

# Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos  
em Saúde

Fechamento do apêndice atrial esquerdo para  
prevenção de acidentes vasculares cerebrais em  
pacientes com fibrilação atrial não-valvar com  
contraindicação e/ou falha à terapia com  
anticoagulantes orais

**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Fechamento do apêndice atrial esquerdo para  
prevenção de acidentes vasculares cerebrais em  
pacientes com fibrilação atrial não-valvar com  
contraindicação e/ou falha à terapia com  
anticoagulantes orais

Rio de Janeiro - RJ

Janeiro/2024

## Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	7
2. RESUMO EXECUTIVO	8
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	14
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	14
3.2. Tratamento recomendado	19
4. TECNOLOGIA	10
4.1. Descrição	25
4.2. Ficha técnica	28
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	33
5.1. Pergunta estruturada	33
5.2. Critérios de elegibilidade	36
5.3. Busca por evidências	37
5.4. Seleção de estudos e extração de dados	43
5.5. Resultados	59
5.6. Discussão e conclusões	86
5.7. Elementos pós-texto	90
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	91
6.1. Métodos	91
6.2. Resultados	97
6.3. Discussão e conclusões	100
6.4. Elementos pós-texto	102
7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	103
7.1. Métodos	103
7.2. Resultados	113
7.3. Discussão e conclusões	120
7.4. Elementos pós-texto	122
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	123
8.1. Avaliação por outras agências de ATS	123
8.2. Considerações sobre a implementação	128
8.3. Conclusões	129
9. REFERÊNCIAS	131
10. ANEXOS	135

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cenário atual e cenário proposto para abordagem terapêutica na prevenção de AVC em pacientes com FANV com contraindicação e/ou falha a terapia com ACO.....	24
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.....	45
Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do parecerista.....	46
Figura 4. Impacto orçamentário total de acordo com o cenário de análise (versão do parecerista)..	120

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.	7
Quadro 2. Resumo executivo. ....	8
[Quadro 3]. Fatores de risco para a presença de tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial. ....	17
Quadro 4. Recomendações para a administração de anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K.....	20
Quadro 5. Fatores de risco para o sangramento. ....	23
Quadro 6. Ficha técnica dos dispositivos oclusores para FAAE. ....	28
Quadro 7. Pergunta estruturada (PICOT) (versão do proponente e do parecerista). ....	34
Quadro 8. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista).....	36
Quadro 9. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista) .....	37
Quadro 10. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista). ....	41
Quadro 11. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista). ....	43
Quadro 12. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista).....	47
Quadro 13. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista). ....	55
Quadro 14. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE. ....	60
Quadro 15. Características das revisões sistemáticas incluídas na análise do PARECERISTA. ....	62
Quadro 16. Características dos estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas pelo PARECERISTA. ....	63

Quadro 17. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE. ....	68
Quadro 18. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA. ....	69
Quadro 19. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos. ....	72
Quadro 20. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE. ....	74
Quadro 21. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do parecerista. ....	80
Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE. ....	83
Quadro 23. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA. ....	85
Quadro 24. Componentes da discussão e das conclusões. ....	86
Quadro 25. Componentes dos elementos pós-texto. ....	90
Quadro 26. Parâmetros da avaliação econômica. ....	92
Quadro 27. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE. ....	97
Quadro 28. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE. ....	99
Quadro 29. Componentes da discussão e conclusões. ....	100
Quadro 30. Elementos pós-texto. ....	102
Quadro 31. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista). ....	103
Quadro 32. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista). ....	109
Quadro 33. Estimativas de incidência de eventos isquêmicos e hemorrágicos associados ao tratamento na versão do modelo dos pareceristas. ....	109
Quadro 34. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente. ....	111
Quadro 35. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo parecerista. ....	112
Quadro 36. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista). ....	117
Quadro 37. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista). ....	118
Quadro 38. Elementos pós-texto. ....	122
Quadro 39. Avaliação de outras agências de ATS. ....	123

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.....	135
Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS. ....	142
Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo). ....	148
Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo). ....	148

## 1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do FECHAMENTO DO APÊNDICE ATRIAL ESQUERDO para PREVENÇÃO DE ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO-VALVAR COM CONTRAINDICAÇÃO E/OU FALHA A TERAPIA COM ANTICOAGULANTES ORAIS, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2023.1.000152	115	Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Quadro 2.** Resumo executivo.

TECNOLOGIA	
Fechamento percutâneo do apêndice atrial esquerdo	
INDICAÇÃO	
Prevenção de acidentes vasculares cerebrais em pacientes com fibrilação atrial não-valvar com contraindicação e/ou falha a terapia anticoagulantes orais.	
INTRODUÇÃO	
<p>A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia supraventricular caracterizada por contrações rápidas e irregulares dos átrios, sem atingir a contração efetiva. Na FA não-valvar (FANV), a arritmia ocorre na ausência de estenose mitral reumática, válvula cardíaca mecânica/biológica ou reparação da válvula mitral, correspondendo a 86% dos casos de FA. A FANV é a causa mais frequente de acidentes vasculares cerebrais (AVC), sendo responsável por 25% dos AVC isquêmicos e 50% dos AVC cardioembólicos. O apêndice atrial esquerdo (AAE) origina mais de 90% dos trombos em pacientes com FANV, os quais podem causar tromboembolismo na vasculatura sistêmica. Para a prevenção de AVC nesses pacientes, a principal opção terapêutica são os agentes anticoagulantes orais (ACO): os antagonistas da vitamina K (varfarina) e os novos anticoagulantes orais (NOAC – apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana). Contudo, para pacientes com FANV com alto risco de AVC e risco aumentado de sangramento, o benefício da anticoagulação pode nem sempre superar o risco de sangramento. Dessa forma, o melhor cuidado de suporte deve considerar o monitoramento cuidadoso do paciente. Estes casos, juntamente com aqueles nos quais o paciente não consegue manter adesão adequada, não deseja utilizar o ACO ou apresenta AVC na vigência de anticoagulação, constituem um grande desafio clínico. O fechamento percutâneo do AAE é um procedimento cirúrgico minimamente invasivo para selar o AAE, que tem sido indicado para a prevenção de AVC em pacientes com FANV, eliminando a necessidade de uso de ACO a longo prazo.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p><b>População (P):</b> Pacientes com FANV com contraindicação e/ou falha à terapia com anticoagulantes orais.</p> <p><b>Intervenção (I):</b> Procedimento de Fechamento do Apêndice Atrial Esquerdo.</p> <p><b>Comparação (C):</b> Ausência de Terapia pela Contraindicação.</p> <p><b>Desfechos (O):</b> <i>Primários:</i> Incidência de AVC ou embolismo sistêmico; Incidência de sangramento. <i>Secundários:</i> Probabilidade de sucesso do implante ; Complicações relacionadas</p>	<p><b>População (P):</b> idem.</p> <p><b>Intervenção (I):</b> Fechamento percutâneo do apêndice atrial esquerdo.</p> <p><b>Comparação (C):</b> Tratamento com anticoagulantes orais ou melhor cuidado de suporte, não tratamento ou placebo.</p> <p><b>Desfechos (O):</b> <i>Primários:</i> AVC ou embolismo sistêmico; Mortalidade cardiovascular; Sangramento clinicamente relevante. <i>Secundários:</i> AVC isquêmico; AVC hemorrágico; AVC incapacitante; Mortalidade geral;</p>



<p>ao procedimento; Tamponamento cardíaco; Efusão pericárdica; Embolização do dispositivo; Cirurgias de Emergência; Mortalidade.</p> <p><b>Tipos de estudos (T):</b> Ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e metanálises.</p>	<p>Sangramento menor; Complicações relacionadas ao procedimento/dispositivos; Qualidade de vida relacionada à saúde.</p> <p><b>Tipos de estudos (T):</b> Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados (ECR).</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>Neste levantamento de literatura não foram identificados ensaios clínicos randomizados comparando o fechamento de AAE com ACO em pacientes com FANV e contra-indicação a terapia com ACO. A eficácia e segurança de dispositivos para fechamento do AAE em pacientes com FANV foram avaliadas por seis estudos principais, incluindo três estudos não-randomizados, uma análise agrupada de dois ensaios clínicos randomizados (PREVAIL e PROTECT AF) e duas revisões sistemáticas. Todos apresentaram qualidade metodológica satisfatória em termos de seleção de pacientes e análise de desfechos pela ferramenta NOS. Uma experiência inicial do fechamento do AAE em cenário de mundo real (quatro centros canadenses) demonstrou que o procedimento FAAE foi seguro e eficaz em 106 pacientes com FANV, contra-indicados para terapia com anticoagulantes orais. Os eventos tromboembólicos anuais observados foram de 3,3%, que se comparam favoravelmente com os eventos tromboembólicos esperados com base no escore CHADS<sub>2</sub> (redução relativa de 66%) e no escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (redução de 59%). Resultados similares foram obtidos em outro estudo não-randomizado e multicêntrico (NCT00851578), que concluiu que o FAAE pode ser realizado com segurança. Neste estudo, a taxa de AVC isquêmico observada de 1,7% ao ano representa 77% menos eventos do que o esperado pelo escore CHADS<sub>2</sub>. Em um estudo longitudinal e retrospectivo conduzido em Taiwan (n=112 pacientes submetidos ao fechamento da AAE com Watchman ou Amplatzer Amulet/Amulet, o fechamento percutâneo do AAE por dispositivo também foi considerado um procedimento seguro e</p>	<p>A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do fechamento percutâneo do AAE para a prevenção de AVC em pacientes com FANV com contra-indicação e/ou falha à terapia com ACO foram provenientes de duas revisões sistemáticas com qualidade metodológica moderada e qualidade da evidência pelo sistema GRADE variando de baixa (para os desfechos: AVC, AVC isquêmico e sangramento grave) a moderada (para os desfechos: AVC hemorrágico, morte cardiovascular e morte por todas as causas).</p> <p>As duas revisões sistemáticas incluídas sugerem que o fechamento do apêndice atrial esquerdo (FAAE) com oclusores endocárdicos possui eficácia/efetividade e segurança semelhantes ou superiores em relação ao uso de ACO para prevenção de AVC. Para evidências provenientes de ECR, destaca-se a redução do risco de AVC hemorrágico (76% a 80%), morte cardiovascular (36%), morte por todas as causas (23% a 24%) e sangramento maior não relacionado ao procedimento (48%) no grupo com FAAE em comparação ao grupo tratado com ACO. As evidências de estudos observacionais corroboram a redução de morte cardiovascular e de morte por todas as causas nos pacientes com FAAE comparados àqueles tratados com ACO (39% e 37%, respectivamente). Ademais, não mostram diferenças quanto ao AVC hemorrágico e apontam uma redução significativa de sangramento maior no grupo FAAE (39%). Destaca-se a falta de evidências compreendendo pacientes com contra-indicações ou falha ao uso prolongado de ACO e o comparador de melhor cuidado de suporte, não tratamento ou placebo, além da escassez de ECR investigando os</p>

tecnicamente viável, com resultados clínicos a longo prazo satisfatórios (um seguimento médio de  $28 \pm 14$  meses). Considerando as evidências de ensaios clínicos randomizados, foi conduzida uma metanálise a nível de paciente com dados dos estudos PREVAIL (NCT01182441) e PROTECT AF (NCT00129545), com seguimento de 5 anos. Os resultados demonstram que o fechamento da AAE com o dispositivo Watchman proporcionou prevenção dos desfechos co-primários de AVC, embolia sistêmica ou morte cardiovascular/inexplicada em pacientes com fibrilação atrial não-valvar em grau semelhante a varfarina (HR: 0,82; IC 95%: 0,58 a 1,17;  $p = 0,27$ ). Além disso, pela capacidade de minimizar sangramentos importantes, particularmente AVC hemorrágico, o fechamento da AAE resultou em menos eventos de incapacidade ou de morte do que a varfarina (HR: 0,48; IC 95%: 0,32 a 0,71;  $p = 0,0003$ ) (qualidade moderada de evidência pelo GRADE). O fechamento de AAE para pacientes com fibrilação atrial não-valvar também foi avaliada por duas revisões sistemáticas. Entretanto, a qualidade metodológica de ambas as revisões foi considerada baixa pela ferramenta AMSTAR-2. Al-abcha et al., 2021 concluíram que os dispositivos de fechamento de AAE (Watchman, Watchman-FLX, Amulet e AMPLATZER AMULET) proporcionaram menores taxas de AVC, embolia sistêmica e morte cardiovascular quando comparado ao tratamento medicamentoso (varfarina, anticoagulantes orais diretos e antagonistas de vitamina K) (OR 0,71; IC95% 0,51 a 1,00;  $p = 0,05$ ,  $I^2 = 46\%$ ). Além disso, os dispositivos de fechamento da AAE proporcionaram taxas significativamente menores de mortalidade por todas as causas (OR de 0,60, IC 95% 0,46 a 0,77;  $p < 0,0001$ ,  $I^2 = 62\%$ ), mortalidade cardiovascular (OR de 0,57, IC 95% 0,46 a 0,70;  $p < 0,00001$ ,  $I^2 = 0\%$ ), AVC hemorrágico (OR de 0,19, IC 95% 0,07 a 0,50;  $p = 0,0006$ ,  $I^2 = 0\%$ ), sangramento maior (OR de 0,61, IC 95% 0,43 a 0,88;  $p = 0,007$ ,  $I^2 = 62\%$ ) e sangramento maior não relacionado ao procedimento (OR de 0,46, IC 95% 0,32 a 0,65;  $p < 0,0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Entretanto, o risco para todos os tipos de AVC (OR de 0,76, IC 95% 0,55 a 1,06;  $p = 0,11$ ,  $I^2 = 0\%$ ), AVC isquêmico (OR de 1,10, IC 95% 0,83 a 1,50;  $p = 0,48$ ,  $I^2 = 0\%$ ) ou embolia

diferentes tipos de oclusores (as evidências são essencialmente em relação ao dispositivo Watchman) e de tratamento com ACO a longo prazo (em especial os NOAC). Adicionalmente, foram identificados oito registros de ensaios clínicos ativos comparando o FAAE percutâneo com o tratamento farmacológico (especialmente NOAC) ou nenhum tratamento, podendo contribuir em breve com novas evidências de eficácia e segurança, inclusive quanto a pacientes com contraindicações para o uso de ACO, ao dispositivo LAmbré e ao melhor cuidado de suporte/não tratamento.

sistêmica (OR de 1,11, IC 95% 0,37 a 3,33; p = 0,86, I2 = 0%) foram semelhantes entre os dois grupos avaliados.	
<b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b>	
<p>Adotando um modelo de custo-utilidade, o demandante apresenta uma estimativa de dominância (menor custo e maior efetividade) do Fechamento do Apêndice Atrial Esquerdo (FAAE) quando comparado à terapia com anticoagulantes (varfarina ou NOAC). Tal achado estaria relacionado principalmente aos custos associados com a prevenção da ocorrência de eventos de AVC hemorrágicos, o que é consistente com outros 12 estudos de avaliação econômica publicados previamente em contextos internacionais, onde o FAAE teve a maior probabilidade de ser custo-efetivo na maioria dos cenários em comparação com a varfarina ou com NOAC ao se adotarem as mesmas restrições de indicação. Contudo, apesar do tipo de análise e modelo possuírem validade em publicações prévias, seu relato no dossiê possui importantes limitações que incluem a ausência de descrição de parâmetros e inconsistências de fontes, o que reduzem a confiança nas estimativas de custo-efetividade apresentadas.</p>	
<b>IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</b>	
<p><i>Proponente</i></p>	<p><i>Parecerista</i></p>
<p>O impacto orçamentário incremental estimado pelo proponente foi de R\$ 25.825.595,41 no primeiro ano a -R\$ 80.177.868,26 no quinto ano, com uma média anual de -R\$ 17.708.769,25 no período de 5 anos.</p> <p>Foi observada a necessidade de correção de adoção de ajustes na definição da população elegível ao procedimento ao longo dos anos. Adicionalmente, os valores de economia de recursos estão estritamente ligados aos custos potenciais evitados com eventos relacionados à terapia anticoagulante.</p>	<p>O novo impacto orçamentário incremental estimado variou de R\$ 46.978.122,94 no primeiro ano a R\$ 173.992.228,79 no quinto ano, com uma média anual de R\$ 35.728.123,70 a R\$ 138.361.887,34 no período de 5 anos.</p> <p>Além da revisão de valores e ajustes na definição da população elegível, a nova estimativa de impacto orçamentário considerou os custos potenciais evitados restrito aos eventos de sangramento maior e acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico, sendo uma abordagem mais consistente com as evidências disponíveis.</p>
<b>EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL</b>	
<p><i>Proponente</i></p>	<p><i>Parecerista</i></p>
<p>O FAAE está recomendado para a prevenção de AVC em pacientes com FANV pelas agências <i>Health Quality Ontario</i> (HQO/ Canadá), <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE/ Inglaterra), <i>Medical Services Advisory Committee</i> (MSAC/ Austrália) e <i>Scottish Health Technologies Group</i> (SHTG/ Escócia).</p>	<p>Além das agências apresentadas pelo proponente, foi incluída a avaliação do FAAE para a prevenção de AVC em pacientes com FANV pela <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH/ Canadá) e pela <i>Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment</i> (LBI-HTA/ Áustria). De modo geral, apesar do apontamento de fragilidades nas evidências clínicas e econômicas,</p>

	<p>o FAAE é considerado como alternativa nos casos em que a terapia com ACO é contraindicada ou não tolerada, devendo os riscos e benefícios serem discutidos com o paciente. Quanto aos pacientes com contraindicações relativas ao uso prolongado ACO, além das preocupações sobre as evidências de eficácia e segurança do FAAE, foram levantadas dificuldades quanto à definição dos critérios dessa população – podendo resultar em custos adicionais para o sistema de saúde.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>A revisão de literatura demonstrou que o procedimento de FAAE é eficaz e seguro ao paciente com FANV em diferentes escores de risco tromboembólico. O FAAE apresenta ganhos em desempenho clínico em pacientes com absoluta contraindicação ao ACO e escores mais altos de risco. Na prática clínica, a redução do número de AVC é uma questão importante no manejo de pacientes com FA. E para este desfecho, evidências da literatura atestam a importância do procedimento de FAAE que reduz o risco de ocorrência de AVC além de ser a única alternativa de tratamento indicada para pacientes em que a terapia com ACO é contraindicada. Os resultados encontrados na avaliação econômica corroboram os achados da literatura mostrando a efetividade do procedimento de FAAE na prevenção de AVC em pacientes com contraindicação aos ACO em comparação a classe de medicamentos anticoagulantes. Em termos de custo, o procedimento de FAAE se demonstrou uma alternativa de tratamento mais onerosa num primeiro momento, porém com ganhos em efetividade que se traduzem em ganhos econômicos em médio-longo prazo. Os resultados da análise de sensibilidade demonstraram a robustez dos resultados da análise de custo-efetividade. Por fim, uma análise de impacto orçamentário foi realizada onde se observa economia de mais de R\$ 22 milhões nos primeiros cinco anos de disponibilização da tecnologia, com potencial crescente de economia chegando a R\$ 8 milhões</p>	<p>As evidências das duas revisões sistemáticas incluídas sugerem que o FAAE com oclusores endocárdicos possui eficácia/efetividade e segurança semelhantes ou superiores em relação ao uso de ACO para prevenção de AVC. Especificamente quanto aos resultados com diferenças significativas, houve uma redução da morte cardiovascular e morte por todas as causas no grupo com FAAE em comparação ao grupo tratado com ACO, tanto para evidências de ECR quanto de estudos observacionais. Ademais, as evidências de ECR mostraram uma redução do risco de AVC hemorrágico e do risco de sangramento maior não relacionado ao procedimento, enquanto os estudos observacionais encontraram uma redução significativa de sangramento maior no grupo FAAE. A qualidade das evidências por desfecho foi avaliada como baixa a moderada. Adicionalmente, foram identificados oito registros de ensaios clínicos ativos, com o potencial de fomentar novas evidências clínicas, inclusive quanto a pacientes com contraindicações para o uso prolongado de ACO, ao dispositivo LAMBRE e ao melhor cuidado de suporte/não tratamento, para os quais não foram encontrados resultados entre as evidências identificadas na elaboração do presente RAC.</p> <p>O estudo de custo-utilidade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de dominância (menor custo e maior efetividade) com o uso de Fechamento do Apêndice Atrial Esquerdo (FAAE)</p>

<p>na saúde suplementar já no terceiro ano após incorporação.</p>	<p>em comparação com a terapia com anticoagulantes (varfarina ou NOAC), considerando a perspectiva da saúde suplementar, estimando custos e efetividades totais de R\$ 262.255,89 por 3,85 QALY, comparado a R\$ 388.589,51 por 3,45 QALY (em uso de NOAC) e R\$ 718.116,02 por 2,77 QALY (em uso de varfarina). Tal achado estaria relacionado principalmente aos custos associados com a prevenção da ocorrência de eventos de AVC hemorrágicos. Apesar do tipo de análise e modelo possuírem validade em publicações prévias, seu relato no dossiê possui importantes limitações que incluem a ausência de descrição de parâmetros e inconsistências de fontes, o que reduzem a confiança nas estimativas de custo-efetividade apresentadas.</p> <p>Segundo o proponente, o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do FAAE foi de - R\$ 88.543.846,24 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 05 anos. Em uma revisão do modelo, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 178.640.618,50 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 05 anos.</p>
---	---

### 3. CONDIÇÃO CLÍNICA

#### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A FA [fibrilação atrial] é uma arritmia supraventricular caracterizada por contrações rápidas e irregulares dos átrios, [a] uma frequência de 400-700 batimentos por minuto, sem atingir a contração atrial efetiva<sup>1</sup>. É a arritmia cardíaca mais comum, podendo causar tromboembolismo na vasculatura sistêmica e eventos isquêmicos graves em múltiplos órgãos<sup>2</sup>. Além disso, [é apontada] como causa de insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e demência<sup>3-5</sup>. Ainda assim, é reconhecido que o alvo mais suscetível das embolias causadas pela FA é o sistema cerebrovascular<sup>2</sup>, sendo estimado que 20 a 30% dos acidentes vasculares cerebrais sejam devidos à FA<sup>6</sup>.

[O] diagnóstico deve iniciar-se com a identificação da história clínica do paciente com a investigação de arritmias através do exame físico completo, seguido de eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações. Relatos de cansaço, pulsação mais rápida que o normal, falta de ar, palpitações cardíacas, dor ou aperto no peito, tontura e aumento da necessidade de urinar devem ser cuidadosamente estudados na anamnese como possível sintomatologia para FA. O principal indicador eletrofisiológico para o diagnóstico de FA é a observação do ECG: a FA é caracterizada pela substituição de ondas P consistentes por oscilações rápidas ou ondas fibrilares que variam em amplitude, forma e tempo, associadas a uma resposta ventricular irregular e frequentemente rápida quando a condução atrioventricular (AV) está intacta<sup>7,8</sup>.

[A fibrilação atrial não-valvar (FANV) é] a forma mais comum da doença, representando 86% dos casos de FA<sup>9</sup>. [O termo "não-valvar" refere-se à] ausência de estenose mitral reumática, válvula cardíaca mecânica/biológica ou reparação da válvula mitral. No guia publicado pela ESC [*European Society of Cardiology*] em 2020, [recomenda-se o abandono da] terminologia de FANV ou fibrilação atrial valvular pela possível confusão que poderia gerar<sup>10</sup>. Porém, devido à [sua] grande utilização histórica nos estudos e trabalhos relacionados à condição, as descrições utilizadas neste relatório ainda aplicarão o termo FANV.

[Tendo em vista a duração total da doença e dos seus episódios, a FA pode ser classificada] em<sup>10</sup>:

- Primária: FA não diagnosticada previamente, [independentemente da] duração ou da presença ou gravidade [dos] sintomas.



- Paroxística: [episódios autolimitados ou resolvidos] mediante intervenção médica durante os primeiros sete dias a partir de sua aparição.
- Persistente: [episódios com duração superior a sete dias, necessitando de tratamento farmacológico ou elétrico para reconversão ao ritmo sinusal].
- Persistente de longa duração: [episódios com duração superior a um ano, sem intento de restauração do ritmo sinusal, requerendo] estratégias de controle do ritmo cardíaco.
- Permanente: [presença contínua de fibrilação atrial e abdicação de restauração ou manutenção do ritmo sinusal]. Esta classificação é mais relacionada a uma decisão terapêutica entre médico e paciente do que um atributo fisiopatológico da FA.

Em relação à etiologia da FA, os mecanismos subjacentes das anormalidades observadas em pacientes com esta doença ainda não são totalmente compreendidos. Mecanismos [fisiopatológicos] do coração (fibrose atrial, dano de miócitos, remodelação elétrica, aumento atrial e estado pró-trombótico) e substâncias biológicas (enzimas, hormônios) têm sido propostos como possíveis desencadeadores de FA<sup>11</sup>.

Os fatores de risco para FA, que têm sido consistentemente identificados, incluem: hipertensão, idade > 55 anos, obesidade, tabagismo, diabetes mellitus, história de infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca<sup>12,13</sup>. Atualmente, outras características também foram apontadas como possíveis fatores de risco para FA, como hipertireoidismo, insuficiência renal crônica e apneia obstrutiva do sono<sup>6</sup>. A partir do momento em que um desses fatores de risco é identificado, o paciente deve ser monitorado e receber tratamento adequado (mudanças no estilo de vida e/ou terapia farmacológica), conforme cada caso, como métodos de prevenção primária para FA<sup>11</sup>.

A FA é um problema de saúde pública mundial com estimativa de 33,5 milhões de pessoas vivendo com essa doença, sendo 62% homens. Isso se traduz em uma taxa de prevalência de FA, por 100.000 habitantes, de 596,2 para homens e 373,1 para mulheres. Só na Europa, estima-se que mais de 6 milhões de indivíduos vivam com FA<sup>7</sup>, enquanto nos Estados Unidos, estima-se que 5 milhões de indivíduos tenham esta doença. Embora os dados de prevalência sejam preocupantes, os dados de pacientes com FA são considerados subestimados, pois cerca de 20% dos casos com FA são assintomáticos<sup>14</sup>. Estima-se que a prevalência de FA dobrará nos próximos 50 anos devido ao envelhecimento da população, com o aumento da expectativa de vida e ao estabelecimento de estilos de vida não saudáveis na população<sup>15</sup>. É importante ressaltar, no entanto, que a FA apresenta distribuição heterogênea ao redor do globo: na Austrália cerca de 4% da população tenha FA, enquanto

na Coreia do Sul a prevalência é de 0,7%. [Quanto] à incidência, estima-se que ocorram 4,7 milhões de novos casos de FA a cada ano<sup>16</sup>.

No Brasil, Santos et al., 2021 analisaram dados de linha base de 13.260 participantes da pesquisa populacional Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) para determinar a epidemiologia de FA no país. Os autores concluíram que 2,5% dos pacientes da amostra tinham FA no momento de inclusão no estudo. A análise de faixa etária demonstrou que a frequência de diagnóstico aumentava de 1,2% para os participantes menores de 45 anos para 5,4% em participantes maiores que 64 anos<sup>17</sup>.

[Quanto aos riscos decorrentes da doença, destaca-se o tromboembólico.] Pacientes com FA têm cinco vezes mais chances de ter um evento cerebrovascular (AVE)<sup>18</sup>. A FANV é a causa mais frequente de AVC, sendo responsável por 25% dos AVC isquêmicos e 50% dos AVC cardioembólicos<sup>19</sup>. [Portanto,] o risco tromboembólico deve ser avaliado individualmente por estar relacionado com a presença ou ausência de características ou fatores específicos<sup>10</sup>.

[Dentre os diferentes instrumentos desenvolvidos para investigação do risco de AVC em pacientes com FANV, a referência atual é] o escore de fatores de risco clínico combinados de insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade  $\geq 75$  anos, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (AIT), doença vascular, idade de 65 a 74 anos, categoria de sexo - *Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq 75$  years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65 – 74 years, Sex category (female)* (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) [, apresentado no Quadro 3]. [Escore total de 0 em homens e 1 em mulheres representam baixo risco e não requerem tratamento para prevenção de AVC. Por outro lado, esse tratamento é recomendado nos casos de escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  em homens ou  $\geq 3$  em mulheres e deve ser considerado em escores igual a 1 em homens e 2 em mulheres<sup>10,20</sup>].

É estimado que o AAE [apêndice atrial esquerdo] origina mais de 90% trombos que podem posteriormente causar tromboembolismo na vasculatura sistêmica e é a principal fonte de trombos em pacientes com FANV<sup>21,22</sup>. O AAE é uma estrutura do átrio esquerdo do coração localizado nas proximidades da artéria coronária circunflexa esquerda, do nervo frênico esquerdo e das veias pulmonares esquerdas. Não está clara qual [sua] função, se houver [, sendo que] o coração pode continuar a fazer seu trabalho com um AAE fechado. [Em condições normais,] o coração se contrai a cada batimento cardíaco, e o sangue no átrio esquerdo e no AAE é espremido do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo (câmara inferior esquerda do coração). Em indivíduos com fibrilação atrial, os impulsos elétricos que controlam os batimentos cardíacos não viajam de maneira ordenada pelo coração. Em vez disso, muitos impulsos começam ao mesmo tempo e se espalham pelos átrios. Os



impulsos rápidos e caóticos não dão tempo para seus átrios se contraírem e/ou espremerem efetivamente o sangue em seus ventrículos. Como o apêndice atrial esquerdo é uma pequena bolsa, o sangue se acumula ali e pode formar coágulos no próprio AAE como nos átrios.

