **Eventos adversos:** Os possíveis efeitos adversos que podem ocorrer durante ou após este procedimento incluem, entre outros, embolia gasosa, reacção alérgica ao meio de contraste, reacção alérgica aos fármacos, anemia, reacção à anestesia, apneia,



arritmia, endocardite bacteriana, hemorragia, perfuração cardíaca, tamponamento cardíaco, dores no peito, morte, embolização do dispositivo, febre, cefaleia/enxaqueca, hematoma, hemólise, hipertensão, hipotensão, infecção, enfarte do miocárdio, palpitações, obstrução parcial da aorta, obstrução parcial da artéria pulmonar, derrame pericárdico, pericardite, embolia periférica, derrame pleural, embolia pulmonar, sofrimento respiratório, acidente vascular cerebral, trombo, acidente isquêmico transitório, regurgitação valvular, lesões no local do acesso vascular, oclusão vascular e perfuração do vaso.

- **Tecnologias similares:** considerando a indicação de uso aprovada na Anvisa não há tecnologias similares ao com aprovação no Brasil.
- **Preço proposto para incorporação¹:** R\$ 35.800,00.

5.1. Apresentação do dispositivo

O dispositivo Amplatzer Piccolo™ está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde o ano de 2020, sob nº 10332340458, para fechamento não-cirúrgico de PCA. Sua construção é em fios de malha de nitinol autoexpansíveis. O nitinol tem características de memória de forma, o que significa que o dispositivo retornará à sua forma original após ser esticado para passar por um cateter. Após liberado no canal arterial, o dispositivo bloqueia o fluxo sanguíneo entre a aorta e a artéria pulmonar. O dispositivo permanece permanentemente implantado no canal arterial. Com o tempo, o processo de endotelização natural cobrirá o dispositivo com tecido (ou seja, neoendotélio), e o bebê continuará a crescer, enquanto o tamanho do dispositivo permanecerá inalterado.

¹ preço proposto para incorporação considera os impostos e tem validade única e exclusiva mediante a incorporação do Amplatzer Piccolo™ Occluder no Sistema Único de Saúde, ou seja, com a devida publicação da portaria de incorporação pelo Ministério da Saúde e inclusão em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (a ser elaborado).

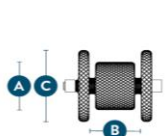


Os dispositivos são implantados através do sistema de entrega Amplatzer TorqVue™ de baixo perfil. O design e o desempenho do dispositivo Amplatzer Piccolo™ o tornam adequado para uma variedade de morfologias. As principais características incluem:

- Design de malha de camada única firmemente trançada para minimizar o desvio residual após a colocação;
- Tratamento de fio de entalhe projetado para reduzir a lixiviação de níquel;
- Discos de retenção de baixo perfil e parafuso final projetados para minimizar a protrusão na aorta e na artéria pulmonar;
- Tamanho e formato do disco projetados para posicionamento previsível no ducto;
- Design simétrico oferecendo flexibilidade processual para escolher a abordagem de implantação venosa arterial (para bebês ≤ 2 kg, uma abordagem venosa é recomendada);
- Dispositivos facilmente recapturados e redistribuídos para posicionamento ideal;
- Cateteres 4 French, que facilitam a administração dos oclusores em vasculaturas grandes e pequenas.

O Amplatzer Piccolo™ é uma extensão de linha do dispositivo ADO II, com base em mais de 20 anos de experiência clínica do ADO e ADO II. O Amplatzer Piccolo™ recebeu a marcação CE e a aprovação do FDA em 2019 e é o único dispositivo de oclusão transcater percutâneo indicado para o fechamento não-cirúrgico de PCA em pacientes com peso ≥ 700 g e ≥ 3 dias de vida no momento do procedimento, proporcionando a oportunidade de tratar bebês muito pequenos.

O dispositivo está disponível em 9 tamanhos (diâmetro da cintura central de 3 a 5 mm, dois discos de retenção com diâmetro de 4 a 6,5 mm e comprimento entre os dois discos de retenção de 2 a 6 mm) – Figura 2.



DEVICE SPECIFICATIONS AND DELIVERY SYSTEM COMPATIBILITY							
Amplatzer™ Piccolo™ Occluder				Amplatzer™ TorqVue™ LP Catheter			
Model/Reorder Number	Waist Diameter (mm) A	Length Between Retention Discs (mm) B	Disc Diameter (mm) C	Model/Reorder Number	Minimum Recommended Catheter Size	Catheter Inner Diameter (mm [inch])	Catheter Outer Diameter (mm [inch])
9-PDAP-03-02-L	4.00(0.157)	3.00(0.118)	2.00(0.079)				
9-PDAP-03-04-L	4.00(0.157)	3.00(0.118)	4.00(0.157)				
9-PDAP-03-06-L	4.00(0.157)	3.00(0.118)	6.00(0.236)				
9-PDAP-04-02-L	5.25(0.207)	4.00(0.157)	2.00(0.079)				
9-PDAP-04-04-L	5.25(0.207)	4.00(0.157)	4.00(0.157)	9-TVLPC4F90/080	4 F	1.17 [0.046]	1.4 [0.055]
9-PDAP-04-06-L	5.25(0.207)	4.00(0.157)	6.00(0.236)				
9-PDAP-05-02-L	6.50(0.256)	5.00(0.197)	2.00(0.079)				
9-PDAP-05-04-L	6.50(0.256)	5.00(0.197)	4.00(0.157)				
9-PDAP-05-06-L	6.50(0.256)	5.00(0.197)	6.00(0.236)				

Figura 2. Especificações do dispositivo Amplatzer Piccolo™ e do sistema de entrega TorqVue™

Seu design é adequado à anatomia da PCA mesmo nos menores bebês, incluindo bebês prematuros, pesando 0,7 a 2 kg. Disponível em comprimentos curtos, o dispositivo pode reduzir muito o risco de estenose da aorta descendente da artéria pulmonar, que pode ser causada pela protrusão do dispositivo nesses pacientes pequenos. Em bebês maiores (> 2 kg), o dispositivo é implantado de forma que abranja todo o comprimento do ducto e os discos sejam posicionados nas extremidades pulmonar e aórtica, logo fora do ducto (extraductal), minimizando assim o risco de embolização do dispositivo. Em bebês pequenos (< 2 kg), todo o dispositivo é implantado dentro do ducto (intraductal) para minimizar o risco de protrusão do dispositivo.

Outros componentes do dispositivo incluem um dispensador de arco, morsa, fio de administração, oclutor e tubo protetor do oclutor (Figura 3).

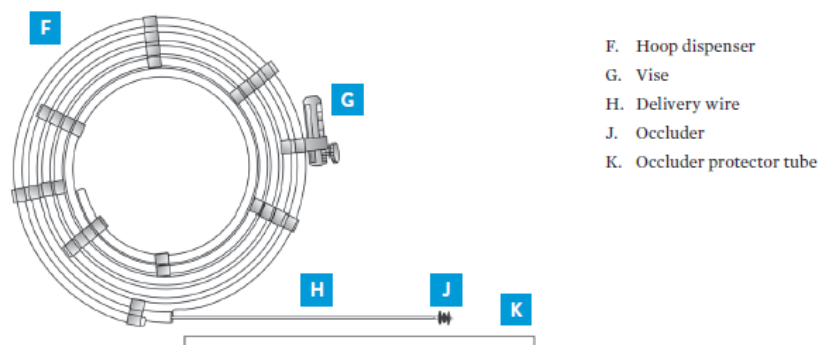


Figura 3. Componentes do dispositivo Amplatzer Piccolo™

O procedimento para implante do dispositivo Amplatzer Piccolo™ inicia com uma pequena incisão na perna do paciente para navegar o dispositivo através dos vasos sanguíneos até o coração, sob orientação fluoroscópica e ecocardiográfica (Figura 4 – A, B).

O cateter TorqVue™ facilita a navegação do dispositivo para fechar o defeito; faixas de marcadores radiopacos em cada extremidade do ocluser permitem visibilidade durante a fluoroscopia (Figura 4 – C, D, E).

Quando o dispositivo está em posição, ele é liberado, ficando permanentemente no canal. O dispositivo é feito de nitinol autoexpansível, o que significa que o dispositivo retornará à sua forma original após ter ser esticado para passar pelo cateter. O cateter é removido e o procedimento é concluído (Figura 4 – F, G).

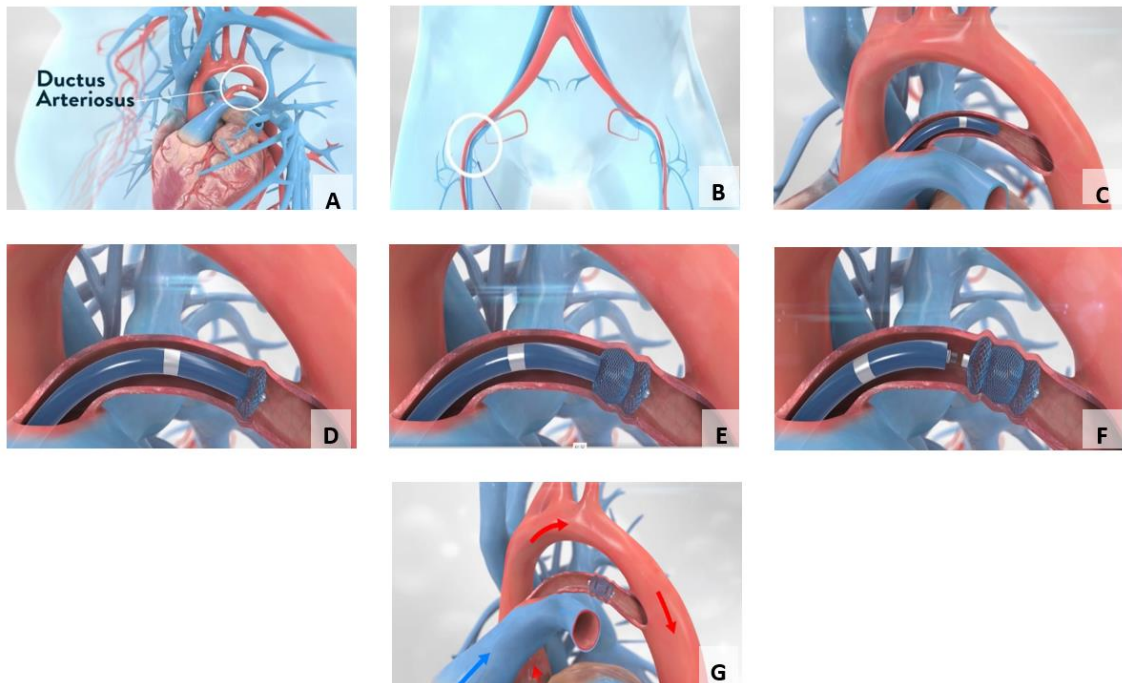


Figura 4. Etapas do procedimento



6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – REVISÃO SISTEMÁTICA

6.1. *Objetivo*

Esta revisão sistemática foi desenhada para localizar publicações documentando o uso do dispositivo Amplatzer Piccolo™ para o fechamento percutâneo de PCA, no contexto de recém-nascidos prematuros e/ou de baixo peso, sua taxa de sucesso, seu impacto em desfechos clínicos ou substitutos, suas potenciais complicações, e a comparação com outras alternativas atualmente disponíveis no SUS, particularmente o tratamento cirúrgico.

6.2. *Métodos*

6.2.1. Questão de pesquisa

Para a revisão sistemática da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

Tabela 2. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO

Item	Descrição
P - População	Recém-nascidos ou lactentes com persistência de canal arterial, com idade mínima de 3 dias de vida, e peso mínimo de 700g.
I - Intervenção	Prótese Amplatzer Piccolo™
C - Comparação	Sem limitação para seleção
O - Desfechos	Sucesso do procedimento, tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) e hospitalar, desmame de ventilação mecânica, sobrevida, complicações
Desenho de Estudo	Sem limitação para seleção



6.2.2. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos com as seguintes características:

População

Recém-nascidos ou lactentes (até 23 meses de vida) com indicação de procedimento para fechamento de PCA. Não foi feita restrição quanto à indicação específica para fechamento da PCA. Também não houve restrições quanto a comorbidades, incluindo outras anomalias congênicas.

Intervenção

Uso do dispositivo Amplatzer Piccolo™ para fechamento da PCA.

Comparadores

Não foi feita restrição com relação a comparadores, sendo elegíveis inclusive estudos sem grupo controle.

Desfechos

Na inclusão dos estudos, não foi definida restrição com relação a desfechos, para maximizar a sensibilidade da busca. Na análise de dados, o desfecho “complicação maior” foi definido como qualquer evento adverso relacionado ao procedimento ou ao dispositivo, que resulte em morte, evento ameaçador à vida, limitação persistente/permanente, ou necessidade de novo procedimento percutâneo ou cirúrgico.

Desenhos de estudos

Ensaio clínicos randomizados, estudos de braço único, coortes retrospectivas, séries de casos, ou revisões sistemáticas da literatura. Foi estabelecida a exclusão de editoriais, relatos de apenas 1 ou 2 casos, e revisões narrativas. Adicionalmente, foi estabelecida a exclusão de estudos publicados antes do ano de 2011. Este período foi estabelecido com base no primeiro estudo clínico que deu origem a aprovação sanitária



do Amplatzer Piccolo™ nos Estados Unidos da América (NCT03055858), e incluindo uma margem de 5 anos antes do início do respectivo estudo clínico.

6.2.3. Estratégia de busca e seleção de artigos

As buscas na literatura foram realizadas até março de 2024, nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, EMBASE, e Cochrane CENTRAL. Adicionalmente, foram conduzidas buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

A sintaxe utilizada nas bases de dados se encontra na Tabela 3 (MEDLINE), na Tabela 4 (EMBASE), e na Tabela 5 (Cochrane CENTRAL).



Tabela 3. Estratégia de busca – MEDLINE via Pubmed

Identificador	Estratégia	Hits
#1	Ductus Arteriosus, Patent[MeSH Terms] AND (patent*[Title/Abstract] OR patenc*[Title/Abstract])	6.626
#2	persistent*[Title/Abstract] AND ductus[Title/Abstract]	1.468
#3	patent[All Fields] AND ductus[All Fields] AND arteriosus[All Fields]	14.052
#4	#1 OR #2 OR #3	14.564
#5	transcatheter[All Fields] AND closure[All Fields]	4.983
#6	(catheters[MeSH Terms] OR Catheterization[MeSH Terms] OR catheters[All Fields] OR catheter[All Fields]) AND (based[All Fields] OR basing[All Fields]) AND (closure[All Fields])	1.084
#7	(percutaneous[All Fields] OR percutaneously[All Fields] OR percutanous[All Fields]) AND closure[All Fields]	7.436
#8	#5 OR #6 OR #7	11.281
#9	infant, newborn[MeSH Terms]	684.347
#10	infant[All Fields] OR newborn[All Fields] OR baby[All Fields] OR babies[All Fields] OR child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract]	2.656.038
#11	Intensive Care Units, Neonatal[MeSH Terms]	18.644
#12	#9 OR #10 OR #11	2.656.737
#13	#4 AND #8 AND #12	645



Tabela 4. Estratégia de busca – EMBASE

Identificador	Estratégia	Hits
#1	'Ductus Arteriosus, Patent'/exp	22.769
#2	('patent*':ti,ab OR 'patenc*':ti,ab OR 'persistent*':ti,ab) AND 'ductus':ti,ab	15.227
#3	patent AND (ductus NEAR/3 arteriosus)	25.456
#4	#1 OR #2 OR #3	26.963
#5	transcatheter NEAR/4 closure	6.170
#6	((catheters/exp OR Catheterization/exp OR catheters OR catheter) AND (based OR basing)) AND (closure)	2.023
#7	(percutaneous OR percutaneously OR percutaneous) NEAR/3 closure	6.521
#8	#5 OR #6 OR #7	12.752
#9	'infant, newborn'/exp	688.263
#10	infant OR newbord OR baby OR babies OR child:ti,ab OR children:ti,ab	2.715.037
#11	'Intensive Care Units, Neonatal'/exp	24.830
#12	#9 OR #10 OR #11	3.087.751
#13	#4 AND #8 AND #12	950



Tabela 5. Estratégia de busca – Cochrane CENTRAL

Identificador	Estratégia	Hits
#1	MeSH descriptor: [Ductus Arteriosus, Patent] explode all trees	392
#2	((patent*):ti,ab,kw OR (patenc*):ti,ab,kw OR (persistent*):ti,ab,kw) AND (ductus):ti,ab,kw	1237
#3	patent AND ductus AND arteriosus	1353
#4	#1 OR #2 OR #3	1399
#5	transcatheter AND closure	263
#6	MeSH descriptor: [Catheterization] explode all trees	12848
#7	#6 AND (based OR basing) AND (closure)	60
#8	(percutaneous OR percutaneously OR percutaneous) AND closure	712
#9	#5 OR #7 OR #8	920
#10	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	23918
#11	infant OR newbord OR baby OR babies OR child:ti,ab,kw OR children:ti,ab,kw	221050
#12	MeSH descriptor: [Intensive Care Units, Neonatal] explode all trees	1258
#13	#10 OR #11 OR #12	221064
#14	#4 AND #9 AND #13	30



O processo de triagem de títulos e resumos foi realizado na plataforma Rayyan (15), por dois revisores de forma independente. Discordâncias foram avaliadas por meio de consenso, com consulta a um terceiro revisor se necessário. Estudos potencialmente elegíveis foram acessados em sua versão de texto completo, e submetidos a avaliação com base nos mesmos critérios de seleção supracitados, com registro das razões para exclusão, de acordo com a metodologia proposta em *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (16).

6.2.4. Extração de dados

A extração de dados foi realizada no software Microsoft Excel (Redmond, 2022). Dois revisores realizaram a extração de dados de forma independente, com resolução de discordâncias por consenso, ou, se necessário, através de consulta a um terceiro revisor.

Foram extraídas dos estudos incluídos o autor, ano, revista de publicação, número de centros de inclusão, delineamento, características da amostra, características da intervenção, presença e características do grupo controle, método de mensuração de desfechos, e dados quantitativos dos desfechos. No caso de estudos com mais de uma publicação, apenas a publicação considerada principal foi descrita na tabela, sendo as demais publicações utilizadas como fontes de informações adicionais de interesse.

6.2.5. Avaliação do risco de viés e grau de certeza

O risco de viés de estudos observacionais comparativos foi avaliado por dois avaliadores independentes, com posterior consenso, através da ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I) (17).

A certeza no conjunto final da evidência foi avaliada através do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (18), que gradua a certeza em alta, moderada, baixa ou muito baixa. São utilizados critérios de



rebaixamento da certeza no conjunto final da evidência, especificamente risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão, e viés de publicação. Adicionalmente, critérios para elevação da certeza são utilizados em caso de não-utilização de critérios de rebaixamento: grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta, e presença de fatores de confusão residuais.

O resultado final da análise de grau de certeza no conjunto final da evidência foi apresentado por meio de tabela sumária, produzida utilizando a plataforma GRADEpro (19).

6.2.6. Análise de dados

Os dados foram analisados de forma qualitativa, e descritos em tabelas de características dos estudos. Análises adicionais foram realizadas utilizando os pacotes de software R 4.4.0 (20) e RStudio 2024.04.0-735 (21).

As análises de maior relevância para os objetivos da revisão são aquelas realizadas com dados de estudos com grupo controle. No entanto, a identificação de múltiplos estudos sem grupo controle no processo de revisão motivou a inclusão de métodos de sumarização também para os estudos não-controlados.

Os desfechos onde há comparação disponível entre grupo submetido a fechamento percutâneo e grupo submetido a fechamento cirúrgico, foram analisados através de metanálise de eventos binários, utilizando modelo de efeitos aleatórios, com o método do inverso da variância, produzindo assim um risco relativo (RR) combinado.

No caso dos estudos sem grupo controle, os resultados foram combinados através de metanálise de proporções (metanálise de braço único), com modelo de efeitos aleatórios, utilizando o método do inverso da variância, e aplicando a transformação duplo-arco seno de Freeman-Tukey como caso-base, e a transformação logit como análise de sensibilidade (22-24).



A heterogeneidade dos resultados obtidos por metanálise foi explorada usando a estatística Q, e quantificada através da métrica do I^2 , sendo considerada baixa para valores de I^2 menores de 25%, alta para valores maiores de 75%, e moderada para valores intermediários.

6.3. Resultados

6.3.1. Estudos Selecionados

Foram identificadas 1.625 referências nas bases de dados. Após remoção das referências duplicadas, 1.153 referências únicas foram avaliadas na triagem de títulos e resumos, das quais 92 foram selecionadas para leitura completa dos textos; destes foram incluídos 22 estudos (24 publicações). O fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos se encontra no ANEXO 1, e os estudos excluídos estão listados no ANEXO 2.

6.3.2. Características dos estudos incluídos

6.3.2.1 Características gerais dos estudos

Dentre os 22 estudos incluídos, 14 são coortes sem grupo controle. Sendo assim, não foi possível obter dados comparativos ou avaliar potencial vantagem do dispositivo Amplatzer Piccolo™ sobre o tratamento convencional nestes estudos. Os estudos sem grupo controle foram avaliados nas metanálises de proporção descritas na seção 6.3.2.2.

Os 8 demais estudos incluídos são estudos de coorte, todos retrospectivos, que compararam o fechamento percutâneo da PCA usando o dispositivo Amplatzer Piccolo™, com o fechamento cirúrgico da PCA. A Tabela 6 resume as características dos estudos, que serão detalhados e analisados nas seções subsequentes.