**[Quadro 3].** Fatores de risco para a presença de tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial.

Letra	Risco	Descrição	Pontuação
<b>C</b>	Insuficiência cardíaca congestiva	O paciente apresenta sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca ou há evidência objetiva de que o paciente apresenta redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo.	+1
<b>H</b>	Hipertensão	A pressão arterial do paciente em repouso é maior que 140/90 mmHg em duas medições ou o paciente encontra-se sob tratamento com medicamentos anti-hipertensivos.	+1
<b>A</b>	Idade	O paciente tem de 64 a 75 anos .	+2
<b>D</b>	Diabetes mellitus	A glucose em jejum é maior que 125 mg/dl ou o paciente está atualmente sob tratamento com insulina ou algum outro hipoglicemiante.	+1
<b>S</b>	Antecedente de acidente vascular cerebral ou tromboembolismo.	O paciente já apresentou um evento vascular cerebral ou tromboembolismo.	+2
<b>V</b>	Enfermidade Vascular	O paciente já apresentou eventos de infarto agudo do miocárdio, doença arterial periférica ou presença de placa aórtica.	+1
<b>A</b>	Idade 65-74	O paciente está na faixa etária entre 65 e 74 anos.	+1
<b>Sc</b>	Sexo	O paciente é do sexo feminino	+1
<b>Escore Máximo</b>			<b>9</b>

Fonte: Kirchhof et al. (2016)<sup>21</sup>

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE (20231000152\_PTC - Revisão Sistemática), páginas 6 a 14, com edições realizadas pelo PARECERISTA identificadas entre colchetes].

A FA resulta em hospitalizações frequentes e está associada ao aumento da mortalidade, particularmente quando comorbidades como hipertensão e diabetes mellitus estão presentes<sup>23-25</sup>. Ademais, sintomas como palpitações, fadiga e dispneia limitam o desenvolvimento de atividades físicas e sociais, bem como o comprometimento psicológico (preocupação, ansiedade e depressão) decorrente do medo de novos episódios de arritmia<sup>26-29</sup>.

Diante disso, os principais objetivos do tratamento da FA são melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbimortalidade. Isso gera uma demanda significativa de recursos de saúde, incluindo hospitalizações, medicamentos, procedimentos e acompanhamento contínuo<sup>30-32</sup>.

[Texto elaborado pelo parecerista].

[Nesse contexto,] a FA representa uma doença de alta carga econômica para a saúde pública, tendo os pacientes com FANV custos substanciais durante o tratamento agudo e durante o acompanhamento<sup>20,21,33</sup>.

A Associação Americana do Coração - *American Heart Association* (AHA) estimou que o ônus econômico nos Estados Unidos para assistência médica para doenças cardiovasculares foi de US\$ 193,1 bilhões, colocando-o como o grupo de doenças mais dispendiosas (o segundo grupo de doenças foi o câncer com US\$ 88,1 bilhões)<sup>34</sup>. O ônus econômico da prestação de cuidados de FA é estimado em US\$ 6,65 bilhões, contribuindo para aproximadamente 3,5% da carga total de doenças cardiovasculares. É importante ressaltar que 30% dos AVC são devidos à FA<sup>35</sup>, e portanto, a soma do ônus econômico relacionado à FA e os relacionados aos AVC representam 6% da carga total de doenças cardiovasculares. A razão principal para esse montante é que tanto o tratamento da FA quanto o tratamento da principal complicação, que é o AVC, implicam no uso intensivo de insumos de saúde (recursos humanos, medicamentos, exames laboratoriais, hospitalizações etc.) tanto a curto como a longo prazo.

No estudo populacional conduzido por Johnsen SP et al., 2017<sup>36</sup> foi realizada uma análise de custos dos pacientes com FA abrangendo toda a população da Dinamarca por mais de dez anos. Os autores identificaram que o custo total em três anos decorrentes da FA na Dinamarca foi estimado em € 219 a 295 milhões com valor de custo indireto médio por paciente variando entre € 20 mil e € 27 mil durante o período do estudo. Na avaliação de evolução dos custos ao longo do tempo, o estudo concluiu que o impacto econômico foi maior durante o primeiro ano após o diagnóstico de FA, sendo a admissão hospitalar o maior componente de custos. Na análise de distribuição de custos por recurso, os custos

dos medicamentos foram o de menor impacto na estimativa de custo total. Para os pacientes que sofreram um AVC, os custos chegaram a ser duas vezes maiores do que os custos de FA sem a doença.

Martin AL et al., 2019<sup>37</sup> desenvolveram uma revisão sistemática para avaliar as evidências disponíveis relacionadas aos custos indiretos da FA. Foram identificados 14 estudos que relataram custos indiretos, que também foram maiores entre os pacientes com AVC hemorrágico e hemorragia intracraniana. A contribuição dos custos indiretos para o total foi marginal durante o tratamento agudo, mas aumentou consideravelmente (30-50%) dois anos após a ocorrência de AVC e eventos hemorrágicos.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE (20231000152\_PTC - Revisão Sistemática), páginas 7 e 8, com edição realizada pelo PARECERISTA identificada entre colchetes].

### 3.2. Tratamento recomendado

De forma geral, o tratamento da FA [visa ao] controle da frequência cardíaca, restauração do ritmo sinusal, e prevenção de eventos tromboembólicos<sup>10,38</sup>.

No guia de 2020 publicado pela ESC<sup>10</sup>, o fluxo de tratamento da FA é definido como “Melhor Cuidado da Fibrilação Atrial” – *Atrial Fibrillation Better Care* (ABC) ou simplesmente “caminho ABC” em tradução livre, [cujo] algoritmo terapêutico aborda três pilares para o tratamento da FA: [‘A’ para *Avoid stroke* (Evitar AVC); ‘B’ para *Better symptom control* (Melhor controle de sintomas); e, ‘C’ para *Cardiovascular and comorbidity risk management* (Gerenciamento de riscos cardiovasculares e comorbidades). Destaca-se que] o pilar ‘B’ engloba tanto o controle da frequência cardíaca quanto o controle do ritmo sinusal, deixando as estratégias de controle de fator de risco e comorbidades como um pilar a parte.

[No que se refere à prevenção de AVC em pacientes com FA], os agentes ACO [anticoagulantes orais] são a principal opção terapêutica<sup>10,38</sup>. [Na prática clínica brasileira<sup>38</sup>, os ACO utilizados para essa indicação incluem:]

– Antagonistas da vitamina K: uma das terapias mais utilizadas em pacientes com FA no mundo [, a varfarina é o único ACO que pode ser utilizado com segurança em pacientes com próteses valvares mecânicas ou estenose mitral significativa. A vitamina K pode ser utilizada como antídoto, no caso de sangramento prolongado ou volumoso em paciente em uso de varfarina. Apresenta] faixa terapêutica estreita necessitando de controle de dosagem e parâmetros séricos como tempo de ativação de

protrombina para avaliação de risco de sangramento [e da eficácia do tratamento. Além disso, seu efeito anticoagulante sofre a influência de diversos fatores, tais como a dieta e o uso concomitante de outras classes de medicações<sup>10,20,38,39</sup>.]

– Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOAC): são considerados o tratamento preferencial para a prevenção de AVC em pacientes com FA, [incluindo a apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana]. Esta classe de medicamentos anticoagulante é também conhecida como “Novos Anticoagulantes Orais”[(NOAC)] ou “Anticoagulantes Orais Diretos – *Direct Oral Anticoagulants* (DOAC)” devido a melhora do desempenho em eficácia e principalmente em segurança quando comparados aos antagonistas da vitamina K. A [adesão à] terapia com NOAC também costuma ser maior do que com os antagonistas da vitamina K pelo melhor perfil farmacocinético destas novas drogas [, sem a necessidade de monitorização de efeito com exames periódicos. A escolha do tipo de NOAC deve ser feita de acordo com particularidades clínicas do paciente em questão, tendo em vista aspectos como a presença de insuficiência renal ou a possibilidade de interação com outras medicações em uso (Quadro 4)<sup>10,20,39</sup>.]

[Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE (20231000152\_PTC - Revisão Sistemática), páginas 15 a 20, com alterações realizadas pelo PARECERISTA identificadas entre colchetes].

**Quadro 4.** Recomendações para a administração de anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K.

NOAC	Dose padrão	Critérios para redução da dose
Dabigatrana	150 mg 2x/dia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCS: 110 mg 2x/dia em pacientes com idade ≥80 anos ou ≥75 anos com outros fatores de risco incluindo ClCr 30-50 mL/min. Considerar 110 mg 2x/dia, se ClCr 30-49 mL/min.</li> <li>• ACC/AHA: 75 mg 2x/dia, se ClCr 15-30 mL/min</li> <li>• ESC: 110 mg 2x/dia, em pacientes com idade ≥80 anos, uso concomitante de verapamil ou risco aumentado de sangramento</li> </ul>
Rivaroxabana	20 mg 1x/dia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCS: 15 mg 1x/dia, se ClCr 30-49 mL/min</li> <li>• ACC/AHA: 15 mg 1x/dia, se ClCr 15-50 mL/min</li> <li>• ESC: 15 mg 1x/dia, se ClCr 15-49 mL/min</li> </ul>
Apixabana	5 mg 2x/dia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCS: considerar 2,5 mg 2x/dia, caso haja pelo menos 2 dos seguintes critérios: idade ≥80 anos, peso ≤60 kg ou creatinina sérica ≥ 133 µmol/L</li> <li>• ACC/AHA e ESC: 2,5 mg 2x/dia, caso haja pelo menos 2 dos seguintes critérios: idade ≥80 anos, peso ≤60 kg ou creatinina sérica ≥ 133 µmol/L</li> </ul>

Edoxabana	60 mg/ 1x/dia	<p>CCS: 30 mg 1x/dia, se ClCr 30-49 mL/min. Considerar 30 mg 1x/dia para pacientes com peso <math>\leq 60</math> kg ou uso concomitante de inibidor da Glicoproteína-P, exceto amiodarona ou verapamil</p> <p>ACC/AHA: 30 mg 1x/dia, se ClCr 15-50 mL/min</p> <p>ESC: 30 mg 1x/dia, caso haja algum dos seguintes critérios: ClCr 15-50 mL/min, peso <math>\leq 60</math> kg ou uso concomitante de dronedarona, ciclosporina, eritromicina ou cetoconazol</p>
-----------	------------------	--

ACC/AHA: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association; CCS: Canadian Cardiovascular Society; ClCr: clearance de creatinine; ESC: European Society of Cardiology.

Fonte: ACC/AHA (2019)<sup>20</sup>, CCS (2020)<sup>39</sup> & ESC (2020)<sup>10</sup>

A indicação da terapia anticoagulante deve ser baseada no risco tromboembólico, independentemente de o padrão de FA ser paroxístico, persistente ou permanente. Conforme recomendado pela diretriz brasileira<sup>38</sup> e por diretrizes internacionais<sup>10,20,39</sup> para o tratamento da FA, a avaliação de risco tromboembólico leva em consideração o escore de risco CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, já descrito no item de aspectos clínicos e epidemiológicos da FA. Uma grande vantagem de sua utilização é a pronta identificação dos pacientes com baixo risco de AVC: homens com escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 e mulheres com esse escore = 1. Pacientes com escores superiores aos respectivos valores devem ser avaliados quanto à indicação de tratamento com ACO<sup>10,20,39</sup>.

[Texto elaborado pelo parecerista].

[Adicionalmente,] torna-se necessário não apenas avaliar o risco de tromboembolismo sistêmico, mas também o risco de hemorragia quando o ACO for prescrito. O escore de risco para hemorragia mais empregado na atualidade é o HAS-BLED, cuja pontuação > 3 indica maior risco de hemorragia pelo ACO. É importante enfatizar que esse escore não contraindica o uso de ACO, mas serve de parâmetro quanto à necessidade de cuidados especiais para tornar o tratamento mais seguro.

Nesse contexto, a [escolha] pelo tipo de ACO a ser utilizado vai depender do perfil de segurança e eficácia de cada um e do estado do paciente (perfil renal, hepático, fragilidade, etc.)<sup>10,38</sup>. Os poucos casos de contraindicação absoluta aos ACO incluem: pacientes com hemorragia ativa severa; comorbidades associadas ao risco de hemorragia (trombocitopenia severa, anemia severa, entre outras) ou um evento envolvendo alto risco de sangramento como uma hemorragia intracraniana.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE (20231000152\_PTC - Revisão Sistemática), páginas 13 e 19, com edições realizadas pelo PARECERISTA identificadas entre colchetes].

Estes casos, juntamente com aqueles nos quais o paciente não consegue manter adesão adequada ou não deseja utilizar o ACO, ou aqueles nos quais os pacientes apresentam AVC na vigência de anticoagulação, constituem um grande desafio clínico. Nessas situações, é necessária uma cuidadosa avaliação do risco-benefício das alternativas de prevenção ao tromboembolismo, preferencialmente em equipe multiprofissional – incluindo, por exemplo, o hematologista. A tomada de decisão deve ser compartilhada com o paciente, após discussão dos riscos de AVC e sangramento, bem como de seus valores e preferências<sup>10,20,39,40</sup>.

Para a maioria dos pacientes com FANV que apresentam alto risco de AVC, o benefício da terapia com ACO supera o risco de sangramento. Contudo, para pessoas com risco aumentado de sangramento, o benefício da anticoagulação pode nem sempre superar o risco de sangramento. Dessa forma, o melhor cuidado de suporte deve considerar o monitoramento cuidadoso do paciente.<sup>10,40</sup>

Pacientes com alto risco de AVC e com fatores de risco não modificáveis para sangramento requerem acompanhamento médico com maior frequência (por exemplo, dentro de 4 semanas, ao invés de 4 a 6 meses). Ademais, deve ser dada atenção aos fatores de risco para sangramento modificáveis e potencialmente modificáveis, os quais devem ser (re)avaliados em cada contato com o paciente (Quadro 5)<sup>10</sup>.

Apesar de a Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial, publicada em 2016, ainda sugerir a utilização da aspirina e do clopidogrel em pacientes com FANV e contraindicação à utilização do ACO,<sup>38</sup> diretrizes internacionais mais recentes desencorajam esta terapia devido à sua menor eficácia na prevenção de AVC e outros eventos tromboembólicos associados, sem diminuição do risco de sangramento<sup>10,40</sup>. Da mesma forma, não é recomendada a prática de reduções da dose de NOAC diferentes daquelas apresentadas do Quadro 4, uma vez que estão associadas a um menor nível de anticoagulação e maior risco trombótico<sup>10</sup>.

Como alternativa não farmacológica para diminuir o risco de tromboembolismo e sangramento maior em pacientes com FANV, está o fechamento do AAE por métodos cirúrgicos ou percutâneos. Os métodos cirúrgicos compreendem a ressecção cirúrgica ou o isolamento do AAE usando ligaduras, suturas ou grampos. Contudo, trata-se de uma opção terapêutica em casos selecionados, ou seja, em pacientes que irão se submeter a uma cirurgia cardíaca por outro motivo<sup>10,20,39,40</sup>. Já a oclusão percutânea será abordada detalhadamente a seguir, na seção referente à tecnologia proposta.

**Quadro 5.** Fatores de risco para o sangramento.

Não modificável	Potencialmente modificável	Modificável
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade &gt;65 anos</li> <li>• Histórico prévio de sangramento relevante</li> <li>• Insuficiência renal grave (em diálise ou transplante renal)</li> <li>• Disfunção hepática grave (cirrose)</li> <li>• Malignidade</li> <li>• Fatores genéticos (ex: polimorfismos CYP 2C9)</li> <li>• AVC anterior, doença de pequenos vasos, etc.</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Comprometimento cognitivo/demência</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragilidade extrema / risco excessivo de quedas <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia</li> </ul> </li> <li>• Contagem ou função plaquetária reduzida</li> <li>• Insuficiência renal com ClCr &lt;60 mL/min</li> <li>• Estratégias de gerenciamento de antagonistas da vitamina K <sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensão/PAS elevada <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiplaquetário/AINE concomitante</li> </ul> </li> <li>• Ingestão excessiva de álcool <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não adesão ao ACO</li> </ul> </li> <li>• <i>Hobbies</i>/ocupações perigosas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia de ponte com heparina</li> </ul> </li> <li>• Controle de RNI (alvo 2,0 - 3,0), TTR alvo &gt;70% <sup>c</sup></li> <li>• Escolha apropriada do tipo e dosagem adequados de ACO <sup>d</sup></li> </ul>

ACO: anticoagulante oral; AINE: anti-inflamatório não esteroide; ClCr: *clearance* de creatinina; CYP: citocromo P; PAS: pressão arterial sistólica; RNI: razão normalizada internacional; TTR: tempo de intervalo terapêutico.

<sup>a</sup> Indicação de auxiliares de caminhada; calçado adequado; revisão residencial para remover riscos de tropeços; avaliação neurológica quando apropriado.

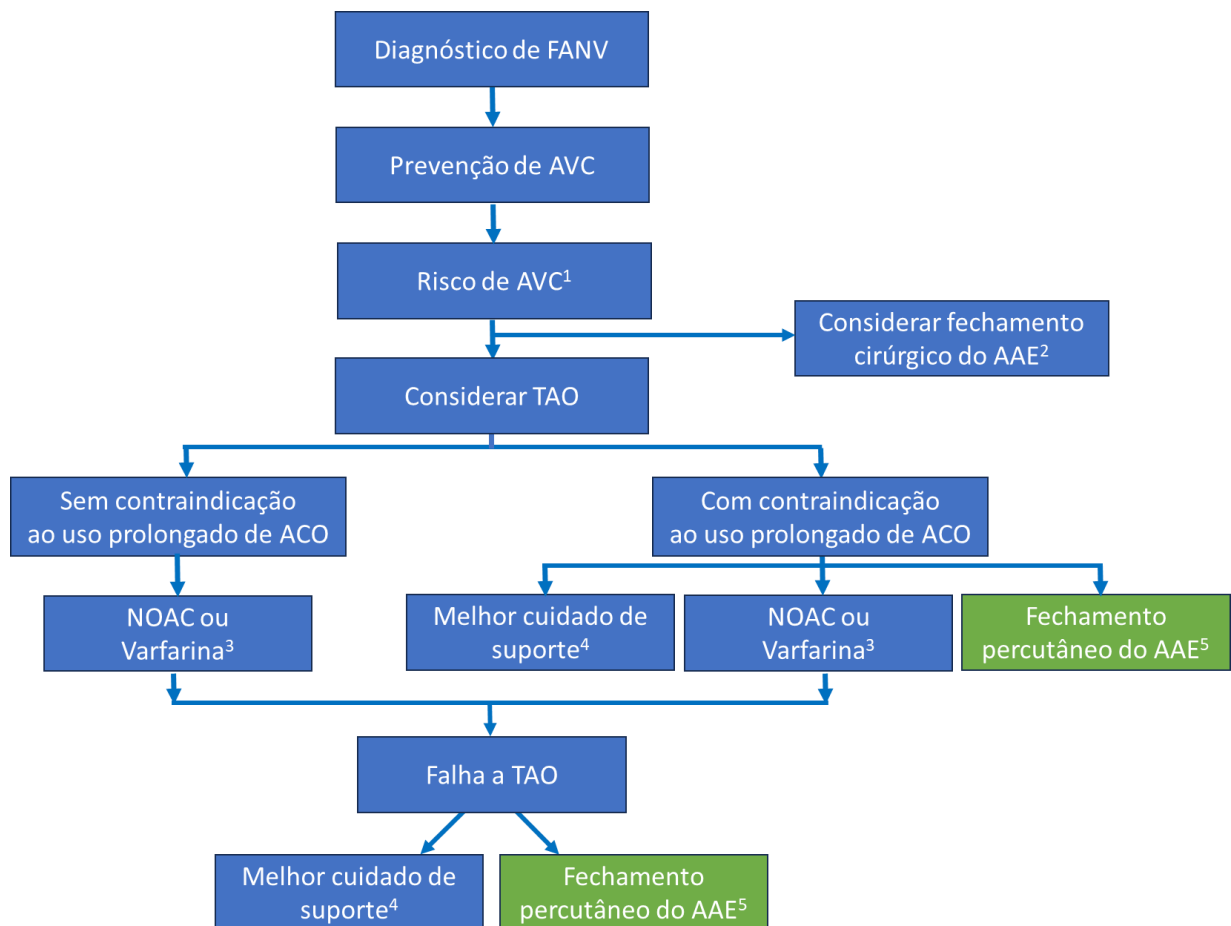
<sup>b</sup> Aumento do monitoramento do RNI, automonitoramento/autogerenciamento, intervenções educacionais/comportamentais.

<sup>c</sup> Para pacientes recebendo tratamento com antagonistas da vitamina K.

<sup>d</sup> Adaptação da dose conforme a idade do paciente, peso corporal e nível de creatinina sérica.

Fonte: ESC (2020)<sup>10</sup>

O PROPONENTE apresentou o fluxograma referente aos cenários atual e proposto da linha de cuidado de pacientes com FA (anexo: 20231000152\_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde.pdf). Na Figura 1, elaborada pelo PARECERISTA, consta especificamente a abordagem terapêutica para prevenção de AVC em pacientes com FANV com contraindicação e/ou falha a terapia com ACO, considerando as alternativas disponíveis atualmente e caso a tecnologia seja incluída no rol da ANS conforme a indicação do PROPONENTE.



**Figura 1.** Cenário atual e cenário proposto para abordagem terapêutica na prevenção de AVC em pacientes com FANV com contraindicação e/ou falha a terapia com ACO.

AAE: apêndice atrial esquerdo; ACO: anticoagulantes orais; AVC: acidente vascular cerebral; FANV: fibrilação atrial não valvar; NOAC: novos anticoagulantes orais; TAO: terapia anticoagulante oral.

<sup>1</sup> O risco de AVC pode ser avaliado pelo sistema de pontuação CHADS1, CHADS2 ou CHA2DS2-VASc, considerando fatores de risco como: história de AVC ou ataque isquêmico transitório, insuficiência cardíaca e/ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\leq 35\%$ , hipertensão, diabetes mellitus e idade  $\geq 75$  anos. Com base no julgamento clínico, pacientes considerados com alto risco de AVC devem ser avaliados quanto à indicação de TAO.

<sup>2</sup> Opção terapêutica apenas para pacientes que irão se submeter a uma cirurgia cardíaca por outro motivo.

<sup>3</sup> NOAC como TAO de escolha.

<sup>4</sup> O melhor cuidado de suporte (não tratamento antitrombótico) compreende o acompanhamento multiprofissional e a abordagem dos fatores de risco para sangramento modificáveis e potencialmente modificáveis, tais como: hipertensão não controlada, alta ingestão de álcool, anemia, plaquetopenia e doença renal.

<sup>5</sup> Cenário futuro, conforme a proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

[Texto elaborado pelo parecerista].



## 4. TECNOLOGIA

### 4.1. Descrição

O fechamento do apêndice atrial esquerdo [FAAE] é um procedimento cirúrgico minimamente invasivo para selar o AAE, reduzindo o risco de AVC e eliminando a necessidade de tomar medicamentos ACO. Os oclusores cardíacos são dispositivos médicos de classe III (implantável) considerados em abordagens minimamente invasivas. A indicação para uso deste sistema é a prevenção da embolização de trombos que podem se formar no AAE e reduzir o risco de sangramento com risco de vida em pacientes com FANV e preferencialmente para aqueles que são contraindicados ao tratamento com ACO. Atualmente, as diretrizes de prática clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), AHA, EHRA e do Reino Unido recomendam a oclusão do AAE em pacientes com contraindicação ao ACO<sup>21,38,41,42</sup>.

O procedimento de oclusão percutânea envolve a liberação do dispositivo de oclusão, ou oclutor, por acesso vascular venoso e punção transeptal, geralmente sob orientação de ecocardiograma transesofágico e/ou intracardíaco. [Tradicionalmente, são utilizados dispositivos inseridos no AAE com o objetivo de ocluí-lo em sua face endocárdica – detalhados a seguir, no item 4.1.1 deste RAC. Há, também, uma técnica de ligadura percutânea epicárdica, destinada a excluir externamente o AAE, por meio de um dispositivo aprovado para o fechamento de tecidos moles, mas não especificamente para a prevenção de tromboembolismo (uso *off-label*)<sup>43</sup>].

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000152\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 22, 24 e 25].

Os oclusores em geral são compostos por dois sistemas e um obturador (opcional). O primeiro deles é o sistema de entrega que é composto por um dispositivo que direciona o oclutor até o local do implante. O segundo sistema é o de acesso que permite a colocação do dispositivo no AAE através da veia femoral, passando pelo septo atrial até o átrio esquerdo. O oclutor cardíaco (implante) permanece comprimido dentro do sistema de entrega até que seja implantado. Os dispositivos estão disponíveis em tamanhos variados conforme fabricante. A seguir estão indicadas em detalhes as etapas do procedimento de implantação dos oclusores cardíacos:

- Etapa 1. Um introdutor venoso deve ser inserido na veia femoral direita e retirado.

- Etapa 2. Um sistema de agulha transeptal é inserido através da veia femoral direita, o septo interatrial é atravessado e um fio-guia de alto suporte é deixado na veia pulmonar superior esquerda para facilitar a introdução do sistema de acesso dos oclusores.
- Etapa 3. O sistema de acesso do oclutor é então inserido.
- Etapa 4. O dilatador do sistema de acesso é removido e um cateter pigtail é inserido para posicionar a bainha do oclutor no AAE.
- Etapa 5. O contraste iônico ou não iônico (dependendo das características do paciente) é injetado para determinar a posição adequada da bainha do oclutor.
- Etapa 6. O sistema de entrega é então inserido através do sistema de acesso e o dispositivo é liberado.
- Etapa 7. Os sistemas de acesso e entrega são removidos, exceto o dispositivo. A hemostasia no local da punção é verificada.
- [Etapa 8. Instituir uma terapia antitrombótica transitória e realizar acompanhamento do paciente para monitorar possíveis complicações do procedimento – tais como o deslocamento do dispositivo ou a formação de coágulos sanguíneos em outros locais do átrio esquerdo.]

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000152\_PTC - Revisão Sistemática, página 25, com edições realizadas pelo PARECERISTA identificadas entre colchetes].

#### **4.1.1. Oclusores disponíveis no mercado brasileiro para FAAE**

Atualmente existem três oclusores portadores de registro na Agência de Vigilância Sanitária – ANVISA: AMPLATZER AMULET (10332340459), LAMBRE (80102511937) e WATCHMAN (10341350769). Todos os oclusores disponíveis no Brasil são endocárdicos e foram projetados para oclusão completa do AAE, reduzindo assim o risco de AVC isquêmico causado por FA.

O Amplatzer Amulet Cardiac Plug (ACP; Abbott Vascular, anteriormente St. Jude Medical) possui formato de lóbulo e disco para oclusão do AAE. O dispositivo Amplatzer Amulet®, a segunda geração do dispositivo ACP, também é construído a partir de uma malha de nitinol e consiste em um lóbulo e um disco conectado por uma cintura central. Remendos de poliéster são costurados no lóbulo e no disco para facilitar a oclusão. O lóbulo tem fios estabilizadores para melhorar a colocação e retenção do dispositivo. O dispositivo possui acessórios de parafuso rosqueado em cada extremidade para conexão aos cabos de entrega e carregamento. O dispositivo possui marcadores radiopacos em cada extremidade e nos fios estabilizadores que permitem a visibilidade durante a fluoroscopia. Uma vez

que as anatomias de AAE vêm em todas as formas e tamanhos, o Amplatzer Amulet® apresenta diferentes tamanhos de oclusores para uso em procedimentos de oclusão do AAE<sup>44</sup>.

O Watchman® é composto por uma caixa fechada de nitinol autoexpansível em forma de paraquedas com uma fileira de ganchos ao redor da superfície de fixação e um tecido permeável de poliéster. O tamanho do dispositivo é selecionado de acordo com o diâmetro máximo do óstio do AAE, e o superdimensionamento em 10% a 20% é geralmente recomendado. O dispositivo Watchman FLX é uma evolução do dispositivo Watchman com comprimento mais curto, maior disponibilidade de tamanhos (20-35 mm), aumento no número de suportes e âncoras entre outras modificações<sup>45-47</sup>.

O dispositivo Lambre, também disponível no mercado nacional, é composto por uma cobertura e um guarda-chuva, unidos por uma barra central. A cobertura consiste numa estrutura flexível de nitinol com ganchos incorporados para estabilizar o dispositivo às paredes AAE. O guarda-chuva é composto por uma rede metálica flexível de nitinol em forma de guarda-chuva plano com um encaixe no meio para fixar o cabo de entrega, utilizado para fazer avançar o dispositivo de Fechamento do AAE, através da bainha de libertação, até à posição pretendida. Tanto a cobertura como o guarda-chuva são revestidos de uma membrana de Politereftalato de etileno (PET) para evitar a entrada de sangue no AAE após a implantação. O dispositivo Lambre está disponível em 15 tamanhos diferentes, variando de 16 a 36 mm. Dois projetos diferentes foram desenvolvidos de acordo com a relação cobertura/guarda-chuva (cobertura de 4 a 6 mm ou 12 a 14 mm maior que o guarda-chuva para dispositivos padrão e especiais, respectivamente) para se adequar às morfologias de AAE simples e multilobadas.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000152\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 26 a 28].

## 4.2. Ficha técnica

**Quadro 6.** Ficha técnica dos dispositivos oclusores para FAAE.

	Item	Watchman	Amplatzer Amulet	LAmbre
1	<b>Tipo</b>	OPME	OPME	OPME
2	<b>Princípio ativo</b>	Implante cardíaco	Próteses cardiovasculares	Implante intracardíaco
3	<b>Nome comercial</b>	WATCHMAN™ – dispositivo de fecho do apêndice auricular esquerdo com sistema introdutor	Amplatzer Amulet – <i>Left Atrial Appendage Occluder</i>	Sistema de fechamento do apêndice atrial esquerdo (LAA) LAmbré
4	<b>Fabricante</b>	<i>Boston Scientific Corporation/ EUA</i>	<i>Abbott Medical/ EUA</i>	<i>Lifetech Scientific (Shenzhen) Co., Ltd./ China, República Popular</i>
5	<b>Detentor do registro</b>	Boston Scientific do Brasil Ltda	St. Jude Medical Brasil Ltda	VR Medical Importadora e Distribuidora de Produtos Médicos Ltda
6	<b>Apresentação</b>	Estrutura de nitinol autoexpansível com uma membrana porosa na face proximal, pré-carregado no sistema introdutor. <sup>1</sup>	Desenvolvido a partir de uma malha de nitinol e é constituído de um lóbulo e um disco conectado por uma cintura central. <sup>2</sup>	Estrutura flexível de nitinol com ganchos incorporados para estabilizar o dispositivo às paredes do AAE. <sup>3</sup>
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Evitar a embolização de trombos do apêndice auricular esquerdo e reduzir o risco de hemorragias potencialmente fatais em pacientes com fibrilação auricular não-valvular que são elegíveis para terapia anticoagulante ou para quem a terapia anticoagulante esteja contraindicada. <sup>1</sup>	Prevenir a embolização por trombos originários no AAE em pacientes com FANV. <sup>2</sup>	Prevenir embolização por trombos originários no AAE em doentes apresentando fibrilação atrial não valvular. O dispositivo é indicado apenas para os pacientes que não devem fazer uso de varfarina a longo prazo (nos casos de histórico ou tendência de sangramento, alergia ou baixa adesão à varfarina), para pacientes que possuem ao menos um fator de risco para desenvolver AVE, conforme pontuação CHADS <sub>2</sub> maior ou igual a 1, e para

				os pacientes que farão uso de aspirina e clopidogrel oral por ao menos 3 meses após a implantação do dispositivo. <sup>3</sup>
8	<b>Indicação proposta pelo proponente</b>	Prevenção de AVC em pacientes com FANV com contraindicação e/ou falha à terapia com ACO.	Prevenção de AVC em pacientes com FANV com contraindicação e/ou falha à terapia com ACO.	Prevenção de AVC em pacientes com FANV com contraindicação e/ou falha à terapia com ACO.
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	O sistema de acesso e o sistema introdutor permitem a colocação do dispositivo de fecho no AAE através do acesso da veia femoral e do septo interauricular atravessando a aurícula esquerda. <sup>1</sup>	Procedimento transcater padrão. Punção transeptal. Acesso do átrio esquerdo e posicionamento do cabo guia Amplatzer™ na veia pulmonar superior esquerda. <sup>2</sup>	Anestesia geral guiada por ecocardiografia transesofágica (ETE). Punção percutânea normal da veia femoral para o fio guia. Punção na região ínfero-posterior do septo interatrial com o kit de punção transeptal. <sup>3</sup>
10	<b>Patente</b>	Principal: US6689150B1 (1999) <sup>4</sup>	Principal: US10143478B2 (2016) <sup>5</sup>	Principal: CN106901792A (2015) <sup>6</sup>
11	<b>Requisitos obrigatórios</b>	A implantação do dispositivo de fecho WATCHMAN só deve ser efetuada por médicos com formação em procedimentos percutâneos e transeptais que tenham concluído o programa de formação do WATCHMAN. <sup>1</sup>	Não informado. <sup>2</sup>	O sistema de fechamento do apêndice atrial esquerdo só deve ser utilizado por médicos com formação em técnicas transcater. O médico deverá determinar quais pacientes são candidatos adequados para a intervenção que utiliza este dispositivo, de acordo com as indicações. <sup>3</sup>
12	<b>Contraindicações</b>	<p>Presença de trombo intracardíaco (visualizado por ecocardiografia). Caso identificado trombo no AAE, dissolvê-lo com terapia anticoagulante antes de tentar efetuar a implantação do dispositivo de fecho WATCHMAN.</p> <p>Presença de um dispositivo de fecho ou de reparação septal auricular.</p> <p>AAE cuja anatomia não permite a acomodação de um dispositivo de fecho.</p>	<p>Presença de trombo intracardíaco.</p> <p>Presença de endocardite ativa ou outras infecções que produzam bacteremia.</p> <p>Casos em que a colocação do dispositivo possa interferir em qualquer estrutura intracardíaca ou intravascular.<sup>2</sup></p>	<p>Doentes, cuja anatomia do AAE não seja adequada para a REF do dispositivo.</p> <p>Pacientes com trombo intracardíaco, tais como: trombose mural no átrio sinistram.</p> <p>Pacientes com endocardite ativa, neoplasia no coração ou outras infecções que causem bacteremia, tais como: diagnóstico atual de infecção ativa ou septicemia; paciente diagnosticado com qualquer tipo de doenças infecciosas graves ou doenças malignas um mês antes da cirurgia.</p>

		<p>Presença de quaisquer contraindicações habituais para outras intervenções de cateterização percutânea – devido ao tamanho (por exemplo; demasiado pequeno para sonda de ETE, tamanho do cateter, etc.) ou condições do paciente (por exemplo: infecção ativa, distúrbio hemorrágico, úlcera não tratada, etc.).<sup>1</sup></p>	<p>Pacientes em que a colocação do dispositivo possa interferir em qualquer estrutura intracardíaca ou intravascular.</p> <p>Pacientes com contraindicações para a realização de raios X e/ou ecocardiografia transesofágica.</p> <p>Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao níquel.</p> <p>Pacientes que exigem uso de anticoagulantes de varfarina a longo prazo; com fibrilação atrial causada por doença cardíaca valvular reumática, DCVD ou doença valvular congênita e estenose mitral grave, estenose valvar aórtica ou outras doenças valvulares; AF inicial; fibrilação atrial paroxística com causas explícitas, como pós-cirurgia de revascularização do miocárdio, hipertireoidismo, etc .</p> <p>Pacientes com trombose mural no átrio sinistram; doença carotídea com sintomas (como estenose da artéria carótida &gt; 50%); infarto agudo do miocárdio ou angina instável, ou infarto do miocárdio recente &lt; 3 meses; função cardíaca de nível IV (avaliação da função cardíaca de Nova York); histórico de AVC ou TIA dentro dos 30 dias anteriores ao procedimento; com placa ateromatosa ativa complexa na aorta descendente ou aorta ascendente; com diagnóstico atual de infecção ativa ou septicopiemia; com qualquer tipo de doenças infecciosas graves ou doenças malignas no 1º mês antes da operação; doença hemorrágica ou anabrose não cicatrizada; endocardite ativa, com neoplasia no coração ou outras infecções</p>
--	--	--	--

				causadoras de bacteremia; tumor cardíaco ou tumor em outras partes, com uma expectativa de vida < 2 anos. <sup>3</sup>
13	<b>Precauções</b>	O AAE é uma estrutura de paredes finas. Necessário cuidado no acesso ao AAE e no desdobramento do dispositivo. <sup>1</sup>	O médico deve usar do seu juízo clínico em situações que envolvam o uso de medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários antes, durante e/ou após o uso deste dispositivo. <sup>2</sup>	O sistema de fechamento do apêndice atrial esquerdo só deve ser utilizado por médicos com formação em técnicas transcater. O médico deverá determinar quais pacientes são candidatos adequados para a intervenção que utiliza este dispositivo, de acordo com as indicações. <sup>3</sup>
14	<b>Eventos adversos</b>	Alteração do estado mental; anemia com necessidade de transfusão; angina; arritmias; ataque isquêmico transitório; AVC hemorrágico; AVC isquêmico; cicatrização inadequada; colocação incorreta do dispositivo/vedação inadequada do apêndice/movimento do dispositivo em relação à parede do apêndice; complicações de ETE (dores na garganta, hemorragia, traumatismo esofágico); confusão pós-procedimento; desconforto/dor no peito; diminuição do nível de hemoglobina; dor na virilha; edema; edema pulmonar; efusão pleural; efusão/tamponamento pericárdico; embolia do dispositivo; embolia gasosa; embolia sistêmica; encefalopatia anóxica; equimose, hematoma ou seroma; erosão do miocárdio; febre; fístula AV; fratura do dispositivo; hematúria; hemoptise; hemorragia craniana; hemorragia excessiva; hemorragia grave com necessidade de transfusão; hemorragia intratraqueal; hemorragia na punção da virilha; hemorragia oral; hemorragia prolongada de uma laceração; hipotensão; hipoxia;	Embolia gasosa, reação alérgica, reações à anestesia, arritmias, hemorragia, parada cardíaca, tamponamento cardíaco, morte, embolização do dispositivo, migração do dispositivo, evento embólico, febre, embolia por corpo estranho, hipertensão/hipotensão, infecção, falência múltipla de órgãos, infarto do miocárdio, perfuração, derrame pericárdico, insuficiência/disfunção renal, convulsão, fluxo residual significativo, acidente vascular cerebral, formação de trombo, acidente isquêmico transitório, regurgitação/insuficiência valvar, lesão do local de acesso vascular, traumatismo/lesão de vaso. <sup>2</sup>	Embolia gasosa, reação alérgica, reações à anestesia, arritmia, hemorragia, paragem cardíaca, tamponamento pericárdico, morte, embolização do dispositivo, migração do dispositivo, eventos embólicos, febre, embolização de corpo estranho, hipertensão/hipotensão, infecção, falência multiorgânica, enfarte do miocárdio, perfuração cardíaca, derrame pericárdico, falha/disfunção renal, epilepsia, fechamento do AAE significativamente incompleto, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, formação de trombos no dispositivo, regurgitação/insuficiência valvular, lesão no local de acesso vascular, trauma ou lesão do vaso sanguíneo, falha cardíaca, pseudoaneurisma, derrame pleural. <sup>3</sup>

		<p>impossibilidade de reposicionar, recapturar ou recuperar o dispositivo;</p> <p>infecção/pneumonia; insuficiência cardíaca congestiva; insuficiência renal;</p> <p>insuficiência/falência respiratória; lesão do septo auricular; lesões valvulares; morte;</p> <p>náuseas; nefropatia relacionada com o meio de contraste; perfuração cardíaca;</p> <p>pseudoaneurisma; reação alérgica aos meios de contraste/medicamentos ou materiais do dispositivo; reações vasovagais; remoção cirúrgica do dispositivo; riscos relacionados com a anestesia; traumatismo das vias respiratórias; trombo do septo interauricular; trombocitopenia; trombose; trombose do dispositivo; trombose venosa profunda.<sup>1</sup></p>		
--	--	--	--	--

ACO: anticoagulantes orais; AAE: apêndice atrial esquerdo; AVC: acidente vascular cerebral; ETE: ecocardiografia transesofágica; FANV: fibrilação atrial não valvar; OPME: Órteses, Próteses e Materiais Especiais.

#### Fontes:

- <sup>1</sup> <https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/produtos/25351327308201371/anexo/T15955426/nomeArquivo/IU%2010341350769%20WATCHMAN%20DISPOSITIVO%20DE%20FECHO%20DO%20AP%3%8ANDICE%20AURICULAR%20ESQUERDO%20COM%20SISTEMA%20INTRODUTOR.pdf?Authorization=Guest>
- <sup>2</sup> <https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/produtos/25351679667201818/anexo/T16896780/nomeArquivo/2.1%20Instru%C3%A7%C3%B5es%20de%20Uso.pdf?Authorization=Guest>
- <sup>3</sup> [https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/produtos/25351499351201601/anexo/T19448872/nomeArquivo/80102511937\\_Sistema%20LAmbre%20\(LAA\).pdf?Authorization=Guest](https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/produtos/25351499351201601/anexo/T19448872/nomeArquivo/80102511937_Sistema%20LAmbre%20(LAA).pdf?Authorization=Guest)
- <sup>4</sup> <https://patents.google.com/patent/US6689150B1/>
- <sup>5</sup> <https://patents.google.com/patent/US10143478B2/>
- <sup>6</sup> <https://patents.google.com/patent/CN106901792A/en>



## 5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de parecer técnico-científico (PTC)<sup>48</sup>.

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

( ) Revisão sistemática.

(X) Parecer técnico-científico (PTC).

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
<p>Segundo o dossiê do PROPONENTE (20231000152_PTC - Revisão Sistemática), foi realizada uma revisão de literatura objetivando a identificação das principais evidências relacionadas à eficácia e segurança da técnica de FAAE para o tratamento de pacientes com FANV.</p> <p>Adicionalmente, em seu relato das subseções referentes à avaliação crítica (item 4.4.1) e à qualidade da evidência (item 4.4.2), consta que o trabalho levou em consideração as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (PTC) do Ministério da Saúde<sup>49</sup>. Isso está de acordo com a informação apresentada na capa do documento em questão (na qual é referido o PTC) e com os procedimentos metodológicos desenvolvidos pelo PROPONENTE.</p> <p>O PARECERISTA se fundamentou na versão mais recente das diretrizes metodológicas de PTC<sup>48</sup>, para realização da análise crítica do PTC apresentado pelo PROPONENTE.</p>

### 5.1. Pergunta estruturada

PROponente: O procedimento de fechamento do apêndice atrial esquerdo é eficaz, seguro e custo-efetivo na prevenção de AVC e sangramentos maiores em pacientes com FANV e com contraindicação a terapia com anticoagulantes orais?

Parecerista: O fechamento percutâneo do apêndice atrial esquerdo é eficaz e seguro para a prevenção de AVC em pacientes com FANV com contraindicação e/ou falha ao uso prolongado de ACO, quando comparado ao tratamento com ACO ou ao melhor cuidado de suporte, não tratamento ou placebo?

**Quadro 7.** Pergunta estruturada (PICOT) (versão do proponente e do parecerista).

Componente	Proponente	Parecerista
<b>População</b>	Pacientes com fibrilação atrial não-valvar com contraindicação e/ou falha à terapia com anticoagulantes orais	Idem
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Procedimento de Fechamento do Apêndice Atrial Esquerdo	Fechamento percutâneo do apêndice atrial esquerdo
<b>Comparador</b>	Ausência de Terapia pela Contraindicação	Tratamento com anticoagulantes orais ou melhor cuidado de suporte, não tratamento ou placebo
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<p><i>Desfechos primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidência de AVC ou embolismo sistêmico</li> <li>• Incidência de sangramento</li> </ul> <p><i>Desfechos secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probabilidade de sucesso do implante</li> <li>• Complicações relacionadas ao procedimento</li> <li>• Tamponamento cardíaco</li> <li>• Efusão pericárdica</li> <li>• Embolização do dispositivo</li> <li>• Cirurgias de Emergência</li> <li>• Mortalidade</li> </ul>	<p><i>Desfechos primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AVC ou embolismo sistêmico</li> <li>• Mortalidade cardiovascular</li> <li>• Sangramento clinicamente relevante</li> </ul> <p><i>Desfechos secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AVC isquêmico</li> <li>• AVC hemorrágico</li> <li>• AVC incapacitante</li> <li>• Mortalidade geral</li> <li>• Sangramento menor</li> <li>• Complicações relacionadas ao procedimento/dispositivo</li> <li>• Qualidade de vida relacionada à saúde</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado (ECR), ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e metanálises	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR)

### Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICOT

A pergunta de pesquisa foi reformulada pelo PARECERISTA tendo em vista um maior alinhamento com a indicação do procedimento proposto para inclusão do Rol da ANS. Nesse sentido, foi especificado na pergunta aberta que:

- a população inclui, além da contraindicação, a falha ao uso prolongado de ACO;
- a intervenção se trata de fechamento percutâneo do AAE visando a prevenção de AVC. Tendo em vista o escopo da presente demanda, o PARECERISTA definiu, como intervenção, o FAAE com emprego de dispositivos oclusores da face endocárdica. Dessa forma, não inclui estudos voltados ao FAAE de modo cirúrgico ou utilizando a técnica de ligadura percutânea epicárdica (uso *off-label*).
- foram considerados como comparadores, além do tratamento com ACO (varfarina ou NOAC), o melhor cuidado de suporte, não tratamento ou placebo. Destaca-se que, apesar de indicar em sua PICOT a ausência de terapia, o PROPONENTE justificou o uso de ACO como comparador por se tratar da recomendação mais atual da diretriz da ESC (2020), também seguida pelos médicos que atuam no setor da saúde suplementar brasileiro devido ao respectivo respaldo científico de balanço do risco-benefício.
- foram avaliados desfechos de eficácia e segurança, por serem o foco do PTC.

Adicionalmente a esses aspectos, na estruturação da pergunta segundo o acrônimo PICOT, o PARECERISTA realizou as seguintes alterações:

- inclusão do desfecho primário de mortalidade cardiovascular e ênfase a sangramentos clinicamente relevantes;
- atualização dos desfechos de eficácia e segurança secundários, considerando: AVC isquêmico, AVC hemorrágico, AVC incapacitante, mortalidade geral, mortalidade cardiovascular, sangramentos menores e complicações relacionadas ao procedimento/dispositivo, além da inclusão da qualidade de vida relacionada à saúde;
- priorização de evidências provenientes de revisões sistemáticas e de ensaios clínicos randomizados, tendo em vista que fornecem a melhor evidência para fins de avaliação de tecnologias em saúde, conforme as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de PTC<sup>48</sup>.

## 5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOT estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 8**.

**Quadro 8.** Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista)

Critérios	Proponente	Parecerista
<b>Inclusão (PICOT)</b>	Além das informações detalhadas na pergunta PICOT (Quadro 7), o PROPONENTE reportou a inclusão de avaliações econômicas no item 4.3. de seu PTC – Critérios de seleção e exclusão dos artigos, página 32.	Os critérios de inclusão consideraram o alinhamento dos estudos identificados nas buscas aos elementos da pergunta PICOT deste PTC.
<b>Exclusão (PICOT)</b>	O PROPONENTE não especificou os critérios de exclusão.	Não foram adotadas restrições – exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão.
<b>Outros critérios</b>	Apesar de não haver restrições de idioma ou data nas estratégias e condução das buscas, o PROPONENTE informou que na seleção dos estudos:  Para metanálises e revisões sistemáticas considerou-se somente as publicações desenvolvidas após janeiro de 2017. Grande parte das evidências mais robustas relacionadas ao procedimento de FAAE foram publicados após 2017 e portanto, não estariam presentes nas revisões de literatura desenvolvidas antes deste ano. Neste sentido, considerou-se as RSL mais recentes por compreender	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Priorizou-se revisões sistemáticas com maior alinhamento ao escopo dos componentes da PICOT de interesse, com maior rigor metodológico e atualização das buscas. Dada a escassez de estudos, a presença de falha ou contraindicações para o uso de ACO a longo prazo não foi utilizada para exclusão de revisões sistemáticas, porém foi ponderada na avaliação do desenho dos estudos incluídos na síntese e da confiança nas estimativas de efeito.</li> <li>• Não foram aplicadas restrições para data, idioma ou <i>status</i> da publicação.</li> </ul>

	<p>tanto novas evidências quanto o corpo de estudos abordados anteriormente.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000152_PTC - Revisão Sistemática, página 32].</p>	<p>• Foram excluídas publicações que não reportassem resultados específicos para os grupos de interesse ou sem as informações necessárias para a avaliação do risco de viés.</p>
--	--	--

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
<p>Além dos aspectos informados em sua PICOT, o PROPONENTE relatou a inclusão de avaliações econômicas e a restrição a meta-análises e revisões sistemáticas desenvolvidas a partir de 2017.</p> <p>O PARECERISTA ajustou os critérios de elegibilidade para alinhamento aos componentes da pergunta PICOT de seu PTC, além de priorizar estudos com maior rigor metodológico, qualidade das evidências e atualização das buscas (no caso das revisões sistemáticas), em consonância com as diretrizes metodológicas de elaboração de PTC<sup>48</sup>. Adicionalmente aos ensaios clínicos, foram consideradas evidências de estudos observacionais incluídas em revisões sistemáticas, na intenção de potencializar a identificação de achados com maior tempo de seguimento e tamanho populacional, além de desfechos como qualidade de vida e complicações relacionadas ao procedimento/dispositivo.</p>

### 5.3. Busca por evidências

**Quadro 9.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE, via Pubmed	<b>Proponente</b>	518 [abril/2023]
	((("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields]) OR "atrial fibrillation paroxysmal"[All Fields] OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR	

	<p>"Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields] AND "persistent"[All Fields]) OR "atrial fibrillation persistent"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillations"[All Fields]) OR "atrial fibrillations"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillations"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields]) OR "atrial fibrillations paroxysmal"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillations"[All Fields] AND "persistent"[All Fields])) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("auricular"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "auricular fibrillation"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("auricular"[All Fields] AND "fibrillations"[All Fields]) OR "auricular fibrillations"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("fibrillation"[All Fields] AND "atrial"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("fibrillation"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields] AND "atrial"[All Fields]) OR "fibrillation paroxysmal atrial"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("fibrillation"[All Fields] AND "persistent"[All Fields] AND "atrial"[All Fields]) OR "fibrillation persistent atrial"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("fibrillations"[All Fields] AND "atrial"[All Fields]) OR "fibrillations atrial"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("fibrillations"[All Fields] AND "auricular"[All Fields]) OR "fibrillations auricular"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("fibrillations"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields] AND "atrial"[All Fields]) OR "fibrillations paroxysmal atrial"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR "fibrillations"[All Fields] AND "persistent"[All Fields] AND</p>	
--	--	--

	<p>"atrial"[All Fields])) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("paroxysmal"[All Fields] AND "atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "paroxysmal atrial fibrillation"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("paroxysmal"[All Fields] AND "atrial"[All Fields] AND "fibrillations"[All Fields]) OR "paroxysmal atrial fibrillations"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("persistent"[All Fields] AND "atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "persistent atrial fibrillation"[All Fields]) OR ("Atrial Fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "Atrial Fibrillation"[All Fields] OR ("persistent"[All Fields] AND "atrial"[All Fields] AND "fibrillations"[All Fields]) OR "persistent atrial fibrillations"[All Fields])))) AND (((("Left"[All Fields] AND ("atrial appendage"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "appendage"[All Fields]) OR "atrial appendage"[All Fields]) AND ("closure"[All Fields] OR "closure s"[All Fields] OR "closures"[All Fields])) OR ("Left"[All Fields] AND ("atrial appendage"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "appendage"[All Fields]) OR "atrial appendage"[All Fields]) AND ("dental occlusion"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "occlusion"[All Fields]) OR "dental occlusion"[All Fields] OR "occlusion"[All Fields] OR "occluded"[All Fields] OR "occlusions"[All Fields] OR "occlusive"[All Fields] OR "occlusives"[All Fields])) OR "LAAO"[All Fields] OR "LAAC"[All Fields] OR "LAMBRE"[All Fields] OR ("amulet"[All Fields] OR "amulets"[All Fields]) OR ("amplatz"[All Fields] OR "Amplatzer Amulet"[All Fields])))) AND (((New Oral Anticoagulant OR NOAC) OR (rivaroxaban OR xarelto OR dabigatran OR pradaxa OR apixaban OR eliquis OR lixiana)) OR (warfarin) OR ("warfarin"[MeSH Terms]))</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000152_PTC - Revisão Sistemática, páginas 30 e 31].</p>	
	<p style="text-align: center;"><b>Parecerista</b></p> <p>((Atrial Fibrillation[MeSH Terms]) OR ((Atrial Fibrillation) OR (Atrial Fibrillations) OR (Fibrillation, Atrial) OR (Fibrillations, Atrial) OR (Auricular Fibrillation) OR (Auricular Fibrillations) OR (Fibrillation, Auricular) OR (Fibrillations, Auricular) OR (Persistent Atrial Fibrillation) OR (Atrial Fibrillation, Persistent) OR (Atrial Fibrillations, Persistent) OR (Fibrillation, Persistent Atrial) OR (Fibrillations, Persistent Atrial) OR (Persistent Atrial Fibrillations) OR (Familial Atrial Fibrillation) OR (Atrial Fibrillation, Familial) OR (Atrial Fibrillations, Familial) OR (Familial Atrial Fibrillations) OR (Fibrillation, Familial Atrial) OR (Fibrillations, Familial Atrial) OR (Paroxysmal Atrial Fibrillation) OR (Atrial Fibrillation, Paroxysmal) OR (Atrial Fibrillations, Paroxysmal) OR (Fibrillation, Paroxysmal</p>	<p style="text-align: center;">860</p> <p>[31/11/2023]</p>

	Atrial) OR (Fibrillations, Paroxysmal Atrial) OR (Paroxysmal Atrial Fibrillations) OR (Non-valvular atrial fibrillation) OR (Nonvalvular atrial fibrillation) OR (NVAf))) AND (((left atrial appendage) OR (left auricular appendage)) AND ((closure OR occlusion))) OR ((Appendage Occluder) OR (Appendage Occlusion) OR (Appendage Closure) OR (LAAC) OR (LAAO) OR (Watchman) OR (Lambre) OR (Amplatzer Amulet)))) AND (((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]) OR ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))))	
<b>EMBASE</b>	<b>Proponente</b>	500
	('atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation') AND ('left atrial appendage closure device' OR (laac OR laao OR lambre OR amulet OR watchman OR amplatzer OR Amplatzer Amulet)) AND ('new oral anticoagulant' OR (rivaroxaban OR xarelto OR dabigatran OR pradaxa OR apixaban OR eliquis OR lixiana))  [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000152_PTC - Revisão Sistemática, página 32].	[abril/2023]
	<b>Parecerista</b>	227
	('atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation' OR 'non-valvular atrial fibrillation' OR 'nonvalvular atrial fibrillation' OR 'nvaf') AND ('left atrial appendage closure'/exp OR 'laa closure' OR 'laa occlusion' OR 'laac procedure' OR 'laao procedure' OR 'left atrial appendage occlusion' OR 'left atrium appendage closure' OR 'left atrium appendage occlusion' OR 'left atrial appendage closure' OR 'watchman' OR 'lambre' OR 'amplatzer amulet') AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	[31/11/2023]
<b>COCHRANE LIBRARY</b>	<b>Proponente</b>	-
	Não realizada	



	<b>Parecerista</b>	202
	#1) MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees #2) (Non-valvular atrial fibrillation) OR (Nonvalvular atrial fibrillation) OR (NVAF) #3) #1 OR #2 #4) (Left atrial Appendage Closure) OR (Left Atrial Appendage Occlusion) OR (Left Auricular Appendage Closure) OR (Left Auricular Appendage Occlusion) OR (Appendage Occluder) OR (Appendage Occlusion) OR (Appendage Closure) OR (LAAC) OR (LAAO) OR (Watchman) OR (Lambre) OR (Amplatz Amulet) #5) #3 AND #4	[31/11/2023]
<b>LILACS</b>	<b>Proponente</b>	18
	((atrial fibrillation OR atrial fibrillation, paroxysmal OR atrial fibrillation, persistent)) AND ((left atrial appendage occlusion OR laao OR left atrial appendage closure OR laac OR watchman OR lambre OR amulet OR amplatz OR Amplatz Amulet)) AND ((warfarin OR new oral anticoagulants OR noac OR rivaroxaban OR xarelto OR dabigatran OR pradaxa OR apixaban))  [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000152_PTC - Revisão Sistemática, página 32].	[abril/2023]
	<b>Parecerista</b>	81
	((Fibrilação atrial) OR (Fibrilação atrial não valvar) OR (FANV) OR (Non-valvular atrial fibrillation) OR (Nonvalvular atrial fibrillation) OR (NVAF)) AND (((((Apêndice atrial esquerdo) OR (Apêndice auricular esquerdo)) OR ((Fechamento) OR (Oclusão))) OR (FAAE)) OR (((left atrial appendage) OR (left auricular appendage)) AND ((closure OR occlusion))) OR ((Appendage Occluder) OR (Appendage Occlusion) OR (Appendage Closure) OR (LAAC) OR (LAAO) OR (Watchman) OR (Lambre) OR (Amplatz Amulet))))	[31/11/2023]

**Quadro 10.** Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista).

Fonte	Proponente	Parecerista
<b>Busca manual</b>	Busca não informada pelo PROPONENTE.	As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais das referências bibliográficas dos estudos incluídos e relatórios das agências de ATS.

<b>Agências de ATS</b>	Apesar de abordar relatórios de agências de ATS, o PROPONENTE não informou se foram utilizados como fonte potencial para identificação de estudos adicionais.	Foram consultados os sítios eletrônicos de agências de ATS do Brasil e internacionais (Canadá, Inglaterra, Austrália, Escócia e Áustria), conforme detalhado na seção 8 do presente relatório (páginas 119 a 124)
<b>ClinicalTrials.gov</b>	Embora não sejam reportados detalhes de busca na base ClinicalTrials, o PROPONENTE relata que foi encontrado apenas um registro de ECR compreendendo a população de estudo (ASAP-TOO)	(Atrial Fibrillation)   (Left Auricular Appendage Closure) OR (Left Auricular Appendage Occlusion) OR (Watchman) OR (Lambre) OR (Amplatzer Amulet)   Interventional studies  111 registros [31/11/2023]
<b>Anais de congresso</b>	Busca não informada pelo PROPONENTE.	A busca eletrônica recuperou publicações de anais de congresso indexadas nas bases de dados pesquisadas.  Por outro lado, o PARECERISTA não realizou busca específica em anais de congressos.

<b>Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca</b>
<p>O PROPONENTE utilizou diferentes fontes de informações e estratégias de buscas conjugando vocabulário estruturado e sinônimos relacionados à condição clínica, intervenção e comparadores (varfarina e NOAC). Durante a sensibilização das buscas, foram incluídos termos não aplicáveis ao escopo de interesse, relacionados a <i>dental occlusion</i>.</p> <p>Para alinhamento com a PICOT atualizada, o PARECERISTA elaborou novas estratégias de busca e incluiu a <i>Cochare Library</i> – tendo em vista sua relevância em especial para o levantamento de</p>

revisões sistemáticas. Todas as buscas foram atualizadas, empregando estratégias sensíveis e utilizando filtros validados para revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados para as buscas na Pubmed e Embase.

Adicionalmente, foi consultada a base de registros de ensaios clínicos ClinicalTrials, além da lista de referências dos estudos incluídos e dos relatórios de agências de ATS.