Tabela 6. Características dos estudos incluídos

Estudo / ano	N – FP/FC	IG ao nasc. (sem) – FP / FC	Idade no procedimento (dias) – FP / FC	Peso no procedimento (g) – FP / FC	Tamanho do ducto (FP/FC)
Doboue 2024	48 / 48	26 / 26	29 / 30	1.276 / 1.251	2,57 / 2,62
Herron 2022	59 / 101	25 / 25	27 / 24	960 / 870	ND
Lenoir 2021	22 / 22	25,9 / 25,5	30 / 29,7	1.186 / 1.157	3,2 / 2,8
Pamukcu 2018	26 / 31	30 / 28,6	27,6 / 31,3	1.455 / 1.254	2,0 / 2,9
Regan 2020	64 / 83	25 / 25	39 / 36	1.200 / 1.100	ND
Rodriguez- Ogando 2018	25 / 53	26,5 / 25,8	35 / 23	1.330 / 990	ND
Tabb 2023	36 / 76	24,6 / 25,6	38,3 / 28,6	1.211 / 900	ND
Wheeler 2022	22 / 88	ND	ND	ND	ND

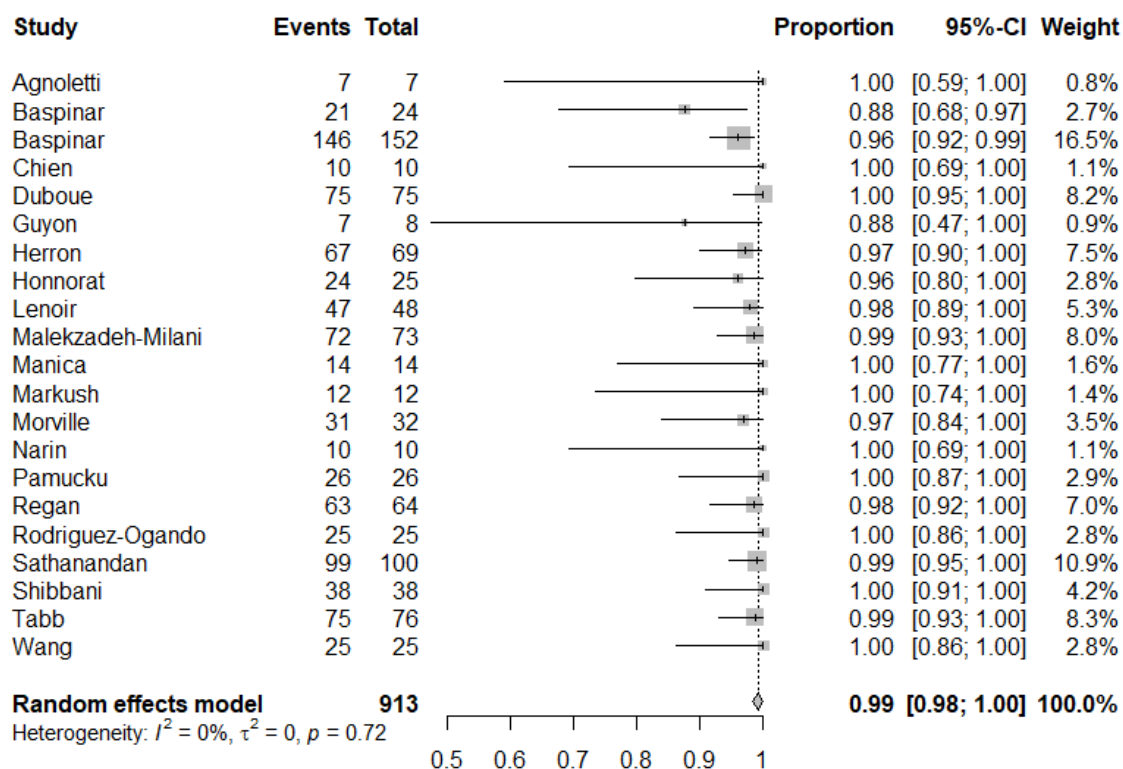
FP = fechamento percutâneo; FC = fechamento cirúrgico; IG = idade gestacional; sem = semanas; g = gramas; ND = não disponível.

6.3.2.2 Taxas de sucesso e complicações maiores

Os dados de taxa de sucesso e de taxa de complicações maiores do fechamento percutâneo de PCA com dispositivo Amplatzer Piccolo™ foram extraídos e utilizados para metanálise, tanto no conjunto total dos estudos, como nos subgrupos com grupo controle, e sem grupo controle.

A taxa de sucesso combinada, considerando todos os estudos com dados publicados, foi de 99%, com IC95% de 98% a 100%, com baixa heterogeneidade (I^2 0%, $p=0,72$), conforme demonstrado na Figura 5.

Figura 5. Taxa de sucesso – todos os estudos



As taxas de sucesso combinadas dos estudos sem grupo controle, e dos estudos com grupo controle, foram semelhantes àquelas encontradas para o conjunto de todos os estudos, novamente com baixa heterogeneidade (Figura 6 e Figura 7). Análises de sensibilidade utilizando a transformação logit tiveram resultados semelhantes (ANEXO 3).

Figura 6. Taxa de sucesso – estudos sem grupo controle

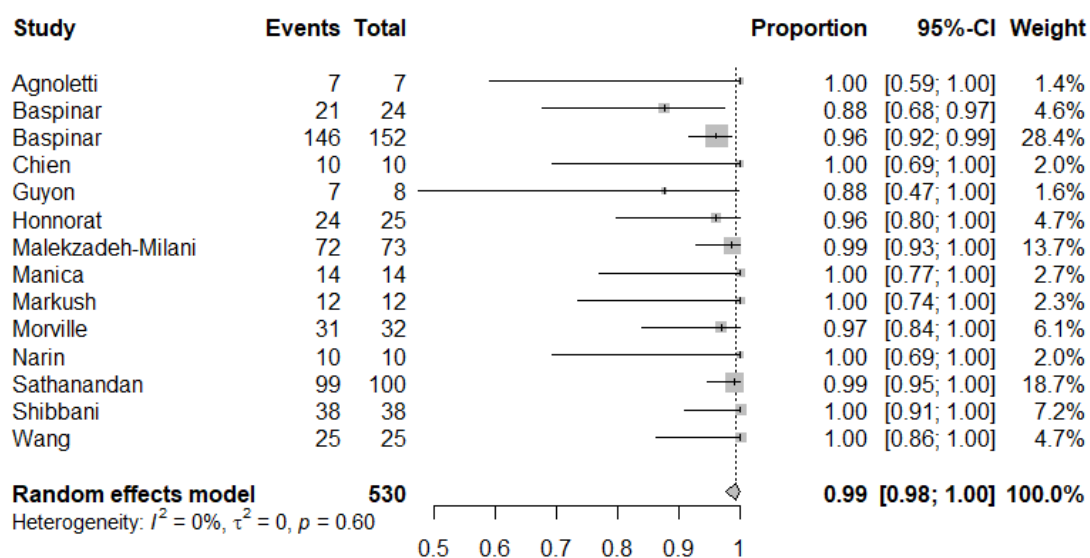
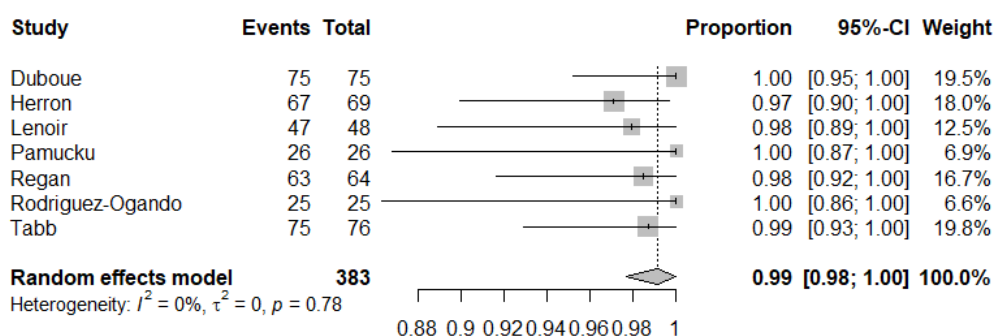
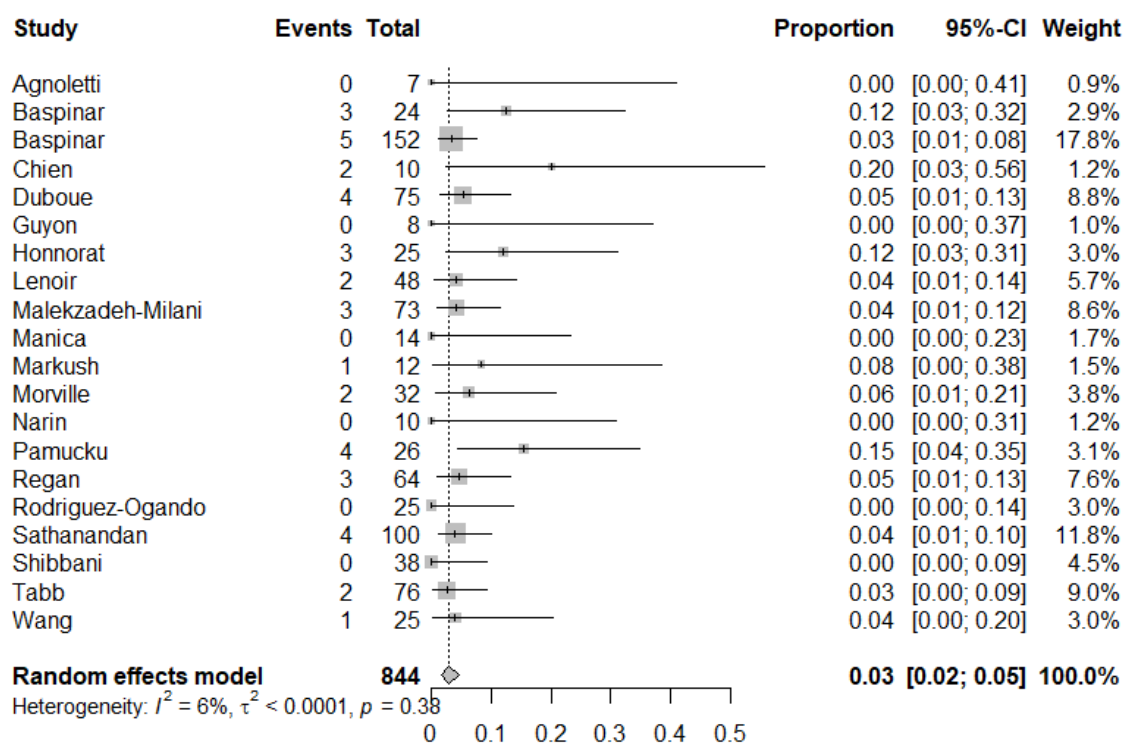


Figura 7. Taxa de sucesso – estudos com grupo controle



Com relação às complicações maiores após fechamento percutâneo de PCA com o dispositivo Amplatzer Piccolo™, a taxa combinada, considerando todos os estudos com dados disponíveis, foi de 3%, (IC95% 2% - 5%), com baixa heterogeneidade ($I^2 = 6\%$, $p = 0,38$), conforme demonstrado no gráfico de floresta da Figura 27.

Figura 8. Taxa de complicações – todos os estudos



As taxas combinadas de complicações maiores se mantiveram semelhantes ao analisarmos os subgrupos de estudos sem grupo controle e com grupo controle, novamente com baixa heterogeneidade (Figura 9 e Figura 10). Análises de sensibilidade utilizando a transformação logit tiveram resultados semelhantes (ANEXO 3).

Figura 9. Complicações maiores – estudos sem grupo controle

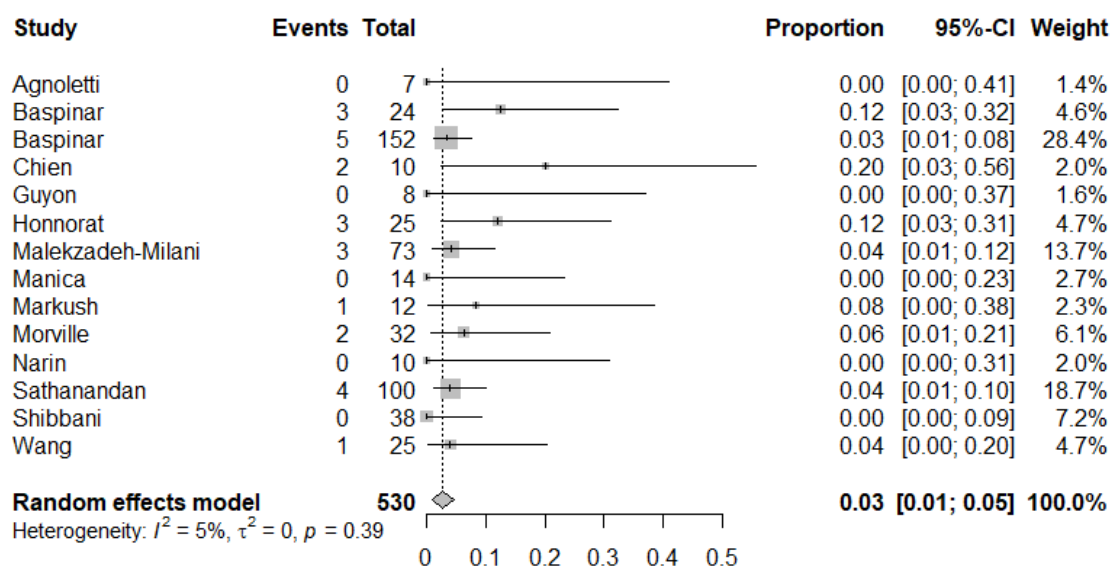
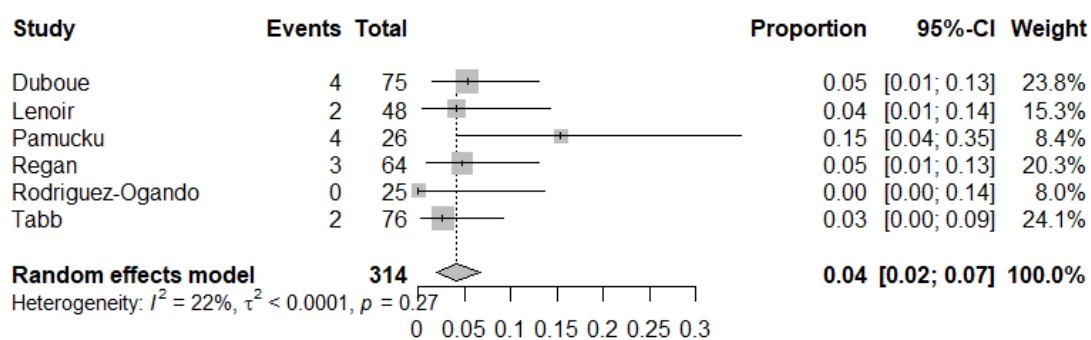


Figura 10. Complicações maiores – estudos com grupo controle





6.3.2.3 Descrição dos estudos com grupo controle incluídos

Duboue 2024

Estudo de coorte retrospectiva, que arrolou todos os bebês com menos de 2000g, que realizaram fechamento de PCA percutâneo ou cirúrgico, em dois hospitais franceses dentre 2009 e 2021. Em todos os casos submetidos a fechamento percutâneo, foi usado o dispositivo Amplatzer Piccolo™. O desfecho primário foi a incidência de Síndrome cardíaca pós-ligadura (SCPL), e foram avaliados como desfechos secundários a mortalidade hospitalar e periprocedimento, além de complicações maiores e menores, e morbidades neonatais.

Para comparação entre os grupos submetidos ao fechamento percutâneo ou cirúrgico, foi utilizado pareamento usando a metodologia de escore de propensão. Um modelo linear generalizado binomial foi usado para estimar a probabilidade de um paciente receber procedimento percutâneo ou cirúrgico, usando como preditores as variáveis idade corrigida, uso de vasopressores, peso, gestação única/múltipla, enterocolite necrosante (ECN), hemorragia intraventricular, tipo de suporte ventilatório, e FiO2. As probabilidades foram então usadas para parear os pacientes com o método *nearest neighbor*, criando assim dois grupos com características semelhantes.

No total, 168 bebês prematuros com menos de 2000g foram submetidos ao fechamento de PCA nos hospitais participantes. Quatorze pacientes foram excluídos por presença de outras cardiopatias congênitas (5), fibrose cística (1), doença metabólica (1), ou dados ausentes (7). Antes do pareamento, os grupos eram compostos de 76 pacientes (percutâneo), e 78 pacientes (cirúrgico); o processo de pareamento resultou em 48 indivíduos em cada grupo. As características dos pacientes incluídos se encontram na Tabela 7 (complementando dados da Tabela 6).



Tabela 7. Características dos pacientes (após pareamento) – Duboue 2022

Característica	Grupo intervenção (FP)	Grupo controle (FC)	p-valor
Sexo masculino	27 (56%)	22 (46%)	0,31
Ventilação mecânica pré-procedimento	20 (42%)	21 (44%)	0,84
Uso de inotrópicos	16 (33%)	16 (33%)	>0,99
Enterocolite necrotizante	4 (8,3%)	5 (10%)	>0,99
Uso de ibuprofeno	32 (67%)	41 (85%)	0,031
Hemorragia intraventricular	20 (42%)	22 (46%)	0,68

FP = fechamento percutâneo; FC = fechamento cirúrgico.

O procedimento foi bem-sucedido em 100% dos casos, nos dois grupos. O desfecho primário de SCPL ocorreu em 15% dos casos após cirurgia, e em nenhum dos casos após fechamento percutâneo.

Complicações maiores foram significativamente mais comuns no grupo intervenção (23% vs. 2%), sendo que complicações moderadas tiveram incidência semelhante, e complicações menores foram mais comuns com o fechamento percutâneo (7% vs 0). A mortalidade hospitalar foi de 2% após fechamento percutâneo, e 17% após fechamento cirúrgico ($p=0,03$), e o tempo de ventilação mecânica foi de 10 ± 14 dias com fechamento percutâneo, e 15 ± 18 dias com fechamento cirúrgico ($p=0,006$). A Tabela 8 resume os desfechos observados no estudo.

Tabela 8. Desfechos (após pareamento) – Duboue 2022

Desfecho	Grupo intervenção (FP)	Grupo controle (FC)	p-valor
SCPL	0	7 (15%)	0,012
Morte hospitalar	1 (2%)	8 (17%)	0,031
Morte periprocedimento	0	1 (2%)	>0,99
Complicação maior	1 (2%)	11 (23%)	0,002
Complicação moderada	3 (6%)	4 (8%)	0,99
Complicação menor	7 (15%)	0	0,012

FP = fechamento percutâneo; FC = fechamento cirúrgico.

Herron 2022

Estudo retrospectivo conduzido em hospital dos EUA. Foram obtidos dados de 2016 até 2021, incluindo bebês com 2kg ou menos no momento da intervenção percutânea ou cirúrgica para fechamento de PCA. Em todos os casos submetidos a fechamento percutâneo, foi utilizado o dispositivo Amplatzer Piccolo™.

O estudo foi focado nos desfechos renais, especificamente mudança na creatinina e *blood urea nitrogen* (BUN) séricos, e insuficiência renal significativa, definida como aumento de mais de 1,0mg/dL da creatinina sérica. Não foram obtidos dados sobre outros desfechos clínicos.

Dos 160 paciente incluídos na coorte, 59 foram submetidos ao fechamento percutâneo, e 101 ao fechamento cirúrgico. Creatinina e BUN basais eram mais elevados no grupo submetido ao fechamento cirúrgico. Após 24 horas do procedimento, o grupo do fechamento percutâneo apresentou redução significativa de BUN e creatinina,

enquanto o grupo de fechamento cirúrgico apresentou queda de BUN, mas não de creatinina.

No seguimento de 5-10 dias, havia dados disponíveis para 69% dos pacientes, sendo observada redução significativa dos biomarcadores renais em ambos os grupos, de magnitude comparável (Tabela 9 e Tabela 10).

Tabela 9. Evolução da função renal – Herron 2022

Desfecho	Basal	Após 24h	Após 5-7 dias	p-valor
Creatinina – FP	0,48	0,45	0,37	< 0,001
BUN – FP	18	14	9	< 0,001
Creatinina – FC	0,74	0,73	0,55	< 0,001
BUN – FC	23	20	17	< 0,001

FP = fechamento percutâneo; FC = fechamento cirúrgico.

Tabela 10. Variação dos marcadores renais – Herron 2022

Desfecho	Grupo controle (FC)	Grupo intervenção (FP)	p-valor
Creatinina (mg/dL)	-0,17 ± 0,41	-0,24 ± 0,39	0,361
BUN (mg/dL)	-8,9 ± 16,2	-9,4 ± 11,0	0,848

FP = fechamento percutâneo; FC = fechamento cirúrgico.



Lenoir 2021

Trata-se de análise retrospectiva de dados de dois centros de referência em cardiologia na França. No centro 1 (Marseille), foram coletados dados de 110 pacientes submetidos a fechamento de PCA através de cirurgia minimamente invasiva (minitoracotomia), no período de 2010 a 2020; no centro 2 (Paris), foram coletados dados de 70 pacientes submetidos a fechamento percutâneo com dispositivo Amplatzer ADO-IIAS (Piccolo™), no período de 2018 a 2020. Foram selecionados para inclusão os pacientes com peso inferior a 1600g.

O desfecho primário foi tempo até extubação após fechamento da PCA. Adicionalmente, foram investigadas as incidências de sobrevida hospitalar, hemorragia intraventricular, leucomalácia, ECN, e displasia broncopulmonar. Foi realizado pareamento através da metodologia de escore de propensão, para identificar grupos comparáveis, que resultou em 22 pacientes pareados em cada grupo.

O tempo médio até extubação foi semelhante nos dois grupos: 9 ± 13 dias no grupo transcateter, e 10 ± 15 dias no grupo submetido a cirurgia minimamente invasiva ($p = 0,89$). Houve mais uso de vasopressores pós-procedimento no grupo submetido a cirurgia minimamente invasiva (45% vs 4,5%); os demais desfechos tiveram incidência semelhante nos dois grupos.

Pamucku 2017

Revisão retrospectiva de dados de pacientes submetidos a fechamento percutâneo e cirúrgico de PDA entre 1997 e 2016, em centro de referência na Turquia. Foram incluídos pacientes com menos de 2kg, com necessidade de internação em UTI, e refratários ao tratamento farmacológico. Não foram utilizados métodos estatísticos para aumentar a comparabilidade entre os grupos.



Foram incluídos 26 pacientes submetidos a fechamento percutâneo, e 31 pacientes submetidos a fechamento cirúrgico. Um dos pacientes submetidos a fechamento percutâneo recebeu dispositivo Amplatzer ADO-I, e todos os demais receberam dispositivos Amplatzer ADO-IIAS (Piccolo™).

Na comparação basal dos grupos, não houve diferença significativa na idade, tamanho do defeito, ou idade gestacional. O peso mediano dos pacientes do grupo submetido a fechamento percutâneo foi 1455g, e no grupo submetido a fechamento cirúrgico 1254g ($p=0,004$).

No grupo submetido a fechamento percutâneo, houve 4 complicações maiores: 2 embolizações de dispositivos, sendo que em uma delas houve remoção cirúrgica com fechamento concomitante do defeito; um tamponamento cardíaco por perfuração do átrio direito, corrigido cirurgicamente juntamente com a PCA, e uma coarctação aórtica que requereu retirada cirúrgica do dispositivo percutâneo com fechamento da PCA. No grupo submetido a cirurgia, houve 2 complicações maiores relatadas, sendo 1 caso de pneumomediastino, e 1 caso de quilotórax, resolvidos com tratamento.

Durante o seguimento, houve 5 mortes (16,6%) no grupo submetido a cirurgia, e 1 morte (3,8%) no grupo submetido a tratamento percutâneo. Não foram relatadas incidências de outras complicações – como tempo de UTI ou ventilação mecânica, ou outros desfechos clínicos – no grupo submetido a cirurgia, impedindo a comparação entre grupos para outros desfechos além da mortalidade.



Regan 2020

Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico, que incluiu pacientes com peso inferior a 3000g no momento do fechamento de PCA, em 3 centros terciários, em Londres (Reino Unido), Nantes (França), e Grenoble (França), com período de coleta entre 2016 e 2018. O grupo controle foi composto de pacientes submetidos a fechamento cirúrgico de PCA nos mesmos centros, desde 2006.

Foi realizado pareamento 2:1 de pacientes submetidos a cirurgia ou a fechamento percutâneo, utilizando o peso no procedimento (com margem de 100g), e idade gestacional ao nascimento (com margem de 7 dias). Caso mais de 2 controles cirúrgicos adequados estivessem presentes para um caso percutâneo, aqueles com data mais recente do procedimento cirúrgico eram escolhidos. O equilíbrio entre os grupos foi posteriormente avaliado através da inspeção visual dos gráficos de mediana e intervalo interquartil (IIQ) de cada covariável.