## 5.4. Seleção de estudos e extração de dados

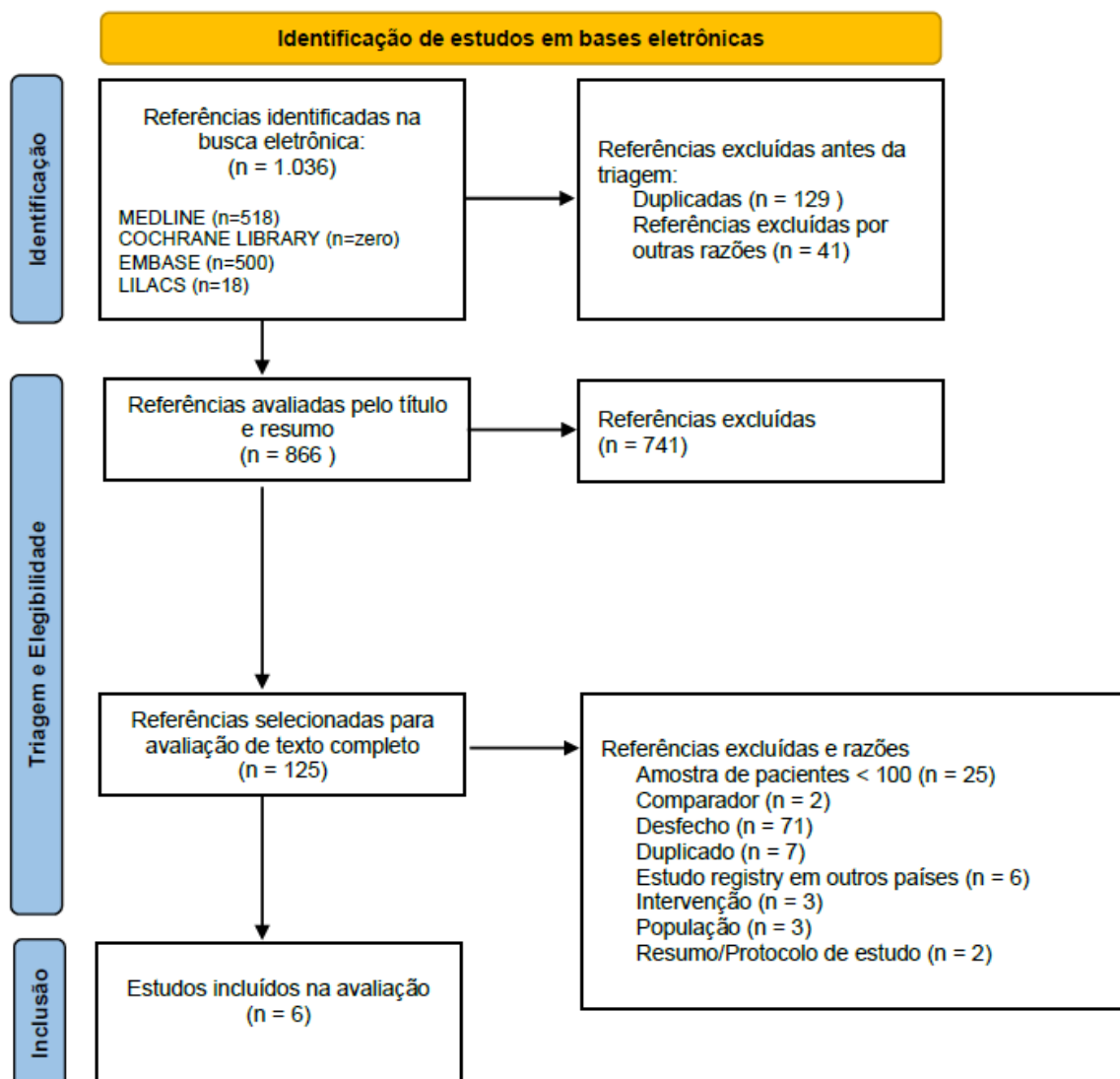
**Quadro 11.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista).

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Plataforma	Rayyan	Adequado	EndNote e Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores de modo independente	Adequado	Um revisor e confirmação por um segundo – na etapa das referências selecionadas para avaliação do texto completo
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Consenso
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Organização dos dados	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado o processo de extração dos dados. Recomenda-se dois revisores de forma independente.	Formulário padronizado em Microsoft Office Excel®
Revisores envolvidos	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado o processo de extração dos dados. Recomenda-se dois revisores de forma independente.	Um revisor e confirmação por um segundo

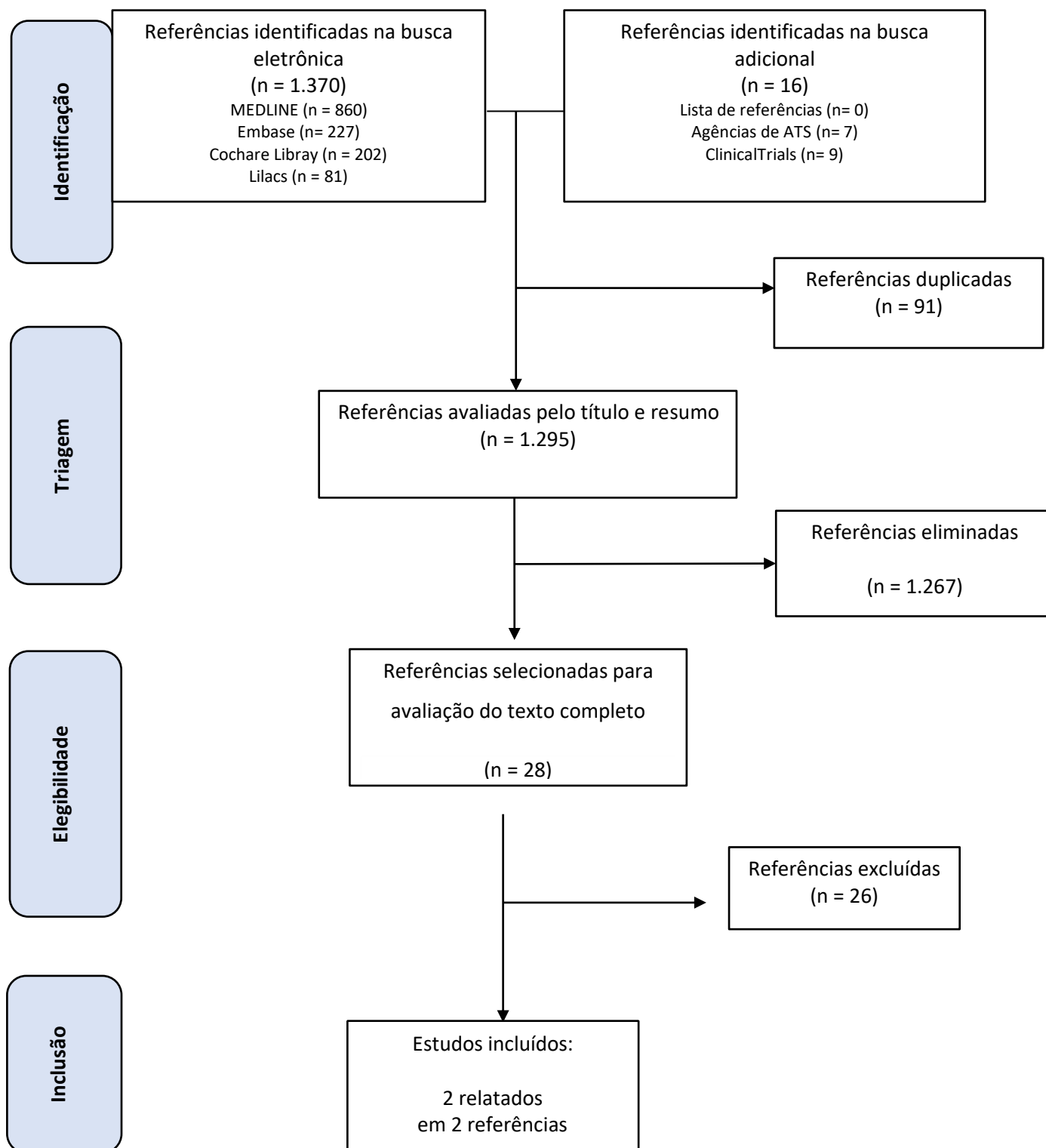
<b>Resolução divergências</b>	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado o processo de extração dos dados. Recomenda-se um terceiro revisor ou consenso.	Consenso
-----------------------------------	---------------	---	----------

<b>Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados</b>
<p>O PROPONENTE não reportou informações sobre o processo de extração de dados dos estudos incluídos, no que se refere à organização dos dados, número de revisores envolvidos e forma de resolução das divergências.</p> <p>Conforme as diretrizes metodológicas de elaboração de PTC<sup>48</sup>, a seleção dos estudos e extração de dados podem ser realizadas por um avaliador. Se possível, recomenda-se que essas etapas sejam feitas por dois avaliadores independentes, sendo as discordâncias resolvidas por consenso ou consulta a um terceiro avaliador.</p>

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.



**Figura 3.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão do parecerista.



### Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA se devem, em especial, à atualização das buscas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.

O PROPONENTE indicou a inclusão de 6 estudos, relatados em 7 publicações<sup>50-56</sup>.

O PARECERISTA incluiu as revisões sistemáticas de Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> e Madhavan et al. (2023)<sup>58</sup>, de melhor rigor metodológico e com buscas mais atualizadas em relação Al-abcha et al. (2021)<sup>50</sup> (fevereiro/2023 e dezembro/2021 *versus* janeiro/2021, respectivamente).

Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> trata-se de um artigo publicado em setembro de 2023, ou seja, posteriormente à data de realização das buscas pelo PROPONENTE (abril/2023). Esta revisão abrangeu todos os cinco estudos contemplados por Al-abcha et al. (2021)<sup>50</sup>, além de evidências adicionais. Da mesma forma, Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> compreenderam os ECR PREVAIL, PROTECT-AF e PRAGUE-17, contemplados em outras publicações incluídas pelo PROPONENTE<sup>51-53</sup>.

Já a revisão sistemática de Madhavan et al. (2023)<sup>58</sup> foi selecionada pelo PARECERISTA por trazer evidências de desfechos adicionais, incluindo complicações relacionadas ao FAAE, além de uma abordagem analítica diferente de Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> para sumarizar os achados dos ECR PREVAIL, PROTECT-AF e PRAGUE-17.

Os demais estudos incluídos pelo PROPONENTE – ASAP<sup>54</sup>, Saw et al. (2017)<sup>55</sup> e Chiu et al. (2022)<sup>56</sup> – foram excluídos pelo PARECERISTA, nestes casos, devido à ausência do grupo comparador.

**Quadro 12.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista).

PROponente	
Estudo	Razão para exclusão
El-Chami et al.,2007	Amostra de pacientes < 100
Armaganijan et al.,2011	Amostra de pacientes < 100
Fukunaga et al.,2022	Amostra de pacientes < 100
Grygier et al.,2015	Amostra de pacientes < 100
Lam et al.,2012	Amostra de pacientes < 100

Chamié et al.,2022	Amostra de pacientes < 100
Falasconi et al.,2021	Amostra de pacientes < 100
Ledwoch et al.,2016	Amostra de pacientes < 100
Galloo et al.,2022	Amostra de pacientes < 100
Hawkes et al.,2016	Amostra de pacientes < 100
Freixa et al.,2014	Amostra de pacientes < 100
Miller et al.,2014	Amostra de pacientes < 100
Chamié et al.,2015	Amostra de pacientes < 100
Masjuan et al.,2019	Amostra de pacientes < 100
Faustino et al.,2013	Amostra de pacientes < 100
Urena et al.,2013	Amostra de pacientes < 100
Block et al.,2009	Amostra de pacientes < 100
Sievert et al.,2002	Amostra de pacientes < 100
Aonuma et al.,2018	Amostra de pacientes < 100
Khalighi et al.,2018	Amostra de pacientes < 100
Pracoń et al.,2022	Amostra de pacientes < 100
Wiebe et al.,2014	Amostra de pacientes < 100
Ding et al.,2015	Amostra de pacientes < 100
Meier et al.,2003	Amostra de pacientes < 100
Fernández et al.,2017	Amostra de pacientes < 100
Seeger et al.,2016	Comparador
Huang et al.,2017	Comparador
Main et al.,2016	Desfecho
Dukkipati et al.,2018	Desfecho
Lin et al.,2021	Desfecho



Yerasi et al.,2018	Desfecho
Hanif et al.,2018	Desfecho
Baman et al.,2018	Desfecho
Nso et al.,2022	Desfecho
Lip et al.,2014	Desfecho
Burys et al.,2019	Desfecho
Freixa et al.,2016	Desfecho
Nielsen-Kudsk et al.,2021	Desfecho
Price et al.,2022	Desfecho
Kabra et al.,2019	Desfecho
Tan et al.,2021	Desfecho
Lee et al.,2019	Desfecho
Søndergaard et al.,2019	Desfecho
Mieli et al.,2016	Desfecho
Armstrong et al.,2014	Desfecho
Jommi et al.,2013	Desfecho
Falk et al.,2017	Desfecho
Freeman et al.,2016	Desfecho
Mieli et al.,2014	Desfecho
Hankey et al.,2010	Desfecho
Armstrong et al.,2012	Desfecho
Panikker et al.,2016	Desfecho
Reddy et al.,2016	Desfecho
Panikker et al.,2014	Desfecho
Reddy et al.,2019	Desfecho

Reddy et al.,2018	Desfecho
Panikker et al.,2016	Desfecho
et al.,2017	Desfecho
Armstrong et al.,2014	Desfecho
Panikker et al.,2016	Desfecho
Panikker et al.,2014	Desfecho
Amorosi et al.,2014	Desfecho
Lee et al.,2016	Desfecho
Lee et al.,2014	Desfecho
Singh et al.,2013	Desfecho
Panikker et al.,2014	Desfecho
Gangireddy et al.,2012	Desfecho
Jiménez et al.,2014	Desfecho
Koifman et al.,2015	Desfecho
Holmes et al.,2015	Desfecho
Bode et al.,2015	Desfecho
Whang et al.,2018	Desfecho
Tereshchenko et al.,2016	Desfecho
Guérios et al.,2017	Desfecho
Bajaj et al.,2016	Desfecho
Mohanty et al.,2021	Desfecho
Matsuo et al.,2014	Desfecho
Zhou et al.,2016	Desfecho
Hutt et al.,2020	Desfecho
Li et al.,2016	Desfecho

Regueiro et al.,2017	Desfecho
Sahay et al.,2017	Desfecho
Buddam et al.,2017	Desfecho
Parikh et al.,2019	Desfecho
Guérios et al.,2012	Desfecho
Ding et al.,2022	Desfecho
Friedman et al.,2022	Desfecho
Godino et al.,2020	Desfecho
Lin et al.,2021	Desfecho
Bayard et al.,2010	Desfecho
Ong et al.,2020	Desfecho
Kar et al.,2021	Desfecho
Wilbring et al.,2016	Desfecho
Mohanty et al.,2020	Desfecho
Seidel et al.,2017	Desfecho
Wazni et al.,2018	Desfecho
Chen et al.,2021	Desfecho
Price et al.,2015	Duplicado
Belgaid et al.,2016	Duplicado
Reddy et al.,2013	Duplicado
Reddy et al.,2014	Duplicado
Alli et al.,2013	Duplicado
Reddy et al.,2011	Duplicado
Mohan et al.,2013	Duplicado
Reddy et al.,2017	Estudo registry em outros países.

Jazayeri et al.,2018	Estudo registry em outros países.
Phillips et al.,2019	Estudo registry em outros países.
Zweiker et al.,2020	Estudo registry em outros países.
Vizzari et al.,2022	Estudo registry em outros países.
Holmes et al.,2019	Estudo registry em outros países.
Branzoli et al.,2020	Intervenção
Brouwer et al.,2019	População. Prevenção secundária.
Holmes et al.,2009	População. Prevenção secundária.
Lee et al.,2021	População. Prevenção secundária.
Kheiri et al.,2020	Resumo/Protocolo de estudo
Holmes et al.,2017	Resumo/Protocolo de estudo
Bajaj et al.,2014	Desfecho
<b>PARECERISTA</b>	
<b>Estudo</b>	<b>Razão para exclusão</b>
Jiang et al. (2023) <sup>59</sup>	Revisão sistemática com escopo menos abrangente em relação à PICOT de interesse, com buscas menos atualizadas (janeiro/2023) e meta-análises mesclando ECR e estudos observacionais nas estimativas sumárias de efeito.
Waranugraha et al. (2023) <sup>60</sup>	Revisão sistemática com escopo menos abrangente em relação à PICOT de interesse, com meta-análises mesclando ECR e estudos observacionais nas estimativas sumárias de efeito.
Takeda et al. (2022) <sup>61</sup>	Revisão sistemática com escopo menos abrangente em relação à PICOT de interesse, buscas menos atualizadas (dezembro/2020) e inclusão de estudos com outros desenhos.
Al-Abcha et al. (2022) <sup>50</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (janeiro/2021) e com meta-análises mesclando ECR e estudos observacionais nas estimativas sumárias de efeito.
Labori et al. (2021) <sup>62</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (outubro/2019) e inclusão de estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.

Turagam et al. (2020) <sup>63</sup>	Publicação do tipo <i>Letters</i> , relatando uma revisão sistemática com buscas menos atualizadas (junho/2020).
Ajmal et al. (2020) <sup>64</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (fevereiro/2020) e inclusão de estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.
Ali et al. (2020) <sup>65</sup>	Revisão sistemática sem grupo comparador atendendo à PICOT de interesse, buscas menos atualizadas (maio/2019) e inclusão de estudos com outros desenhos .
Dar et al. (2020) <sup>66</sup>	Publicação sem texto completo ( <i>abstract/ Poster contributions</i> ), buscas menos atualizadas (fevereiro/2018) e com meta-análise compreendendo estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.
Lowenstern et al. (2018) <sup>67</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (fevereiro/2018) e inclusão de estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.
Sanders et al. (2018) <sup>68</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (fevereiro/2018) e inclusão de estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.
Baman et al. (2018) <sup>69</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (abril/2017) e inclusão de estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.
Yerasi et al. (2018) <sup>70</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (novembro/2016) e inclusão de estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.
Hanif et al. (2018) <sup>71</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (dezembro/2014) e meta-análise em rede incluindo estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.
HQO (2017) <sup>72</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (2016) e sem evidências diretas em relação a NOAC.
Sahay et al. (2017) <sup>73</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (novembro/2015) e sem evidências diretas em relação a NOAC.
Wei et al. (2016) <sup>74</sup>	Meta-análise sem revisão sistemática, com buscas menos atualizadas (novembro/2015) e inclusão de estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.
Li et al. (2016) <sup>75</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (setembro/2015) e meta-análise em rede incluindo estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.

Zhou et al. (2016) <sup>76</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas e sem evidências diretas em relação a NOAC <i>versus</i> FAAE.
Bajaj et al. (2016) <sup>77</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (outubro/2015) e meta-análise em rede incluindo estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.
Tereshchenko et al. (2016) <sup>78</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (agosto/2015) e sem evidências diretas em relação a NOAC <i>versus</i> FAAE.
Briceno et al. (2015) <sup>79</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (abril/2015) e sem evidências em relação a NOAC <i>versus</i> FAAE.
Noelck et al. (2015) <sup>80</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas e sem evidências em relação a NOAC <i>versus</i> FAAE.
Bode et al. (2015) <sup>81</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (dezembro/2013), sem evidências em relação a NOAC e com meta-análise incluindo estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.
Bajaj et al. (2014) <sup>82</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas (agosto/2013), sem evidências em relação a NOAC e com meta-análise incluindo estudos com desenhos diferentes da PICOT de interesse.
Dana et al. (2012) <sup>83</sup>	Revisão sistemática com buscas menos atualizadas e sem evidências diretas em relação a NOAC <i>versus</i> FAAE.

#### Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão

Na etapa de identificação do fluxograma Prisma apresentado do PROPONENTE, é mencionado que 41 referências foram excluídas por outras razões, diferentes de duplicidade, não ficando claro do que se trata. Entre os motivos informados para exclusão de estudos pelo PROPONENTE após a leitura do texto completo, além de questões relacionadas ao alinhamento com sua PICOT, consta “Amostra de pacientes <100”. Tal restrição do tamanho amostral não foi reportada em seus critérios de elegibilidade.

O PARECERISTA atualizou a relação de estudos excluídos e respectivas justificativas, frente à atualização das buscas e seleção dos estudos. Foram excluídas revisões sistemáticas que não contemplaram a PICOT de interesse, inclusive com escopos menos abrangente (ex: compreendendo

um grupo específico de pacientes com FA ou restritas a determinado tipo de ACO ou de desfecho de interesse), com buscas bibliográficas menos atualizadas e de menor rigor metodológico ou qualidade das evidências (ex: estimativas sumárias compreendendo tanto ECR quanto estudos não randomizados, entre outros critérios que comprometem a qualidade metodológica e a confiança nas estimativas de efeito).

**Quadro 13.** Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista).

PROPONENTE	
Estudo	PICO
Não informado	Não informado
PARECERISTA	
Estudo	PICO
NCT02928497 (ASAP-TOO)	<p>P: Pacientes com FANV, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2, com contraindicação para ACO</p> <p>I: Watchman</p> <p>C: Terapia antiplaquetária única ou nenhum tratamento</p> <p>O: <i>Primários</i>: Taxa combinada de morte, AVC isquêmico, embolismo sistêmico e complicações que requerem intervenção cardiovascular ou endovascular importante em 7 dias; tempo até 1º evento de AVC isquêmico ou embolismo sistêmico em 5 anos. <i>Secundários</i>: Ocorrência de AVC (isquêmico e/ou hemorrágico), morte cardiovascular ou por causas desconhecidas e embolismo sistêmico em 5 anos. Ocorrência de sangramento maior em 5 anos.</p> <p>Início: 2017/ Término (estimado): 2025</p> <p>Status: ativo, não recrutando</p>
NCT04226547 (CATALYST)	<p>P: Pacientes com FANV, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 3, elegíveis para tratamento a longo prazo com NOAC</p> <p>I: Amplatzer Amulet</p> <p>C: Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K</p> <p>O: <i>Primários</i>: Composto de AVC isquêmico, embolismo sistêmica ou mortalidade cardiovascular em 2 anos; sangramento maior ou eventos hemorrágicos não maiores clinicamente relevantes, excluindo os relacionados ao procedimento em 2 anos; composto de AVS isquêmico ou embolismo sistêmico em 3 anos. <i>Secundários</i>: sangramento maior ou eventos</p>

	<p>hemorrágicos não maiores clinicamente relevantes em 2 anos; AVC incapacitantes ou fatais em 2 anos.</p> <p>Início: 2020 / Término (estimado): 2029</p> <p>Status: Recrutando</p>
NCT02549963	<p>P: Pacientes com FANV, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc <math>\geq</math> 2, elegíveis para uso de rivaroxabana a longo prazo</p> <p>I: Watchman</p> <p>C: Rivaroxabana</p> <p>O: Taxa combinada de AVC total ou embolia sistêmica ou morte cardiovascular em 2 anos. Todos os eventos de sangramento, sangramento grave, eventos relacionados ao procedimento de FAAE, alteração na função cognitiva.</p> <p>Início: 2015/ Término: 2017 (estimado)</p> <p>Status: desconhecido</p>
NCT03463317 (CLOSURE-AF)	<p>P: Pacientes com fibrilação atrial, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc <math>\geq</math> 2 e alto risco de sangramento sob anticoagulação oral ou contraindicação para terapia com ACO</p> <p>I: Dispositivos oclusores aprovados para o mercado Europeu</p> <p>C: Ácido acetilsalicílico, clopidogrel, dabigatрана, rivaroxabana, apixabana, edoxabana, fenprocumona, varfarina</p> <p>O: <i>Primários</i>: Tempo de sobrevivência livre do composto de AVC (isquêmico ou hemorrágico), embolismo sistêmico, sangramento grave ou morte cardiovascular ou inexplicável em 24 meses. <i>Secundários</i>: número de eventos relativos a desfechos primários; composto de AVC, embolismo sistêmico, morte cardiovascular ou infarto do miocárdio; mortalidade; sangramento maior; embolismo sistêmico; AVC isquêmico ou hemorrágico; infarto do miocárdio; hospitalização por sangramento ou evento cardiovascular; alteração na função cognitiva; qualidade de vida relacionada à saúde; trombo relacionado ao dispositivo.</p> <p>Início: 2018/ Término (estimado): 2025</p> <p>Status: Recrutando</p>
NCT03642509 (Occlusion-AF)	<p>P: Pacientes com FANV, elegíveis para uso de NOAC a longo prazo, que tiveram AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório com isquemia cerebral nos últimos 6 meses.</p> <p>I: Amulet ou Watchman</p> <p>C: Apixabana, dabigatрана, edoxabana ou rivaroxabana.</p> <p>O: <i>Primários</i>: Taxa composta por AVC (isquêmico e hemorrágico), embolismo sistêmico, sangramento maior e mortalidade por todas as causas em 5 anos. <i>Secundários</i>: incidência de AVC isquêmico, incidência de AVC hemorrágico, incidência de embolismo sistêmico, incidência de sangramento maior ou com risco à vida, incidência de mortalidade, incidência de ataque isquêmico transitório, adesão ao tratamento com NOAC; número de pacientes com complicações relacionadas ao dispositivo, número de pacientes com</p>



	<p>complicações relacionadas ao procedimento, número de pacientes com sucesso do dispositivo, número de pacientes com sucesso do procedimento; alteração na situação funcional; alteração na qualidade de vida; alteração no estado neurológico.</p> <p>Início: 2019/ Término (estimado): 2024</p> <p>Status: Recrutando</p>
<p>NCT04684212</p> <p>(CORRAL-AF)</p>	<p>P: Pacientes com FANV, CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 ou CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 3, sem contraindicação para ACO de curto prazo, mas com recomendação de alternativa não farmacológica à anticoagulação oral</p> <p>I: LAmbré Plus</p> <p>C: Anticoagulação oral (varfarina, dabigatrana, rivaroxabana, apixibana, edoxabana ou betrixabana)</p> <p>O: <i>Primários</i>: Composto de tempo até a 1ª ocorrência de AVC, morte cardiovascular ou eventos hemorrágicos em 5 anos; composto de tempo até a 1ª ocorrência de AVC isquêmico ou embolismo sistêmico em 5 anos; segurança total em 12 meses. <i>Secundários</i>: mortalidade; infarto do miocárdio; AVS peri-procedimento; complicações hemorrágicas; principais complicações relacionadas ao procedimento; complicações vasculares; eventos embólicos, AVC isquêmico; embolismo sistêmico; lesões e disfunções do SNC; sucesso técnico; sucesso do FAAE; sucesso do procedimento; tempo total do procedimento; trombose do dispositivo.</p> <p>Início: 2023 / Término (estimado): 2033</p> <p>Status: Ativo, ainda não recrutando</p>
<p>NCT04394546</p> <p>(CHAMPION-AF)</p>	<p>P: Pacientes com FANV, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 para homens ou ≥ 3 para mulheres, sem contraindicação para ACO</p> <p>I: Watchman FLX</p> <p>C: Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K</p> <p>O: <i>Primários</i>: ocorrência de AVC, morte cardiovascular ou embolismo sistêmico em 36 meses; sangramento não relacionado ao procedimento em 36 meses; ocorrência de AVC isquêmico e embolismo sistêmico em 60 meses. <i>Secundários</i>: ocorrência de sangramento maior; ocorrência de morte cardiovascular, AVC, embolismo sistêmico e sangramento não relacionado ao procedimento.</p> <p>Início: 2020 / Término (estimado): 2027</p> <p>Status: Ativo, ainda não recrutando</p>
<p>NCT05963698</p> <p>(LAAOS-4)</p>	<p>P: Pacientes com fibrilação atrial com histórico de AVC isquêmico ou embolismo sistêmico, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 4 e sem intenção de descontinuar o tratamento com ACO durante o estudo</p> <p>I: WATCHMAN</p> <p>C: Tratamento padrão</p>

	<p>O: <i>Primário</i>: Tempo até a 1ª ocorrência de AVC isquêmico ou embolismo sistêmico em 4 anos. <i>Secundários</i>: AVC por todas as causas, embolismo sistêmico ou ataque isquêmico transitório; pontuação da avaliação cognitiva; novos AVC isquêmicos incapacitantes; mortalidade cardiovascular; mortalidade por todas as causas.</p> <p>Início: 2023/ Término (estimado): 2029</p> <p>Status: Ativo, ainda não recrutando</p>
<p>NCT04676880</p> <p>(COMPARE-LAAO)</p>	<p>P: Pacientes com FANV, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2, com contraindicação para uso prolongado de ACO</p> <p>I: Watchman FLX ou Amplatzer Amulet</p> <p>C: Tratamento antiplaquetário ou nenhum tratamento.</p> <p>O: AVC (isquêmico ou hemorrágico ou indeterminado) em 1 e 5 anos. Taxa composta de AVC (isquêmico ou hemorrágico ou transitório), ataque isquêmico transitório ou embolia isquêmica em 1 ou 5 anos.</p> <p>Início: 2021 / Término (estimado): 2026</p> <p>Status: Recrutando</p>

#### Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento

O PROPONENTE não menciona a realização de busca específica para o levantamento de ECR em andamento.

Em consulta ao ClinicalTrials.gov, o PARECERISTA encontrou oito registros de ensaios clínicos ativos comparando o FAAE percutâneo com tratamento farmacológico (especialmente NOAC) ou nenhum tratamento. A previsão de término destes ECR sinaliza que, em breve, haverá novas evidências clínicas, inclusive em pacientes com contraindicação para uso de ACO, para o FAAE com o dispositivo LAmbre Plus e quanto ao não tratamento para prevenção de AVC.

Adicionalmente, foi identificado um estudo com situação desconhecida (NCT02549963), cujo término estimado era em 2017, para o qual não foram encontradas informações atualizadas nem publicações associadas.

## **5.5. Resultados**

### **5.5.1 Características dos estudos incluídos**

O PROPONENTE apresentou seis estudos (revisão sistemática, ensaios clínicos e estudos observacionais), reportados em sete publicações<sup>50-56</sup>, dos quais três não possuíam grupo controle<sup>54-56</sup> (Quadro 14).