Foram excluídos 6 pacientes do grupo percutâneo que não tinham pares cirúrgicos adequados. Outros 2 pacientes foram excluídos, 1 por apresentar comunicação interventricular requerendo fechamento cirúrgico, e 1 com cardiomiopatia associada. No período de coleta dos dados sobre fechamento percutâneo, em que esta modalidade foi estabelecida como padrão nas instituições de estudo, não houve nenhum fechamento cirúrgico de PCA.

Para a análise estatística, foram coletados dados sobre 14 características pré-procedimento e 9 medidas de desfecho pós-procedimento, as quais foram apresentadas como mediana e IIQ. As covariáveis selecionadas foram priorizadas com base nos dados do EPICure sobre características perinatais conhecidas por afetar os desfechos em recém-nascidos prematuros (25). Idade gestacional ao nascer, peso ao nascer, sexo, idade materna, corioamnionite, curso completo de corticosteroides pré-natais, uso pós-natal de surfactante, tratamento médico específico para o fechamento de PCA, necessidade de ventilação, desenvolvimento de enterocolite necrosante, duração da



nutrição parenteral total e velocidade de ganho de peso foram as covariáveis pré-procedimento.

As medidas de desfecho foram óbito hospitalar, duração da permanência na UTI neonatal, necessidade de ventilação, enterocolite necrosante, duração da nutrição parenteral e velocidade de ganho de peso. Também foram analisados ambos os grupos quanto a quaisquer complicações periprocedimento documentadas, incluindo complicações menores sem impacto clínico. A comparação entre os grupos pareados foi realizada através de testes de Wilcoxon *signed-rank*.

Foram incluídos 147 pacientes, sendo 64 casos de fechamento percutâneo pareados a 83 controles cirúrgicos, com bom pareamento entre os grupos no peso, idade, e parâmetros ventilatórios; foi observada diferença na frequência de uso de surfactante e velocidade de ganho de peso (com valores de maior gravidade no grupo cirúrgico), e enterocolite necrosante e consumo de nutrição parenteral (com valores de maior gravidade no grupo percutâneo). A Tabela 11 descreve as características dos pacientes pré-procedimento.

Nos pacientes submetidos a fechamento por dispositivo percutâneo, o dispositivo utilizado foi o Amplatzer Piccolo™, com exceção de 1 caso que tinha PCA tubular de 5mm de diâmetro, que foi fechado usando um dispositivo Amplatzer Vascular Plug II. O procedimento percutâneo foi bem-sucedido em 98,4% dos casos, e com 3 casos de complicações maiores. O fechamento cirúrgico foi bem-sucedido em todos os casos, com 13 casos de complicações maiores.

Após o procedimento, a mediana de duração de ventilação mecânica foi significativamente mais curta após fechamento percutâneo, em comparação com o fechamento cirúrgico (3 dias vs. 5 dias, $p=0,035$); em análise do subgrupo com menos de 4 semanas de vida, a diferença neste desfecho se tornou ainda mais pronunciada (3 vs. 9 dias, $p=0,022$). Os desfechos em cada grupo se encontram descritos na Tabela 12.

Tabela 11. Características pré-procedimento – Regan 2020

Característica	Grupo intervenção (FP) n = 64	Grupo controle (FC) n = 83	p- valor
Peso ao nascer	765 (699 - 980)	785 (700 - 948)	0,980
Idade gestacional, semanas	25 ⁺² (24 ⁺⁵ - 26 ⁺⁶)	25 ⁺⁴ (24 ⁺⁵ - 27 ⁺⁰)	0,842
Idade materna, anos	31 (26 - 35)	31 (26 - 35)	0,894
Corioamnionite	10 (16%)	5 (6%)	0,058
Uso de corticoide pré-natal	46 (72%)	56 (67%)	0,569
Uso de surfactante	56 (88%)	80 (96%)	0,044
Dias de ventilação mecânica	22 (8 - 35)	20 (10 - 35)	0,672
Enterocolite necrosante	24 (38%)	10 (12%)	<0,001
Necessidade de NPT, dias	21 (12 - 32)	18 (10 - 26)	0,039
Ganho de peso, g/kg/dia	11,6 (9,3 - 15,1)	9,6 (6,3 - 12)	0,001
Peso no proced., g	1200 (1025 - 1700)	1100 (900 - 1500)	0,105
Idade corrigida no proced., semanas	30 ⁺⁶ (29 ⁺⁴ - 34 ⁺⁶)	30 ⁺⁵ (29 ⁺¹ - 33 ⁺²)	0,439

Valores são número (%) ou mediana (IIQ). FP = fechamento percutâneo; FC = fechamento cirúrgico; NPT = nutrição parenteral total; proced. = procedimento.

Tabela 12. Desfechos – Regan 2020

Desfecho	Grupo intervenção (FP)	Grupo controle (FC)	p-valor
Morte hospitalar	4 (6,3%)	10 (12%)	0,238
Ventilação mecânica, dias	3 (0 - 7)	5 (2 - 14)	0,035
Uso de cateter nasal de O ₂ , dias	12,5 (1 - 19)	15 (1 - 30)	0,348
Uso de O ₂ na alta hospitalar	24 (37,5%)	31 (37%)	0,625
NPT pós-procedimento, dias	2 (2 - 36)	10 (2 - 42)	0,475
Enterocolite necrosante	5 (7,8%)	7 (8,4%)	0,788
Ganho de peso, g/kg/dia	11,3 (9,5 - 13)	10,4 (8,8 - 12,7)	0,344
Permanência na UTI, dias	68,5 (46 - 101)	73 (39 - 92)	0,896
Idade na alta, semanas	41 ⁺³ (39 ⁺³ - 44 ⁺³)	41 ⁺³ (39 ⁺⁴ - 44 ⁺²)	0,528

Valores são número (%) ou mediana (IIQ). FP = fechamento percutâneo; FC = fechamento cirúrgico; O₂ = oxigênio; NPT = nutrição parenteral total.



Rodriguez-Ogando 2018

Revisão retrospectiva de todos os bebês prematuros que realizaram fechamento de PCA por cirurgia ou por uso do dispositivo ADOL-AS (Piccolo™), hospitalizados em UTI neonatal de um centro terciário na Espanha, entre 2011 e 2016. O grupo de fechamento percutâneo tinha entre 1 e 2kg, todos requerendo ventilação mecânica (invasiva ou não-invasiva), sendo excluídos aqueles com cardiopatia congênita concomitante significativa. O grupo submetido a cirurgia incluiu pacientes submetidos ao fechamento cirúrgico de PCA no centro, restringindo os casos àqueles com idade gestacional, peso ao nascimento, e peso no procedimento comparáveis aos observados no grupo de intervenção percutânea.

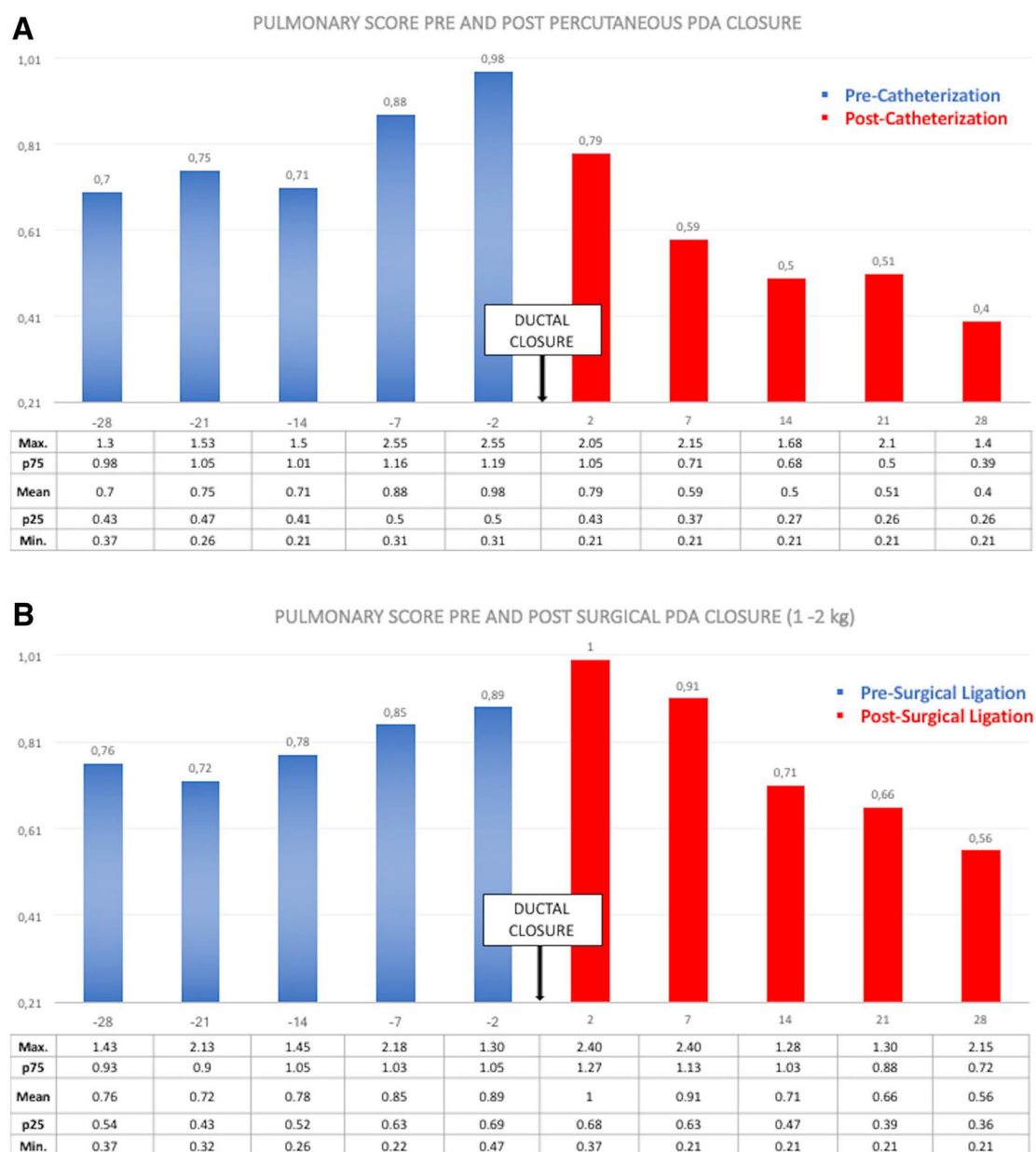
Os desfechos principais avaliados foram o diagnóstico de displasia broncopulmonar (definida como necessidade de oxigênio suplementar na idade pós-menstrual de 36 semanas), morte, e sobrevida sem morbidade neonatal significativa (definida como ausência de hemorragia intraventricular ≥ 3 , leucomalácia cística periventricular, enterocolite necrosante requerendo cirurgia ou drenagem peritoneal, ou retinopatia da prematuridade ≥ 3 , ou limitação neurológica moderada a grave).

A função pulmonar pré- e pós-procedimento foi avaliada através de escore pulmonar previamente publicado no ensaio clínico STOP-ROP (26), baseado na presença de ventilação mecânica (invasiva ou não-invasiva), oxigênio suplementar, uso de corticóides, uso de diuréticos, e uso de metilxantinas.

Foram incluídos 25 pacientes no grupo de fechamento percutâneo, e, de um total de 53 pacientes submetidos a cirurgia, foram selecionados 28 pacientes com peso entre 1kg e 2kg. Os grupos foram homogêneos com relação a variáveis antropométricas, incluindo idade gestacional e peso ao nascimento. Os pacientes submetidos a cirurgia tinham idade gestacional e tempo de vida mais baixos no momento da intervenção, com diferença de 1,2 semanas (IC95% 0,9-15,5) e 8 dias de vida (IC95% 0,003 a 2,32).

O escore pulmonar teve melhor progressiva após o procedimento em ambos os grupos, porém foi observada melhora mais intensa e mais precoce no grupo submetido ao fechamento percutâneo ($p = 0,045$) - Figura 11.

Figura 11. Escore pulmonar pré- e pós-procedimento. Rodriguez-Ogando 2018





Com relação aos outros desfechos, o modelo univariado mostrou mortalidade hospitalar mais baixa com o fechamento percutâneo (-17%, odds ratio 0,15, $p=0,045$). Não houve diferença estatisticamente significativa nos outros desfechos. No modelo multivariado com ajuste para covariáveis pré-natais, perinatais, e pós-natais, não foi encontrada relação entre fechamento percutâneo e a mortalidade hospitalar (Tabela 13).

Tabela 13. Desfechos – Rodriguez-Ogando 2018

Desfecho	Grupo intervenção (FP) / n=25	Grupo controle (FC) / n=28	Modelo 1 OR (IC95%)	Modelo 2 OR ajustada (IC95%)
Morte hospitalar	1 (4%)	6 (21%)	0,15 (0,1-0,9)	0,89 (0,4-1,4)
Limitação neurológica moderada-grave	1 (4%)	2 (7%)	0,43 (0,27-1,4)	-
Morbidade na alta hospitalar	8 (33%)	10 (35%)	0,88 (0,6-2,0)	-
Displasia broncopulmonar	14 (56%)	17 (61%)	0,49 (0,31-1,3)	-

Valores são número (%). FP = fechamento percutâneo; FC = fechamento cirúrgico; OR = odds ratio; IC95% = intervalo de confiança de 95%.



Tabb 2023

Análise retrospectiva de dados de um hospital infantil de Michigan – EUA, analisando todos os recém-nascidos prematuros (com idade gestacional inferior a 32 semanas no nascimento) submetidos a fechamento percutâneo ou cirúrgico de PCA, no período de 2019 a 2021. Foram excluídos pacientes com cardiopatia congênita significativa.

A escolha entre o fechamento percutâneo ou cirúrgico foi realizada pelos pais dos pacientes, após receberem informações detalhadas sobre os procedimentos fornecidos pela equipe assistente. Todos os fechamentos percutâneos foram realizados com o dispositivo Amplatzer Piccolo™. Os fechamentos cirúrgicos foram realizados à beira do leito de UTI neonatal, com inserção de tubo de drenagem apenas quando necessário.

Além das comparações diretas entre os grupos, foi realizada análise de regressão logística multivariada, visando determinar a relação entre o tipo de abordagem da PCA e morte, displasia broncopulmonar, ou outros desfechos. No caso do tempo até extubação, foi realizada análise de regressão linear.

Foram incluídos 112 pacientes, sendo 36 submetidos a cirurgia, e 76 submetidos a fechamento percutâneo. Os pacientes submetidos a cirurgia tinham idade gestacional significativamente mais baixa ao nascer, e eram mais jovens na admissão à UTI neonatal (Tabela 14).

Tabela 14. Características pré-procedimento – Tabb 2023

Característica	Grupo intervenção (FP) n = 76	Grupo controle (FC) n = 36	p- valor
Idade gestacional (semanas)	25,6 (2,5)	24,6 (1,3)	0,007
Peso ao nascer (g)	753 (268)	684 (168)	0,097
Apgar de 5 minutos ≤ 5	10 (13,2%)	14 (38,9%)	0,006
Doses de surfactante	1,7 (1,2)	2,3 (1,3)	0,014
Hemorragia intracraniana grau 3 ou 4	19 (25%)	17 (47,2%)	0,047
Ventriculomegalia pós-hemorragica	14 (18,4%)	14 (38,9%)	0,063
Sepse precoce	0	1 (2,8%)	0,217
Idade na admissão (dias)	38 (47)	23 (18)	0,016
Idade no procedimento (dias)	38,3(23,2)	28,6 (18,2)	0,019
Peso no procedimento (g)	1211 (651)	900 (404)	0,003
Ventilação mecânica invasiva	58 (76,3%)	34 (94,4%)	0,05
Escore de gravidade respiratória	4,19 (2,60)	3,68 (2,08)	0,316
Uso de vasopressores	7 (9,2%)	6 (16,7%)	0,345
Creatinina sérica	0,61 (0,46)	0,77 (0,41)	0,097

Valores são número (%) ou média (DP). FP = fechamento percutâneo; FC = fechamento cirúrgico



No momento do procedimento, pacientes submetidos a cirurgia eram mais jovens e com peso mais baixo. Todos os pacientes tinham mais de 4 dias na data do procedimento; 13 pacientes pesavam menos de 700g (5 deles no grupo de fechamento percutâneo). A maioria dos pacientes estava em ventilação mecânica invasiva (82%), e 11,6% tinham necessidade de uso de vasopressores no dia do procedimento.

Após o procedimento, a mediana de tempo para extubação foi de 8 (IIQ 4-19) dias no grupo submetido a fechamento cirúrgico, e 8 (IIQ 1-22) dias no grupo submetido a fechamento percutâneo. Houve 6 óbitos, em uma mediana de 19,5 (IQ 2-272) dias após o procedimento. Os desfechos estão apresentados na Tabela 15.

Na análise de regressão, após ajustar para idade gestacional, peso, e modo de ventilação no momento do procedimento, o modo de fechamento (percutâneo ou cirúrgico) não teve associação significativa com displasia broncopulmonar, morte, complicações periprocedimento, lesão renal aguda, tempo até extubação, ou com o desfecho combinado de morte ou displasia broncopulmonar.



Tabela 15. Desfechos – Tabb 2023

Característica	Grupo intervenção (FP) n = 76	Grupo controle (FC) n = 36	p-valor
Sepse tardia	6 (7,9%)	5 (13,9%)	0,392
Enterocolite necrosante	5 (6,6%)	5 (13,9%)	0,304
Dias de oxigênio	62 (62) n = 58	70 (60) n = 20	0,609
Dias de ventilação mecânica	26 (48) n = 58	33 (36) n = 20	0,527
Tempo até extubação	21,1 (17,3) n = 32	15,9 (16,9) n = 12	0,338
Displasia broncopulmonar	37/58 (63,8%)	14/20 (70%)	0,786
Morte ou displasia broncopulmonar	38/59 (64,4%)	16/22 (72,7%)	0,600
Morte	4 (5,3%)	2 (5,6%)	0,617
Sepse tardia	6 (7,9%)	5 (13,9%)	0,392

FP = fechamento percutâneo; FC = fechamento cirúrgico



Wheeler 2022

Análise retrospectiva de todos os recém-nascidos com menos de 37 semanas de idade gestacional, recebendo ventilação mecânica e que foram submetidos a fechamento de PCA, por abordagem percutânea ou cirúrgica.

Neste estudo, o objeto de estudo foi a identificação de fatores de risco potencialmente associados com a necessidade de ventilação mecânica de alta frequência após o procedimento de fechamento de PCA.

Dessa forma, as características dos pacientes, e a maioria dos desfechos, foram descritos separando os 110 pacientes (22 com fechamento percutâneo e 88 com fechamento cirúrgico) em dois grupos: casos que foram submetidos a ventilação mecânica de alta frequência, e controles que receberam ventilação mecânica convencional, sem especificar a diferença entre o fechamento percutâneo ou cirúrgico nas características ou nos desfechos, exceto pela frequência do tipo de ventilação (Tabela 16).

Dos pacientes que receberam ventilação mecânica de alta frequência, 92% haviam sido submetidos ao fechamento cirúrgico; entre pacientes que receberam ventilação mecânica convencional, 71% receberam fechamento cirúrgico ($p=0,008$). Na análise multivariada pelo modo de ventilação, o fechamento cirúrgico teve odds ratio de 21,5 em comparação com o fechamento percutâneo (IC95% 1,62 - 284,00).

Tabela 16. Comparação entre tipos de fechamento – Wheeler 2022

Característica	VMAF após procedimento n = 48	VMC após procedimento n = 62	p-valor
Fechamento percutâneo	4 (8%)	18 (29%)	
Fechamento cirúrgico	44 (92%)	44 (71%)	0,008

VMAF = ventilação mecânica de alta frequência; VMC = ventilação mecânica convencional

6.3.3. Metanálise

Para a metanálise da taxa de sucesso do procedimento comparada, houve dados disponíveis provenientes de 6 estudos. Não houve diferença significativa entre os grupos, com RR 0,99, e IC95% 0,97-1,00. Não houve heterogeneidade significativa dos resultados ($I^2 = 0\%$, $p=0,94$), conforme demonstrado na Figura 12. Com relação à taxa de complicações maiores dos procedimentos, com dados disponíveis em 3 estudos, também não houve diferença significativa entre os grupos, com risco relativo (RR) 0,99, e IC95% 0,97-1,00, sem heterogeneidade significativa dos resultados (Figura 13).

Figura 12. Sucesso do procedimento – comparação entre FP e FC

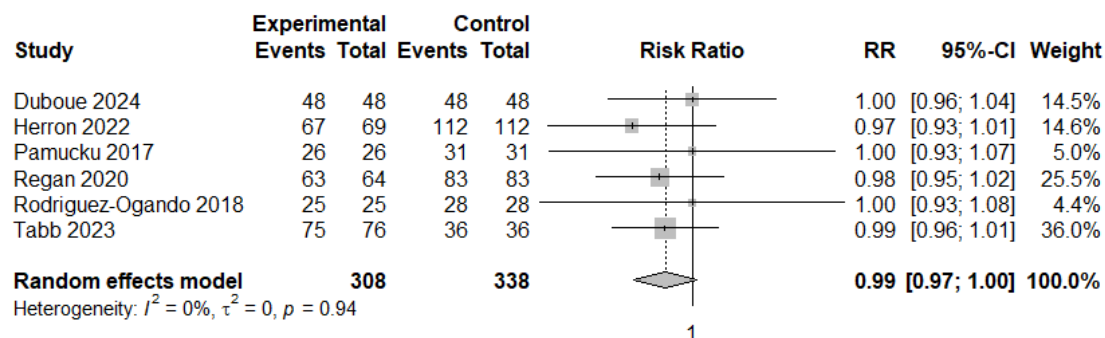
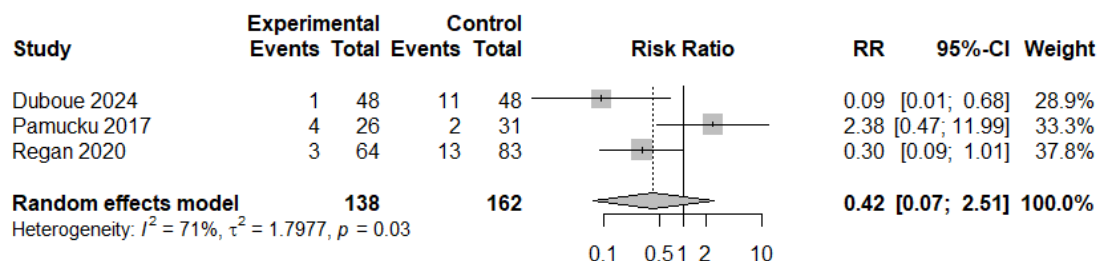
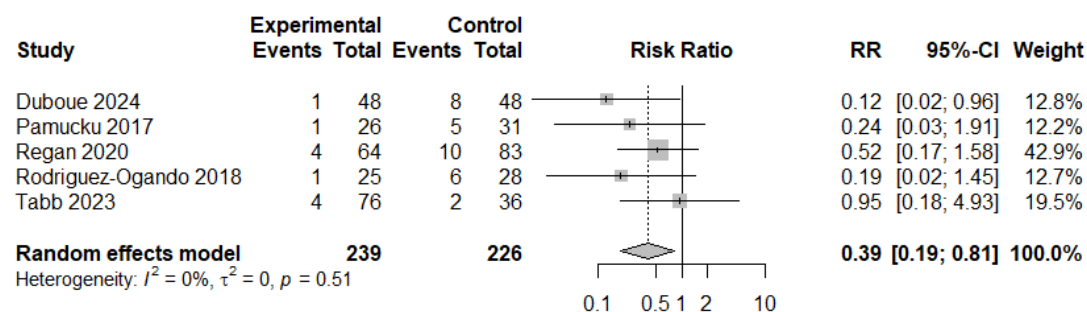


Figura 13. Complicações maiores – comparação entre FP e FC



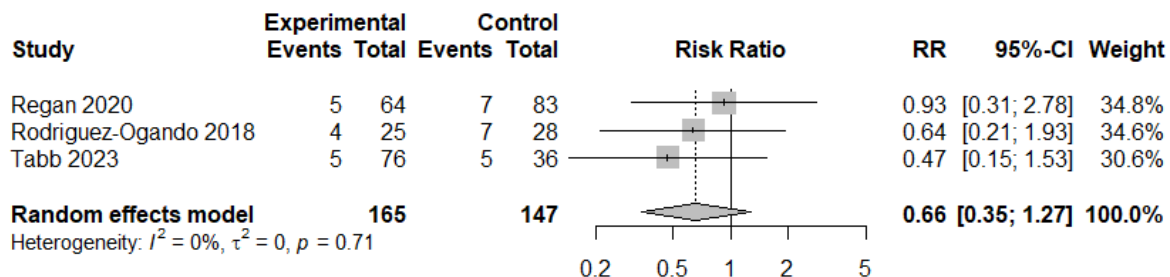
A mortalidade hospitalar nos dois grupos foi relatada em 5 estudos; a metanálise desses resultados (*Figura 14*) mostrou redução significativa da mortalidade hospitalar no grupo que recebeu fechamento percutâneo, em comparação com o grupo que recebeu fechamento cirúrgico, com RR 0,39, e IC95% 0,19-0,81. Não houve heterogeneidade significativa dos resultados ($I^2 = 0\%$, $p=0,51$).

Figura 14. Mortalidade hospitalar – comparação entre FP e FC



Três estudos descreveram, ainda, a taxa de ECN nos dois grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação a este desfecho, com RR 0,66, e IC95% 0,35-1,27, sem heterogeneidade significativa dos resultados (*Figura 15*).

Figura 15. Enterocolite necrosante – comparação entre FP e FC



6.3.4. Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos estudos foi avaliado através da ferramenta ROBINS-I (Tabela 17). Considerando-se a natureza da ferramenta, apenas os estudos com desfechos clínicos e com grupo controle foram avaliados.

Em todos os estudos o risco de viés relacionado a confusão foi no mínimo moderado, sendo que em 3 estudos o risco de viés foi considerado grave neste domínio (27-29). Nos demais domínios, o risco de viés foi considerado baixo na maioria dos casos, exceto por um dos estudos que teve risco de moderado de viés por dados faltantes (28). O risco geral de viés foi considerado moderado em 3 estudos (14, 30, 31), e grave em 3 estudos (27-29).

Podemos destacar a natureza não-randomizada dos estudos, com potencial para seleção da intervenção por características dos pacientes incluídos, como o principal fator determinante do risco de viés nos estudos incluídos.



Tabela 17. Risco de viés pela ferramenta ROBINS-I

Estudo	Viés devido a confusão	Viés na seleção dos participantes do estudo	Viés na classificação da intervenção	Viés devido a desvio da intervenção pretendida	Viés devido a dados faltantes	Viés devido a mensuração do desfecho	Viés devido ao relato seletivo de resultados	Viés geral
Duboue 2024	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Pamukcu 2018	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave
Regan 2020	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Rodriguez-Ogando 2018	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Tabb 2023	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Grave
Wheeler 2022	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave



6.3.5. Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada através da ferramenta GRADE, onde foi observado risco grave de viés em 3 dos 4 desfechos avaliados, e risco grave de imprecisão em 3 dos 4 desfechos avaliados. Não houve risco grave de viés por evidência indireta. A certeza geral da evidência foi considerada baixa, essencialmente em consequência de se tratar de análises de desfechos em estudos não-randomizados.

A avaliação pela ferramenta GRADE se encontra detalhada na Tabela 18.



Tabela 18. Qualidade da evidência – GRADE

Avaliação de certeza						Resumo dos achados				
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos (%)		Risco relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos esperados	
						Cirurgia	Amplatzer Piccolo™		Risco com Cirurgia	Diferença de risco com Amplatzer Piccolo™
Morte hospitalar										
465 (5 estudos não-randomizados)	Grave ^a	Não-grave	Não-grave	Grave ^b	Moderada	31/226 (13,7%)	11/239 (4,6%)	RR 0,39 (0,19 - 0,81)	31/226 (13,7%)	84 menos por 1.000 (de 111 menos a 26 menos)
Sucesso do procedimento										
112 (6 estudos não-randomizados)	Não-grave	Não-grave	Não-grave	Não-grave	Baixa	36/36 (100,0%)	75/76 (98,7%)	RR 0,99 (0,97 - 1,01)	36/36 (100,0%)	10 menos por 1.000 (de 30 menos a 10 mais)
Complicações maiores										
300 (3 estudos não-randomizados)	Grave ^a	Grave	Não-grave	Grave ^b	Baixa	26/162 (16,0%)	8/138 (5,8%)	RR 0,42 (0,07 - 2,51)	26/162 (16,0%)	93 menos por 1.000 (de 149 menos a 242 mais)
Enterocolite necrosante										
312 (3 estudos não-randomizados)	Grave ^a	Não-grave	Não-grave	Grave ^b	Baixa	19/147 (12,9%)	14/165 (8,5%)	RR 0,66 (0,35 - 1,27)	19/147 (12,9%)	44 menos por 1.000 (de 84 menos a 35 mais)

RR = risco relativo; IC95% = intervalo de confiança de 95%. a. Estudos não-randomizados, risco de seleção da intervenção com base nas características dos pacientes;

b. Poucos eventos registrados, margem ampla de intervalo de confiança.



6.4. Considerações finais sobre a revisão sistemática

A revisão identificou múltiplos estudos com desenho semelhante, observacionais, comparando o fechamento percutâneo de PCA usando o dispositivo Amplatzer Piccolo™, com a cirurgia cardíaca convencional para fechamento de PCA. Em todos os casos, a limitação principal do estudo é a sua natureza não-randomizada, que traz a possibilidade de alocação em um dos grupos de tratamento por conta de características dos pacientes. Esta limitação deve ser levada em conta na interpretação dos resultados.

Esta influência poderia ocorrer em qualquer direção: por um lado, pacientes mais graves poderiam ser alocados ao grupo de fechamento percutâneo, por julgamento de risco cirúrgico elevado; por outro lado, pacientes de peso muito baixo (que são inerentemente de alto risco) poderiam ser alocados ao grupo de fechamento cirúrgico, devido por conta da pouca experiência documentada de fechamento percutâneo em pacientes com peso inferior a 700g. Em alguns casos, os autores utilizaram técnicas de pareamento nas coortes, visando maximizar a comparabilidade dos dois grupos.

A taxa de sucesso dos dois grupos foi extremamente alta, com raros casos de impossibilidade de fechamento no grupo submetido a fechamento percutâneo, e nenhum caso de falha com o tratamento cirúrgico. A taxa de complicações maiores foi baixa nos dois grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa na metanálise que combinou os dados dos estudos.

Os resultados dos estudos individuais mostram que os pacientes que receberam fechamento percutâneo da PCA com Amplatzer Piccolo™ tiveram o benefício de não correrem risco de síndrome cardíaca pós-ligadura, um evento adverso potencialmente grave, observado apenas nos pacientes submetidos a cirurgia. Além disso, os pacientes que realizaram fechamento percutâneo tiveram, em alguns estudos melhor evolução respiratória, com menos tempo de ventilação mecânica, além de redução de tempo de permanência na UTI.



A combinação dos dados publicados através de metanálise mostrou que o grupo submetido a fechamento percutâneo teve mortalidade significativamente mais baixa do que o grupo submetido a fechamento cirúrgico, com grande magnitude do efeito, e sem heterogeneidade significativa. Não foi possível realizar metanálise de desfechos respiratórios ou de permanência em UTI, pela diferença nas métricas relatadas em cada estudo.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na metanálise dos outros desfechos, a despeito da diferença na mortalidade. A explicação mais plausível para isso é que a redução de mortalidade com o tratamento percutâneo seja fortemente influenciada por desfechos respiratórios, que se mostraram melhores com o tratamento percutâneo em estudos individuais, porém não puderam ser metanalisados por incompatibilidade dos formatos de descrição do desfecho. Adicionalmente, o desfecho de complicações periprocedimento, que também pode se relacionar com a mortalidade, foi metanalisado contando com dados de apenas 3 estudos, enquanto mortalidade contou com 5 estudos na metanálise.

O risco de viés nos estudos foi considerado moderado a grave, e a certeza geral da evidência foi considerada baixa, resultados determinados pela natureza não-randomizada dos estudos, como descrito acima.

Em conclusão, a revisão sistemática com metanálise mostra que recém-nascidos ou lactentes com PCA, com idade mínima de 3 dias de vida, e peso mínimo de 700g, tem melhora dos desfechos e redução da mortalidade com fechamento percutâneo usando Amplatzer Piccolo™, em comparação com o fechamento cirúrgico convencional. A natureza observacional e não-randomizada dos estudos incluídos reduz a certeza geral da evidência.



7. ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE

7.1. Métodos

Foi realizada análise de custo-utilidade, avaliando potenciais custos e desfechos de saúde do fechamento de PCA em recém-nascidos prematuros utilizando Amplatzer Piccolo™, em comparação com o fechamento cirúrgico, sob a perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de toda a vida (*lifetime*), em pacientes com FOP hemodinamicamente significativo, refratário ao tratamento medicamentoso, e com indicação de fechamento do defeito.

O desfecho de efetividade principal do modelo foi o ganho de anos de vida ajustados para qualidade (*quality-adjusted life-years* [QALY]). Como desfecho adicional, são analisados os anos de vida ganhos (AVG). Como desfecho de custos, foram utilizados os custos diretos de tratamento, sob a perspectiva do SUS. Não foram incluídos custos indiretos, conforme preconizado pelas diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde do Ministério da Saúde (32).

De acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (32), foi aplicada taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos. Seguindo a recomendação mais recente da CONITEC (33), o limiar de disposição-a-pagar considerado foi de R\$ 40.000,00 por QALY.

Os desfechos de custo e de efetividade foram combinados através do cálculo da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), descrita abaixo:

$$RCEI = \frac{CUSTO_{Piccolo^{TM}} - CUSTO_{cirurgia}}{EFETIVIDADE_{Piccolo^{TM}} - EFETIVIDADE_{cirurgia}}$$



7.1.1. Modelo

Trata-se de modelo composto de uma árvore de decisão, onde são computados os custos e desfechos de curto prazo, seguido de um modelo de estados transicionais (modelo de Markov), que avalia o acúmulo de custos e desfechos após a alta hospitalar. O modelo foi construído e analisado usando o software Treeage Pro (34).

Na estrutura inicial do modelo, a árvore de decisão considera inicialmente a possibilidade de falha ou sucesso do procedimento percutâneo, e de complicações dos procedimentos percutâneo e cirúrgico. Em caso de falha do procedimento percutâneo inicial, o modelo considera a possibilidade de nova tentativa por abordagem percutânea, ou de abordagem cirúrgica. A árvore de decisão também computa o risco de morte durante a hospitalização inicial.

Os pacientes que recebem alta hospitalar entram então no modelo de estados transicionais, onde são considerados o tempo de sobrevida e qualidade de vida acumulados pela coorte hipotética ao longo do horizonte temporal de vida toda. A Figura 16 representa esquematicamente a estrutura do modelo.

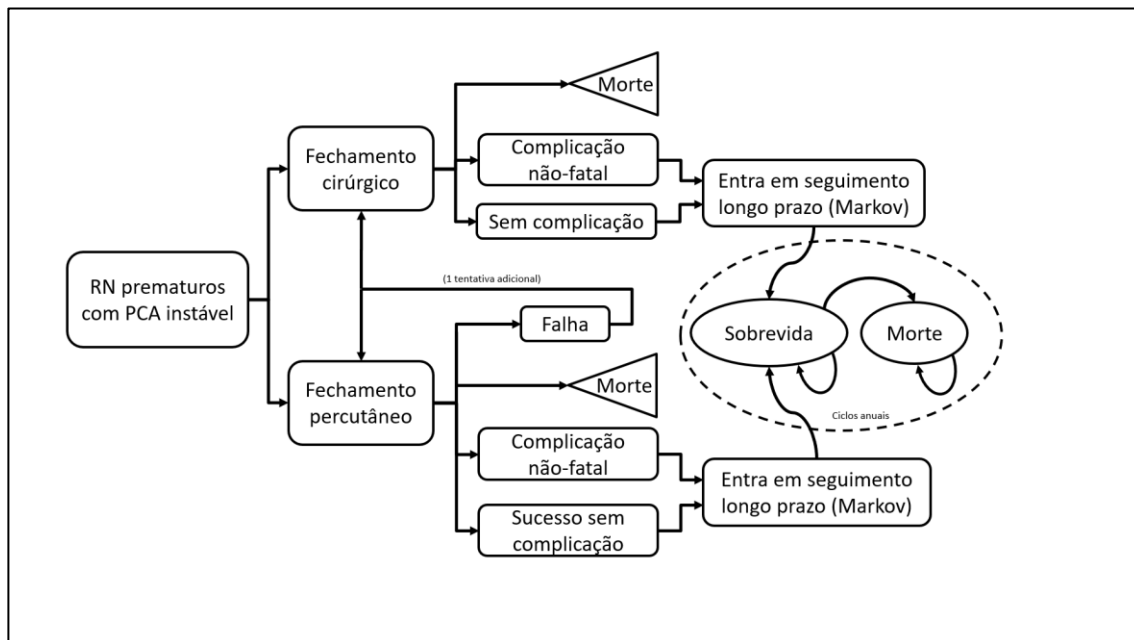


Figura 16. Representação esquemática do modelo

7.1.1. Pressupostos

Levando em conta os resultados encontrados na revisão sistemática, é utilizada taxa de sucesso de 100% para o fechamento cirúrgico, e não é realizada análise de sensibilidade desta variável.

No caso de falha do procedimento percutâneo, é pressuposta probabilidade de 50% para conversão ao procedimento cirúrgico. Na análise de sensibilidade, o dobro e a metade desse valor são considerados.

Devido à escassez de dados de literatura sobre o risco de complicações maiores relacionados à cirurgia nesta população, foi feito pressuposto de que o mesmo é igual ao do procedimento percutâneo.

Na análise de longo prazo, após a alta hospitalar, não é considerado que haja diferença entre o grupo submetido ao fechamento percutâneo e o grupo submetido ao



fechamento cirúrgico, tanto no prognóstico como nos custos. A sobrevida e qualidade de vida utilizados no modelo pós-alta hospitalar são os mesmos da população geral do Brasil.

7.1.2. Dados de eficácia, eventos e utilidades

As probabilidades de sucesso dos procedimentos, complicações periprocedimento, e o risco relativo de morte durante a internação-índice utilizados no modelo foram obtidos na revisão sistemática e metanálise descrita na seção 7 do presente documento. A mortalidade basal durante a internação hospitalar na população em estudo foi baseada no trabalho de Castro et al (35). Após a alta hospitalar, a sobrevida da coorte é baseada nas tábuas completas de mortalidade para a população brasileira, publicadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Tabela 19. Dados de entrada do modelo

Parâmetro	Basal	Análise de sensibilidade	Fonte (s)
Morte hospitalar basal (cirurgia)	26,7%	11,4% - 47,4%	(35)
Risco relativo de morte hospitalar com Amplatzer Piccolo™	0,39	0,19 - 0,81	§
Complicação maior cirurgia	3%	2% - 5%	†
Complicação maior Amplatzer Piccolo™	3%	2% - 5%	§
Sucesso do procedimento cirurgia	100%	-	§, †
Sucesso do procedimento Amplatzer Piccolo™	99%	98% - 100%	§
Novo procedimento percutâneo (pós-falha)	50%	25% - 75%	†
Novo procedimento cirúrgico (pós-falha)	50%	25% - 75%	†

§ = revisão sistemática e metanálise própria, descrita na seção 2; † = pressuposto.

No seguimento de longo prazo, para os ciclos referentes às idades de zero a 17 anos, os valores de utilidade foram calculados a partir dos dados de qualidade de vida na população pediátrica saudável no Brasil, obtidos utilizando a ferramenta *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) (36), e convertidos para valores de utilidade utilizando fórmula específica (37). A partir dos 18 anos da coorte hipotética, foram utilizados os valores de utilidade média para a população brasileira obtidos com a ferramenta *Euro Quality of Life Instrument five-domain, three-level* (EQ-5D-3L) (38), conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde sobre o uso de dados de qualidade de vida em análises econômicas (39). Os valores resultantes de utilidade por faixa etária se encontram na Tabela 20.



Tabela 20. Valores de utilidade por faixa etária

Idade	Utilidade	Idade	Utilidade
0-1	0,9353139	15	0,8972339
2	0,9325939	16	0,8945139
3	0,9298739	17	0,8917939
4	0,9271539	18-19	0,873
5	0,9244339	20-24	0,876
6	0,9217139	25-29	0,859
7	0,9189939	30-34	0,85
8	0,9162739	35-39	0,834
9	0,9135539	40-44	0,817
10	0,9108339	45-49	0,801
11	0,9081139	50-54	0,765
12	0,9053939	55-59	0,762
13	0,9026739	≥60	0,761
14	0,8999539		



7.1.3. Custos

Os custos foram estimados na perspectiva do SUS, sendo considerados os custos diretos relacionados ao tratamento, incluindo os materiais necessários para o procedimento, e outros recursos rotineiramente consumidos no período periprocedimento.

O consumo de recursos para o procedimento percutâneo e para a cirurgia foram baseados no relatório CONITEC Nº 390, de novembro de 2018, que utilizou dados provenientes de um hospital especializado em cardiologia de alta complexidade, referência do Ministério da Saúde (40). Os valores foram atualizados pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) até 2024, e submetidos a adaptação e validação dos procedimentos e consumo de recursos por especialistas na área de cardiologia intervencionista e cirurgia cardiovascular, com experiência na realização de procedimentos de fechamento de PCA em recém-nascidos prematuros.

Os valores resultantes se encontram descritos na Tabela 21 e na Tabela 22, observando-se que o custo da cirurgia utilizado é mais baixo do que aquele observado no relatório supracitado, uma vez que foram retirados itens não-utilizados na cirurgia de fechamento de FOP, como aqueles relacionados a circulação extracorpórea; os custos das complicações também foram reduzidos proporcionalmente, tendo em vista que as complicações usualmente são mais raras e leves para fechamento de FOP do que para fechamento de comunicações interatriais.

Comparando o valor de custo obtido com os dados de procedimentos realizados entre 2008 e 2024, observamos que o valor médio das internações no SUS com código 04.06.01.041-2 - CORREÇÃO DE PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL NO RÉCEM-NASCIDO em todo o período é de R\$ 14.834, ligeiramente mais alto do que os valores em uso no modelo.



Com relação ao tempo médio de internação dos pacientes submetidos a cirurgia, o valor utilizado no modelo é significativamente mais baixo do que tempo médio de internação no SUS com o código 04.06.01.041-2 - CORREÇÃO DE PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL NO RÉCEM-NASCIDO entre 2008 e 2024, que é de 16,8 dias de internação em UTI e 19,3 dias totais de internação. Esta diferença ocorre porque os dados de internações incluem o tempo em que os pacientes estão em tratamento medicamentoso, aguardando a definição de indicação de fechamento. A presente análise considera os pacientes a partir do momento em que se decide pelo fechamento (seja percutâneo ou cirúrgico), e por isso pressupõe menos tempo de UTI. A internação em UTI do modelo é ainda discretamente maior para a cirurgia – que tipicamente requer permanência em monitorização intensiva mesmo que a evolução pós-operatória seja muito boa – do que para o tratamento percutâneo.

Tabela 21. Dados de custo – cirurgia

Item	Quantidade	Valor unitário (R\$)	Custo total (R\$)
Radiografia de tórax	3	9,50	28,50
Ecocardiograma transtorácico	2	67,86	135,72
Hemograma Completo	5	4,11	20,55
Eletrocardiograma	3	5,15	15,45
Instalação de cateter duplo lúmen	2	97,48	194,96
Diária de UTI neonatal (tipo III)	5	700,00	3.500,00
Correção de PCA no recém-nascido - AIH	1	3.544,78	3.544,78
Medicamentos e demais materiais hospitalares			5.959,21
Custo total da cirurgia			13.399,17
Custo do tratamento das complicações			1.019,68

CEC = circulação extracorpórea; UTI = unidade de terapia intensiva; AI = autorização de internação hospitalar. Fonte: relatório CONITEC Nº 390/2018 (40), atualizado pelo IPCA.

Tabela 22. Dados de custo – fechamento percutâneo

Item	Quantidade	Valor unitário (R\$)	Custo total (R\$)
Eletrocardiograma	2	5,15	10,30
Radiografia de tórax	3	9,50	28,50
Ecocardiograma transtorácico	3	67,86	203,58
Bainha 4F	1	74,00	74,00
Cateter diagnostico JR 4F	1	107,00	107,00
Fio guia hidrofílico 0,035	1	300,00	300,00
Diária de UTI neonatal (tipo III)	3	700,00	2.100,00
Prótese (inclui kit de liberação)			35.800
Fechamento percutâneo do canal arterial - AIH			1.575,72
Medicamentos e demais materiais hospitalares			711,01
Custo total do implante percutâneo			40.910,11
Custo do tratamento das complicações			826,95

4F = tamanho 4 French; JR = Judkins Right; UTI = unidade de terapia intensiva; AI = autorização de internação hospitalar. Fonte: relatório CONITEC Nº 390/2018 (40), atualizado pelo IPCA.



7.1.4. Análises de sensibilidade

Foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas univariadas para identificar os fatores que podem mais influenciar os resultados do modelo. Foram analisadas variações de probabilidades, custos e utilidades.

As probabilidades e demais variáveis foram alteradas em torno de seu IC95%, quando disponível. Custos e utilidades receberam a aplicação de variação padrão de mais ou menos 20% em relação ao valor utilizado no caso base. Variáveis baseadas em pressupostos, como a taxa de conversão para cirurgia em caso de falha do primeiro procedimento percutâneo, foram variadas em 50% para mais ou para menos.

Adicionalmente, foi realizada análise de sensibilidade probabilística pelo método de Monte Carlo, com 1.000 iterações. Nesta análise, todos os parâmetros do modelo variam aleatoriamente dentro de distribuições estatísticas baseadas nos limites da análise de sensibilidade supracitados. Foram utilizadas distribuições gama para custos, e distribuições beta para probabilidades e utilidades.