O PARECERISTA selecionou duas revisões sistemáticas (Quadro 15) que atenderam aos critérios de elegibilidade adotados neste RAC<sup>57,58</sup>, incluindo ECR e estudos observacionais com grupo comparador (Quadro 16).

**Quadro 14.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e período de acompanhamento	Financiamento
<b>Al-abcha et al., 2014</b>	NA	Revisão sistemática de literatura e Meta-análise	4.778 pacientes com FANV	FAAE	ACO	<u>Desfechos primários</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Composto de AVC</li> <li>- Embolia sistêmica</li> <li>- Morte cardiovascular</li> </ul> <u>Desfechos secundários</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos os tipos de AVC</li> <li>- AVC isquêmico</li> <li>- AVC hemorrágico</li> <li>- Morte cardiovascular</li> <li>- Embolia sistêmica</li> <li>- Mortalidade por todas as causas</li> <li>- Todos os sangramentos maiores</li> </ul>	Não menciona
<b>ASAP Reddy et al., 2013</b>	República Tcheca e Alemanha Multicêntrico	Ensaio clínico não-randomizado	150 pacientes com FANV inelegíveis à terapia com varfarina	FAAE	NA	<u>Seguimento de 2 anos</u> <u>Desfechos primários</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AVC isquêmico</li> <li>- AVC hemorrágico, Embolia sistêmica</li> <li>- Morte</li> <li>- Hospitalização e/ou prolongamento de hospitalização</li> <li>- Incapacitação persistente ou significativa</li> </ul>	Boston Scientific

<b>Saw et al., 2017</b>	Canadá Multicêntrico	Estudo observacional prospectivo	106 pacientes com FANV e contraindicação à terapia com ACO	FAAE	NA	- AVC isquêmico e hemorrágico - Ataque isquêmico transitório - Morte	Não menciona
<b>Chiu et al., 2022</b>	Taiwan	Estudo observacional retrospectivo	112 pacientes com FANV e contraindicação à terapia com ACO	FAAE	NA	<u>Seguimento de 12 meses</u> <u>Desfechos primários</u> - Desfechos relacionados ao procedimento - AVC isquêmico e hemorrágico - Hemorragia intracraniana - Morte	Ministério da Ciência e Tecnologia de Taiwan
<b>PREVAIL e PROTECT – AF</b> <b>Reddy et al., 2017</b>	Estados Unidos e Europa Multicêntrico	Ensaio Clínico Randomizado	PROTECT AF (n = 707) PREVAIL (n = 407) Pacientes com FANV sem contraindicação absoluta à varfarina	FAAE PROTECT AF (n = 463) PREVAIL (n = 269)	Varfarina PROTECT AF (n = 244) PREVAIL (n = 138)	<u>Seguimento de 5 anos</u> - Composto de AVC - Embolia sistêmica - Morte cardiovascular/inexplicada	Boston Scientific
<b>PRAGUE-17</b>	Multicêntrico República Tcheca	Ensaio Clínico Randomizado	402	FAAE	NOAC	<u>Seguimento de 4 anos</u> <u>Desfecho primário</u> - Eventos cardioembólicos - Morte cardiovascular - Sangramento clinicamente relevante	Ministério da Saúde - República Tcheca

**Quadro 15.** Características das revisões sistemáticas incluídas na análise do PARECERISTA.

Estudo	População	Intervenção <i>versus</i> Comparador	Desfechos	Critérios de elegibilidade	Estudos incluídos
Franchin (2023) <sup>57</sup>	Pacientes com FA	FAAE percutâneo <i>versus</i> ACO	<i>Primários:</i> morte cardiovascular, morte por qualquer causa, AVC e sangramento maior <i>Secundários:</i> AVC isquêmico e AVC hemorrágico	ECR e estudos observacionais com pareamento por EP, com relato das características basais dos pacientes, das características do procedimento e de pelo menos um dos desfechos de interesse. Inclusão apenas de estudos com seguimento de pelo menos 12 meses. No caso de diferentes publicações sobre um mesmo estudo, considerou-se aquela com maior seguimento. Restrição de idioma: inglês.	<b>3 ECR:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PREVAIL<sup>51,84</sup></li> <li>• PROTECT-AF<sup>51,85</sup></li> <li>• PRAGUE-17<sup>52</sup></li> </ul> <b>07 estudos observacionais:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• APPLY<sup>86</sup></li> <li>• Nielsen et al. (2021)<sup>87</sup></li> <li>• Godino et al. (2020)<sup>88</sup></li> <li>• Ding et al. (2022)<sup>89</sup></li> <li>• Korsholm et al. (2022)<sup>90</sup></li> <li>• Falasconi et al. (2023)<sup>91</sup></li> <li>• Zeitler et al. (2023)<sup>92</sup></li> </ul>
Madhavan (2023) <sup>58</sup>	Pacientes com FANV	FAAE percutâneo <i>versus</i> ACO	<i>Primários:</i> mortalidade. <i>Secundários:</i> morte cardiovascular, AVC isquêmico, AVC hemorrágico, AVC, AVC incapacitante, sangramento grave (geral e não relacionado ao procedimento), eventos adversos relacionados ao procedimento	ECR comparando FAAE e ACO. Não foram incluídos estudos observacionais ou estudos investigando apenas FAAE.	<b>3 ECR:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PREVAIL<sup>84</sup></li> <li>• PROTECT-AF<sup>85</sup></li> <li>• PRAGUE-17<sup>52</sup></li> </ul>

ACO: anticoagulante oral; AVC: acidente vascular cerebral; ECR: ensaios clínicos randomizados; EP: escore de propensão; FA: fibrilação atrial; FAAE: fechamento do apêndice atrial esquerdo; FANV: fibrilação atrial não valvar.

**Quadro 16.** Características dos estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas pelo PARECERISTA.

Estudo*	Desenho	População	Grupos (n)**	Desfechos primários	Seguimento (anos)
PRAGUE-17 <sup>52</sup>	ECR multicêntrico	Pacientes com FANV e CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 3 e HAS-BLED ≥ 2; com histórico de sangramento com necessidade de intervenção/hospitalização ou evento cardioembólico durante uso de ACO; elegíveis para o tratamento com ACO e sem necessidade de seu uso devido a outra indicação	FAAE – Amulet ou Watchman/WatchmanFLX (n =201)  NOAC (n =201)	Eventos cardioembólicos (AVC, AIT ou embolismo sistêmico), morte cardiovascular, sangramento clinicamente relevante ou complicações relacionadas ao procedimento/dispositivo (apenas grupo FAAE)	3,5
PROTECT-AF <sup>51,85</sup>	ECR multicêntrico	Pacientes com FANV (paroxística, persistente ou permanente) e CHADS <sub>2</sub> ≥ 1, elegíveis para o tratamento prolongado com varfarina e capazes de descontinuar o uso deste ACO no caso de FAAE	FAAE – Watchman (n =463)  varfarina (n =244)	AVC (isquêmico ou hemorrágico), morte cardiovascular ou inexplicável ou embolismo sistêmico	5
PREVAIL <sup>51,84</sup>	ECR multicêntrico	Pacientes com FANV (paroxística, persistente ou permanente) e CHADS <sub>2</sub> ≥ 2 ou = 1 com pelo menos um dos seguintes fatores de risco: mulher ≥75 anos, fração de ejeção ≥30% e <35%, idade de 65 a 74 anos + diabetes ou doença arterial coronariana e idade de ≥65 anos com insuficiência cardíaca; elegíveis para o tratamento prolongado com varfarina e capazes de descontinuar o uso deste ACO no caso de FAAE; sem indicação de uso prolongado de clopidogrel	FAAE – Watchman (n =269)  varfarina (n =138)	AVC (hemorrágico ou isquêmico), morte cardiovascular ou de causa não conhecida	5
APPLY <sup>86</sup>	Estudo observacional retrospectivo, com EP 1:1	Pacientes submetidos a FAAE com oclusores Amplatzer e pacientes tratados com ACO	FAAE – Amplatzer (n =500)  varfarina/NOAC (n =500)	AVC, embolismo sistêmico e morte cardiovascular ou de causa não conhecida	2,7
Nielsen et al. (2021) <sup>87</sup>	Estudo observacional prospectivo, multicêntrico, EP caso-controle	Pacientes com FANV participantes do <i>Amulet Observational Study</i> tratados com sucesso com FAAE e pacientes tratados com NOAC identificados a partir de uma base nacional de registros de pacientes	FAAE – Amplatzer Amulet (n= 1.071)  NOAC (n =1.184)	AVC isquêmico, sangramento maior ou mortalidade por todas as causas	2
Godino et al. (2020) <sup>88</sup>	Estudo observacional	Pacientes com FANV tratados com sucesso com FAAE e pacientes tratados com NOAC	FAAE (n =96)	AVC, AIT, embolismo sistêmico, infarto agudo do miocárdio	2

	prospectivo, com EP 1:1		NOAC (n =96)		
Ding et al. (2022) <sup>89</sup>	Estudo observacional retrospectivo, multicêntrico, com EP 1:1	Pacientes com FA tratados com FAAE e pacientes tratados com NOAC, obtidos a partir do banco de dados da rede de pesquisa TriNetX	FAAE (n =661)  NOAC (n =661)	Mortalidade por todas as causas, combinação de eventos trombóticos e tromboembólicos, AVC isquêmico ou AIT, tromboembolismo venoso e hemorragia intracraniana	2
Korsholm et al. (2022) <sup>90</sup>	Estudo observacional retrospectivo, multicêntrico, com EP 1:2	Pacientes com FA inscritos no <i>Amulet Observational Study</i> , com histórico de AVC isquêmico e sucesso no tratamento com FAAE e pacientes com FA com histórico de AVC isquêmico tratados com DOAC identificados a partir de uma base nacional de registros de pacientes	FAAE – Amplatzer Amulet (n =286)  NOAC (n =301)	AVC isquêmico, sangramento grave ou mortalidade por todas as causas	2
Falasconi et al. (2023) <sup>91</sup>	Estudo observacional retrospectivo, com dois centros e EP 1:1	Pacientes com FANV com eventos cardioembólicos apesar da ACO	FAAE (n =26)  NOAC (n =26)	Eventos cardioembólicos, sangramentos graves ou complicações graves relacionadas ao procedimento	3,4
Zeitler et al. (2023) <sup>92</sup>	Estudo observacional retrospectivo, com EP 1:1	Usuários do <i>Medicare</i> com diagnóstico de FA (2015–2019)	FAAE (n =9.388)  varfarina/NOAC (n =9.388)	Mortalidade, AVC ou embolia sistêmica e sangramento	1

AAE: apêndice atrial esquerdo; AACO: anticoagulante oral; AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; ECR: ensaios clínicos randomizados; EP: escore de propensão; FA: fibrilação atrial; FAAE: fechamento do apêndice atrial esquerdo; FANV: fibrilação atrial não valvar; NOAC: novos anticoagulantes orais.

\* Todos os estudos foram incluídos por Franchin et al (2023)<sup>57</sup>. Madhavan et al (2023)<sup>58</sup> incluíram os ECR PREVAIL, PROTECT-AF e PRAGUE-17.

\*\* O(s) tipo(s) de dispositivo(s) utilizados para FAAE consta(m) nesta coluna para os estudos que especificaram essa informação.

Fonte: Adaptado de Franchin et al. (2023)<sup>57</sup>, incluindo maior detalhamento da população do estudo e tipo de dispositivos utilizados para FAAE, a partir da consulta ao estudo primário.



### Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relatou que incluiu seis estudos (Quadro 14), descritos em sete publicações em seu PTC, sendo:

- uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos (PROTECT-AF<sup>45</sup>, PREVAIL<sup>84</sup> e PRAGUE-17<sup>52</sup>) e estudos observacionais (APPLY<sup>86</sup> e Nielsen et al., 2021<sup>87</sup>) comparando o FAAE com tratamento medicamentoso para prevenção de AVC em pacientes com FANV<sup>50</sup>. A intervenção avaliada nos estudos incluídos por Al-abcha et al. (2021)<sup>50</sup> foi o FAAE com dispositivo Watchman, Watchman-FLX, Amplatzer ou Amplatzer Amulet, comparado ao tratamento com varfarina e/ou NOAC.
- uma publicação apresentando os resultados finais (seguimento de 5 anos) de dois ECR comparando FAAE com varfarina para prevenção de AVC em pacientes com FANV sem contraindicação absoluta para uso de varfarina<sup>51</sup>. Trata-se do PREVAIL, com indivíduos com CHADS<sub>2</sub> ≥ 1; e, do PROTECT-AF, com indivíduos com CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 ou = 1 com pelo menos um dos seguintes fatores de risco: mulher ≥ 75 anos, fração de ejeção ≥ 30% e < 35%, idade de 65 a 74 anos e diabetes ou doença arterial coronariana, idade ≥ 65 anos e insuficiência cardíaca, excluindo-se os pacientes com indicação de uso prolongado de clopidogrel. O PREVAIL e PROTECT-AF foram apresentados pelo PROPONENTE de modo compilado, totalizando um único estudo.
- duas publicações compreendendo o ECR PRAGUE-17, comparando o FAAE com os NOAC (rivaroxabana, apixabana ou dabigatрана), com mediana de tempo de seguimento de 19,9 meses e 3,5 anos<sup>52,53</sup>. A população de estudo compreendeu pacientes com FANV, com histórico de sangramento com necessidade de intervenção ou hospitalização, cardioembolismo durante a anticoagulação ou CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ≥ 3 e HAS-BLED ≥ 2.
- dois estudos observacionais, sem grupo comparador, relatando resultados do seguimento do FAAE em pacientes com FANV a longo prazo com contraindicação ao tratamento com ACO<sup>55,56</sup>.
- um ensaio clínico não controlado<sup>54</sup>, referente ao estudo ASAP, cuja população incluiu pacientes com FANV e CHADS<sub>2</sub> ≥ 1, inelegíveis para tratamento com varfarina, acompanhados por 14,4 (± 8,6) meses após FAAE com dispositivo Watchman.

Os estudos de ASAP<sup>54</sup>, Saw et al. (2017)<sup>55</sup> e Chiu et al. (2022)<sup>56</sup>, embora compreendam população explicitamente restrita a casos com contraindicação a ACO tratados com FAAE, não possuem grupo comparador. Portanto, não foram incluídas nas evidências clínicas apresentadas pelo PARECERISTA.

As demais publicações incluídas pelo PROPONENTE<sup>50-53</sup> estão contempladas nas revisões sistemáticas<sup>57,58</sup> selecionadas pelo PARECERISTA (Quadro 15).

Destaca-se que Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> incluíram dados dos ECR PREVAIL, PROTECT-AF e PRAGUE-17, bem como dos dois estudos observacionais reportados por Al-Abcha et al. (2021)<sup>50</sup> – o APPLY<sup>86</sup> e Nielsen et al. (2021)<sup>87</sup>. Adicionalmente, Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> trazem evidências de outros cinco estudos observacionais com grupo comparador não incluídos na revisão de Al-Abcha et al. (2021)<sup>50</sup>: Godino et al. (2020)<sup>88</sup>, Ding et al. (2022)<sup>89</sup>, Korsholm et al. (2022)<sup>90</sup>, Falasconi et al. (2023)<sup>91</sup> e Zeitler et al. (2023)<sup>92</sup>. Portanto, esses dez estudos primários (Quadro 16) não foram considerados separadamente, por estarem contidos na síntese de evidências de Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> e/ou Madhavan et al. (2023)<sup>58</sup>.

Quanto aos aspectos críticos, a análise das características dos estudos primários incluídos nas revisões evidenciou:

- Diferenças em relação ao perfil dos participantes, inclusive quanto ao risco de AVC e de sangramento, com estudos observacionais sem o relato dos critérios utilizados, e falta de estudos compreendendo pacientes com contraindicação ou falha ao uso prolongado de ACO. Além disso, foi pequena a participação de negros e hispânicos entre os estudos identificados.
- A utilização de diferentes estratégias de ACO (varfarina e/ou NOAC), com maior diversidade nos estudos observacionais e com os NOAC investigados em apenas um ECR.
- A falta de estudos tendo como comparador o melhor cuidado de suporte, não tratamento ou placebo.
- O emprego de diferentes critérios para a definição dos desfechos.
- Diferenças quanto ao(s) tipo(s) de dispositivos(s) para FAAE utilizado(s) (Watchman, Watchman-FLX, Amplatzer e/ou Amplatzer Amulet), sendo o Amulet utilizado em apenas uma parte dos participantes de um ECR e o LAmbré não investigado pelos estudos incluídos, além de haver estudos observacionais que não especificaram o tipo de oclisor.
- Diferenças no tratamento antitrombótico após FAAE, sem padronização ou não informado, variando principalmente de acordo com as características clínicas de cada paciente e do dispositivo utilizado.
- Tempos de seguimentos diversificados, porém sem evidências ao longo de toda a vida dos pacientes.

Ademais, o PARECERISTA não incluiu a referência complementar indicada pelo PROPONENTE, referente à revisão sistemática de Sabzwari et al. (2021)<sup>93</sup>, uma vez que seu foco foi o fechamento do AAE por meio da sutura LARIAT. Portanto, não atende à intervenção de interesse, conforme detalhado nos critérios de elegibilidade do presente RAC.

### **5.5.2 Resultados dos estudos incluídos**

Os resultados foram reportados nas páginas 39 a 63 do dossiê de evidências clínicas submetido pelo PROPONENTE (20231000152\_PTC - Revisão Sistemática). Apresentam-se predominantemente na forma narrativa, incluindo também diversas tabelas e gráficos.

O PARECERISTA estruturou os achados da revisão sistemática de Al-Abcha et al. (2021)<sup>50</sup> relatados pelo PROPONENTE no Quadro 17 e apresentou os resultados por desfecho das duas revisões incluídas em seu PTC – Franchin et al (2023)<sup>57</sup> e Madhavan et al (2023)<sup>58</sup> – no Quadro 18.

**Quadro 17.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Desfecho	Al-Abcha et al. (2021) <sup>50</sup>
Compostos de AVC, embolia [sistêmica] e morte cardiovascular	OR: 0,71 (IC 95%: 0,51 a 1,00) $i^2=46\%$ ; 4 estudos (n=2.516) Sem diferença estatisticamente significativa
AVC	OR: 0,76 (IC 95%: 0,55 a 1,06) $i^2=0\%$ ; 4 estudos (n=2.516) Sem diferença estatisticamente significativa
Sangramento maior	OR: 0,61 (IC 95%: 0,43 a 0,88)* $i^2=62\%$ ; 5 estudos (n=4.770) Redução em 39% das chances de sangramento maior
Embolia sistêmica	OR: 1,11 (IC 95%: 0,37 a 3,33) $i^2=0\%$ ; 4 estudos (n=2.516) Sem diferença estatisticamente significativa
Morte cardiovascular	OR: 0,57 (IC 95%: 0,46 a 0,70)* $i^2=0\%$ ; 5 estudos (n=4.771) Redução em 43% das chances de morte cardiovascular
Morte por todas as causas	OR: 0,60 (IC 95%: 0,46 a 0,77)* $i^2=62\%$ ; 4 estudos (n=4.369) Redução em 40% das chances de morte
AVC hemorrágico	OR: 0,19 (IC 95%: 0,07 a 0,50)* $i^2=0\%$ ; 3 estudos (n=2.114) Redução em 81% das chances de AVC hemorrágico
AVC isquêmico	OR: 1,11 (IC 95%: 0,83 a 1,50) $i^2=0\%$ ; 5 estudos (n=4.771) Sem diferença estatisticamente significativa
Sangramento maior não relacionado ao procedimento	OR: 0,46 (IC 95%: 0,32 a 0,65)* $i^2=0\%$ ; 3 estudos (n=1.516) Redução em 54% das chances de sangramento maior não relacionado ao procedimento

AVC: acidente vascular cerebral; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*.

\* Redução estatisticamente significativa das chances de ocorrência do desfecho no grupo FAAE comparado ao uso de ACO.

Fonte: Quadro elaborado pelo PARECERISTA com base nos resultados apresentados pelo PROPONENTE, a partir dos gráficos de floresta para cada desfecho.

**Quadro 18.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Desfecho	Madhavan et al (2023) <sup>58</sup>	Franchin et al (2023) <sup>57</sup> – ECR	Franchin et al (2023) <sup>57</sup> – estudos observacionais
<b>AVC</b>	HR: 1,05 (IC 95%: 0,62 a 1,77) $I^2=34,7\%$ ; 3 ECR (n=1.516) Sem diferença estatisticamente significativa	RR: 1,04 (IC 95% 0,70 a 1,53) $I^2=0\%$ ; 3 ECR (n=1.516) Sem diferença estatisticamente significativa	RR: 0,91 (IC 95%: 0,72 a 1,14) $I^2 = 0\%$ ; 6 estudos (n=5.408) Sem diferença estatisticamente significativa
<b>Sangramento maior</b>	HR: 0,88 (IC 95%: 0,65 a 1,20) $I^2=0\%$ ; 3 ECR (n=1.516) Sem diferença estatisticamente significativa	RR: 0,83 (IC 95%: 0,64 a 1,07) $I^2=0\%$ ; 3 ECR (n=1.516) Sem diferença estatisticamente significativa	RR: 0,61 (IC 95%: 0,38 a 0,98)* $I^2 = 90\%$ ; 6 estudos (n=22.862) Redução em 39% do risco de sangramento maior
<b>Morte cardiovascular</b>	HR: 0,64 (IC 95%: 0,43 a 0,95)* $I^2=17,7\%$ ; 3 ECR (n=1.516) Redução em 36% do risco de morte cardiovascular	RR: 0,64 (IC 95%: 0,45 a 0,90)* $I^2=0\%$ ; 3 ECR (n=1.516) Redução em 36% do risco de morte cardiovascular	RR: 0,61 (IC 95% 0,49 a 0,75)* $I^2=0\%$ ; 3 estudos (n=3.842) Redução em 39% do risco de morte cardiovascular
<b>Morte por todas as causas</b>	HR: 0,76 (IC 95%: 0,59 a 0,96)* $I^2 = 0\%$ ; 3 ECR (n=1.516) Redução em 24% do risco de morte	RR: 0,77 (IC 95%: 0,62 a 0,96)* $I^2= 0\%$ ; 3 ECR (n=1.516) Redução em 23% do risco de morte	RR: 0,63 (IC 95%: 0,51 a 0,78)* $I^2= 75\%$ ; 6 estudos (n=24.032) Redução em 37% do risco de morte
<b>AVC hemorrágico</b>	HR: 0,24 (IC 95%: 0,09 a 0,61)* $I^2=0\%$ ; 3 ECR (n=1.516) Redução em 76% do risco de AVC hemorrágico	RR: 0,20 (IC 95%: 0,07 a 0,56)* $I^2 = NA$ ; 2 ECR (n=1.114) Redução em 80% do risco de AVC hemorrágico	RR: 0,58 (IC 95%: 0,18 a 1,94) $I^2= 56\%$ ; 3 estudos (n=2.909) Sem diferença estatisticamente significativa
<b>AVC isquêmico</b>	HR: 1,52 (IC 95%: 0,93 a 2,50) $I^2=0\%$ ; 3 ECR (n=1.516) Sem diferença estatisticamente significativa	RR: 1,68 (IC 95%: 0,93 a 3,02) $I^2 = NA$ ; 2 ECR (n=1.114) Sem diferença estatisticamente significativa	RR: 0,92 (IC 95%: 0,71 a 1,19) $I^2= 0\%$ ; 4 estudos (n=5.164) Sem diferença estatisticamente significativa
<b>AVC incapacitante</b>	HR: 0,72 (IC 95%: 0,24 a 2,23) $I^2=60,7\%$ ; 3 ECR (n=1.516) Sem diferença estatisticamente significativa	Não investigado	Não investigado

<b>Sangramento maior não relacionado ao procedimento</b>	<p>HR: 0,52 (IC 95%: 0,37 a 0,74)*  <math>I^2=0\%</math>; 3 ECR (n=1.516)</p> <p>Redução em 48% do risco de sangramento maior não relacionado ao procedimento</p>	Não investigado	Não investigado
<b>Eventos adversos relacionados ao procedimento</b>	<p>25 dos 933 pacientes (2,7%) randomizados para receber FAAE tiveram derrame pericárdico e 6 pacientes (0,6%) tiveram embolização do dispositivo.</p> <p>AVC relacionados ao procedimento ocorreram em 6 pacientes (0,6%) randomizados para FAAE.</p> <p>Complicações gerais relacionadas ao procedimento (incluindo derrame pericárdico, embolização do dispositivo, AVC, complicações vasculares e sangramento maior) ocorreram em 64 (6,8%) pacientes.</p>	Não investigado	Não investigado

AVC: acidente vascular cerebral; ECR: ensaios clínicos randomizados; FAAE: fechamento do apêndice atrial esquerdo; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; NA: não se aplica; RR: risco relativo.

\* Redução estatisticamente significativa do risco de ocorrência do desfecho no grupo FAAE comparado ao uso de ACO.

### Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou resultados de eficácia, efetividade e segurança do fechamento percutâneo do AAE com oclusores endocárdicos, incluindo evidências de ECR, estudos observacionais sem grupo controle, ensaio clínico de braço único e revisão sistemática. No relato dos resultados, foram demonstrados benefícios clínicos e segurança do FAAE na prevenção de AVC em pacientes com FANV.

O PARECERISTA estruturou os achados da revisão sistemática de Al-Abcha et al. (2021)<sup>50</sup> (Quadro 17), para fins de comparabilidade aos resultados de Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> e Madhavan et al. (2023)<sup>58</sup> (Quadro 18).

Enquanto Madhavan et al. (2023)<sup>58</sup> consideraram apenas os ECR, Al-Abcha et al. (2021)<sup>50</sup> e Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> incluíram também evidências de estudos observacionais. Contudo, Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> executaram de maneira apropriada o agrupamento dos estudos para o cálculo das estimativas de efeito, diferenciando as evidências oriundas de ECR daquelas de estudos observacionais.

Em todos os casos, as medidas de efeito sumárias (risco relativo, *odds ratio*, *hazard ratio*) foram obtidas a partir de modelos meta-analíticos de efeitos aleatórios. Destaca-se a presença de heterogeneidade clínica, metodológica e estatística, especialmente para evidências de estudos observacionais. Por outro lado, a análise de sensibilidade feita por Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> e Madhavan et al. (2023)<sup>58</sup> revelaram que as características basais dos grupos estudados não impactaram nos resultados (ausência de interações significativas entre tais variáveis).

Al-Abcha et al. (2021)<sup>50</sup>, Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> e Madhavan et al. (2023)<sup>58</sup> encontraram que o FAAE possui eficácia/efetividade e segurança semelhantes ou superiores em relação ao uso de ACO para prevenção de AVC.

Em relação aos resultados reportados por Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> e Madhavan et al. (2023)<sup>58</sup>, para evidências provenientes de ECR, destaca-se a redução do risco de AVC hemorrágico (80% e 76%, respectivamente), morte cardiovascular (36% em ambos) e morte por todas as causas (23% a 24%, respectivamente) no grupo com FAAE em comparação ao grupo tratado com ACO. Ademais, Madhavan et al. (2023)<sup>58</sup> investigaram o risco de sangramento maior não relacionado ao

procedimento, encontrando uma redução em 48% no grupo tratado com FAAE. Já a ocorrência de qualquer tipo de sangramento maior foi semelhante entre os grupos.

As evidências de estudos observacionais apresentadas por Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> corroboram a redução de morte cardiovascular e de morte por todas as causas nos pacientes com FAAE comparados àqueles tratados com ACO (39% e 37%, respectivamente). Por outro lado, não revelam diferenças quanto ao AVC hemorrágico e apontam uma redução significativa de sangramento maior no grupo FAAE (39%). Esta revisão não avaliou o desfecho de sangramento maior não relacionado ao procedimento.

Refletindo o emprego de estimativas sumárias mesclando evidências de ECR e estudos observacionais, os achados de Al-Abcha et al. (2021)<sup>50</sup> evidenciaram redução de chances, do grupo FAAE comparado ao grupo com uso ACO, para os desfechos de AVC hemorrágico (81%), morte cardiovascular (43%), morte por todas as causas (40%), sangramento maior (39%) e sangramento maior não relacionado ao procedimento (54%).

Não foram reportados resultados compreendendo os desfechos de sangramento menor e qualidade de vida relacionada à saúde.

### 5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

**Quadro 19.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<b>Ferramenta</b>	Newcastle-Ottawa Scale e Robins, para estudos observacionais; ROB (versão 2.0), para ensaios clínicos randomizados; AMSTAR 2, para revisões sistemáticas.	Adequada.	AMSTAR-2, para revisão sistemática.



<b>Revisores envolvidos</b>	Não informado.	Não está claro o número de revisores envolvidos na avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE .	Um revisor e confirmação por um segundo.
<b>Resolução divergências</b>	Não informado.	Não está claro como se deu a resolução de divergências na avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE.	Um revisor e confirmação por um segundo.

**Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos**

Sem comentários adicionais.

**Quadro 20.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Anexo IIA: Avaliação do risco de viés de estudos não randomizados prospectivos (Newcastle-Ottawa Scale).