Adicionalmente, foram realizadas análises de cenários alternativos. No cenário alternativo 1, foi utilizado valor de custo de complicações igual para os procedimentos percutâneo e cirúrgico; no cenário alternativo 2, não foi considerada a possibilidade de novos procedimentos em caso de falha do tratamento percutâneo, com pressuposto de dobrar a mortalidade hospitalar em caso de falha do procedimento.

A Tabela 23 mostra os valores utilizados nas análises de sensibilidade determinística e probabilística.

Tabela 23. Valores e distribuições das análises de sensibilidade

Parâmetro	Cenário base	Mínimo	Máximo	Dist.
Custo total - FC (R\$)	13.399,17	10.719,34	16.079,01	gama
Custo total - FP (R\$)	40.910,11	32.728,09	49.092,13	gama
Custo de complicações - FC (R\$)	1.019,68	815,74	1.223,61	gama
Custo de complicações - FP (R\$)	826,95	661,56	992,34	gama
Mortalidade hospitalar - FC	26,71%	11,40%	47,40%	beta
RR de morte hospitalar - FP	0,39	0,19	0,81	beta
Prob. de complicações - FC	3%	2%	5%	beta
Prob. de complicações - FP	3%	2%	5%	beta
Probabilidade de sucesso - FP	99%	98%	100%	beta
Probabilidade de cirurgia em caso de falha do FP	50%	25%	75%	beta

Dist. = distribuição; FC = fechamento cirúrgico; FP = fechamento percutâneo.

7.2. Resultados

7.2.1. Caso base

O modelo produziu estimativas de custo e de efetividade, para coortes de recém-nascidos prematuros com PCA e indicação de fechamento, com resultados para as análises do caso base resumidas na Tabela 24. Aplicada a taxa de desconto de 5% ao ano, o fechamento percutâneo resultou em acúmulo de 17,38 anos de vida e 15,3 QALY, contra 14,23 anos de vida e 12,53 QALY com o fechamento cirúrgico. Sem a aplicação de taxa de desconto, a coorte submetida a fechamento percutâneo teve em média 66,8 anos de vida e 55,1 QALY, enquanto o grupo submetido a fechamento cirúrgico teve média de 54,7 anos de vida e 45,12 QALY.

O custo total foi de R\$ 41.207 para o fechamento percutâneo, e R\$ 13.430 para o fechamento cirúrgico, resultando em RCEI estimada em R\$ 8.822 por ano de vida ganho, e R\$ 10.023 por QALY ganho.

Tabela 24. Resultados da análise de custo-utilidade no caso base

Intervenção	Custo total (R\$)	Efetividade (AVG)	Incremental (AVG)	RCEI (R\$/AVG)
Fechamento cirúrgico	R\$ 13.430	14,23		
Fechamento percutâneo	R\$ 41.207	17,38	3,15	R\$ 8.822,40

Intervenção	Custo total (R\$)	Efetividade (QALY)	Incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Fechamento cirúrgico	R\$ 13.430	12,53		
Fechamento percutâneo	R\$ 41.207	15,30	2,77	R\$ 10.022,89

AVG = anos de vida ganhos; RCEI = razão de custo-efetividade incremental; QALY = anos de vida ajustados para qualidade.



7.2.2. Análises de sensibilidade e cenários alternativos

Na análise de sensibilidade determinística, foi observada variação absoluta de pequena magnitude na RCEI com a mudança dos parâmetros do modelo. Como pode ser observado na Tabela 25, em todas as variáveis analisadas, a RCEI resultante se manteve bem abaixo do limiar de disposição-a-pagar proposto.

Dentro dessa faixa de variação de pequena amplitude, os parâmetros com maior impacto no resultado do modelo foram o risco relativo de morte hospitalar com o fechamento percutâneo, a probabilidade basal de morte hospitalar, e o custo do dispositivo Amplatzer Piccolo™. O diagrama de tornado demonstra graficamente o impacto relativo da variação de cada parâmetro (Figura 17).

No cenário alternativo 1, os custos de complicações foram considerados iguais no procedimento percutâneo e cirúrgico, utilizando o valor de R\$ 1.019,68 em ambos os grupos. A variação resultante foi de menos de R\$ 100 no custo incremental total, sem mudança significativa na RCEI.

No cenário alternativo 2, o modelo não considerou a possibilidade de novos procedimentos em caso de falha do tratamento percutâneo, sendo dobrada a mortalidade hospitalar nos casos de falha do fechamento percutâneo. O impacto em relação ao caso base foi inferior a 0,01 ano de vida ou QALY no seguimento total, novamente sem mudança significativa na RCEI.

Tabela 25. Análise de sensibilidade univariada

Parâmetro	Caso base	Valor alternativo	RCEI por QALY
Morte hospitalar basal (cirurgia)	26,7%	11,4%	R\$ 23.483,09
		47,4%	R\$ 5.647,83
Risco relativo de morte hospitalar com Amplatzer Piccolo™	0,39	0,19	R\$ 7.548,10
		0,81	R\$ 32.178,74
Complicação maior cirurgia	3%	2%	R\$ 10.026,55
		5%	R\$ 10.015,57
Complicação maior Amplatzer Piccolo™	3%	2%	R\$ 10.019,89
		5%	R\$ 10.028,89
Sucesso do procedimento Amplatzer Piccolo™	99%	98%	R\$ 10.172,09
		100%	R\$ 9.875,18
Novo procedimento percutâneo (pós-falha)	50%	25%	R\$ 10.023,26
		75%	R\$ 10.022,52
Custo do procedimento cirurgia	13.399,17	10.719,34	R\$ 10.985,03
		16.079,01	R\$ 9.060,74
Custo do procedimento Amplatzer Piccolo™	40.910,11	32.728,09	R\$ 7.055,77
		49.092,13	R\$ 12.990,00
Custo de complicações cirurgia	1.019,68	815,74	R\$ 10.025,08
		1.223,61	R\$ 10.020,69
Custo de complicações Amplatzer Piccolo™	826,95	661,56	R\$ 10.021,09
		992,34	R\$ 10.024,69
Utilidade (variação em relação ao basal)	[vide tabela]	-20%	R\$ 12.443,75
		+20%	R\$ 8.390,55

RCEI = razão de custo-efetividade incremental; QALY = anos de vida ajustados para qualidade.

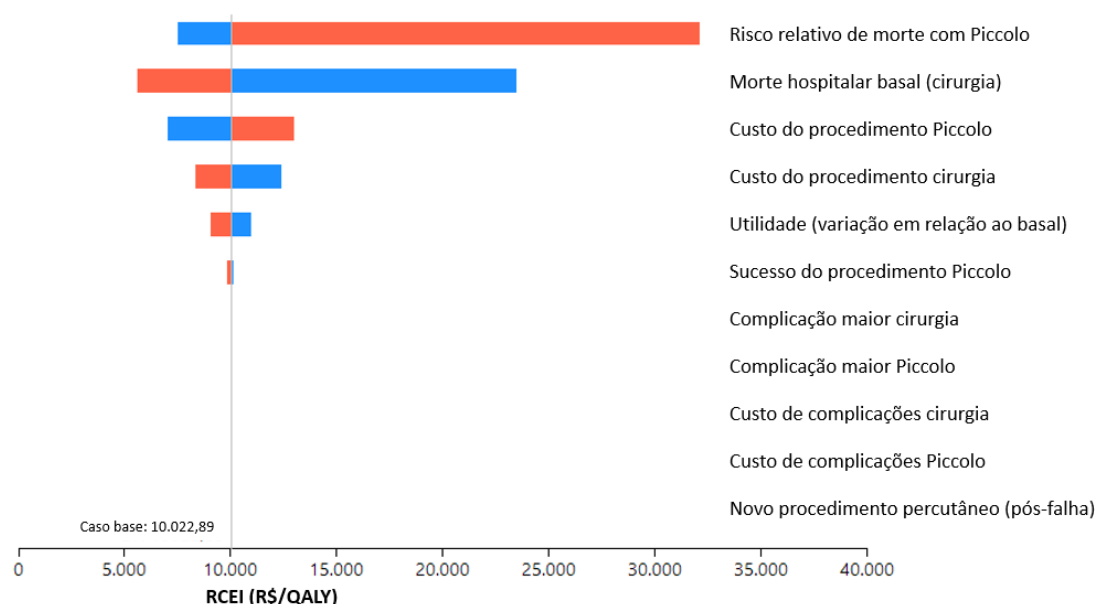


Figura 17. Diagrama de tornado

Na análise de sensibilidade probabilística, foram calculadas 1.000 iterações com variação concomitante de todos os parâmetros relevantes, de acordo com as distribuições previamente descritas. A RCEI média resultante foi de R\$ 9.669 por QALY. O diagrama de dispersão do custo e efetividade das 1.000 simulações é mostrado na Figura 18, e a Figura 19 mostra a dispersão da RCEI resultante em cada iteração. O fechamento percutâneo usando Amplatzer Piccolo™, em comparação com o fechamento cirúrgico, teve custo e efetividade mais altos em todas as iterações.

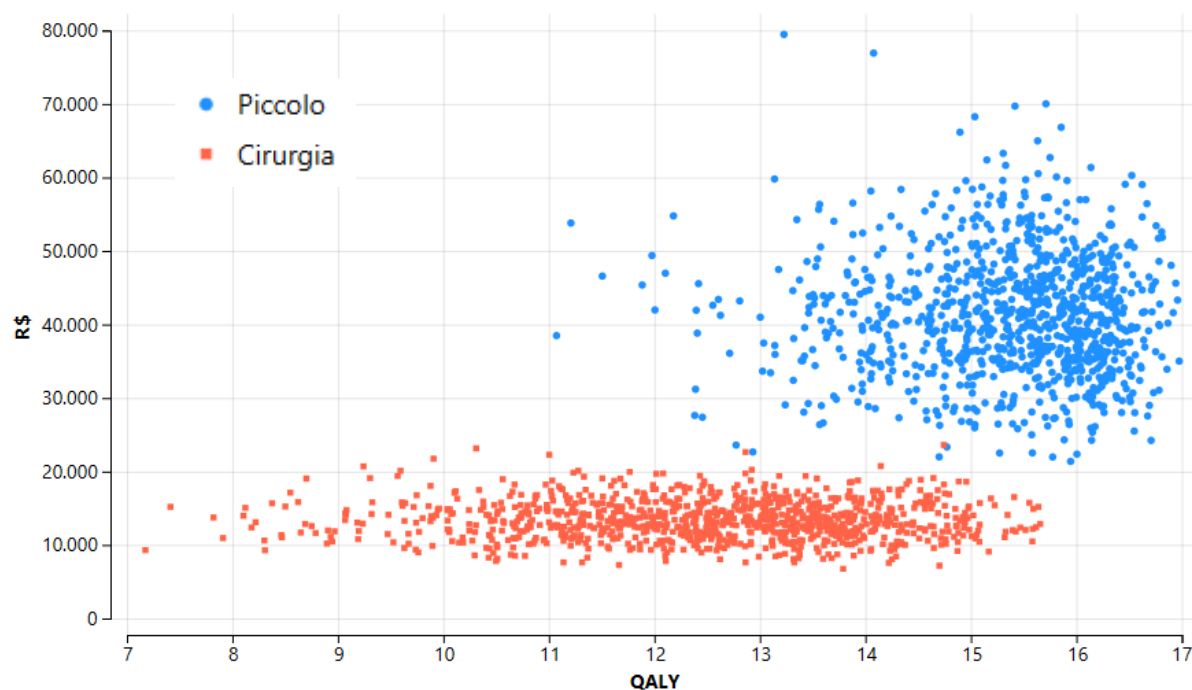


Figura 18. Diagrama de dispersão de custo-efetividade

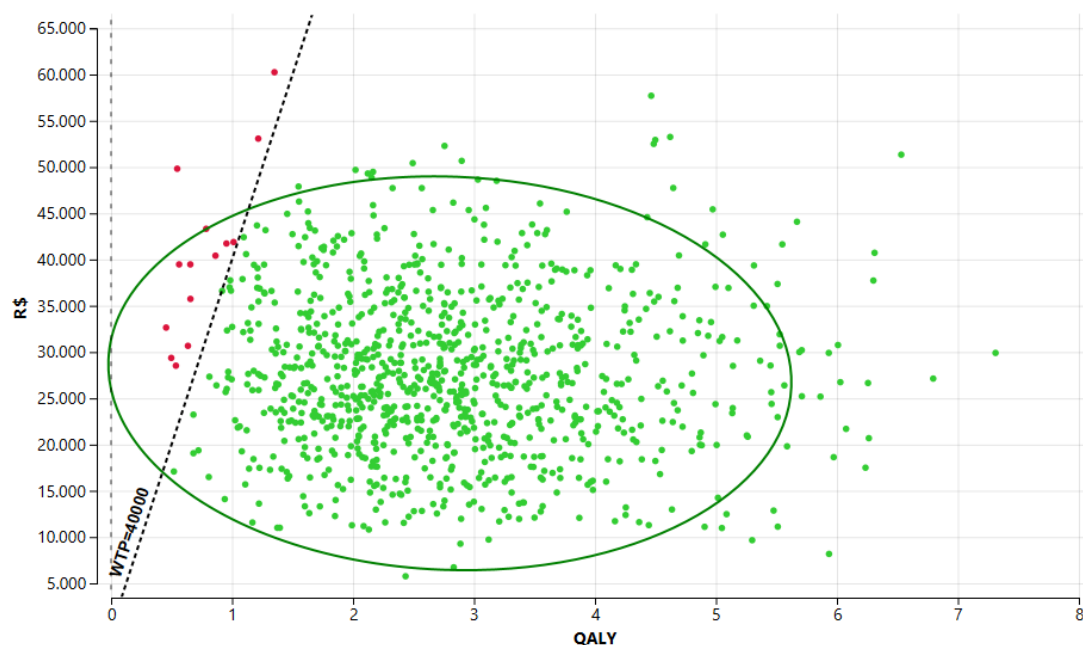


Figura 19. Diagrama de dispersão de razão de custo-efetividade incremental.

WTP = limiar de disposição-a-pagar; círculo = intervalo de confiança de 95%.

Também foi construída curva de aceitabilidade, que mostra rápido aumento da probabilidade do fechamento percutâneo com Amplatzer Piccolo™ ser custo-efetivo, atingindo 50% de probabilidade com limiar de disposição-a-pagar de R\$ 10.000 por QALY, 90% de probabilidade com limiar de disposição-a-pagar de R\$ 20.000 por QALY, e 98,8% de probabilidade de ser custo-efetiva com o limiar de disposição-a-pagar recomendado pela CONITEC, de R\$ 40.000,00 por QALY (Figura 20).

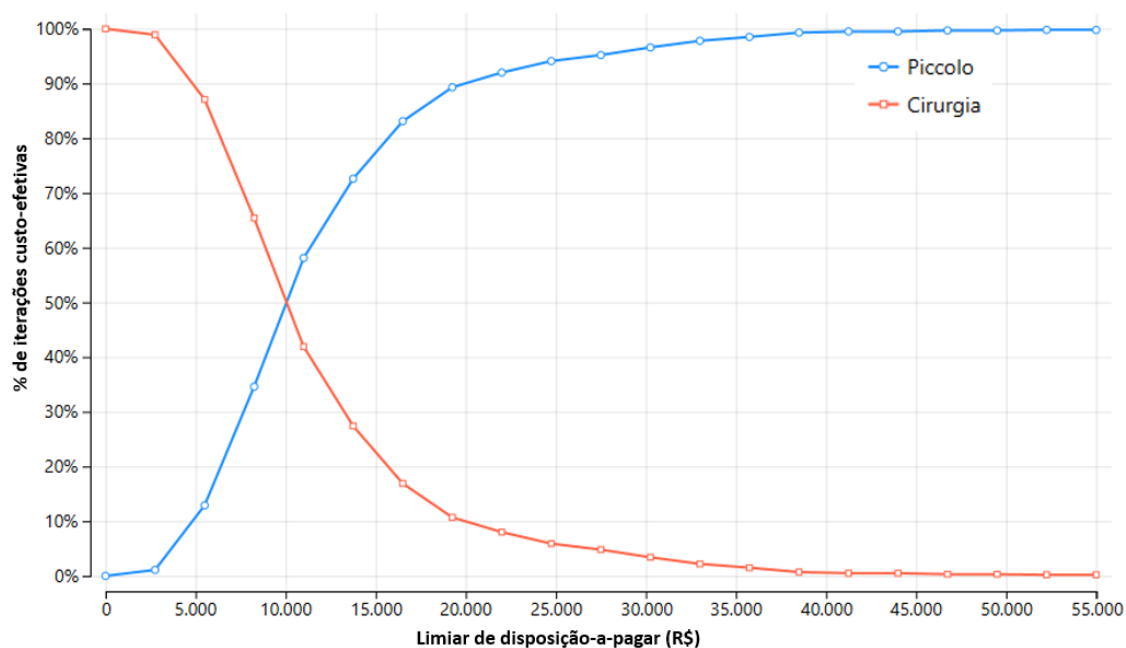


Figura 20. Curva de aceitabilidade



7.3. Considerações finais sobre a análise de custo-utilidade

Nossa análise buscou demonstrar a diferença nos desfechos clínicos e econômicos entre o fechamento percutâneo usando o dispositivo Amplatzer Piccolo™, e o fechamento cirúrgico convencional, em recém-nascidos prematuros com persistência do canal arterial e indicação de fechamento. A análise foi realizada na perspectiva do SUS, e utilizou dados de entrada provenientes de revisão sistemática e metanálise conduzidas especificamente para avaliar esta população.

Os resultados da análise mostram superioridade clínica do fechamento percutâneo com o dispositivo Amplatzer Piccolo™, com aumento de sobrevida e de anos de vida ajustados para qualidade em comparação ao fechamento cirúrgico, no horizonte temporal de vida toda. O custo total para os pacientes submetidos ao fechamento percutâneo foi mais alto do que o custo total para fechamento cirúrgico, com RCEI de R\$ 10.023 por QALY ganho, equivalente a menos de 20% do valor do PIB per capita do Brasil, significativamente abaixo dos valores utilizados para definir tecnologias altamente custo-efetivas (33, 41).

Nas análises de sensibilidade e análises de cenários alternativos, os resultados se mostraram muito consistentes, com a RCEI ficando sempre bem abaixo do limiar de disposição-a-pagar preconizado pela CONITEC, mesmo nos extremos de variação dos parâmetros. Da mesma forma, a análise de sensibilidade probabilística corroborou a robustez do modelo, mostrando resultados de custo-utilidade muito atraentes em todas as iterações, com variação simultânea de todos os parâmetros até os seus extremos de intervalos de confiança.

Algumas limitações da análise devem ser consideradas. Os dados de efetividade, embora tenham sido obtidos através de revisão sistemática e metanálise conduzidas de acordo com padrões metodológicos de alta qualidade, são provenientes de estudos observacionais ou não-randomizados, que não têm a mesma confiabilidade de um ensaio clínico randomizado ao comparar diretamente as estratégias de tratamento.



Ainda assim, os dados utilizados representam as informações de maior confiabilidade atualmente disponíveis, em um cenário clínico onde a condução de grandes estudos randomizados de intervenção é muito improvável em um futuro próximo, devido às limitações de população e complexidade das intervenções.

A obtenção de parâmetros de custos também é um componente sujeito a incertezas, tendo em vista a indisponibilidade de dados diretos de consumo de recursos para o fechamento de PCA. Ainda assim, os dados utilizados foram obtidos no contexto de procedimentos semelhantes (embora com complexidade um pouco superior), são provenientes de uma instituição de referência nesse tipo de procedimentos, e têm a virtude de já terem passado pelo processo de revisão de uma análise prévia pela CONITEC.

É importante, ainda, destacar que o custo da cirurgia utilizado no modelo resultou mais baixo do que o valor médio das internações no com código referente ao fechamento de FOP nas últimas 2 décadas, confirmando a adequação dos valores do modelo, e inclusive servindo para reforçar a robustez do resultado de uma RCEI atraente para o fechamento percutâneo.

Quanto aos parâmetros do modelo com maior impacto, observa-se que o impacto do fechamento percutâneo na mortalidade, o risco basal dos pacientes em estudo, e o custo do dispositivo têm o impacto mais pronunciado nos resultados, conforme seria esperado, considerando-se que estes são os componentes mais importantes da análise. Ainda assim, destaca-se que a RCEI se mantém claramente abaixo do limiar de disposição-a-pagar proposto.

Sendo assim, concluímos que o fechamento percutâneo de PCA com o dispositivo Amplatzer Piccolo™ traz benefícios clínicos significativos para a população estudada, sendo extremamente atraente do ponto de vista econômico, sob a perspectiva do SUS.



8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A presente análise de impacto orçamentário avalia o impacto financeiro da incorporação do dispositivo Amplatzer Piccolo™ ao SUS, para recém-nascidos com FOP hemodinamicamente significativo, refratário ao tratamento medicamentoso, e com indicação de fechamento do defeito. O horizonte temporal foi definido como 5 anos, sem taxa de desconto, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (42).

8.1. *Métodos*

Foi construído modelo estático em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), com planilha padronizada. Os valores dos parâmetros utilizados no modelo são baseados, preferencialmente, em dados da literatura, estatísticas de nascimentos divulgados pelo IBGE, e dados de produção disponibilizados pelo SUS. Cenários alternativos foram concebidos para avaliar o impacto da variação de parâmetros onde há incerteza.

8.1.1. População-alvo

Nos últimos anos, o número anual de nascidos vivos tem tido declínio no Brasil, partindo de cerca de 2,95 milhões em 2018, e chegando a 2,53 milhões em 2023 (Figura 21). Partindo desses números, foram realizadas três projeções de variação de população para o período de estudo.

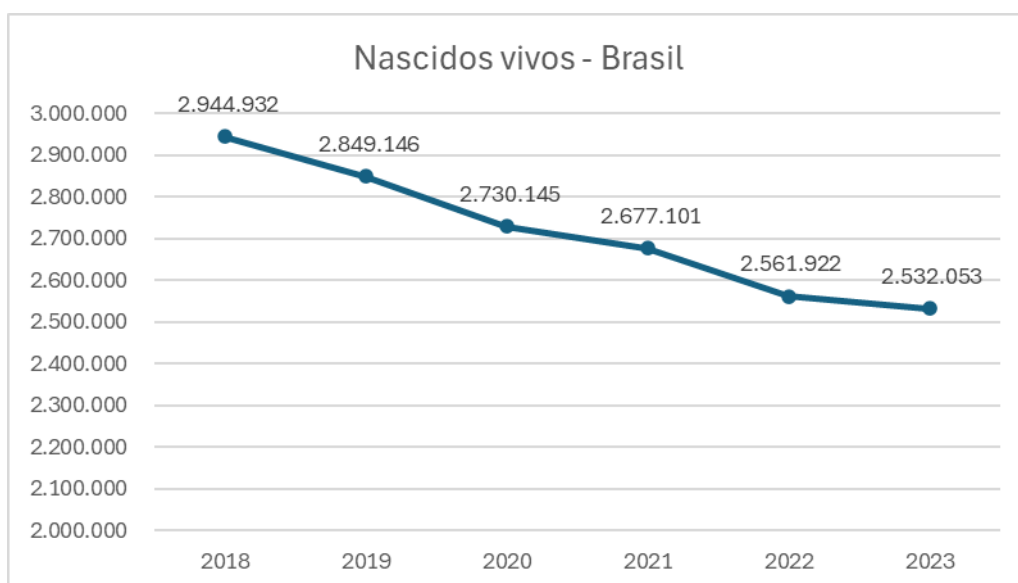


Figura 21. Nascidos vivos no Brasil: 2018 – 2023

Na primeira projeção (caso base), foi realizada extrapolação linear com base na evolução do número de nascidos vivos entre 2022 e 2023. Na segunda projeção (arrojada), foi mantido o número de nascidos vivos em 2023 nos anos subsequentes. As estimativas resultantes de nascidos vivos são descritas na Tabela 26 e na Figura 22.

Tabela 26. Projeção da evolução do número de nascidos vivos

Ano	Caso base	Cenário arrojado
2018	2.944.932	2.944.932
2019	2.849.146	2.849.146
2020	2.730.145	2.730.145
2021	2.677.101	2.677.101
2022	2.561.922	2.561.922
2023	2.532.053	2.532.053
2024	2.502.184	2.532.053
2025	2.472.315	2.532.053
2026	2.442.446	2.532.053
2027	2.412.577	2.532.053
2028	2.382.708	2.532.053

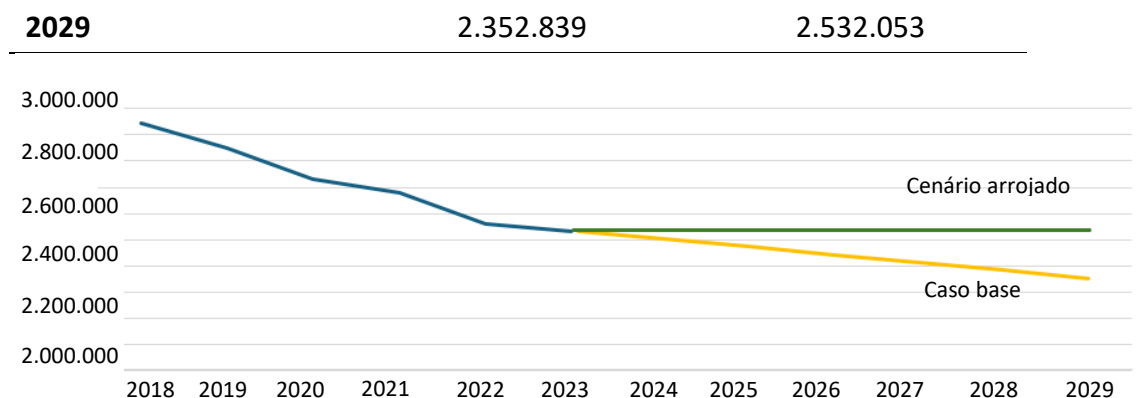


Figura 22. Nascidos vivos no Brasil: Projeções 2024-2029

A partir do número de nascidos vivos, pode ser aplicada a prevalência de cardiopatias congênitas. No caso base, foi utilizado o valor de 9,1 casos de cardiopatia congênita a cada 1.000 nascimentos, sendo considerado o que os casos de PCA correspondem a 10% das cardiopatias congênitas. Estes valores foram relatados por Van Der Linde *et al*, fruto de revisão sistemática da literatura e metanálise de dados que incluiu 114 publicações de todo o mundo, englobando um total de mais de 24 milhões de nascidos vivos (5). Como fonte alternativa correspondente a um cenário arrojado, foi utilizado o valor de 9,58 casos de cardiopatia congênita a cada 1.000 nascimentos, encontrado no estudo de Amorin *et al*, que avaliou cerca de 29.000 nascimentos em um hospital terciário do estado de Minas Gerais (43).

Do total de nascidos vivos com PCA, foi estimado que 4,65% necessitam de intervenção para fechamento, com base em estudo de registro incluindo 24 instituições e mais de 1.000 recém-nascidos prematuros com PCA (44). A estratégia de construção da população estimada no caso-base se encontra ilustrada na Figura 23.

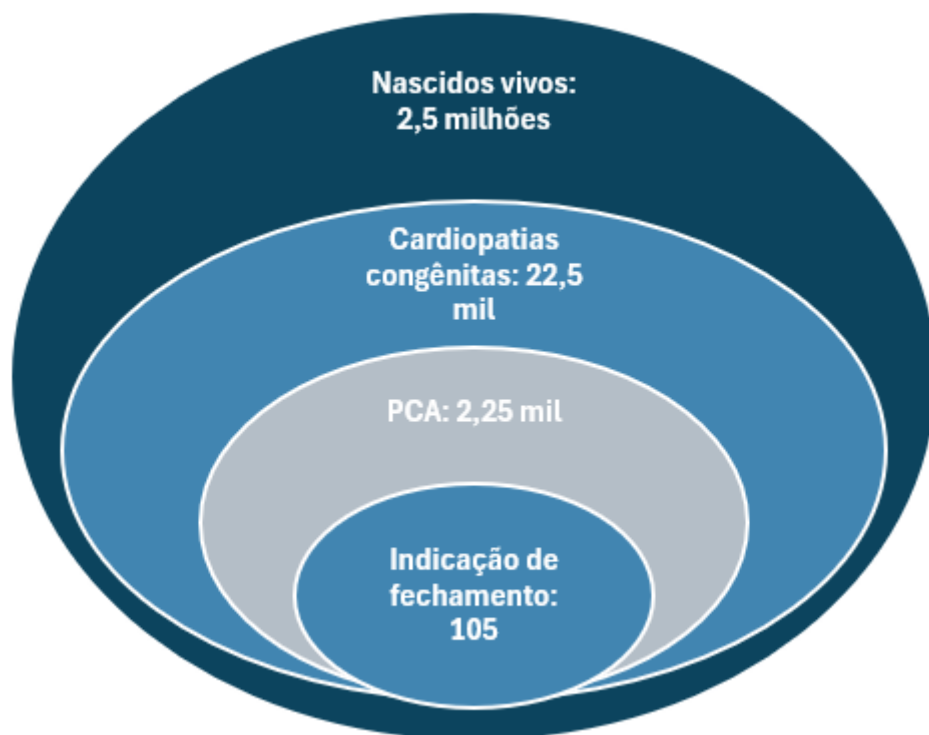


Figura 23. Funil de pacientes elegíveis para fechamento de PCA no caso base

Adicionalmente, foi considerado outro cenário alternativo, chamado Cenário Conservador. Neste caso, partimos do número de internações no SUS onde foi utilizado o código “0406010412 - CORRECAO DE PERSISTENCIA DO CANAL ARTERIAL NO RECEM-NASCIDO”. O número anual de procedimentos, a exemplo do que ocorre com o total de nascidos vivos, passou de um cenário de declínio para estabilidade nos últimos anos, passando de 203 em 2016, a 67 em 2023 (Figura 24).

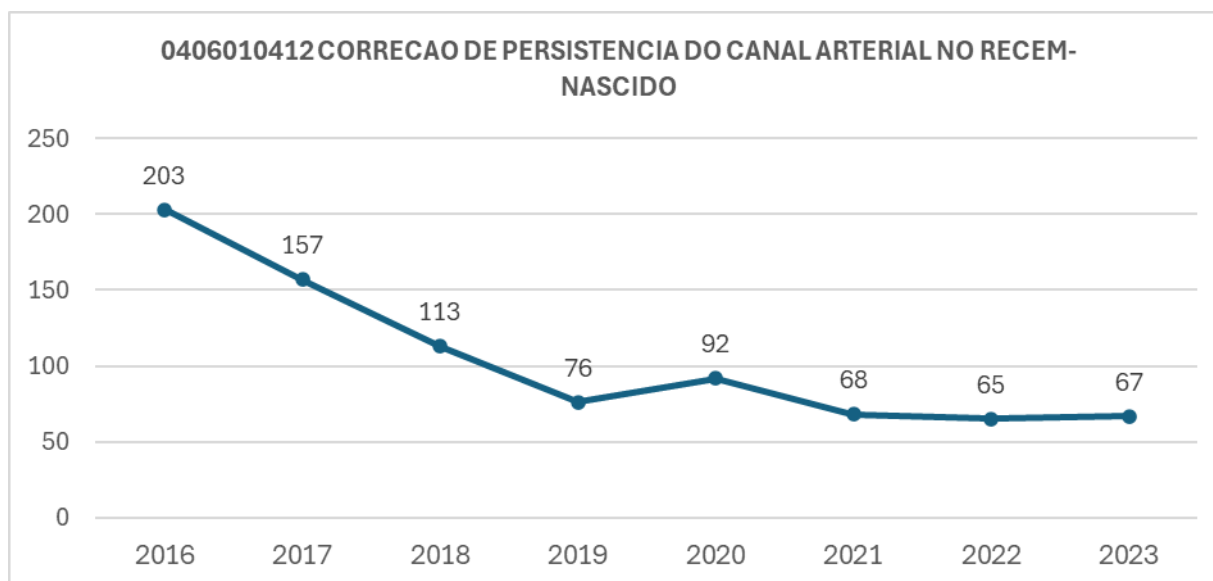


Figura 24. Internações anuais com código referente ao fechamento de PCA

Essa curva foi extrapolada a partir dos últimos resultados disponíveis (2022-2023), produzindo uma curva estimada do número anual de procedimentos nos anos subsequentes (Figura 25).

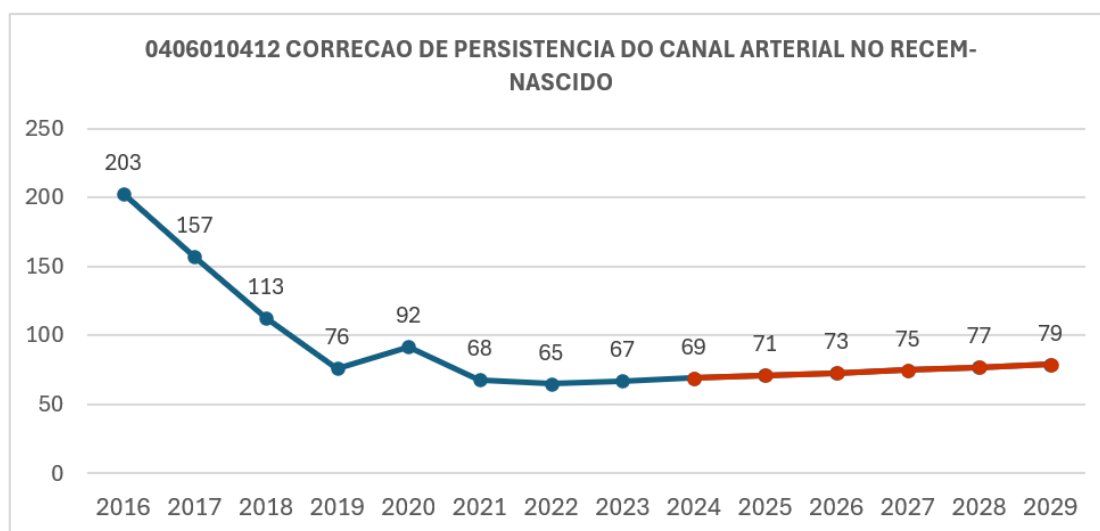


Figura 25. Previsão de internações anuais para fechamento de PCA – cenário conservador



8.1.2. Taxa de adoção

Com relação a taxa de adoção do fechamento percutâneo com Amplatzer Piccolo™ (market share), foram utilizadas as estimativas descritas na Tabela 27 para os diferentes cenários.

Tabela 27. Taxa de adoção do fechamento percutâneo

Ano	Caso base	Cenário conservador	Cenário arrojado
2025	20%	10%	50%
2026	35%	20%	60%
2027	50%	30%	70%
2028	65%	40%	80%
2029	80%	50%	90%

8.1.3. Custos

O custo utilizado na presente análise foi derivado da avaliação de custo-utilidade descrita na seção 7, de onde foram extraídos os custos globais médios para o primeiro ano de seguimento em cada uma das estratégias. Sendo assim, foi utilizado o valor de custo de R\$ 13.429,76 para o fechamento cirúrgico, e de R\$ 41.206,74 para o fechamento percutâneo com Amplatzer Piccolo™.

Considerando que se trata de intervenção pontual, sem perspectiva de diferença de custo entre os grupos após o primeiro ano, os custos são aplicados apenas ao número de pacientes elegível para fechamento em cada ano, sem a inclusão de pacientes dos anos anteriores nos cálculos.



8.2. Resultados

Os números estimados de procedimentos de fechamento de PCA por ano, no caso base e nos dois cenários alternativos, se encontra na Tabela 28.

Tabela 28. População elegível estimada

Ano	Caso base	Cenário conservador	Cenário arrojado
2025	105	71	113
2026	103	73	113
2027	102	75	113
2028	101	77	113
2029	100	79	113

O impacto financeiro sobre o sistema da incorporação ao SUS do dispositivo Amplatzer Piccolo™ no caso base se encontra detalhado na **Error! Reference source not found.** O impacto orçamentário em 5 anos foi de cerca de 7 milhões de reais, em comparação com o cenário pré-incorporação, em que todos os fechamentos são realizados pela abordagem cirúrgica.

A análise dos cenários alternativos está detalhada na **Error! Reference source not found.** e na **Error! Reference source not found.** No cenário conservador, o impacto orçamentário foi de 3,2 milhões de reais em 5 anos, e no cenário arrojado, 10,9 milhões de reais em 5 anos.



Tabela 29. Impacto Orçamentário - Caso base

	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário pré-incorporação	1.404.968	1.387.994	1.371.020	1.354.046	1.337.072	6.855.100
Cenário pós-incorporação (cirurgia)	1.123.974	902.196	685.510	473.916	267.414	3.453.011
Cenário pós-incorporação (Amplatzer Piccolo™)	862.177	1.490.581	2.103.361	2.700.516	3.282.047	10.438.682
Cenário pós-incorporação (total)	1.986.151	2.392.777	2.788.871	3.174.432	3.549.461	13.891.693
Impacto Orçamentário	581.183	1.004.783	1.417.851	1.820.386	2.212.389	7.036.593



A análise dos cenários alternativos está detalhada na Tabela 30 e 31. No cenário conservador, o impacto orçamentário foi de 3,2 milhões de reais em 5 anos, e no cenário arrojado, 10,9 milhões de reais em 5 anos.



Tabela 30. Cenário alternativo – conservador

	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário pré-incorporação	953.513	980.372	1.007.232	1.034.092	1.060.951	5.036.160
Cenário pós-incorporação (cirurgia)	858.162	784.298	705.062	620.455	530.476	3.498.452
Cenário pós-incorporação (Amplatzer Piccolo™)	292.568	601.618	927.152	1.269.168	1.627.666	4.718.172
Cenário pós-incorporação (total)	1.150.730	1.385.916	1.632.214	1.889.623	2.158.142	8.216.624
Impacto Orçamentário	197.217	405.544	624.982	855.531	1.097.191	3.180.464



Tabela 31. Cenário alternativo – arrojado

	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário pré-incorporação	1.514.815	1.514.815	1.514.815	1.514.815	1.514.815	7.574.073
Cenário pós-incorporação (cirurgia)	757.407	605.926	454.444	302.963	151.481	2.272.222
Cenário pós-incorporação (Amplatzer Piccolo™)	2.323.965	2.788.758	3.253.550	3.718.343	4.183.136	16.267.752
Cenário pós-incorporação (total)	3.081.372	3.394.683	3.707.995	4.021.306	4.334.618	18.539.974
Impacto Orçamentário	1.566.557	1.879.869	2.193.180	2.506.492	2.819.803	10.965.901



8.3. Considerações finais sobre a análise de impacto orçamentário

A presente análise de impacto orçamentário foi concebida de forma a utilizar métodos transparentes, reproduzíveis, e alinhados com outras análises econômicas utilizadas para a decisão de incorporação de tecnologias ao SUS.

As estimativas epidemiológicas utilizadas no caso base foram derivadas de grande estudo observacional, aumentando a robustez dos dados, ao considerar dezenas de milhões de nascimentos em diversas nações. A projeção do número de nascidos vivos advém de dados oficiais do IBGE, submetidos a projeção para os próximos anos.

Os resultados da análise indicam que a incorporação ao SUS do dispositivo Amplatzer Piccolo™ para tratamento de recém-nascidos prematuros com indicação de fechamento de PCA resultaria em impacto orçamentário de magnitude relativamente pequena, especialmente considerando-se o benefício clínico e a relação de custo-efetividade favorável para essa população, evidenciados na revisão sistemática e na análise de custo-utilidade.

Como em todas as análises desta natureza, deve ser considerada a limitação referente ao grau de incerteza das estimativas, tanto de população-alvo como de *market share*. Para explorar o impacto da variação desses parâmetros, foram concebidos dois cenários alternativos, um deles arrojado (com previsão do consumo máximo de recursos em todas as variáveis), e outro conservador. Observa-se que, mesmo dentro do cenário arrojado, o impacto orçamentário previsto ainda se encontra abaixo do observado para outras tecnologias já incorporadas ao SUS, que têm benefício clínico semelhante ao do dispositivo Amplatzer Piccolo™.

Cabe destacar que o cenário conservador, onde se observa a menor estimativa de impacto orçamentário (de apenas cerca de 3 milhões de reais em 5 anos) pode ser considerado um cenário de probabilidade alta, já que foi calculado com base nas interações efetivamente pagas pelo SUS com registro de fechamento de PCA.



Sendo assim, o conjunto dos resultados da análise mostram que há alto nível de confiabilidade de que o impacto orçamentário da incorporação ao SUS do dispositivo Amplatzer Piccolo™ se encontra dentro de margens aceitáveis.



9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O fechamento percutâneo de PCA com Amplatzer Piccolo™ exige expertise e infraestrutura hospitalar similar aos necessários para a realização do procedimento de fechamento percutâneo de comunicação interatrial septal (SIGTAP 04.06.03.015-4). É necessária uma equipe multidisciplinar composta por ecocardiografista pediátrico, anestesista com experiência em neonatologia, equipe com experiência em neonatologia, cardiologista pediatra e cirurgião cardíaco pediátrico.

Os centros habilitados com as habilitações 0801 e 0803 (Unidade de Assistência de Alta Complexidade Cardiovascular com Cirurgia Cardiovascular e Procedimentos em Cardiologia Intervencionista) ou 0802 e 0803 (Centro de Referência em Alta Complexidade Cardiovascular com Cirurgia Cardiovascular e Procedimentos em Cardiologia Intervencionista) são potencialmente elegíveis para o implante de Amplatzer Piccolo™. No período de 2020 a junho de 2024, 57 hospitais realizaram procedimento de fechamento percutâneo de comunicação interatrial septal (CIA), o que os tornam hospitais potencialmente elegíveis para realizar o procedimento de fechamento percutâneo de PCA com Amplatzer Piccolo™.

Tabela 32. Lista de instituições que realizaram procedimento de fechamento percutâneo de comunicação interatrial septal (CIA).

Instituição
0000396 Hospital Das Clinicas
0000418 Hospital Agamenon Magalhaes
0000434 Imip
0002283 Hospital De Cirurgia
0003832 Hospital Santa Isabel
0003875 Hospital Ana Nery
0012505 Hospital Universitario Antonio Pedro
0015563 Hospital Infantil Pequeno Principe
0027014 Santa Casa De Belo Horizonte
0027049 Hosp Das Clinicas Da Univ Fed De Minas Gerais Ebserh
2007037 Santa Casa De Misericordia De Maceio



Instituição
2018403 Hospital Universitario Francisca Mendes
2071568 Hc Da Fmusp Instituto Do Coracao Incor Sao Paulo
2077396 Hospital De Base De Sao Jose Do Rio Preto
2077485 Hospital Sao Paulo Hospital De Ensino Da Unifesp Sao Paulo
2081458 Santa Casa De Limeira
2082128 Hospital E Maternidade Celso Pierro
2082187 Hospital Das Clinicas Faepa Ribeirao Preto
2083116 Santa Casa De Marilia
2087057 Hospital Dos Fornecedores De Cana De Piracicaba
2088495 Instituto Dante Pazzanese De Cardiologia Idpc Sao Paulo
2135132 Santa Casa De Caridade
2146355 Hospital De Clinicas De Uberlandia
2153084 Hospital E Maternidade Therezinha De Jesus
2206595 Hospital De Clinicas Da Uftm
2237253 Irmandade Da Santa Casa De Misericordia De Porto Alegre
2237601 Hospital De Clinicas
2237849 Instituto De Cardiologia
2269678 Ses Rj Iecac Inst Est De Cardiologia Aloysio De Castro
2269783 Uerj Hospital Univ Pedro Ernesto
2269880 Ms Hgb Hospital Geral De Bonsucesso
2269988 Ms Hse Hospital Dos Servidores Do Estado
2272695 Hospital Sao Lucas
2280132 Ms Inc Instituto Nacional De Cardiologia
2280167 Hospital Universitario Clementino Fraga Filho
2302969 Icsc
2333031 Hospital De Clinicas Gaspar Viana
2338424 Hospital Das Clinicas
2384299 Complexo Do Hospital De Clinicas Da Ufpr Hc E Mvfa
2436450 Hospital Regional Hans Dieter Schmidt
2479214 Hm Hospital De Messejana Dr Carlos Alberto Studart Gomes
2561492 Hospital Universitario Walter Cantidio
2653982 Hospital Universitario Onofre Lopes
2659107 Hospital Geral E Maternidade De Cuiaba
2695634 Biocor Instituto
2755130 Hospital Domingos Leonardo Ceravolo Presidente Prudente
2775999 Irmandade Da Santa Casa De Misericordia De Passos
2786117 Hospital Geral De Palmas Dr Francisco Ayres
3276678 Instituto De Cardiologia E Transplantes Do Distrito Federal
3983730 Procape
4010868 Hospital Do Coracao Do Cariri
4042107 Hospital Prontocor De Muriae
6048692 Hospital Infantil Dr Jeser Amarante Faria
7373465 Hospital De Clinicas Municipal
7743068 Hospital Estadual De Urgencias Gov Otavio Lag Siqueira Hugol

Instituição
9467718 Hospital Metropolitano Dom Jose Maria Pires
9543856 Imigrantes Hospital E Maternidade

Desta forma, há hospitais que realizaram procedimento de fechamento percutâneo de CIA em todas as regiões do Brasil, o que os tornam hospitais potencialmente elegíveis para realizar o procedimento de fechamento percutâneo de PCA com Amplatzer Piccolo™ e manter uma cobertura do procedimento de forma adequada em todo o território nacional. Essa cobertura é apenas uma estimativa, podendo efetivamente incluir um maior ou menor número de hospitais habilitados após a incorporação; ainda assim, ela demonstra que é possível garantir o acesso aos pacientes.