<b>Domínios NOS – estudos prospectivos</b>	Saw et al., 2017 (66)	<i>Justificativa</i>	Estudo ASAP - Reddy et al., 2013 (67)	<i>Justificativa</i>
<b>Seleção</b> - Representatividade da coorte exposta - Seleção da coorte não exposta - Determinação da exposição - Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	**	- Estudo multicêntrico (4 centros canadenses) – coorte representativa deste país. - Ausência de grupo controle. - Cada centro coletou os dados demográficos, clínicos e de procedimento. - Características da linha de base foram descritas adequadamente	***	- Estudo multicêntrico (4 centros na República Tcheca e na Alemanha): coorte representativa - Ausência de grupo controle; uso de controle histórico de outra amostra para estimar taxa de estimada de AVC. - Cada centro coletou os dados demográficos, clínicos e de procedimento – avaliação por centro independente. - Características da linha de base foram descritas adequadamente
<b>Comparabilidade</b> -Comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise		Ausência de grupo controle		Ausência de grupo controle; uso de controle histórico de outra amostra para estimar taxa de estimada de AVC.
<b>Desfecho</b> -Avaliação do desfecho -O acompanhamento foi longo o suficiente para que os desfechos ocorressem -Adequação do acompanhamento das coortes	***	- A vigilância do dispositivo foi tipicamente realizada com ecocardiografia transesofágica e/ou angiografia por tomografia computadorizada (TC) cardíaca em 1 a 6 meses após o procedimento. - A duração média do seguimento foi de 210,3 ± 182,2 dias. - 97% dos procedimentos foram bem sucedidos; sem perda de seguimento	***	- Desfechos foram avaliados centro independente. - A duração média do seguimento foi de 14,4 ± 8,6 meses. - 94% dos procedimentos foram bem sucedidos; sem perda de seguimento
<b>Resultado (escore máximo): 9 estrelas</b>	5/9	Baixa Qualidade domínio comparador; Boa qualidade domínios de seleção e desfecho	6/9	Baixa Qualidade domínio comparador; Boa qualidade domínios de seleção e desfecho

Fonte: Wells 2019;

Anexo IIB: Avaliação do risco de viés de estudos não randomizados retrospectivos (Newcastle-Ottawa Scale).

Domínios NOS – estudo retrospectivo	Chiu et al., 2022 (68)	Justificativa
<b>Seleção</b> - A definição do caso é adequada? - Representatividade dos casos - Seleção dos controles - Definição dos controles	**	- Sem descrição de como ou de onde as informações foram extraídas (ex: prontuário médico?) - Grupo de 112 pacientes com em um único país – grupo seletivo. - Grupo do mesmo centro dos casos. - As características basais foram relatadas adequadamente.
<b>Comparabilidade</b> - Comparabilidade de casos e controles com base no desenho ou análise	**	Grupos sem diferenças clínicas na linha de base, incluindo idade e outros fatores confundidores. O diâmetro médio máximo do AAE angiográfico e o tamanho médio do implante não foram significativamente diferentes entre esses dois grupos (Tabela 1 do estudo)
<b>Exposição</b> - Determinação de exposição - Mesmo método de verificação para casos e controles - Taxa de não resposta	**	- Sem descrição do registro da exposição (ex: prontuário clínico?) - Mesmo método de avaliação para casos e controle - O AAE foi fechado com sucesso pelo dispositivo Watchman em 55 pacientes (98%) e pelo ACP/Amulet em 55 pacientes (98%).
<b>Resultado (escore máximo): 9 estrelas</b>	6/9	Qualidade razoável em todos os domínios

## Anexo IIC: Avaliação do risco de viés de estudos não randomizados (ROBINS-I).

Estudo		Antes da intervenção		Na intervenção	Após intervenção				Risco geral de viés
Primeiro autor	Ano	Viés por confundimento	Viés na seleção de participantes do estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés por desvio das intervenções pretendidas	Viés por dados faltantes	Viés na medida dos desfechos	Viés na seleção dos resultados reportados	Baixo/Moderado/Sério/Crítico
Reddy (67)	2013	Crítico	Moderado	Moderado	Sério	Sério	Sério	Baixo	Crítico
Saw (66)	2017	Crítico	Moderado	Moderado	Sério	Sério	Sério	Baixo	Crítico
Chiu (68)	2022	Crítico	Moderado	Moderado	Sério	Sério	Sério	Baixo	Crítico

Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

Anexo IID - AMSTAR 2: uma ferramenta de avaliação crítica para revisões sistemáticas que incluem estudos randomizados ou não randomizados de intervenções em saúde, ou ambos.

Parâmetros	Al-abcha et al., 2021 (70)	Justificativa	Sabzwari et al., 2021 (71)	Justificativa
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Apenas foram descritas a intervenção e o comparador	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Apenas foram descritas a intervenção e a população
2- O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Não foi citado/identificado a publicação/registo do protocolo do estudo.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Não foi citado/identificado a publicação/registo do protocolo do estudo.
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Sem restrição por tipo de estudo	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Sem restrição por tipo de estudo
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim Parcial <input type="checkbox"/> Não	Busca em pelo menos duas bases, sem restrição por idioma e forneceram palavras-chave.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	A busca foi realizada apenas em uma base de dados (Pubmed)
5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Dois revisores independentes realizaram a triagem por títulos e abstracts e extraíram os dados relevantes.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Dois revisores independentes realizaram a triagem por títulos e abstracts e extraíram os dados relevantes.
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Dois revisores independentes realizaram a triagem por títulos e abstracts e extraíram os dados relevantes.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Dois revisores independentes realizaram a triagem por títulos e abstracts e extraíram os dados relevantes.
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Sem lista de excluídos e respectivas justificativas.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Sem lista de excluídos e respectivas justificativas.
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Não	Descrições detalhadas da população, intervenção, comparador, tipo de estudo e seguimento foram realizadas.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Não	Descrições detalhadas da população, intervenção, comparador, tipo de estudo e seguimento foram realizadas.
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Não	Foi utilizado The Cochrane Collaboration risk-of-bias tool para avaliar a qualidade dos estudos.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Não	O risco de viés dos estudos individuais foi avaliado pela <i>NIH</i>

Parâmetros	Al-abcha et al., 2021 (70)	Justificativa	Sabzwari et al., 2021 (71)	Justificativa
	( ) Incluiu apenas estudos não randomizados		(X) Incluiu apenas estudos não randomizados	<i>Heart Lung and Blood Institute Assessment Tool</i>
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	( ) Sim (X) Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos individuais.	( ) Sim (X) Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos individuais.
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	(x) Sim ( ) Não ( ) Sem metanálise	Os métodos da metanálise foram descritos para cada desfecho e foram considerados apropriados.	( ) Sim ( ) Não (x) Sem metanálise	-
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	( ) Sim (X) Não ( ) Sem metanálise	Os resultados da avaliação de qualidade não foram descritos.	( ) Sim ( ) Não (x) Sem metanálise	-
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	( ) Sim (X) Não	Os resultados da avaliação de qualidade não foram descritos.	(X) Sim ( ) Não	Houve considerações sobre o impacto da heterogeneidade nos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	(X) Sim ( ) Não	Houve considerações sobre o impacto da heterogeneidade nos resultados.	(X) Sim ( ) Não	Houve considerações sobre o impacto da heterogeneidade nos resultados.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	( ) Sim (X) Não ( ) Sem metanálise	Sem avaliação do viés de publicação.	( ) Sim ( ) Não (x) Sem metanálise	-
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	( ) Sim (X) Não	Sem declaração dos conflitos de interesse.	( ) Sim (X) Não	Sem declaração dos conflitos de interesse.
<b>Avaliação da confiança nos resultados da revisão</b>		Criticamente baixa*		Criticamente baixa*

Fonte: Shea et al. 2017.\* Definido como mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não-críticas: a revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser usada para fornecer um resumo preciso e abrangente dos resultados disponíveis. Os itens definidos como críticos são os de nº 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15.



## Anexo IIE - ROB 2.0: Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado – desfechos co-primários da análise agrupada.

<b>ROB 2.0</b> <b>Risco de viés de ensaios clínicos randomizados</b>	<b>PREVAIL e PROTECT AF</b> <b>Desfechos co-primários: composto de AVC, embolia sistêmica ou morte cardiovascular/inexplicada</b>
<b>Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização</b>	Baixo A geração de sequência aleatória foi realizada eletronicamente pelo computador em ambos estudos*. Dentro de cada estudo, as características basais foram semelhantes entre os braços de tratamento.
<b>Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas</b>	Algumas preocupações O estudo foi aberto; não foram descritos desvios do protocolo; os desfechos foram avaliados pela análise ITT.
<b>Domínio 3: Risco de viés devido a dados faltantes dos desfechos</b>	Algumas preocupações O dispositivo foi implantado com sucesso em 95,1% dos pacientes em que foi tentado (252 de 265) no PREVAIL; quatro pacientes do grupo dispositivo não foram submetidos ao procedimento. Entre os pacientes randomizados no PROTECT para receber o dispositivo, a implantação foi bem-sucedida em 88%. As análises foram de intenção de tratamento, censurando dados de pacientes sem eventos no momento do último status conhecido. Sem descrição justificativa de dados censurados para todos os braços.
<b>Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho</b>	Baixo Os métodos de avaliação não foram considerados inapropriados. Os eventos de segurança e eficácia foram julgados independentemente por um comitê de eventos clínicos não cego. Entretanto, ausência de cegamento não parece intervir na avaliação dos desfechos.
<b>Domínio 5: Risco de viés na seleção dos resultados relatados</b>	Baixo Os resultados de todos os desfechos descritos no protocolo foram descritos, sendo analisados com métricas adequadas.
<b>Risco de viés global</b>	Algumas preocupações

\*Com base no publicado em Fountain et al., 2006 (97) e Holmes et al., 2014 (98).

Classificação: “alto” risco de viés, “baixo” risco de viés, “algumas preocupações”.

**Quadro 21.** Qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do parecerista.

AMSTAR-2	Franchin et al (2023) <sup>57</sup>	Madhavan et al (2023) <sup>58</sup>
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim <i>Justificativa: Foram apresentadas informações sobre os componentes do acrônimo PICOT, estando alinhadas aos critérios de inclusão empregados pelos revisores.</i>	Sim <i>Justificativa: Foram apresentadas informações sobre os componentes do acrônimo PICOT, estando alinhadas aos critérios de inclusão empregados pelos revisores.</i>
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Sim <i>Justificativa: Protocolo registrado no PROSPERO (CRD42021269768).</i>	Sim <i>Justificativa: Protocolo registrado no PROSPERO (CRD42020201642).</i>
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim <i>Justificativa: Foram incluídos ECR e estudos observacionais com pareamento por escore de propensão.</i>	Sim <i>Justificativa: Foram incluídos ECR.</i>
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Sim <i>Justificativa: Foram conduzidas buscas em bases de dados eletrônicas, além da consulta a listas de referências de cartas, revisões, meta-análises e editoriais.</i>	Sim <i>Justificativa: Foram conduzidas buscas em bases de dados eletrônicas, além da consulta a anais de eventos científicos e listas de referências dos estudos selecionados e de meta-análises.</i>
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim <i>Justificativa: A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores, com as discordâncias resolvidas por consenso.</i>	Sim <i>Justificativa: A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores, com as discordâncias resolvidas por consenso.</i>
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicata?	Não está claro <i>Justificativa: Não consta no artigo, porém no protocolo é informado que a extração dos dados envolverá mais de um revisor, de forma independente, com discordâncias resolvidas por consenso.</i>	Sim <i>Justificativa: A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por três revisores, sendo as divergências resolvidas por consenso.</i>
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não <i>Justificativa: Não é apresentada a lista de estudos excluídos com os motivos para suas respectivas exclusões. Porém, pela lista de referências de outras publicações e buscas realizadas pelo PARECERISTA, fica evidente a abrangência dos estudos selecionados.</i>	Não <i>Justificativa: Não é apresentada a lista de estudos excluídos com os motivos para suas respectivas exclusões. Porém, pela lista de referências de outras publicações e buscas realizadas pelo PARECERISTA, fica evidente a abrangência dos estudos selecionados.</i>
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram as características dos estudos incluídos referentes à população, intervenção, comparador, desfechos e desenho.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram as características dos estudos incluídos referentes à população, intervenção, comparador, desfechos e desenho.</i>



9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim <i>Justificativa: O risco de viés dos ECR incluídos foi avaliado com emprego das ferramentas ROB2 e ROBINS-I.</i>	Sim <i>Justificativa: O risco de viés dos ECR incluídos foi avaliado com emprego da ferramenta de risco de viés da Cochrane.</i>
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não <i>Justificativa: Os autores não reportaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos.</i>	Não <i>Justificativa: Os autores não reportaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos.</i>
11. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos resultados, incluindo o tipo de modelo e a investigação de heterogeneidade.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos resultados, incluindo o tipo de modelo e investigação de heterogeneidade.</i>
12. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidência?	Sim <i>Justificativa: O risco de viés dos ECR incluídos foi julgado baixo pelos autores.</i>	Sim <i>Justificativa: O risco de viés dos ECR incluídos foi julgado intermediário pelos autores, sendo ponderadas as limitações.</i>
13. Os autores da revisão levaram em consideração o RoB em estudos primários ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram a avaliação do risco de viés e destacaram as limitações do estudo.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram a avaliação do risco de viés e destacaram as limitações do estudo.</i>
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para, e discussão de, qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim <i>Justificativa: Foram avaliadas a heterogeneidade estatística e realizada análise de meta-regressão, evidenciando pequena variabilidade nas características dos pacientes e ausência de relação entre características no baseline e os desfechos.</i>	Sim <i>Justificativa: Foram avaliadas a heterogeneidade estatística e realizada análises de subgrupo, evidenciando pequena variabilidade nas características dos pacientes e ausência de relação entre características no baseline e os desfechos.</i>
15. Se eles realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim <i>Justificativa: O risco de viés de publicação foi avaliado a partir do gráfico de funil.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores justificaram que testes para investigação do risco de viés seriam realizados apenas se tivessem pelo menos 10 estudos incluídos.</i>
16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?	Sim <i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo.</i>	Sim <i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo.</i>
<b>Total</b>	<b>Moderada</b>	<b>Moderada</b>

#### **Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos**

O PROPONENTE identificou aspectos críticos em relação ao risco de viés dos estudos primários e à qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas como fontes de evidências clínicas.

Para os ensaios clínicos e estudos observacionais, os principais aspectos críticos levantados pelo PROPONENTE foram a falta de grupo comparador, a ausência cegamento, desvios das intervenções pretendidas e viés na mensuração dos desfechos. Contudo, no relato dos resultados, foi priorizada a classificação do risco de viés dos estudos não randomizados segundo a escala de Newcastle-Ottawa, em detrimento da ROBINS-I.

As revisões sistemáticas incluídas pelo PARECERISTA tiveram qualidade metodológica moderada, por apresentarem mais de uma fraqueza considerada como não-crítica. Particularmente, compreendem a ausência do relato das fontes de financiamento para os estudos incluídos nas revisões e a falta da lista de estudos excluídos e suas respectivas justificativas – este item teve o aspecto crítico ponderado pelo PARECERISTA, diante do alinhamento dos estudos incluídos por Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> e Madhavan et al. (2023)<sup>58</sup> com a lista de referências de outras publicações e com as buscas realizadas pelo PARECERISTA, corroborando a inclusão de todos os estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade.

#### **5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências**

**Quadro 22.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Anexo IIF: Avaliação da qualidade da evidência dos desfechos de estudos não randomizados pelo GRADE.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Watchman	varfarina	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Composto de AVC, embolia sistêmica ou morte cardiovascular/inexplicada (seguimento: média 4.343 PY)												
2	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	79/2856 (2.8%)	50/1478 (3.4%)	HR 0.82 (0.58 para 1.17)	6 menos por 1.000 (de 14 menos para 6 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Mortalidade por todas as causas (seguimento: média 4.343 PY)												
2	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	106/2961 (3.6%)	73/1505 (4.9%)	HR 0.73 (0.54 para 0.98)	13 menos por 1.000 (de 22 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Sangramento maior, todos (seguimento: média 4.343 PY)												
2	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	85/2748 (3.1%)	50/1414 (3.5%)	HR 0.91 (0.64 para 1.29)	3 menos por 1.000 (de 13 menos para 10 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Watchman	varfarina	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
2	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	48/2853 (1.7%)	51/1411 (3.6%)	HR 0.48 (0.32 para 0.71)	19 menos por 1.000 (de 24 menos para 10 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Análise com base nos dados dos estudos PREVAIL e PROTECT em cinco anos - Reddy et al., 2017 (69). IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio.

a. A avaliação dos domínios 2 (risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas) e 3 (risco de viés devido a dados faltantes dos desfechos) da ferramenta da Cochrane sugeriram algumas preocupações nestes estudos.

**Quadro 23.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA.

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Nível de confiança	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	FAAE	ACO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Morte cardiovascular (seguimento: mediana 2,6 anos)												
3	ECR	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	59/933 (6,3%)	63/583 (10,8%)	RR 0,64* (0,45 a 0,90)	39 menos por 1.000 (59 a menos a 11 a menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Morte por todas as causas (seguimento: mediana 2,6 anos)												
3	ECR	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	148/933 (15,9%)	126/583 (21,6%)	RR 0,77* (0,62 a 0,96)	50 menos por 1.000 (82 a menos a 9 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Sangramento grave (seguimento: mediana 2,6 anos)												
3	ECR	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	114/933 (12,2%)	90/583 (15,4%)	RR 0,83 (0,64 a 1,07)	26 menos por 1.000 (56 a menos a 11 a mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
AVC (seguimento: mediana 2,6 anos)												
3	ECR	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	64/933 (6,9%)	38/583 (6,5%)	RR 1,04 (0,70 a 1,53)	3 mais por 1.000 (20 a menos a 35 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
AVC isquêmico (seguimento: mediana 2,6 anos)												
2	ECR	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	45/732 (6,1%)	14/382 (3,7%)	RR 1,68 (0,93 a 3,02)	25 mais por 1.000 (3 a menos a 74 a mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
AVC hemorrágico (seguimento: mediana 2,6 anos)												
2	ECR	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	5/737 (0,7%)	13/382 (3,4%)	RR 0,20* (0,07 a 0,56)	27 menos por 1.000 (32 a menos a 15 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

AVC: acidente vascular cerebral; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo;

a. População não contempla especificamente os pacientes com contraindicação a ACO, com evidências insuficientes para todos os ACO e tipos de dispositivos compreendidos na presente proposta de incorporação do procedimento no Rol, além da baixa representatividade de pacientes negros/hispânicos.

b. Intervalo de confiança amplo

\* Redução estatisticamente significativa do risco de ocorrência do desfecho no grupo FAAE comparado ao uso de ACO.

#### Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

O PROPONENTE apresentou o sumário da qualidade das evidências pelo sistema GRADE, com base na análise agrupada dos dados dos estudos PREVAIL e PROTECT. A confiança nos desfechos foi julgada como moderada, considerando como fator crítico o risco de viés devido ao desvio das intenções pretendidas e aos dados faltantes.

O PARECERISTA priorizou a avaliação da certeza no conjunto final das evidências levando em consideração os ECR PREVAIL, PROTECT-AF e PRAGUE-17, tendo como referência a revisão sistemática de Franchin et al. (2023)<sup>57</sup> – por compreender todos os desfechos considerados como críticos e dados adequados para a medida de efeito relativo (RR), além da avaliação do risco de viés dos ECR incluídos pela ferramenta RoB 2, considerando-se as particularidades de cada desfecho de interesse.

Nesse contexto, além da presença de imprecisão para os desfechos de AVC, AVC isquêmico e sangramento grave, foram ponderadas preocupações devido à evidência indireta diante das especificidades da população correspondente à proposta de incorporação do FAAE no Rol da ANS.

Dessa forma, a qualidade das evidências foi avaliada como baixa (para os desfechos: AVC, AVC isquêmico e sangramento grave) a moderada (para os desfechos: AVC hemorrágico, morte cardiovascular e morte por todas as causas). O domínio risco de viés não foi rebaixado, tendo em vista a avaliação de risco de viés apresentada por Franchin et al. (2023)<sup>57</sup>.

## 5.6 Discussão e conclusões

**Quadro 24. Componentes da discussão e das conclusões.**

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Sumário da evidência</b>	A eficácia e segurança de dispositivos para fechamento do AAE em pacientes com FANV foram avaliadas por seis estudos principais, incluindo três estudos não-randomizados, uma análise agrupada de dois ensaios clínicos randomizados (PREVAIL e PROTECT AF) e duas revisões sistemáticas. Todos apresentaram qualidade	O PROPONENTE realizou a sumarização dos principais achados dos estudos primários e das revisões sistemáticas incluídas. Foi priorizada a

	<p>metodológica satisfatória em termos de seleção de pacientes e análise de desfechos pela ferramenta NOS.</p> <p>Uma experiência inicial do fechamento do AAE em cenário de mundo real (quatro centros canadenses) demonstrou que o procedimento FAAE foi seguro e eficaz em 106 pacientes com FANV, contraindicados para terapia com anticoagulantes orais. Os eventos tromboembólicos anuais observados foram de 3,3%, que se comparam favoravelmente com os eventos tromboembólicos esperados com base no escore CHADS2 (redução relativa de 66%) e no escore CHA2DS2-VASc (redução de 59%). Resultados similares foram obtidos em outro estudo não-randomizado e multicêntrico (NCT00851578), que concluiu que o FAAE pode ser realizado com segurança. Neste estudo, a taxa de AVC isquêmico observada de 1,7% ao ano representa 77% menos eventos do que o esperado pelo escore CHADS2. Em um estudo longitudinal e retrospectivo conduzido em Taiwan (n=112 pacientes submetidos ao fechamento da AAE com Watchman ou Amplatzer Amulet/Amulet, o fechamento percutâneo do AAE por dispositivo também foi considerado um procedimento seguro e tecnicamente viável, com resultados clínicos a longo prazo satisfatórios (um seguimento médio de 28 ± 14 meses). Considerando as evidências de ensaios clínicos randomizados, foi conduzida uma metanálise a nível de paciente com dados dos estudos PREVAIL (NCT01182441) e PROTECT AF (NCT00129545), com seguimento de 5 anos. Os resultados demonstram que o fechamento da AAE com o dispositivo Watchman proporcionou prevenção dos desfechos co-primários de AVC, embolia sistêmica ou morte cardiovascular/inexplicada em pacientes com fibrilação atrial não-valvar</p>	<p>classificação do risco de viés dos estudos não randomizados segundo a escala de <i>Newcastle-Ottawa</i>, a qual apresentou melhores resultados quando comparada à avaliação pela ROBINS-I.</p> <p>Há divergências entre o relato e interpretação dos resultados pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA, refletindo as diferenças quanto aos estudos incluídos por ambos e na avaliação da qualidade da evidência.</p>
--	--	--

	<p>em grau semelhante a varfarina (HR: 0,82; IC 95%: 0,58 a 1,17; p= 0,27). Além disso, pela capacidade de minimizar sangramentos importantes, particularmente AVC hemorrágico, o fechamento da AAE resultou em menos eventos de incapacidade ou de morte do que a varfarina (HR: 0,48; IC 95%: 0,32 a 0,71; p = 0,0003) (qualidade moderada de evidência pelo GRADE). O fechamento de AAE para pacientes com fibrilação atrial não-valvar também foi avaliada por duas revisões sistemáticas.</p> <p>Entretanto, a qualidade metodológica de ambas as revisões foi considerada baixa pela ferramenta AMSTAR-2. Al-abcha et al., 2021 concluíram que os dispositivos de fechamento de AAE (Watchman, Watchman-FLX, Amulet e AMPLATZER AMULET) proporcionaram menores taxas de AVC, embolia sistêmica e morte cardiovascular quando comparado ao tratamento medicamentoso (varfarina, anticoagulantes orais diretos e antagonistas de vitamina K) (OR 0,71; IC95% 0,51 a 1,00; p = 0,05, I2 = 46%). Além disso, os dispositivos de fechamento da AAE proporcionaram taxas significativamente menores de mortalidade por todas as causas (OR de 0,60, IC 95% 0,46 a 0,77; p &lt; 0,0001, I2 = 62%), mortalidade cardiovascular (OR de 0,57, IC 95% 0,46 a 0,70; p &lt; 0,00001, I2 = 0%), AVC hemorrágico (OR de 0,19, IC 95% 0,07 a 0,50; p = 0,0006, I2 = 0%), sangramento maior (OR de 0,61, IC 95% 0,43 a 0,88; p = 0,007, I2 = 62%) e sangramento maior não relacionado ao procedimento (OR de 0,46, IC 95% 0,32 a 0,65; p &lt; 0,0001, I2 = 0%). Entretanto, o risco para todos os tipos de AVC (OR de 0,76, IC 95% 0,55 a 1,06; p = 0,11, I2 = 0%), AVC isquêmico (OR de 1,10, IC 95% 0,83 a 1,50; p = 0,48, I2 = 0%) ou embolia sistêmica (OR de 1,11, IC 95% 0,37 a 3,33; p = 0,86, I2 = 0%) foram semelhantes entre os dois grupos avaliados.</p>	
--	---	--



	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE (20231000152_PTC - Revisão Sistemática), páginas 62 e 63].	
<b>Limitações</b>	Não foram relatadas.	<p>O PROPONENTE não trata de limitações em suas considerações sobre a revisão de literatura nem nas considerações finais gerais, exceto pelo apontamento da baixa qualidade metodológica das revisões incluídas.</p> <p>De modo geral, são destacados a necessidade não atendida e os benefícios clínicos do FAAE, sem ponderar as limitações como a escassez de evidências, o perfil da população de estudo, tipos de oclusores e ACO avaliados, risco de viés dos estudos primários e tempo de seguimento.</p>
<b>Conclusões</b>	A revisão de literatura apresentada neste documento demonstrou que o procedimento de FAAE é eficaz e seguro ao paciente com FANV em diferentes escores de risco tromboembólico. O FAAE apresenta ganhos em desempenho clínico em pacientes com absoluta contraindicação ao ACO e escores mais altos de risco. Na prática clínica, a redução do número de AVC é uma	A conclusão está alinhada ao objetivo e, de modo geral, é fundamentada pelos achados apresentados no PTC do PROPONENTE. Contudo, é necessário reconhecer

	<p>questão importante no manejo de pacientes com FA. E para este desfecho, evidências da literatura atestam a importância do procedimento de FAAE que reduz o risco de ocorrência de AVC além de ser a única alternativa de tratamento indicada para pacientes em que a terapia com ACO é contraindicada.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE (20231000152_PTC - Revisão Sistemática), página 96].</p>	<p>as fragilidades das evidências disponíveis quanto à eficácia e segurança do FAAE para a indicação proposta.</p>
--	---	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Nenhum comentário adicional.

## 5.7 Elementos pós-texto

**Quadro 25.** Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	As referências relevantes foram citadas e apresentadas adequadamente.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Sem comentários adicionais.

## 6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- ( ) Custos (análise parcial)
- ( ) Custo-efetividade
- ( X ) Custo-*utility*
- ( ) Custo-benefício
- ( ) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
Adotando um modelo de custo-utilidade, o demandante apresenta em seu dossiê análise com o objetivo de avaliar a relação de custo e efetividade do Fechamento do Apêndice Atrial Esquerdo (FAAE) comparado à terapia com anticoagulantes na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com fibrilação atrial não valvar (FANV) e contraindicação ou falha ao tratamento com anticoagulantes orais (ACO). O tipo de análise e modelo possuem validade em publicações prévias e são considerados adequados. Seu relato, contudo, possui importantes limitações que incluem a ausência de descrição de parâmetros e inconsistências de fontes, que reduzem a confiança nas estimativas de custo-efetividade apresentadas.

### 6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 26**.

**Quadro 26.** Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Perspectiva</b>	A perspectiva adotada foi a da Saúde Suplementar	[Apropriado: Sim]
<b>Horizonte temporal</b>	Considerou-se o horizonte temporal de toda a vida ( <i>lifetime</i> ), de acordo com a expectativa de vida do brasileiro para o ano de 2022 de 77 anos, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)	[Tempo adequado: Sim]  Adequado por se tratar de condição crônica, na qual o paciente ainda sofrerá as consequências da FANV por toda a vida. O tempo estimado de 11 anos de seguimento é consistente com a expectativa média de vida brasileira.
<b>População-alvo</b>	Pacientes com fibrilação atrial não valvar (FANV) considerados com contraindicação ou falha à terapia com anticoagulantes orais (ACO). A idade média inicial considerada foi de 65 anos e assumiu-se que os pacientes tivessem índice CHA2DS2-VASc $\geq 4$ (risco anual de AVC de 4,8%).	[Alinhado ao PICO: Sim]  São definidas as características de base da população assim como os critérios de falha à terapia com ACO.
<b>Tecnologia</b>	Fechamento do Apêndice Atrial Esquerdo (FAAE)	[Alinhado ao PICO: Não]  Apesar da descrição do procedimento ser coerente com a demanda, é ausente o detalhamento sobre a técnica e dispositivo utilizado de modo a embasar sua consistência com os dados de custo e efetividade apresentados.
<b>Comparador</b>	Os comparadores considerados neste dossiê foram os ACO. Devido à diferença de desempenho entre as classes de medicamentos, a análise foi segmentada em dois grupos de anticoagulantes: varfarina e novos anticoagulantes orais (NOAC), como rivaroxabana e dabigatrana.	[Alinhado ao PICO: Sim]  A adoção de ACO mesmo na população com contraindicação a este tipo de medicamento reflete uma necessidade não atendida onde a alternativa de não tratar com nenhuma outra intervenção poderia igualmente ser associada a riscos. O demandante argumenta sua escolha no fato de que esta opção é indicada nas diretrizes europeias para FA mediante avaliação de riscos e benefícios de cada paciente.