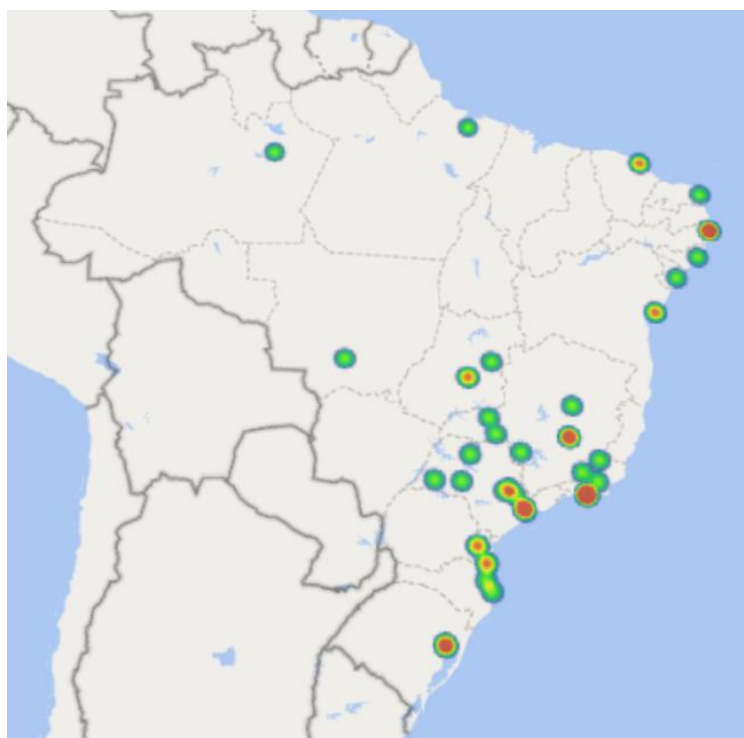


Figura 26. Localização de hospitais potencialmente elegíveis para realizar o procedimento de fechamento percutâneo de PCA.



10. CURVA DE APRENDIZADO

A curva de aprendizado para o implante de Amplatzer Piccolo™ envolve o treinamento e proctoria. Nestes são abordados os seguintes itens: visão geral do Amplatzer Piccolo™; background do fechamento da PCA em bebês prematuros; técnica de implante para bebês prematuros; visão geral do papel da ecocardiografia transtorácica no fechamento da PCA em neonatos; papel crítico da ecocardiografia transtorácica no fechamento da PCA em neonatos; garantindo o sucesso clínico em bebês prematuros ≤ 2 kg; prevenção e gestão de complicações periprocedimento; apresentação da lista de verificação Amplatzer Piccolo™. O período de treinamento envolve a discussão pré-cirúrgica e a proctoria.



11. ACEITABILIDADE

Acredita-se que a incorporação do fechamento percutâneo de PCA por meio do Amplatzer Piccolo™ no SUS terá excelente aceitabilidade, uma vez que há consenso dos benefícios desta tecnologia. As diretrizes americanas para manejo de cardiopatia congênita destacam que o fechamento de PCA atualmente é “tipicamente realizado pela abordagem percutânea, com boa taxa de sucesso e mínimas complicações” (45, 46). Da mesma forma, as diretrizes europeias para o manejo de cardiopatias congênitas recomendam que o fechamento da PCA seja realizado através de dispositivos pela abordagem percutânea, quando tecnicamente factível (47).

Múltiplos relatos institucionais também documentam que, em sistemas onde há a disponibilização de fechamento percutâneo de PCAs, ocorre aumento gradual e progressivo da utilização da abordagem percutânea, com restrição do uso do fechamento cirúrgico para casos com contraindicação à abordagem percutânea (48, 49).

Também há bom potencial de aceitabilidade por partes dos familiares dos recém-nascidos, uma vez que o fechamento percutâneo é minimamente invasivo e apresenta melhor sobrevida intra-hospitalar.



12. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Ao realizar uma busca nas agências internacionais de ATS, foi verificado que o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido recomendou, em 2004 com base nas evidências sobre a eficácia e segurança, o fechamento percutâneo da PCA (50).

Na mesma linha, o *Medical Services Advisory Committee* da Austrália recomendou, em 2013, com base nas evidências sobre a eficácia e segurança, o fechamento percutâneo da PCA (51).



13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fechamento percutâneo da PCA em pacientes com lesões hemodinamicamente significativas e refratárias ao tratamento farmacológico é uma intervenção bem estabelecida em todos os sistemas de saúde que disponibilizam tecnologias para abordagem percutânea do defeito. A introdução do dispositivo Amplatzer Piccolo™ representa a oportunidade de abordar uma população de alto risco como os recém-nascidos de muito baixo peso, de forma minimamente invasiva, com alta probabilidade de sucesso, e baixo risco de complicações.

A revisão sistemática conduzida no presente documento, demonstra a eficácia do procedimento de fechamento percutâneo de PCA usando Amplatzer Piccolo™, com taxas de sucesso elevadas, baixas taxas de complicações, e, quando comparado ao fechamento cirúrgico da PCA, redução da mortalidade hospitalar. As análises de custo-utilidade e de impacto orçamentário mostraram que tais benefícios clínicos podem ser disponibilizados aos pacientes do SUS, de forma altamente custo-efetiva, e com impacto relativamente baixo no orçamento global do sistema de saúde.

Sendo assim, consideramos que a incorporação do dispositivo Amplatzer Piccolo™ para o fechamento de PCA em recém-nascidos com lesões hemodinamicamente significativas e refratárias ao tratamento conservador, representa opção altamente atraente para melhorar significativamente a qualidade do cuidado com a saúde da população, sem onerar o sistema além de suas capacidades.



REFERÊNCIAS

1. Dice JE, Bhatia J. Patent ductus arteriosus: an overview. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2007;12(3):138-46.
2. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2006;114(17):1873-82.
3. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. *Neoreviews.* 2018;19(7):e394-e402.
4. Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:17.
5. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2241-7.
6. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Host B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(6):F505-10.
7. Terrin G, Di Chiara M, Boscarino G, Metrangolo V, Faccioli F, Onesta E, et al. Morbidity associated with patent ductus arteriosus in preterm newborns: a retrospective case-control study. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):9.
8. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics.* 2009;123(1):e138-44.
9. Singh Y, Fraise A, Erdevi O, Atasay B. Echocardiographic Diagnosis and Hemodynamic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Infants. *Front Pediatr.* 2020;8:573627.
10. Mezu-Ndubuisi OJ, Agarwal G, Raghavan A, Pham JT, Ohler KH, Maheshwari A. Patent ductus arteriosus in premature neonates. *Drugs.* 2012;72(7):907-16.
11. Tort M, Ceviz M, Sevil F, Becit N. Surgical Treatment for Patent Ductus Arteriosus: Our Experience of 12 Years. *Cureus.* 2021;13(4):e14731.
12. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD010061.



13. Sathanandam SK, Gutfinger D, O'Brien L, Forbes TJ, Gillespie MJ, Berman DP, et al. Amplatzer Piccolo Occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent ductus arteriosus in patients ≥ 700 grams. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(6):1266-76.
14. Rodriguez Ogando A, Planelles Asensio I, de la Blanca ARS, Ballesteros Tejerizo F, Sanchez Luna M, Gil Jaurena JM, et al. Surgical Ligation Versus Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Weight Preterm Infants: Which are the Real Benefits of the Percutaneous Approach? *Pediatr Cardiol.* 2018;39(2):398-410.
15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
17. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
18. GRADE handbook [Internet]. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
19. GRADEpro [Internet]. Disponível em: <https://www.gradepro.org/>.
20. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
21. Posit team (2024). RStudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software, PBC, Boston, MA. URL <http://www.posit.co/>.
22. Borges Migliavaca C, Stein C, Colpani V, Barker TH, Munn Z, Falavigna M, et al. How are systematic reviews of prevalence conducted? A methodological study. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20(1):96.
23. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):147-53.
24. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67(11):974-8.



25. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012;345:e7976.
26. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295-310.
27. Pamukcu O, Tuncay A, Narin N, Baykan A, Korkmaz L, Argun M, et al. Patent Ductus Arteriosus closure in preterms less than 2kg: Surgery versus transcatheter. *Int J Cardiol*. 2018;250:110-5.
28. Tabb C, Jr., Aggarwal S, Bajaj M, Natarajan G. Comparative Effectiveness of Surgical Ligation and Catheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatr Cardiol*. 2023.
29. Wheeler CR, Gagner D, Stephens H, Kraus A, Zurakowski D, Friedman KG, et al. Phenotyping respiratory decompensation following definitive closure of the patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol*. 2022;42(5):649-54.
30. Duboue PM, Padovani P, Bouteiller XP, Martin-Kabore F, Benbrik N, Gronier CG, et al. Post-ligation cardiac syndrome after surgical versus transcatheter closure of patent ductus arteriosus in low body weight premature infants: a multicenter retrospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2024.
31. Regan W, Benbrik N, Sharma SR, Auriau J, Bouvaist H, Bautista-Rodriguez C, et al. Improved ventilation in premature babies after transcatheter versus surgical closure of patent ductus arteriosus. *Int J Cardiol*. 2020;311:22-7.
32. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica – 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 134 p. ISBN 978-85-334-2182-0.
33. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf>.
34. TreeAge Software - Williamstown MA. TreeAge Pro 2024, R1. Disponível em <http://www.treeage.com>.

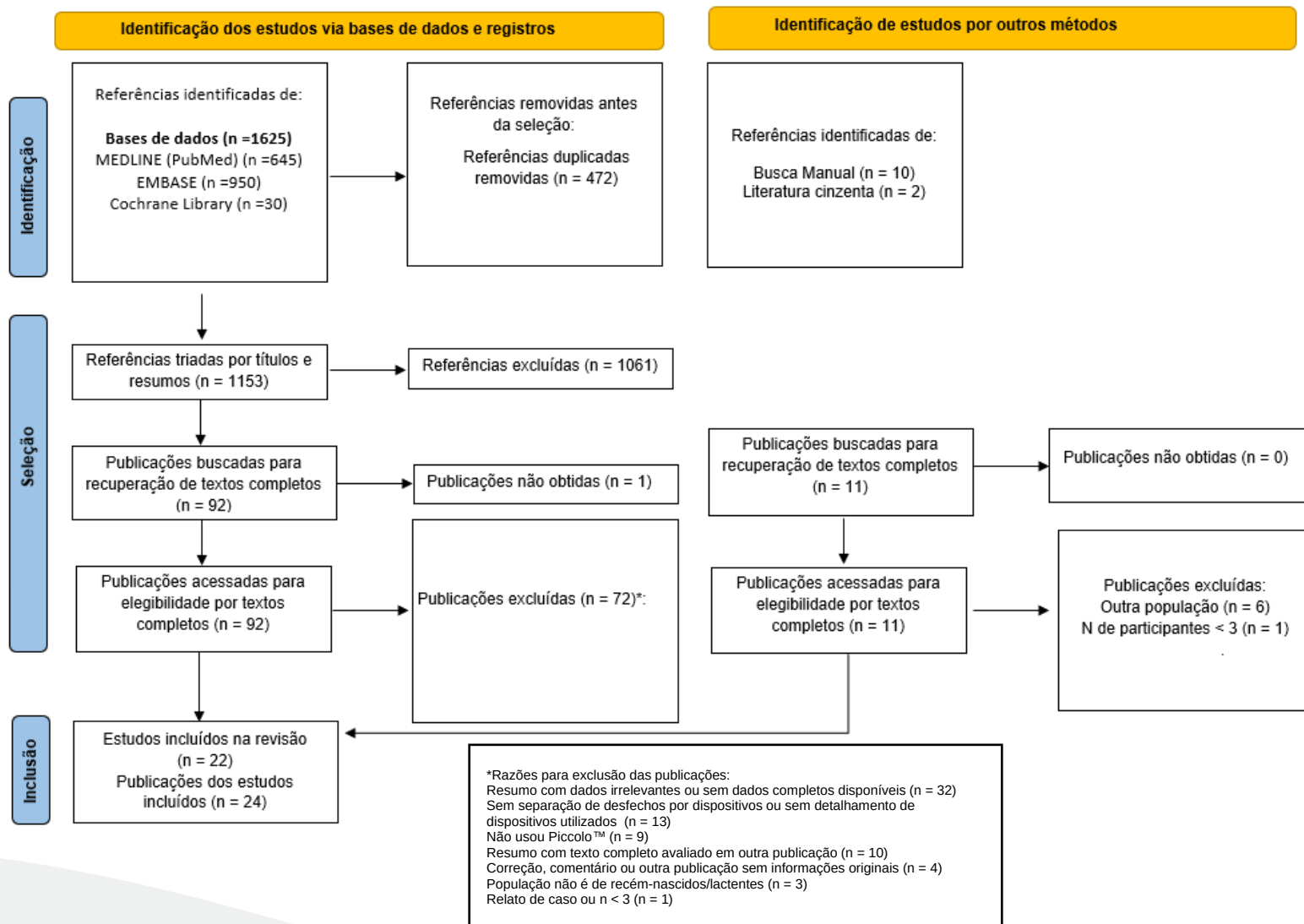


35. Castro MPd, Rugolo LMSS, Margotto PR. Sobrevida e morbidade em prematuros com menos de 32 semanas de gestação na região central do Brasil. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032012000500008>>. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online] 2012, v 34, n 5.
36. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MTRA, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, et al. Qualidade de vida de crianças e adolescentes de São Paulo: confiabilidade e validade da versão brasileira do questionário genérico Pediatric Quality of Life InventoryTM versão 4.0. Jornal de Pediatria. 2008;84.
37. Kelly CB, Soley-Bori M, Lingam R, Forman J, Cecil L, Newham J, et al. Mapping PedsQL scores to CHU9D utility weights for children with chronic conditions in a multi-ethnic and deprived metropolitan population. Qual Life Res. 2023;32(7):1909-23.
38. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes. 2021;19(1):162.
39. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas. Dezembro de 2023. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf.
40. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Procedimento para fechamento percutâneo de comunicação interatrial septal com dispositivo intracardiaco. Relatório de Recomendação nº 390 - Novembro/2018. Disponível em conitec.gov.br.
41. Hutubessy R, Chisholm D, Edejer TT. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. Cost Eff Resour Alloc. 2003;1(1):8.
42. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impact_o.pdf.
43. Amorim LF, Pires CA, Lana AM, Campos AS, Aguiar RA, Tiburcio JD, et al. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29,770 newborn infants. J Pediatr (Rio J). 2008;84(1):83-90.



44. Okulu E, Erdeve O, Arslan Z, Demirel N, Kaya H, Gokce IK, et al. An Observational, Prospective, Multicenter, Registry-Based Cohort Study Comparing Conservative and Medical Management for Patent Ductus Arteriosus. *Front Pediatr*. 2020;8:434.
45. Sathanandam S, Gutfinger D, Morray B, Berman D, Gillespie M, Forbes T, et al. Consensus Guidelines for the Prevention and Management of Periprocedural Complications of Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure with the Amplatzer Piccolo Occluder in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(6):1258-74.
46. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):e81-e192.
47. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563-645.
48. Apalodimas L, Waller Iii BR, Philip R, Crawford J, Cunningham J, Sathanandam S. A comprehensive program for preterm infants with patent ductus arteriosus. *Congenit Heart Dis*. 2019;14(1):90-4.
49. Nour A, Abdelrazik Y, Huessin S, Kamel H. Safety and efficacy of percutaneous patent ductus arteriosus closure: a multicenter Egyptian experience. *Egypt Heart J*. 2022;74(1):14.
50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Endovascular closure of patent ductus arteriosus. Disponível em www.nice.org.uk/guidance/ipg97.
51. Australian Government Medical Services Advisory Committee (MSAC). Application No. 1330 – Transcatheter closure of patent ductus arteriosus. Disponível em [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D1DF0C8B1193A451CA25801000123BC3/\\$File/1330-FinalPSD-Aug%202013.PDF](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D1DF0C8B1193A451CA25801000123BC3/$File/1330-FinalPSD-Aug%202013.PDF).

ANEXO 1. Fluxograma PRISMA





ANEXO 2. Estudos excluídos após revisão de texto completo

Estudo	Motivo da exclusão
1. Percutaneous Intervention Versus Observational Trial of Arterial Ductus in Low Weight Infants. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05547165 . 2022.	Correção, comentário ou outra publicação sem informações originais.
2. Adams PE, Chersich MF, Cilliers A. Transcatheter closure of the patent ductus arteriosus at a public sector hospital in Soweto, South Africa: a review of patient outcomes over 15 years. Cardiovasc J Afr. 2018;29(4):246-51.	Não usou dispositivo Piccolo™.
3. Adamson ME, Ligon A, Hamrick S, Mills M, Bhombal S, Hash SE, et al. Incidence and Predictive Factors for Left Ventricular Dysfunction After Transcatheter Device Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants. Circulation. 2023;148.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
4. Agha HM, Hamza HS, Kotby A, Ganzoury MEL, Soliman N. Predictors of transient left ventricular dysfunction following transcatheter patent ductus arteriosus closure in pediatric age. J Saudi Heart Assoc. 2017;29(4):244-51.	Não usou dispositivo Piccolo™.
5. Agnoletti G, Marini D, Villar AM, Bordese R, Gabbarini F. Closure of the patent ductus arteriosus with the new duct occluder II additional sizes device. Catheter Cardiovasc Interv. 2012;79(7):1169-74.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
6. Apalodimas L, Waller Iii BR, Philip R, Crawford J, Cunningham J, Sathan, et al. A comprehensive program for preterm infants with patent ductus arteriosus. Congenit Heart Dis. 2019;14(1):90-4.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.
7. Backes CH, Cheatham SL, Deyo GM, Leopold S, Ball MK, Smith CV, et al. Percutaneous Patent Ductus Arteriosus (PDA) Closure in Very Preterm Infants: Feasibility and Complications. J Am Heart Assoc. 2016;5(2).	Não usou dispositivo Piccolo™.



8. Baez A, Santana L, Marcano E, Hermann M. Patent Ductus Arteriosus Closure Using Different Generations of Amplatzer Devices, Experience in CEDIMAT, Dominican Republic. Pediatric Cardiology. 2022;43(8):2011.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
9. Barry O, Gudausky T, Balzer D, Bocks M, Boe B, Callahan R, et al. Safety and Acute Outcomes for Small Infants Undergoing Device Closure of Patent Ductus Arteriosus. Pediatric Cardiology. 2022;43(8):1940-1.	Resumo com texto completo incluído em outra publicação.
10. Barry OM, Gudausky TM, Balzer DT, Bocks ML, Boe BA, Callahan R, et al. Safety and Short-Term Outcomes for Infants < 2.5 kg Undergoing PDA Device Closure: A C3PO Registry Study. Pediatr Cardiol. 2023;44(6):1406-13.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
11. Baruteau AE, Regan W, Benbrik N, Sharma S, Auriau J, Romefort B, et al. Improved ventilation and hospital stay in premature babies after transcatheter closure of patent ductus arteriosus as compared to surgical ligation: A multi-center comparative study. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 2019;11(4):e380.	Resumo com texto completo incluído em outra publicação.
12. Baspinar O, Narin N, Baykan A, Yildiz K, Pamukcu O, Ozyurt A, et al. Piccolo™ in transcatheter PDA closure multicenter study from premature to adolescent children - CORRIGENDUM. Cardiol Young. 2024;34(1):163.	Correção, comentário ou outra publicação sem informações originais.
13. Bischoff AR, Jasani B, Sathan, am SK, Backes C, Weisz DE, et al. Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants 1.5 kg or Less: A Meta-Analysis. J Pediatr. 2021;230:84-92.e14.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.
14. Bischoff AR, Kennedy KF, Backes CH, Sathan, am S, McNamara PJ. Percutaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤2 kg: IMPACT Registry Insights. Pediatrics. 2023;152(3).	Não usou dispositivo Piccolo™.
15. Borgmann K, Georgiev S, Tanase D, Renner D, Eicken A, Ewert P. Ultrasound-Guided Interventional PDA Closure in Premature Babies in the NICU: Methods and Experience on 41 Patients. Thoracic and Cardiovascular Surgeon. 2023;71.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.



16. Bruckheimer E, Godfrey M, Dagan T, Levinzon M, Amir G, Birk E. The Amplatzer Duct Occluder II Additional Sizes device for transcatheter PDA closure: initial experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;83(7):1097-101.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
17. Chakraborty A, Philip R, Naik R, Abdulmajeed H, Harsono M, Waller R, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants - How Young is Too Young? Circulation. 2020;142.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
18. Chakraborty A, Philip R, Naik R, Harsono M, Abdulmajeed H, Waller R, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in premature infants-how young is too young? Pediatric Cardiology. 2020;41(6):1291-2.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
19. Costa C, Shing HLH, Job S, Kelsall W. The changing approach to management and outcome after patent ductus arteriosus closure in two cohorts of premature infants in the east of England. Archives of Disease in Childhood. 2021;106:A426.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
20. Dalby S, Courtney S, Sharma M, Angtuaco M. Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure in Premature Infants on High Frequency Ventilation. Pediatric Cardiology. 2022;43(8):1945.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
21. Daniel RS, Schmidt GK, Nakanishi H, Smayra K, Mascara MN, Vankayalapati DK, et al. Transcatheter Closure vs. Surgical Ligation in Preterm Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Congenital Heart Disease. 2023;18(2):245-65.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.
22. Deraz S, Tawfik M, Kotit S, Elafifi A. Transcatheter device closure of patent ductus arteriosus by exclusive venous access under echocardiographic guidance without angiography. Cardiology in the Young. 2022;32(1):55-9.	População não é de recém-nascidos.
23. Doshi H, Bhatt P, Ampem-Darko C, Cudjoe GA, Asiama AO, Parekh T, et al. OUTCOMES AND RESOURCE USE FOR SURGICAL VERSUS TRANSCATHETER PATENT DUCTUS ARTERIOSUS CLOSURE IN PRETERM INFANTS IN THE UNITED STATES. Journal of Investigative Medicine. 2022;70(4):1102-3.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.



24. Faim DRO, Tiago JAM, Castelo RJS, Francisco ASS, Alves RR, Pires A. PATENT DUCTUS ARTERIOSUS CLOSURE: EXPERIENCE FROM A TERTIARY REFERRAL CENTER. Rev Paul Pediatr. 2020;39:e2020013.	Relato de caso ou n<3.
25. Gagliardi MG, Pilati M, Cristofaletti A, Chinali M, Pongiglione G. Percutaneous PDA closure in preterms using amplatzer duct occluder ii additional size: An initial experience. Giornale Italiano di Cardiologia. 2013;14(10):42S-3S.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
26. Gałeczka M, Szkutnik M, Białkowski J, Litwin L, Smerdziński S, Knop M, et al. Transcatheter patent ductus arteriosus closure: What have we learned after over 25 years? A singlecenter experience with 1036 patients. Kardiologia Polska. 2021;79(3):287-93.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
27. Georgiev S, Tanase D, Eicken A, Ewert P. Echocardiographically guided interventional PDA closure on the NICU in prematures-initial experience on 22 patients. Cardiology in the Young. 2022;32:S8.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
28. Gorbea M. Perioperative anesthetic management of premature neonates weighing less than 1500 grams undergoing transcatheter PDA (TC-PDA) closure: An institutional anesthetic experience. Heliyon. 2023;9(7):e17465.	Não usou dispositivo Piccolo™.
29. Gribaa R, Tangour H, Neffeti E, Boughzela E. Short-, medium- and long-term results of percutaneous closure of patent ductus arteriosus. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 2019;11(1):138-9.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
30. Guyon P, Duster N, Katheria A, Heyden C, Ratnayaka K, El-Said H. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in premature infants: Single center experience comparing the use of multiple devices. Pediatric Cardiology. 2021;42(8):1917.	Resumo com texto completo incluído em outra publicação.
31. Harvey E, Philip R, Waller BR, Johnson J, Cunningham J, Chilakala S, et al. Scoring system for post ligation cardiac syndrome and its utility after transcatheter and surgical patent ductus arteriosus ligation in extremely low birthweight infants. Circulation. 2019;140.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.



32. Herron C, Forbes T, Kobayashi D. Does the benefit of transcatheter pda closure outweigh the harm of contrast nephropathy in infants weighing under 2 kg? Pediatric Cardiology. 2021;42(8):1905.	Resumo com texto completo incluído em outra publicação.
33. irola AC, Aroca RM, Prada F, Carretero Bellon JM, Escobar Díaz MC, De Toledo JS. Interventional closure of the ductus arteriosus in preterm infants: Our experience in the last three years. Cardiology in the Young. 2023;33:S264.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
34. Johnson J, Rose DIR, Brint M, Tailor N, Philip R, Sathan, et al. RADIATION EXPOSURE FROM TRANSCATHETER PATENT DUCTUS ARTERIOSUS CLOSURE IN PREMATURE INFANTS LESS THAN 2.5 KG. Journal of the American College of Cardiology. 2022;79(9):1380.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
35. Johnson JN, Philip R, Head T, Kiene A, Tailor N, Sathan, et al. NEONATAL INTENSIVE CARE BEDSIDE TRANSCATHETER PATENT DUCTUS ARTERIOSUS CLOSURE IN EXTREME LOW BIRTH WEIGHT NEONATES. Journal of the American College of Cardiology. 2023;81(8):1539.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
36. Kim H, Yallapragada S, Savani R, Dariya V, Ullah S, Mangona K, et al. Patent ductus arteriosus catheterization closure in preterm infants: A descriptive study of an institutional experience. Pediatric Cardiology. 2020;41(6):1296-7.	Não usou dispositivo Piccolo™.
37. Kim HS, Schechter MA, Manning PB, Eghtesady P, Balzer DT, Shahanavaz S, et al. Surgical Versus Percutaneous Closure of PDA in Preterm Infants: Procedural Charges and Outcomes. J Surg Res. 2019;243:41-6.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.
38. Kuntz MT, Staffa SJ, Graham D, Faraoni D, Levy P, DiNardo J, et al. Trend and Outcomes for Surgical Versus Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure in Neonates and Infants at US Children's Hospitals. J Am Heart Assoc. 2022;11(1):e022776.	População não é de recém-nascidos.
39. Lai KC, Richardson T, Berman D, DeMauro SB, King BC, Lagatta J, et al. Current Trends in Invasive Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants in United States Children's Hospitals, 2016-2021. J Pediatr. 2023;263:113712.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.



40. Lefort B, Benbrik N, Tortigue M, Romefort B, Prigent S, Hauet Q, et al. Simplified procedure for percutaneous closure of patent ductus arteriosus in low weight newborns. <i>Cardiology in the Young</i> . 2022;32:S31.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
41. Lefort B, Duboué PM, Martin F, Benbrick N, Barron O, El Arid JM, et al. Percutaneous closure of very low weight preterm new-borns ductus arteriosus prevents post ligature cardiac syndrome and reduces all-cause mortality compared to surgery. <i>Archives of Cardiovascular Diseases Supplements</i> . 2022;14(3):220.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
42. Malekzadeh Milani SG, Lefort B, Dauphin C, Douchin S, Akhavi A, Bakhloul M, et al. Early and mid-term results of transcatheter pda closure in extremely-low-birth-weight patient: A nationwide prospective series. <i>Cardiology in the Young</i> . 2023;33:S35.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
43. Malekzadeh Milani SG, Lefort B, Dauphin C, Douchin S, Akhavi A, Bakhloul M, et al. Early and mid-term results of transcatheter PDA closure in extremely low birth weight patient: A nationwide prospective series. <i>Archives of Cardiovascular Diseases</i> . 2024;117(1):S126.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
44. Malekzadeh-Milani S, Lefort B, Bakhloul M, Douchin S, Dauphin C, Akhavi A, et al. Transcatheter PDA closure in preterm: Where do we stand? A prospective multicenter French survey. <i>Archives of Cardiovascular Diseases Supplements</i> . 2023;15(4):279.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
45. Melchior CDS, Neves GR, de Oliveira BL, Toguchi AC, Lopes JC, Pavione MA, et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus versus surgical treatment in low-birth-weight preterms: a systematic review and meta-analysis. <i>Cardiol Young</i> . 2024:1-8.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.
46. Morray B. 3-Year Follow-Up of a Prospective, Multicenter Study of the Amplatzer Piccolo™ Occluder for Percutaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Children ≤700 g. <i>Pediatric Cardiology</i> . 2022;43(8):2001-2.	Resumo com texto completo incluído em outra publicação.
47. Nealon E, Rivera BK, Cua CL, Ball MK, Stiver C, Boe BA, et al. Follow-up after Percutaneous Patent Ductus Arteriosus Occlusion in Lower Weight Infants. <i>J Pediatr</i> . 2019;212:144-50.e3.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.
48. Nour A, Abdelrazik Y, Huessin S, Kamel H. Safety and efficacy of percutaneous patent ductus arteriosus closure: a multicenter Egyptian experience. <i>Egyptian Heart Journal</i> . 2022;74(1).	Não usou dispositivo Piccolo™.



49. Pandey R, Youmans L, Aneji C, Bell C, Breinholt J, Khan A. Extremely premature infants with patent ductus arteriosus closure: Comparative analysis of surgical ligation versus cardiac catheterization-based closure. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2022;101(12):e29103.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.
50. Peck D, Garg R, Phillips A, McRae M, Nevin P, Basacker K, et al. Trans-catheter closure of patent ductus arteriosus in severely premature neonates: Is post-ligation syndrome an issue? <i>Journal of Investigative Medicine</i> . 2016;64(1):239.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
51. Philip R, Santoso M, Apalodimas L, Harsono M, Chilakala S, Waller BR, et al. Lower than expected rates of mortality and bronchopulmonary dysplasia among a high risk group of extremely premature infants following transcatheter closure of patent ductus arteriosus. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2022;79(9):1392.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.
52. Philip R, Sentilles C, Holder C, Bejnood A, Apalodimas L, Chilakala S, et al. Comparison of neurodevelopment outcomes based on timing of transcatheter pda closure in extremely low birth weight infants. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2023;81(8):1792.	Resumo com texto completo incluído em outra publicação.
53. Philip R, Tailor N, Johnson JN, Apalodimas L, Cunningham J, Hoy J, et al. Single-Center Experience of 100 Consecutive Percutaneous Patent Ductus Arteriosus Closures in Infants ≤ 1000 Grams. <i>Circ Cardiovasc Interv</i> . 2021;14(6):e010600.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
54. Philip R, Waller B, Bayle KM, Stecchi N, Washington K, Graham B, et al. Hemodynamic and clinical consequences of early versus delayed closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2019;73(9):629.	Resumo com texto completo incluído em outra publicação.
55. Philip R, Waller BR, Chilakala S, Graham B, Stecchi N, Apalodimas L, et al. Hemodynamic and clinical consequences of early versus delayed closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. <i>J Perinatol</i> . 2021;41(1):100-8.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.
56. Rauser T, Marshall A, Agrawal P, Jung P, Rawson K, Gordon BM, et al. Outcomes of ligation versus catheter occlusion in very low birthweight infants. <i>Journal of Investigative Medicine</i> . 2020;68(1):A150.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.



57. Rong X, Ye Q, Wang Q, Wang J, Zhu Q, Chen Y, et al. Post-interventional Evaluation and Follow-Up in Children With Patent Ductus Arteriosus Complicated With Moderate to Severe Pulmonary Arterial Hypertension: A Retrospective Study. Front Cardiovasc Med. 2021;8:693414.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.
58. Sathanandam S, Agrawal H, Chilakala S, Johnson J, Allen K, et al. Can transcatheter PDA closure be performed in neonates ≤ 1000 grams? The Memphis experience. Congenit Heart Dis. 2019;14(1):79-84.	Correção, comentário ou outra publicação sem informações originais.
59. Sathanandam S, Balduf K, Chilakala S, Washington K, Allen K, Knott-Craig C, et al. Role of Transcatheter patent ductus arteriosus closure in extremely low birth weight infants. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;93(1):89-96.	Não usou dispositivo Piccolo™.
60. Sathanandam S, Gutfinger D, Morray B, Berman D, Gillespie M, Forbes T, et al. Consensus Guidelines for the Prevention and Management of Periprocedural Complications of Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure with the Amplatzer Piccolo™ Occluder in Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatr Cardiol. 2021;42(6):1258-74.	Correção, comentário ou outra publicação sem informações originais.
61. Serrano RM, Madison M, Lorant D, Hoyer M, Alexy R. Comparison of 'post-patent ductus arteriosus ligation syndrome' in premature infants after surgical ligation vs. percutaneous closure. J Perinatol. 2020;40(2):324-9.	Não usou dispositivo Piccolo™.
62. Sessions. SCAI 2020 Scienfic Sessions Virtual Conference. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2020;95.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
63. Sommer C, Mahajan S, Fishbein J, Kholwadwala D, Epstein S, Heiman H, et al. Comparison of echocardiographic indices of ventricular function and pulmonary hypertension in premature infants after transcatheter vs. surgical closure of the patent ductus arteriosus. Journal of Investigative Medicine. 2022;70(4):1091-2.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
64. Sultan M, Ullah M, Sadiq N, Akhtar K, Akbar H. Transcatheter device closure of patent ductus arteriosus. J Coll Physicians Surg Pak. 2014;24(10):710-3.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.



65. Wanert C, Lenoir M, Bonnet D, Fouilloux V, Gran C, Ovaert C, et al. Anterior mini-thoracotomy versus transcatheter closure of the patent ductus arteriosus in the extremely low birth weight preterm infant: A comparative bi-centric study. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 2021;13(1):139.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
66. Wei YJ, Ju YT, Hsieh ML, Kan CD, Lin YC, Wang JN. Surgical ligation, not transcatheter closure, associated with a higher severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infant intervened for patent ductus arteriosus. Pediatr Pulmonol. 2023;58(4):1221-8.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
67. Wei YJ, Wang JN, Lin YC, Kan CD, Hsieh ML, Lin YJ, et al. Oxygenation and mechanical ventilation after patent ductus arteriosus closure in preterms less than 1800gm: Comparison of transcatheter and surgery. Pediatric Pulmonology. 2019;54:S100.	Sem detalhamento de dispositivos utilizados.
68. Wongw, ee R, Sirichongkolthong B, Kaladee P. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight preterm infant first report in Thailand. Cardiology in the Young. 2017;27(4):S411.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
69. Xiao L, Liu J, Chen L, Wen K, Chen W. Transesophageal echocardiography alone for guiding transcatheter closure of patent ductus arteriosus via femoral vein in children. Chinese Journal of Medical Imaging Technology. 2023;39(6):839-42.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
70. Xiong L, Breinholt JP. Outcomes of transcatheter device closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature neonates $\leq$ 3 kilograms. Pediatrics. 2019;144(2).	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.
71. Ying L, Wang X, Liu X, Tan Z, Yu J, Yang L, et al. Application of robot-assisted endoscopic technique in the treatment of patent ductus arteriosus in 106 children. J Robot Surg. 2023;17(4):1371-9.	População não é de recém-nascidos.
72. Zeinali LI, Phan R, Ing F, Tancredi DJ, Weber JC, Lakshminrusimha S, et al. Short-term Respiratory and Hemodynamic Outcomes Following Transcatheter PDA Closure in Premature Infants. Pediatrics. 2022;149.	Publicação de resumo, sem possibilidade de obtenção de texto completo.

ANEXO 3. Análises de sensibilidade utilizando transformação logit

Figura 27. Taxa de sucesso – todos os estudos (transformação logit)

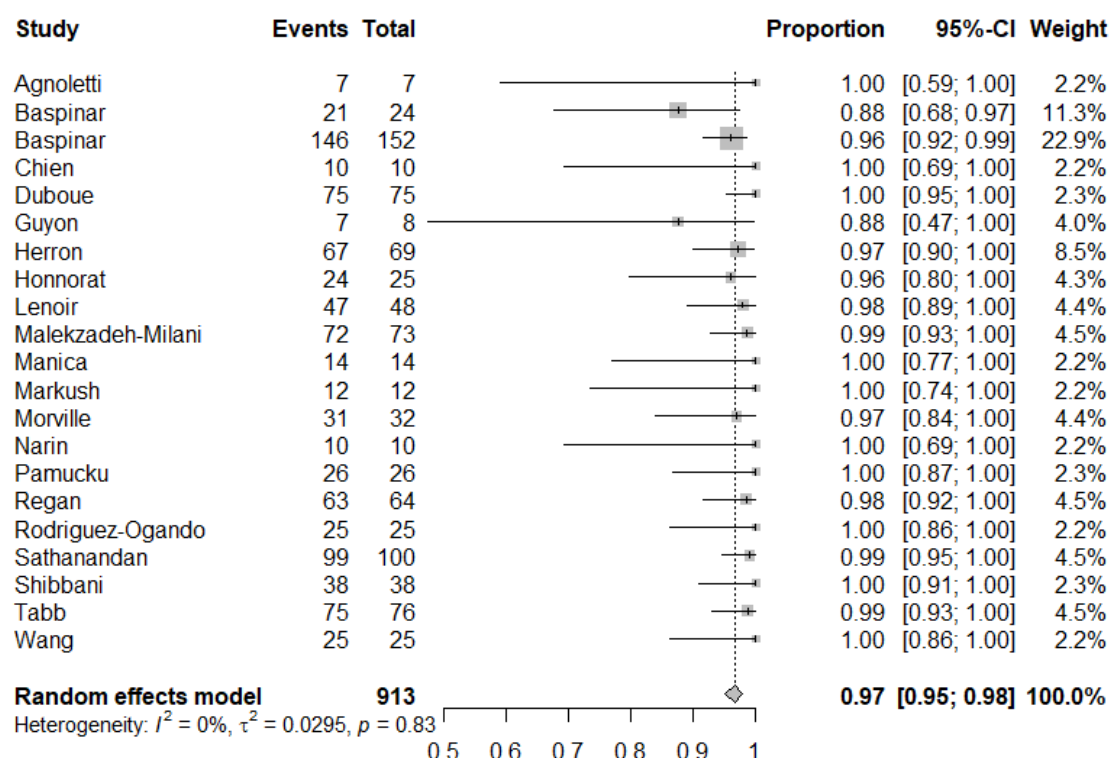


Figura 28. Taxa de sucesso – estudos sem grupo controle (transformação logit)

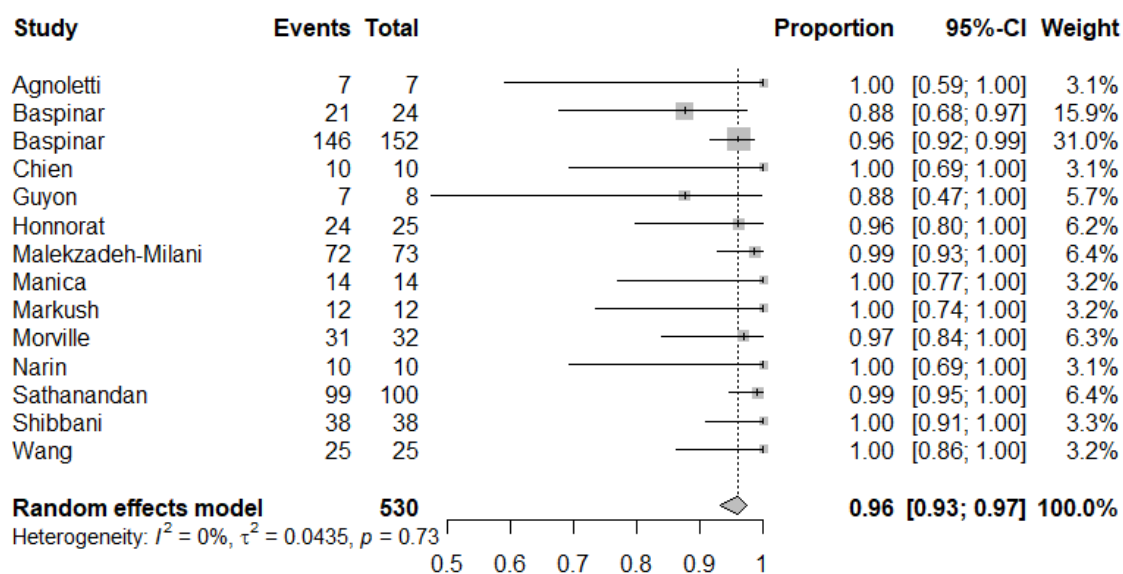


Figura 29. Taxa de sucesso – estudos com grupo controle (transformação logit)

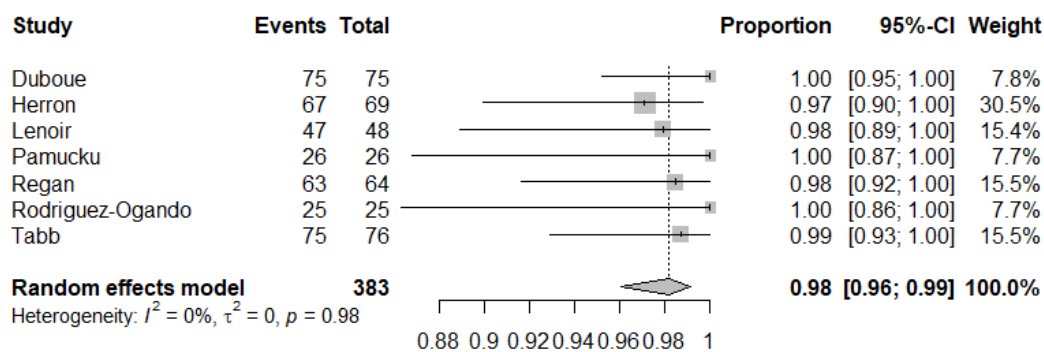


Figura 30. Taxa de complicações – todos os estudos (transformação logit)

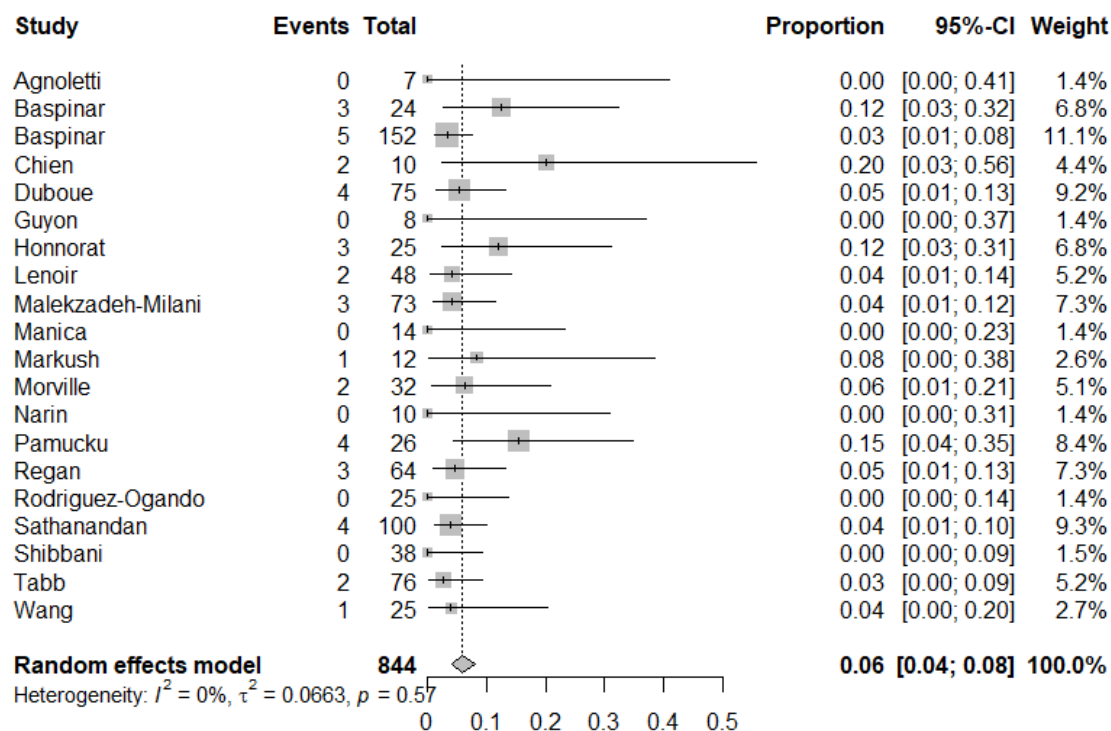


Figura 31. Complicações maiores – estudos sem grupo controle (transformação logit)

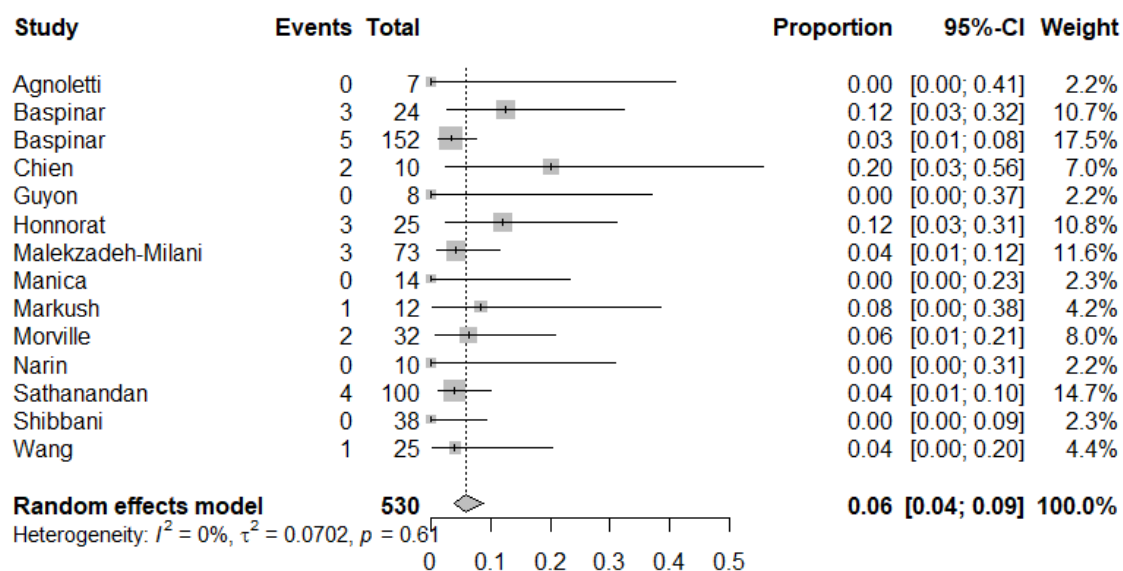


Figura 32. Complicações maiores – estudos com grupo controle (transformação logit)