<b>Taxa de desconto anual</b>	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos	[Apropriado: Sim]  Em acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde.
<b>Desfechos de saúde</b>	A análise contou com o desfecho principal os anos de vida ajustados pela qualidade - <i>Quality Adjusted Life Year</i> (QALY). Foram também considerados como desfechos o número de eventos relacionados a AVC (hemorrágicos e isquêmicos), como principal desfecho clínico a ser evitado com a realização do procedimento de FAAE.	[Apropriado: Sim]  Em acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde.
<b>Mensuração da efetividade</b>	Os principais riscos de eventos adversos relacionados ao FAAE, varfarina e NOAC foram obtidos a partir dos estudos clínicos de aprovação em bula e estudos de meta-análise. Na ausência de dados nos estudos citados, outros estudos foram complementados.	[Apropriado: Não]  Há pouca descrição sobre os estudos originais citados e seu processo de identificação e seleção. Dadas as limitações em relação ao relato dos parâmetros adotados, o dossiê é frágil em garantir que o modelo foi pautado nas melhores evidências disponíveis, incluindo meta-análises e estudos de longo prazo. Da mesma forma, é observada inconsistência com os achados de ausência de significância estatística na diferença de efeito de outros desfechos que não sejam acidente vascular hemorrágico e sangramento maior.
<b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>)</b>	O demandante cita que cada estado de saúde presente no modelo corresponde a um valor de utilidade, contudo não há descrição.	[Apropriado: Não]  Não há descrição no dossiê dos valores de utilidade adotados, suas variações, fontes e como foram identificados.
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	Foram considerados os custos médicos diretos, que incluem os custos com materiais, medicamentos, exames e	[Apropriado: Não]  O relato dos itens de custo de procedimentos principal foi prejudicado, não citando suas fontes e limitando a

	<p>acompanhamento e custo do manejo de eventos adversos. Para cada braço de tratamento do modelo, foram considerados os custos referentes aos recursos e insumos consumíveis, à hospitalização e ao manejo dos eventos adversos. Nos braços que requerem a transfusão de sangue, devido a sangramentos perioperatórios, foi adicionado o custo da transfusão. O demandante cita em seu dossiê que o custo dos materiais envolvidos no procedimento de FAAE foi obtido através da média de valores relacionadas aos códigos presentes Terminologia Unificada da Saúde Suplementar (TUSS) relacionados a estes materiais e a média de valores encontrados no Banco de Preços da Saúde (BPS). Os custos relacionados ao procedimento de FAAE e dos eventos adversos foram calculados a partir de dados do painel D-TISS (ano de 2020). Todos os itens de custeio foram validados pelo comitê organizado pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI)</p>	<p>reprodutibilidade da consulta. Apesar de ser citado que houve validação por especialistas, a definição dos componentes de custo identificados possui um relato limitado e fraca correlação com as evidências disponíveis, as quais se restringem a dados robustos em relação a eventos graves como acidente vascular cerebral hemorrágico e sangramentos maiores, podendo superestimar o impacto de outras intercorrências. O modelo encaminhado em Excel cita uma fonte não descrita no dossiê: Pesquisa Orizon. Não está claro como foi a consulta ao Banco de Preços da Saúde (BPS), estando ausente a descrição de termos e uso ou não de filtros para instituições privadas, consistente com a perspectiva da Saúde Suplementar. Neste ponto, há um conflito de perspectiva quando são incluídos no modelo os custos de aquisição dos medicamentos anticoagulantes orais.</p>
<b>Unidade monetária</b>	Real brasileiro (R\$)	<p>[Apropriado: Sim]</p> <p>Consistente com o contexto.</p>
<b>Modelagem</b>	<p>Elaborou-se um modelo Markov em ciclos de 3 meses. Todos os pacientes iniciam no estado de saúde “bom” e, dentro de cada ciclo, os pacientes podem apresentar eventos clínicos levando a morte, incapacitação ou descontinuação da terapia.</p>	<p>[Modelo adequado para avaliar o desenho de estudo incluído: Sim]</p> <p>O modelo segue estrutura validada previamente em outras publicações e contexto e é consistente com a característica crônica e não transmissível da doença.</p>

<b>Pressupostos do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Assumiu-se que para os pacientes implantados com sucesso, foi prescrito o regime com ACO (ex.: varfarina por 45 dias) após o procedimento. Tal algoritmo não é mais utilizado ou recomendado nos estudos mais recentes, porém, é consistente com as referências de dados clínicos adotados neste modelo.</li> <li>Em caso de falha no procedimento, foi assumido que os pacientes retornariam à terapia com varfarina.</li> <li>Foi assumido que os pacientes que descontinuaram a terapia com o medicamento primário (varfarina ou NOACs) seguiriam para o tratamento com ácido acetilsalicílico.</li> <li>O modelo apresentado não considera a morte como uma das possíveis complicações do procedimento.</li> </ul>	<p>[Apropriado: Não]</p> <p>Apesar de citada a baixa influência nos resultados de alguns dos pressupostos, a não consideração do óbito como uma possível complicação do procedimento pode subestimar seus custos e consequências. Apesar de raro, trata-se de um evento com impacto direto no acúmulo de QALY.</p>
<b>Métodos analíticos</b>	<p>A avaliação utilizou o limiar de custo-efetividade recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) de 1 PIB per capita ou R\$ 40.000,00 por QALY adquirido. O modelo encaminhado considera a correção de meio-ciclo.</p>	<p>[Apropriado: Não]</p> <p>Na ausência de um limiar específico para a Saúde Suplementar, considerou-se adequado o uso do limiar citado como referência no contexto brasileiro. Ressalta-se, entretanto, que o uso de variadas fontes em diferentes datas sugere a necessidade de ajustes temporais (inflação). Por fim, o dossiê não relata, mas na planilha encaminhada é considerada a correção de meio-ciclo. Não é discutido qual o impacto dessa correção, dado que o procedimento é realizado logo no início do seguimento.</p>

<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	Encaminhado o modelo em planilha do Microsoft Excel® 365	[Apropriado: Não]  A planilha encaminhada possui uma descrição limitada aos custos na aba de parâmetros, dificultando a validação e reprodutibilidade dos dados de efetividade.
---	--	---

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; SIMPRO: Referencial de preços para análise, auditoria de contas médico-hospitalares e cotações de preços; PROAHSA: Programa de Estudos Avançados em Administração Hospitalar e Sistemas de Saúde; PIB: Produto Interno Bruto.

#### **Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente**

O demandante apresenta uma análise de custo-utilidade em um horizonte por toda a vida, o que é apropriado ao tema por se tratar de uma condição crônica não transmissível. O modelo apresentado é baseado em uma publicação prévia por Reddy et al.(2019)<sup>94</sup>, o qual, por sua vez é consistente com outros modelos validados neste tema<sup>95</sup>. Todavia, como principal ponto de fragilidade estrutural, cita-se a não consideração de óbito como uma das possíveis complicações do procedimento. Em um estudo com dados de mundo real de um acompanhamento prospectivo deste procedimento no Reino Unido, o óbito foi observado em 1,0% dos procedimentos realizados<sup>96</sup>. A ausência deste evento pode superestimar o efeito do FAAE. Apesar de estar consistente com estrutura regulatória de definição de procedimentos hospitalares, a descrição da tecnologia restrita a FAAE é limitada em relação à representação dos dados considerados no estudo. Todos os dados considerados adotam como base o procedimento de oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo com inserção de uma prótese, ou seja, procedimento feito por cateter, sem necessidade de toracotomia. Mais especificamente, a tecnologia considera como prótese os dados referentes ao dispositivo Watchman® (Boston Scientific Corporation, Natick, MA), disponível no Brasil<sup>97</sup>. É importante considerar, portanto, que as conclusões do estudo apresentado podem ser alteradas na hipótese de adoção de outras técnicas ou dispositivos direcionados ao FAAE. Em relação ao dossiê apresentado, destaca-se a escassez de descrição dos métodos utilizados na obtenção dos dados de efetividade e de custos, assim como a difícil rastreabilidade dos parâmetros de efetividade no modelo encaminhado em Excel. Além do limitado relato do embasamento adotado para a definição dos custos associados ao tratamento, observa-se que os custos dos eventos adversos (acidente vascular cerebral) divergem de dados publicados de micro custeio em ambientes privados de saúde, podendo superestimar o impacto destas intercorrências<sup>98</sup>.



Por fim, em relação aos custos e recursos considerados, cabe esclarecer que, na Saúde Suplementar, conforme o inciso VI do parágrafo único do art. 17 da RN nº 465/2021, que regulamenta o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde em vigor, o fornecimento de medicamentos para tratamento domiciliar constitui uma exclusão assistencial (na forma estabelecida no art. 10 da Lei nº 9.656/1998), com exceção dos medicamentos previstos nos incisos IX e X do art. 18 (quimioterapia oncológica ambulatorial, medicamentos antineoplásicos orais e medicamentos para o controle de efeitos adversos relacionados ao tratamento oncológico e adjuvantes) e ressalvado o disposto no art. 13. Portanto, os custos de aquisição de terapia anticoagulante (ex: varfarina) para tratamento domiciliar se trata de uma exclusão legal, sem cobertura obrigatória pelas operadoras de planos de saúde, não sendo consistente com a perspectiva econômica da Saúde Suplementar adotada no modelo.

## 6.2 Resultados

**Quadro 27.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Parâmetros do estudo</b>	Os principais parâmetros foram citados no modelo, sendo relatados em tabelas descrevendo os valores adotados e suas fontes. Não foram apresentadas as variações (exceto pelos valores de custo), distribuições de probabilidade e nenhum dado de utilidade adotado é citado no dossiê.	[Apropriado: Não]  Apesar de citadas as fontes e referências das estimativas de efetividade, algumas citações não são específicas, como, por exemplo, a bula do fabricante, a qual, na verdade, pode se referir a quatro diferentes estudos clínicos citados em seu texto. Em relação aos desfechos de complicações, não está claro quais foram, de fato, as estimativas adotadas, sendo citadas no dossiê estimativas de risco relativo (RR), as quais não seriam consistentes com as unidades e demais fontes citadas.
<b>Estimativa do custo e da</b>	Foram apresentadas as estimativas médias de custo e	[Apropriado: Sim]

<b>efetividade incrementais</b>	efetividade, ao longo do horizonte de análise, para todos os comparadores, sugerindo o FAAE como uma estratégia dominante (menos onerosa e mais efetiva).	Apesar de não relatados os custos por cada componente, os custos totais e incrementais de cada alternativa foram apresentados.
<b>Análise de sensibilidade</b>	<p>Foram conduzidas análises de sensibilidade unidirecional (Tornado) e probabilística (Monte Carlo). O parâmetro de maior impacto nos resultados da comparação de FAAE com NOAC foi o valor de utilidade do NOAC.</p> <p>Na análise probabilística, a maioria dos cenários permaneceram no quadrante IV do plano de custo-efetividade, sugerindo que o FAAE seja um procedimento dominante ou custo-econômico (<i>cost-saving</i>).</p>	<p>[Apropriado: Não]</p> <p>Embora as análises de sensibilidade tenham sido conduzidas e devidamente citadas nos resultados apresentados no dossiê, não estão claras quais foram, de fato, as variações de alguns dos parâmetros (ex: parâmetros de efetividade), seus fundamentos e as distribuições estatísticas adotadas para as simulações de Monte Carlo. Há uma referência de que todos os parâmetros foram variados com mais ou menos 40% em relação ao cenário base, exceto pelos valores de utilidade, que foram variados em 10%. Todavia, observa-se que tal referência se restringe aos parâmetros de custo identificados.</p>
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não relatado	<p>[Apropriado: Não aplicável]</p> <p>O modelo adotado utilizou a abordagem de coorte em uma população com critérios bastante restritos, sugerindo pouco impacto da análise de subgrupos.</p>

**Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente**

Dentre os pontos críticos citados, observa-se uma importante fragilidade na descrição dos parâmetros de efetividade, suas amplitudes, distribuições e fontes. Quando citadas, algumas fontes não são específicas, dificultando a reprodutibilidade dos achados. Como exemplo, existem meta-análises dos estudos citados em bula que poderiam estimar os efeitos de redução de eventos como AVC hemorrágico com maior precisão do que os dados dos estudos isolados<sup>51,99</sup>. Da mesma forma, as unidades e medidas de efeito descritas (ex: RR) não são consistentes com os valores apresentados e sua contraposição com os modelos originais<sup>94</sup>. Este é um ponto importante, dado que a ocorrência de complicações durante o procedimento é um dos principais eventos de interesse médico relacionado ao procedimento e possui estimativas de ocorrência com dados de mundo real em torno de 10%<sup>96</sup>. Em relação aos dados de utilidade, não há descrição sobre sua obtenção ou até mesmo quais valores foram adotados no modelo em cada estado de saúde. Por sua vez, o modelo encaminhado possui uma aba de parâmetros contendo apenas a descrição de alguns dos parâmetros de custo, tornando difícil compreender e rastrear como foi feita a inclusão dos dados de efetividade no modelo. Como consequência da fragilidade de descrição dos parâmetros, não está claro como foram conduzidas as análises de sensibilidade no que diz respeito à definição e embasamento das variações das estimativas pontuais e suas distribuições (ex: foram consideradas apenas variações nos dados custo?).

**Quadro 28.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Item	Efetividade (QALY)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
FAAE	3,85	-	R\$ 262.255,89	-	
NOAC	3,45	0,40	R\$ 388.589,51	-R\$ 126.333,62	Dominado
Varfarina	2,77	1,08	R\$ 718.116,02	-R\$ 455.860,13	Dominado

*FAAE: Fechamento do apêndice atrial esquerdo; NOAC: novos anticoagulantes*

### Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

O caso base e os cenários propostos pelo demandante apresentam o FAAE como uma estratégia menos onerosa que os tratamentos em comparação. Tal achado estaria relacionado principalmente aos custos associados com a prevenção da ocorrência de eventos de AVC hemorrágicos, o que é consistente com a literatura de efetividade apresentada e a restrição de população com contraindicação de uso de ACO em avaliações prévias em outros contextos<sup>72</sup>. Mesmo com variações, em poucos cenários o procedimento se apresenta com uma estratégia de maior custo e, em relação à efetividade, apenas alguns cenários da análise de sensibilidade apresentam a estratégia com menor efetividade, sendo, assim, a maior proporção dos cenários incluída no quadrante IV do plano de custo-efetividade: menor custo e maior efetividade e, assim, dominante ou custo-econômico (*cost-saving*). Ressalta-se, entretanto, que essa conclusão de dominância pode ser modificada a partir de uma revisão dos custos médios dos principais eventos adversos da terapia anticoagulante com base nos dados publicados na literatura<sup>98</sup>. Já a conclusão sobre a relação de custo-efetividade do procedimento nesta população restrita é consistente com outros 12 estudos de avaliação econômica publicados previamente em outros contextos, onde o FAAE teve a maior probabilidade de ser custo-efetivo na maioria dos cenários em comparação com a varfarina ou com NOAC<sup>95</sup>. Observa-se, contudo, de forma semelhante ao modelo apresentado no presente dossiê, uma fragilidade significativa de relato dos estudos disponíveis na literatura, sendo frequentemente ignorados ou insuficientemente relatados aspectos como as técnicas utilizadas para identificar e selecionar as fontes de dados ou para incorporar dados de eficácia do tratamento no modelo, bem como os métodos para validação ou tratamento das incertezas.

## 6.3 Discussão e conclusões

**Quadro 29.** Componentes da discussão e conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	O demandante ressalta em seus achados que o modelo apresenta o FAAE como uma estratégia	[Apropriado: Sim] Os achados são consistentes com os dados apresentados.

	<p><i>cost-saving</i> em pacientes contraindicados ou com falha à ACO no contexto da Saúde Suplementar.</p>	
<b>Limitações</b>	<p>São destacadas como principais limitações as diferentes durações de seguimento dos estudos clínicos, assim como a extrapolação de suas estimativas no horizonte do modelo; o fato de que os tratamentos administrados na prática clínica podem variar em eficácia em comparação com os resultados observados nos estudos clínicos; o uso de dados de utilidades internacionais e a adoção de um ciclo de 3 meses.</p>	<p>[Apropriado: Não]</p> <p>As limitações citadas foram devidamente discutidas em relação aos seus impactos no modelo. Destaca-se, entretanto, a ausência de referência dos impactos da não consideração do óbito como evento possível durante o procedimento.</p>
<p><b>Generalização dos achados</b></p> <p><b>Implicações para a prática</b></p>	<p>O demandante discute que os resultados obtidos são consistentes com outros 4 estudos identificados em países e contextos diferentes, onde o procedimento foi custo-efetivo em comparação ao tratamento com ACO, especialmente nos pacientes com alto risco de AVC e contraindicados à terapia com ACO.</p>	<p>[Apropriado: Sim]</p> <p>Os resultados foram devidamente comparados com a literatura existente.</p>

#### Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

O demandante apresenta um tópico com considerações de limitações de seu modelo e quais seriam os impactos possíveis. Como citado, anteriormente, entretanto, não há referência dos impactos da não consideração do óbito como evento possível durante o procedimento. Apesar de raro (aproximadamente 1,0% de ocorrência<sup>96</sup>), tal evento possui um impacto potencial na estimativa de QALY acumulado com a intervenção. O dossiê apresenta a referência de análises prévias que demonstram o FAAE como estratégia custo-efetiva na população aqui definida. Tais conclusões são consistentes com a maioria dos resultados de outros 12 estudos de avaliação econômica publicados em outros contextos<sup>95</sup>. Como citado anteriormente, entretanto, semelhante ao modelo apresentado, as fragilidades comumente encontradas no relato dos modelos disponíveis, dificultando a avaliação de sua validade e reprodutibilidade, reduzem a confiança nas estimativas apresentadas.

## 6.4 Elementos pós-texto

**Quadro 30.** Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
<b>Referências</b>	[Adequadas]	As referências citadas foram devidamente apresentadas.

#### Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente

Sem comentários.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

## 7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário <sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 7.1 Métodos

**Quadro 31.** Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<i>Informações Gerais</i>			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
<b>Modelo</b>	Dinâmico	O modelo estima a população pela abordagem epidemiológica, contudo inclui indiretamente as transições de estados do modelo de Markov em sua definição de custos, caracterizando sua abordagem como dinâmica.	Estático
<b>Perspectiva</b>	A perspectiva adotada foi a da Saúde Suplementar brasileira.	Adequado	Saúde suplementar
<b>Horizonte temporal</b>	O demandante relata ter adotado o horizonte temporal de toda a vida ( <i>lifetime</i> ) equivalente a 11 anos de acompanhamento. Em sua planilha encaminhada, entretanto, o	O relato da seção de métodos é inconsistente com o resultado do modelo apresentado, o qual apresenta as estimativas de horizonte de 5 em vez de 11 anos.	Foi adotado um horizonte de 5 anos.

	horizonte adotado é de 9 anos.		
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
<b>Tecnologia</b>	Fechamento do Apêndice Atrial Esquerdo (FAAE)	Apesar do procedimento ser coerente com a demanda, é ausente a descrição detalhada sobre a técnica e dispositivo utilizado de modo a embasar sua consistência com os dados de custo e efetividade apresentados.	Foi considerado o procedimento percutâneo de inserção de prótese para fechamento do apêndice atrial esquerdo, ou seja, procedimento feito por cateter, sem necessidade de toracotomia. Consistente com o dossiê encaminhado, a tecnologia considerada nos custos se referiu ao dispositivo Watchman® (Boston Scientific Corporation, Natick, MA).
<b>Comparador</b>	Os comparadores considerados neste dossiê foram os ACO. Devido à diferença de desempenho entre as classes de medicamentos, a análise foi segmentada em dois grupos de anticoagulantes: varfarina e novos anticoagulantes orais (NOAC), como rivaroxabana e dabigatrana.	Adequado às evidências e tecnologias disponíveis atualmente. Todavia, os custos de aquisição de anticoagulantes entram em conflito com a perspectiva adotada.	Como comparadores, foram consideradas as possibilidades de uso de varfarina (ACO) ou rivaroxabana (NOAC). A escolha de um único representante de cada classe de tratamento visa promover a transparência dos cálculos. Todavia, consistente com a perspectiva da Saúde Suplementar, não foram considerados os custos de aquisição dos anticoagulantes orais, mas apenas seus custos associados.
<b>Cenários</b>	O demandante analisa o impacto da adoção da FAAE tendo como cenário de referência (A) a não disponibilidade do FAAE, sendo os pacientes tratados apenas com ACO ou NOAC e um cenário	Os cenários foram descritos e considerados adequados.	Cenário de referência (A): sem FAAE, sendo os pacientes tratados apenas com varfarina ou rivaroxabana.  Cenário alternativo (B): com FAAE, varfarina ou rivaroxabana.



	alternativo (B) onde estaria disponível o FAAE, além do uso de ACO ou NOAC.		
<b>Participação no mercado</b>	<p>O procedimento de FAAE cresce iniciando com a participação de 2% no mercado e atingindo uma participação de mercado de 5% ao final de cinco anos. Tal estimativa estaria referenciada em dados do setor, foram realizados cerca de 300 procedimentos de FAAE no ano de 2022. O tratamento com ACO foi majoritariamente composto por NOAC, sendo a terapia com varfarina restrita a apenas 10% da população, de acordo com o levantamento da SBHCl junto ao Comitê Científico.</p>	<p>Apesar de as participações de mercado ao longo do horizonte de análise, os embasamentos citados para suas estimativas de participação foram não foram suficientes para permitir sua reprodutibilidade.</p>	<p>Após buscas na literatura, as participações de mercado adotadas no caso base foram consideradas adequadas. Adicionalmente, dado que o modelo prevê uma participação máxima de 5% do mercado, considera-se importante a condução de uma análise de cenário com estimativas mais agressivas.</p>
<i>População</i>			
<b>População</b>	<p>Pacientes com fibrilação atrial não valvar (FANV) considerados com contraindicação ou falha à terapia com anticoagulantes orais (ACO). A idade média inicial considerada foi de 65 anos e assumiu-se que os pacientes tivessem</p>	<p>A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas. São definidas as características de base da população assim como os critérios de falha à terapia com ACO.</p>	<p>Adotada a mesma população elegível, contudo, considerando a revisão de parâmetros.</p>

	índice CHA2DS2-VASc $\geq 4$ (risco anual de AVC de 4,8%).		
<b>Cálculo da população elegível</b>	A partir da população com acesso a planos privados de saúde, segundo dados da Agência Nacional de Saúde Suplementar, foram utilizados dados epidemiológicos globais da prevalência de FANV e uma aproximação para a incidência de pacientes com risco CHA2DS2VASc $\geq 4$ , a aplicação do percentual de pacientes com contraindicação aos ACO dentre os pacientes com índice CHA2DS2VASc $\geq 2$ por inferirem maior grau de risco e aumentarem a pontuação deste último grupo.	A abordagem epidemiológica foi devidamente descrita e referenciada.	Adotado o mesmo cálculo da população elegível. Já a incidência de eventos adversos foi revista a partir meta-análises em informes completos de ATS publicados e características locais de pacientes no contexto brasileiro.
<b>Subgrupos</b>	Não considerado	Não necessário, dada a especificação restrita da população elegível.	Não necessário, dada a especificação restrita da população elegível.
<i>Custos</i>			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	Os itens relacionados ao custo do procedimento de FAAE foram devidamente descritos mediante abordagem de microcusteio, sendo descritas uma série de fontes, incluindo CMED, Planserv,	Apesar de presente a descrição, estavam ausentes no dossiê as descrições das fontes dos componentes adotados no modelo.	Foram considerados os componentes de custo diretos descritos, sendo preferencialmente consideradas as fontes de valores de microcusteio publicados na literatura e na base de dados D-TISS.

	Pesquisa Orizon e PROAHSA 50.		
<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	Os itens relacionados ao custo do tratamento com ACO e NOAC foram devidamente descritos.	Apesar de presente a descrição, foram identificadas fragilidades na descrição das fontes e os valores adotados no modelo.	Foram considerados os componentes de custo diretos relacionados à execução do procedimento de OAAE descritos no dossiê do proponente. Não foram considerados os custos de aquisição da terapia anticoagulante, dada a ausência de obrigatoriedade de cobertura pelas operadoras de saúde.
<b>Custos associados</b>	Foram considerados os custos com exames e acompanhamento e custo do manejo de eventos adversos.	Apropriado à característica dinâmica do modelo. Contudo, não são adequadamente apresentados os componentes destes custos no dossiê e é baixa sua rastreabilidade no modelo encaminhado.	Foram considerados os custos com exames e acompanhamento clínico, além do custo do tratamento de eventos adversos graves e de maior importância, sendo estes restritos aos eventos de sangramento maior e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e hemorrágicos. Para tanto, foram feitas novas consultas a dados da literatura e da base D-TISS.
<b>Custos não incluídos</b>	Não descrito	Apropriado à perspectiva adotada.	Não foram considerados os custos de aquisição da terapia anticoagulante, dada a ausência de obrigatoriedade de cobertura pelas operadoras de saúde. Da mesma forma, havendo inconsistência nos dados de efetividade comparativa disponíveis, não foram considerados os custos de outros eventos adversos além sangramento maior e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e

			hemorrágicos (ex: sangramentos).
<b>Ajustes</b>	O dossiê cita ter utilizado uma taxa de desconto anual de 5%. Não foram descritos outros ajustes.	O uso de taxa de desconto em modelo de AIO não recomendado pelas diretrizes metodológicas nacionais. Adicionalmente, dada a consulta em variadas fontes com datas diferentes, considera-se que seria apropriada a correção de valores para o tempo presente.	Não foram realizados ajustes.

#### Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

A adoção das estimativas provenientes dos acúmulos de custos e consequências de acordo com o tempo de permanência em cada um dos estados do modelo de Markov caracteriza a estrutura do modelo como dinâmica<sup>100</sup>. Apesar de consistente com a história clínica da doença, tal abordagem dificulta a interpretação necessária para o planejamento e análise da viabilidade econômica da implementação da tecnologia. Dessa forma, uma segunda versão do modelo com uma estrutura estática na planilha padronizada pela ANS foi elaborada. Consistente com o dossiê apresentado, como tecnologia nova foi considerado o procedimento de oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo (OAAE) por meio de inserção de prótese, ou seja, procedimento feito por cateter, sem necessidade de toracotomia. A tecnologia considerada para referência de custos foi o dispositivo Watchman® (Boston Scientific Corporation, Natick, MA), consistente com o dossiê submetido e disponível no Brasil<sup>97</sup>. Em relação aos comparadores, adotou-se o uso de varfarina (ACO) ou rivaroxabana (NOAC). A escolha de um único representante de cada classe de tratamento visa promover a simplificação e transparência dos cálculos. De acordo com dados de acompanhamento de pacientes com FANV em uso de NOAC, a rivaroxabana é consistentemente o agente mais prescrito<sup>101-103</sup>, tendo sido, portanto, escolhida como principal representante da classe dos NOAC no modelo.

**Quadro 32.** Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).

Proponente		Parecerista	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	32.229	Ano 1	35.267
Ano 2	32.448	Ano 2	36.673
Ano 3	32.658	Ano 3	38.117
Ano 4	32.859	Ano 4	39.598
Ano 5	33.053	Ano 5	41.106
Total	163.247	Total	190.762
Média anual	32.649	Média anual	38.152

**Quadro 33.** Estimativas de incidência de eventos isquêmicos e hemorrágicos associados ao tratamento na versão do modelo dos pareceristas.

Parâmetro	Proporção de pacientes	Risco anual (FAAE) <sup>1</sup>	Risco anual (rivaroxabana) <sup>1</sup>	Risco anual (varfarina)	Fonte
<i>Risco de eventos isquêmicos</i>					
CHA2DS2VASc Score					
4	36,2%	6,7%	5,7%	6,7%	Friberg, 2012; Ontario, 2017; Chamié, 2022
5	31,6%	10,0%	8,5%	10,0%	Friberg, 2012; Ontario, 2017; Chamié, 2022
6	19,8%	13,6%	11,7%	13,6%	Friberg, 2012; Ontario, 2017; Chamié, 2022
7	8,8%	15,7%	13,5%	15,7%	Friberg, 2012; Ontario, 2017; Chamié, 2022
8	2,8%	15,2%	13,1%	15,2%	Friberg, 2012; Ontario, 2017; Chamié, 2022
9	0,8%	17,4%	15,0%	17,4%	Friberg, 2012; Ontario, 2017; Chamié, 2022

*Risco de eventos de acidente vascular hemorrágico*

HAS-BLED

3	54,4%	0,7%	1,8%	3,1%	Friberg, 2012; Ontario, 2017; Chamié, 2022
4	34,2%	1,0%	2,8%	4,7%	Friberg, 2012; Ontario, 2017; Chamié, 2022
5	9,9%	1,6%	4,2%	7,0%	Friberg, 2012; Ontario, 2017; Chamié, 2022
6	1,3%	3,4%	9,0%	14,5%	Friberg, 2012; Ontario, 2017; Chamié, 2022
7	0,1%	5,8%	14,6%	22,8%	Friberg, 2012; Ontario, 2017; Chamié, 2022

*Risco de eventos de sangramento maior*

HAS-BLED

3	54,4%	1,9%	3,1%	3,1%	Friberg, 2012; Chamié, 2022
4	34,2%	2,9%	4,7%	4,7%	Friberg, 2012; Chamié, 2022
5	9,9%	4,4%	7,0%	7,0%	Friberg, 2012; Chamié, 2022
6	1,3%	9,4%	14,5%	14,5%	Friberg, 2012; Chamié, 2022
7	0,1%	15,3%	22,8%	22,8%	Friberg, 2012; Chamié, 2022

<sup>1</sup> Baseado na aplicação dos dados de efetividade comparada em relação à varfarina (Odds Ratio) obtidos por meta-análise.

**Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente**

O novo modelo proposto validou as estimativas adotadas na abordagem epidemiológica do demandante, considerando, entretanto, alguns ajustes. A população de base considera a projeção de beneficiários de planos de saúde disponibilizado na planilha padronizada da ANS no período de 2024 a 2028. A partir disso, a identificação de pacientes com FA utiliza o mesmo dado citado para a faixa etária em questão de 5,4%<sup>17</sup>. Contudo, observou-se que se trata de uma estimativa de prevalência e não incidência como proposto no dossiê do proponente, não sendo, portanto,

considerado o acúmulo de pacientes ao longo dos anos no novo modelo elaborado. Outra variação diz respeito à proporção dos pacientes com risco de eventos com o tratamento (80%), a qual não pode ser validada na referência encaminhada pelo proponente, contudo, foi muito próxima do achado de 78,7% de estudo no contexto nacional<sup>104</sup>. Em relação à incidência de eventos graves, o novo modelo foi consistente com as evidências de diferenças de efeito baseadas em evidências e teve como base a estrutura adotada pelo informe de ATS da agência canadense de Ontário<sup>72</sup>. A partir de modelos de meta-análise consistentes com as evidências incluídas no presente parecer, foram adotadas estimativas de efetividade comparada das estratégias em análise nos desfechos de: sangramento maior, acidente vascular isquêmico e hemorrágico. Dada a ausência de significância estatística nas evidências disponíveis, não foram consideradas diferenças de efeito na ocorrência de eventos isquêmicos entre o tratamento com FAAE e varfarina (OR = 1,0) e na ocorrência de eventos de sangramento maior entre a rivaroxabana e varfarina (OR = 1,0). Considerando o devido tratamento das razões de chance e dos dados de seguimento disponíveis<sup>105,106</sup>, foram obtidos os riscos anuais de incidência de eventos adversos de cada tratamento acordo com a gravidade dos quadros clínicos. A distribuição proporcional dos pacientes nos devidos estratos de gravidade foi baseada em dados de mundo real do contexto nacional consistentes com a população em análise, onde os valores médios dos escores CHA2DS2-VASc e HAS-BLED foram 4,6±1,7 e 3,4±1,1, respectivamente<sup>107</sup>. A estimativas finais destes riscos são apresentadas no Quadro 33.

Quadro 33. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com FAAE	0%	0%	0%	0%	0%
Sem FAAE: em uso de varfarina	90%	90%	90%	90%	90%
Sem FAAE: em uso de NOAC	10%	10%	10%	10%	10%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com FAAE	2%	3%	4%	5%	6%
Sem FAAE: em uso de varfarina	88%	87%	86%	85%	84%
Sem FAAE: em uso de NOAC	10%	10%	10%	10%	10%

Quadro 34. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo parecerista.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com FAAE	0%	0%	0%	0%	0%
Sem FAAE: em uso de varfarina	90%	90%	90%	90%	90%
Sem FAAE: em uso de NOAC	10%	10%	10%	10%	10%
<b>Cenário B - Gradual conservador</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com FAAE	1,7%	2,7%	3,7%	4,7%	5,7%
Sem FAAE: em uso de varfarina	9,8%	9,7%	9,6%	9,5%	9,4%
Sem FAAE: em uso de NOAC	88,5	87,6%	86,7%	85,8%	84,9%
<b>Cenário C - Gradual agressivo</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com FAAE	1,7%	6,7%	11,7%	16,7%	21,7%
Sem FAAE: em uso de varfarina	9,8%	9,3%	8,8%	8,3%	7,8%
Sem FAAE: em uso de NOAC	88,5%	84,0%	79,5%	75,0%	70,5%

**Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente**

Apesar de ter variação na literatura de acordo com o ano de coleta de dados, a proposição de participação de apenas 10% dos pacientes em uso de varfarina no contexto privado é consistente com os relatos mais recentes de uso de terapia anticoagulante em pacientes com FANV, onde se observa uma inversão da tendência de prescrição de anticoagulantes, com os NOAC alcançando 80 a 90% das prescrições. Tal proporção de distribuição de pacientes em terapia anticoagulante foi igualmente adotada no novo modelo. Em relação à taxa de difusão da nova tecnologia proposta, foram adotadas estimativas de estudo um prévio de ATS<sup>72</sup> que considera, em seu caso base, um incremento gradual até um percentual de 5,7% em cinco anos, semelhante ao modelo do proponente, e uma análise de cenário com uma difusão mais agressiva alcançando 21,7% em 5 anos. Como equilíbrio, a saída de pacientes da terapia anticoagulante buscou manter a proporção de 10:90 entre a varfarina e a rivaroxabana ao longo dos anos. Em relação ao procedimento de FAAE, buscando



evitar uma dupla contagem, a população elegível prevalente de cada ano foi reduzida da população do ano imediatamente anterior no momento de definição de seus custos, considerando que a realização do procedimento ocorre uma única vez em cada paciente ao longo do horizonte de análise.

## 7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente
O modelo de AIO apresentado possuía limitações estruturais e paramétricas que buscaram ser sanadas com a construção de uma segunda versão do modelo na planilha padronizada pela ANS. Como destaque, cita-se a alteração para um modelo estático, a revisão e ajuste de parâmetros para definição da população elegível, revisão da participação de mercado, atualização de valores e condução de uma análise de cenários.

**Quadro 36.** Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
<b>Impacto por cenário</b>	Cenário de referência (A) – sem FAAE: R\$ 37.054.332.473,48  Cenário alternativo (B) – com FAAE: R\$ 36.965.788.627,54	Adequado	Cenário de referência (A) – sem FAAE: R\$ 1.257.794.714,53

			<p>Cenário alternativo (B) – com FAAE (Gradual conservador):</p> <p>R\$ 1.436.435.333,03</p> <p>Cenário alternativo (C) – com FAAE (Gradual agressivo):</p> <p>R\$ 1.949.604.151,23</p>
<b>Impacto incremental</b>	<p>A análise de impacto orçamentário mostra no primeiro ano com a disponibilização de FAAE aproximadamente R\$ 26 milhões de custo incremental e no final do terceiro ano já é possível identificar uma economia de mais de R\$ 8 milhões devido ao impacto ocasionado pelos custos do tratamento de eventos adversos incluindo os episódios de AVC.</p>	Adequado	<p>Cenário alternativo (B) - Cenário de referência (A):</p> <p>R\$ 178.640.618,50</p> <p>Cenário alternativo (C) - Cenário de referência (A):</p> <p>R\$ 691.809.436,70</p>
<b>Caracterização da incerteza</b>	<p>Foi apresentado um diagrama de tornado, todavia, não houve descrição de sua condução e não está claro quais foram os parâmetros considerados, seus valores e fontes.</p>	<p>Não foram construídos cenários alternativos. Um diagrama de tornado no horizonte de 9 anos foi apresentado, mas não houve discussão.</p>	<p>A análise de cenário, adotando uma difusão mais agressiva e um aumento de risco de eventos trombóticos com a FAAE (OR = 1,53)</p>

**Quadro 37.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).

Proponente		
Item	Valor	Referência
<i>Terapia anticoagulante</i>		
Varfarina (por Comprimido)	R\$ 0,62	CMED, PF18% 06/2023
NOAC (por comprimido)	R\$ 5,17	CMED, PF18% 06/2023
<i>Procedimento de oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo (FAAE)</i>		
Diárias, Taxas e Gases Medicinais	R\$ 14.075,28	D-TISS
Exames	R\$ 2.923,30	D-TISS
Honorários	R\$ 4.160,90	D-TISS
Materiais / OPME	R\$ 52.000,00	Boston Scientific
Medicamentos	R\$ 3.316,43	D-TISS
Procedimentos	R\$ 5.184,08	D-TISS
<i>Eventos associados</i>		
Acidente vascular cerebral isquêmico	R\$ 75.996,06	Microcusteio
Acidente vascular cerebral hemorrágico	R\$ 84.172,41	Microcusteio
Sangramento maior	R\$ 17.142,13	Microcusteio
Parecerista		
Item	Valor	Referência
<i>Acompanhamento clínico</i>		
Consulta médica	R\$ 95,84	D-TISS
Coagulograma	R\$ 16,13	D-TISS
Eletrocardiograma	R\$ 22,60	D-TISS
Ecocardiograma transesofágico	R\$ 380,22	D-TISS
Ecocardiograma transtorácico	R\$ 176,88	D-TISS

<i>Procedimento de oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo (FAAE)</i>		
Diárias, Taxas e Gases Medicinais	R\$ 14.075,28	D-TISS
Exames	R\$ 2.923,30	D-TISS
Honorários	R\$ 4.160,90	D-TISS
Materiais / OPME	R\$ 52.000,00	Boston Scientific
Medicamentos	R\$ 3.316,43	D-TISS
Procedimentos	R\$ 5.184,08	D-TISS
<i>Hospitalização por eventos isquêmicos</i>		
Ataque isquêmico transitório	R\$ 7.887,89	Vieira, 2016 <sup>98</sup>
Acidente vascular cerebral	R\$ 29.673,78	Vieira, 2016 <sup>98</sup>
<i>Hospitalização por acidente vascular hemorrágico</i>		
Hemorragia subaracnoide	R\$ 95.809,29	Vieira, 2016 <sup>98</sup>
Hemorragia intracerebral	R\$ 66.208,43	Vieira, 2016 <sup>98</sup>
<i>Tratamento de sangramento maior</i>		
Ambulatorial	R\$ 17.582,72	Silva, 2020 <sup>108</sup>
Hospitalar	R\$ 53.996,02	Silva, 2020 <sup>108</sup>

#### Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

Dada a característica dinâmica do modelo e a consideração do impacto da redução de eventos adversos, o modelo do proponente considera ainda uma série de componentes de custo obtidos por micro custeio e apresentados em detalhe em seu dossiê. O quadro deste parecer, entretanto, destacou apenas os custos que foram considerados relevantes e pautados em evidências de diferenças relativas<sup>72</sup> adotados no novo modelo elaborado pelos pareceristas para fins de comparação, não considerando outros eventos, como infarto agudo do miocárdio e sangramento leve. A estimativa do procedimento de FAAE foi baseada no micro custeio conduzido pelo proponente, o qual tomou como referência um procedimento semelhante já disponível no rol vigente

(Oclusão percutânea de shunts intracardíacos, código 30912121) e proposição de preço do dispositivo do fabricante Boston Scientific. Em relação aos custos e recursos considerados, cabe esclarecer que, na Saúde Suplementar, conforme o inciso VI do parágrafo único do art. 17 da RN nº 465/2021, que regulamenta o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde em vigor, o fornecimento de medicamentos para tratamento domiciliar constitui uma exclusão assistencial (na forma estabelecida no art. 10 da Lei nº 9.656/1998), com exceção dos medicamentos previstos nos incisos IX e X do art. 18 (quimioterapia oncológica ambulatorial, medicamentos antineoplásicos orais e medicamentos para o controle de efeitos adversos relacionados ao tratamento oncológico e adjuvantes) e ressalvado o disposto no art. 13. Portanto, a terapia anticoagulante (como a varfarina e rivaroxabana) para tratamento domiciliar se trata de uma exclusão legal, sem cobertura obrigatória pelas operadoras de planos de saúde, não sendo consistente com a perspectiva econômica da Saúde Suplementar adotada no modelo. O Quadro 37 apresenta um resumo dos principais custos e fontes considerados na versão do modelo de AIO elaborado pelo proponente e pelo parecerista. Os custos identificados na literatura em períodos divergentes de 2023 foram corrigidos com base no índice IPCA do período fornecido pelo IBGE.

**Quadro 35.** Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).

Proponente			
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário 2
2023	R\$ 2.716.913.193,82	R\$ 2.742.738.789,22	Não definido
2024	R\$ 5.262.226.956,34	R\$ 5.276.291.803,26	Não definido
2025	R\$ 7.618.639.957,79	R\$ 7.610.410.378,34	Não definido
2026	R\$ 9.767.562.077,42	R\$ 9.727.535.236,56	Não definido
2027	R\$ 11.688.990.288,41	R\$ 11.608.812.420,16	Não definido
<b>Total</b>	<b>R\$ 37.054.332.473,78</b>	<b>R\$ 36.965.788.627,54</b>	Não definido
Parecerista			
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário 2
2024	R\$ 232.531.255,42	R\$ 279.509.378,36	R\$ 279.509.378,36
2025	R\$ 241.806.047,62	R\$ 272.178.161,99	R\$ 390.326.803,40

2026	R\$ 251.328.409,17	R\$ 283.380.291,26	R\$ 408.214.041,74
2027	R\$ 261.092.273,60	R\$ 294.858.486,10	R\$ 426.524.970,22
2028	R\$ 271.036.728,72	R\$ 306.509.015,32	R\$ 445.028.957,51
<b>Total</b>	<b>R\$ 1.257.794.714,53</b>	<b>R\$ 1.436.435.333,03</b>	<b>R\$ 1.949.604.151,23</b>

<b>Comentários sobre o impacto orçamentário total</b>
<p>Ao considerar os custos potenciais evitados com eventos associados aos tratamentos, o modelo do proponente apresenta um impacto total menor no cenário com a inclusão do procedimento de FAAE, sugerindo uma economia de recursos no balanço de 5 anos de incorporação. Tal economia não pode ser observada no novo modelo do parecerista, havendo a restrição aos dados comprovados por meta-análise que demonstram diferenças nas taxas de eventos de sangramento maior e AVC isquêmico e hemorrágico entre os tratamentos comparados, além da adoção de ajustes na definição da população elegível ao procedimento ao longo dos anos. Considera-se que as novas estimativas são mais consistentes com as evidências científicas disponíveis e o propósito de planejamento e análise de viabilidade econômica de uma AIO.</p>

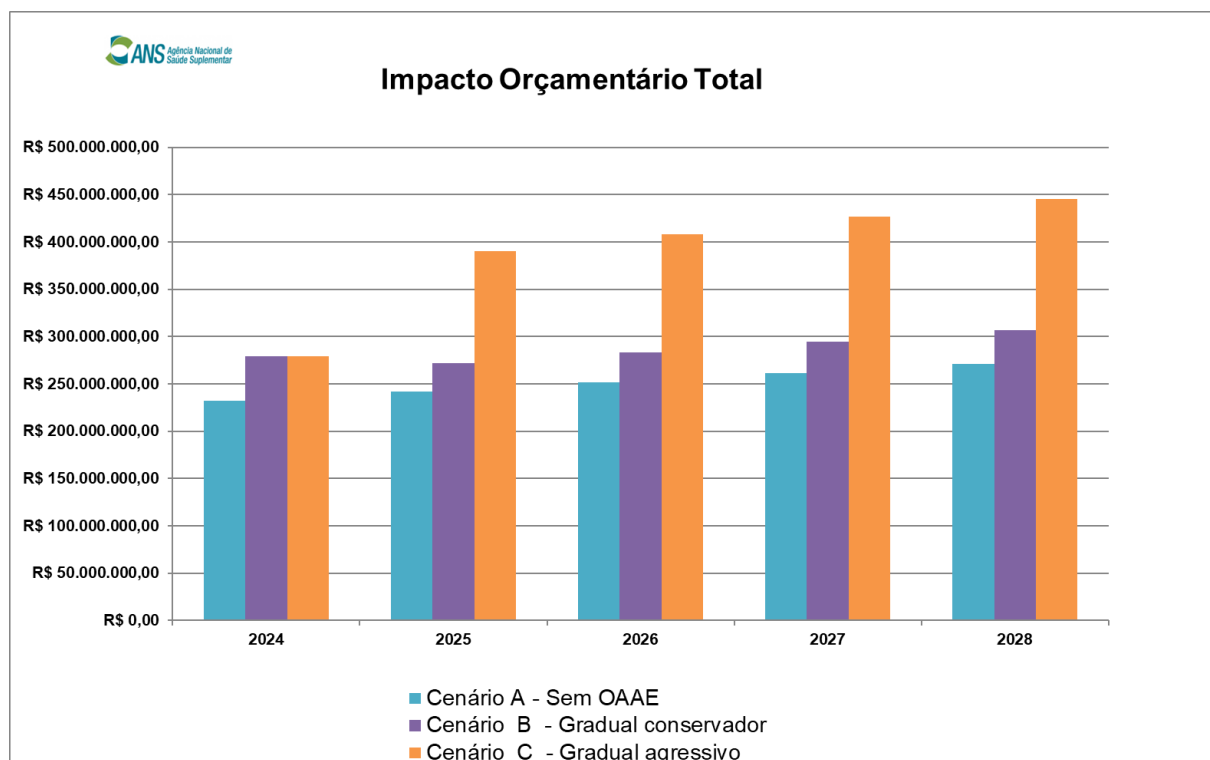
**Quadro 36.** Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).

<b>Proponente</b>		
<b>Período</b>	<b>Cenário 1 - Referência</b>	<b>Cenário 2 - Referência</b>
2023	R\$ 25.825.595,41	Não definido
2024	R\$ 14.064.846,92	Não definido
2025	-R\$ 8.229.579,45	Não definido
2026	-R\$ 40.026.840,86	Não definido
2027	-R\$ 80.177.868,26	Não definido
<b>Total</b>	<b>-R\$ 88.543.846,24</b>	Não definido
<b>Média</b>	<b>-R\$ 17.708.769,25</b>	Não definido

Parecerista		
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 - Referência
2024	R\$ 46.978.122,94	R\$ 46.978.122,94
2025	R\$ 30.372.114,37	R\$ 148.520.755,78
2026	R\$ 32.051.882,09	R\$ 156.885.632,57
2027	R\$ 33.766.212,50	R\$ 165.432.696,62
2028	R\$ 35.472.286,60	R\$ 173.992.228,79
<b>Total</b>	<b>R\$ 178.640.618,50</b>	<b>R\$ 691.809.436,70</b>
<b>Média</b>	<b>R\$ 35.728.123,70</b>	<b>R\$ 138.361.887,34</b>

#### Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

O modelo do proponente previa uma economia de recursos ao longo dos cinco anos de horizonte temporal da ordem de aproximadamente R\$ 80 milhões. Contudo, o modelo revisado neste parecer demonstra a necessidade de previsão orçamentária de aproximadamente R\$ 178 milhões em cinco anos e uma média anual de aproximadamente R\$ 35 milhões para alocação na implementação da tecnologia no contexto da saúde suplementar. Em uma análise de cenário, considerando estimativas mais agressivas de participação de mercado, tais estimativas de impacto incremental podem alcançar valores de aproximadamente R\$ 691 milhões em cinco anos e uma média anual de aproximadamente R\$ 138 milhões (Figura 4). Ao considerar um aumento de risco de eventos isquêmicos com a FAEE em relação à varfarina (OR = 1,53), tais estimativas foram pouco alteradas, variando seu impacto incremental de R\$ 187 milhões a R\$ 718 milhões nos cenários conservador e agressivo, respectivamente.



**Figura 4.** Impacto orçamentário total de acordo com o cenário de análise (versão do parecerista).  
Fonte: elaboração própria.

### 7.3 Discussão e conclusões

**Quadro 40.** Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	O proponente discute que, embora o FAAE possua custo inicial mais elevado relativo aos medicamentos no primeiro ano, é possível verificar que o impacto orçamentário decresce ao longo dos anos e a inflexão da curva de investimento cumulativo ocorre no terceiro ano com recuperação	Adequado ao modelo proposto



	de quase R\$ 89 milhões com a somatória de economia. Uma vez que a potencial economia está atrelada à participação de mercado do procedimento FAAE, então quanto maior a adesão ao procedimento mais rápido será o retorno sob o investimento.	
<b>Limitações</b>	Não apresentado	Uma principal limitação do modelo diz respeito à sua estrutura dinâmica fortemente dependente de dados de efetividade. Grande parte do impacto observado é dominado pelos potenciais custos evitados que são pautados na expectativa de redução de eventos relacionados ao tratamento com anticoagulantes, como o AVC hemorrágico. Apesar de consistente com a identificação do valor agregado da tecnologia, tal abordagem limita sua tradução para o planejamento e real definição da previsão e viabilidade orçamentária necessária para a incorporação da tecnologia proposta. Para tanto, um modelo alternativo com estrutura estática foi elaborado pelos pareceristas.
<b>Generalização dos achados</b> <b>Implicações para a prática</b>	Não apresentado	Os achados referentes à economia são fortemente pautados na redução potencial de internações por eventos adversos graves da terapia anticoagulante, como como o AVC hemorrágico.

### Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

As limitações do modelo proposto foram tratadas em uma nova versão na planilha padronizada da ANS. Ressalta-se que o novo modelo não considera potenciais economias com redução de eventos adversos menores da terapia anticoagulante, buscando consistência com as evidências disponíveis.

## 7.4 Elementos pós-texto

**Quadro 37.** Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Quando citadas, as referências foram devidamente apresentadas.

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 8.1 Avaliação por outras agências de ATS

**Quadro 38.** Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Parecerista
<p><b>CADTH e HQO, Canadá</b></p> <p><a href="http://www.cadthca/">http://www.cadthca/</a> <a href="https://www.hqontario.ca/">https://www.hqontario.ca/</a></p>	<p>Em 2017, a agência canadense <i>Health Quality Ontario</i> [HQO] publicou que para pacientes com contraindicação à ACO, o FAAE é custo-efetivo e que o corpo de evidências relacionada a intervenção indicam que o procedimento é tão eficaz quanto os NOACs na prevenção de AVC em pessoas com FANV. A recomendação da agência Health Quality Ontario veio cerca de sete anos após o último relatório de análise de custo e efetividade de uma outra agência canadense de ATS, o CADTH, que até aquele momento (ano de 2010) não havia encontrado estudos de custo e efetividade para estabelecer uma recomendação (89).</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000152_PTC - Revisão Sistemática, páginas 93 e 94].</p>	<p>Adicionalmente ao que foi reportado pelo PROPONENTE, no relatório da HQO, foram destacadas incertezas nas evidências clínicas e econômicas em função da ausência de ECR de comparação direta entre FAAE e ACO. As evidências clínicas foram provenientes de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, incluindo sete ECR comparando NOAC vs varfarina ou FAAE vs varfarina. Quanto às evidências econômicas, o FAAE foi considerado custo-efetivo em pacientes com FA com contraindicação ao uso de ACO, sendo escassos os estudos na área (duas avaliações econômicas, utilizando como comparador a aspirina ou a apixabana).</p> <p>Ademais, investigou-se a experiência de pacientes com FANV, evidenciando que o FAAE foi percebido positivamente como uma alternativa potencial ao tratamento com ACO. As evidências científicas e de opinião foram detalhadas no referido relatório, contudo não consta a recomendação da HQO.</p> <p>Em relação à CADTH, os benefícios clínicos do FAAE na redução de AVC foram avaliados em 2008. Dentre outros achados, as evidências sugerem a eficácia e segurança do FAAE com os dispositivos PLAATO, WATCHMEN e Amplatzer, particularmente em pacientes com intolerância à</p>

		<p>terapia com ACO (varfarina). A avaliação de custo-efetividade no cenário canadense, em 2010, teve como população os pacientes com FANV intolerantes à terapia com varfarina a longo prazo. Quando comparado ao não tratamento, o FAAE foi considerado razoavelmente custo-efetivo. No entanto, os resultados de custo-efetividade foram altamente dependentes do efeito do tratamento assumido para a oclusão do AAE. Se o comparador for o tratamento com aspirina (ao invés do não tratamento), o FAAE pode ser considerado não custo-efetivo. Foram destacadas incertezas devido à escassez de evidências.</p> <p>[disponível em: &lt;<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515321/#R36">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515321/#R36</a>&gt;; &lt;<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/Left%20Atrial%20Appendage%20Occlusion%20Clinical%20Benefit.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/Left%20Atrial%20Appendage%20Occlusion%20Clinical%20Benefit.pdf</a>&gt;; e, &lt;<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/L0226_Left_Atrial_Appendage_Occlusion_htis-2.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/L0226_Left_Atrial_Appendage_Occlusion_htis-2.pdf</a>&gt;]</p>
<b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a>	Não apresentado.	O procedimento de oclusão percutânea do AAE ainda não foi avaliado pela Conitec.
<b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>	<p>A agência britânica NICE publicou em 2014 uma diretriz para tratamento de FA, em que o procedimento de FAAE deveria ser considerado uma alternativa terapêutica quando a anticoagulação com medicamentos for contraindicada ou não tolerada pelo paciente (90).</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –</p>	<p>A diretriz do NICE quanto ao diagnóstico e manejo da FA em adultos foi atualizada em 2021, incluindo orientações sobre a avaliação e manejo dos riscos de AVC e sangramento. Foi destacado que, para pessoas com risco aumentado de sangramento, o benefício do tratamento com ACO nem sempre supera tal risco. Considera-se o FAAE nos casos em que a terapia com ACO for contraindicada ou não tolerada,</p>

	20231000152_PTC - Revisão Sistemática, página 94].	devendo os riscos e benefícios serem discutidos com o paciente.  [disponível em: < <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng196/chapter/Recommendations#stroke-prevention">https://www.nice.org.uk/guidance/ng196/chapter/Recommendations#stroke-prevention</a> >]
<b>MSAC, Austrália</b> <a href="http://www.msac.gov.au">http://www.msac.gov.au</a>	<p>Na Austrália, a agência <i>Medical Services Advisory Committee</i> (MSAC) recomendou em 2016 a inclusão do procedimento de FAAE ao Ministério da Saúde local, reportando que a tecnologia possui uma relação custo-efetividade aceitável para a população de elevada necessidade clínica que corresponde exatamente aos pacientes contraindicados ao uso de ACO ou falha nesta terapia (91).</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000152_PTC - Revisão Sistemática, página 94].</p>	<p>Em 2016, o MSAC concluiu que o FAAE percutâneo apresenta perfil de segurança razoável e eficácia e custo-efetividade aceitáveis para a prevenção de AVC em pacientes com FANV, quando comparado ao melhor cuidado de suporte (placebo). Considerou-se, especificamente, a população com elevada necessidade clínica, ou seja, com risco moderado a alto de AVC e contraindicações absolutas ao uso prolongado de ACO (incluindo varfarina e NOAC) e terapia antiplaquetária dupla (TAPD) – histórico de complicação hemorrágica grave durante o tratamento com ACO, discrasia sanguínea ou anomalia vascular.</p> <p>Foi sugerida negociação sobre o preço do dispositivo. Apesar da preocupação com a possibilidade de o número de procedimentos de FAAE ser superior ao previsto (especialmente se utilizados em pacientes que não estejam incluídos nessa população de elevada necessidade clínica), o MSAC considerou que o trabalho em uma equipe multidisciplinar e os cuidados na capacitação e acreditação dos fornecedores atenuariam este risco.</p> <p>Em 2021, foi solicitada a ampliação da população para indicação de FAAE, incluindo contraindicações absolutas e relativas à terapia com ACO. O MSAC foi a favor de ampliar a lista de contraindicações absolutas, desde que a população possa ser</p>

		<p>bem definida, enfatizando que se trata de casos em que não há outras opções de tratamento disponíveis. Adicionalmente, foi incluída a necessidade de documentação formal, segundo um especialista/médico independente (ou seja, não cardiologista), de que o paciente tem uma contraindicação absoluta e permanente à terapia com ACO.</p> <p>Em relação à inclusão das contraindicações relativas, o proponente justificou que o FAAE representaria uma opção de tratamento para pacientes com alto risco de sangramento, antes de sofrerem um evento hemorrágico grave durante a terapia com ACO – NOAC como medicamento de escolha e varfarina como tratamento alternativo. O MSAC considerou que as evidências clínicas não demonstraram que o FAAE tenha segurança superior aos NOAC e que sua eficácia é incerta devido a evidências diretas insuficientes entre essas intervenções.</p> <p>Ademais, foi destacada a dificuldade de definição desta população, podendo resultar em custos adicionais significativos para o <i>Medicare Benefits Schedule</i> (MBS) e para o sistema de saúde.</p> <p>[disponível em: &lt;<a href="http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/4F7AC32470D7A7DACA25801000123C2A/\$File/PSD-1347.1.pdf">http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/4F7AC32470D7A7DACA25801000123C2A/\$File/PSD-1347.1.pdf</a>&gt;; &lt;<a href="http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/09E3074F5BD6F394CA25850C0003FC4F/\$File/1615%20Final%20PSD%20-%20Mar-Apr%202021_redacted.pdf">http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/09E3074F5BD6F394CA25850C0003FC4F/\$File/1615%20Final%20PSD%20-%20Mar-Apr%202021_redacted.pdf</a>&gt;]</p>
--	--	---

<p><b>SHTG, Escócia</b> <a href="https://shtg.scot">https://shtg.scot</a></p>	<p>Na Escócia, a <i>Scottish Health Technologies Group</i> (SHTG) em 2019, recomendou que o procedimento de FAAE pode ser oferecido a pacientes com FANV considerados de alto risco para AVC isquêmico e que tenham contraindicações absolutas à ACO. A agência escocesa ainda recomenda que antes de se submeter ao procedimento de FAAE, é necessária a avaliação de risco individual do paciente por uma equipe multidisciplinar (92). [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000152_PTC - Revisão Sistemática, página 94].</p>	<p>Adicionalmente ao que foi reportado pelo PROPONENTE, o SHTG destacou que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Os pacientes na Escócia até então eram selecionados para FAAE com base em um escore <math>CHA_2DS_2-VASC \geq 3</math>, alto risco cirúrgico ou inoperável, contraindicações absolutas à ACO e expectativa de vida pós-procedimento mínima de 2 anos. Foi acordado que este nível de rigor na seleção de potenciais candidatos para o FAAE deverá ser mantido.</li> <li>- Há preocupações devido à escassez de evidências científicas de alta qualidade, uma vez que não existem ECR que avaliem o FAAE especificamente na população de interesse – pacientes com FA e contraindicações a terapia com ACO.</li> </ul> <p>[disponível em: &lt;<a href="https://shtg.scot/media/1840/left-atrial-appendage-occlusion-lao-in-patients-with-atrial-fibrillation-shtg-adv-state-06-19-cardiology.pdf">https://shtg.scot/media/1840/left-atrial-appendage-occlusion-lao-in-patients-with-atrial-fibrillation-shtg-adv-state-06-19-cardiology.pdf</a>&gt;]</p>
<p><b>LBI-HTA, Áustria</b> <a href="http://hta.lbg.ac.at">http://hta.lbg.ac.at</a></p>	<p>Não apresentado.</p>	<p>Segundo a <i>Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment</i> (LBI-HTA), as evidências atualmente disponíveis são insuficientes para mostrar que o FAAE percutâneo é tão eficaz e seguro para a prevenção de AVC quanto o tratamento com ACO. Foi destacada a escassez de estudos, particularmente comparando esta intervenção com o uso de NOAC. Para a oclusão do AAE com grampo implantado cirurgicamente, não há evidências que permitam</p>

		avaliar sua eficácia e segurança em relação à terapia com ACO.  [disponível em: <a href="https://eprints.aihta.at/1168/&gt;">&lt;https://eprints.aihta.at/1168/&gt;</a> ]
--	--	---

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; Conitec: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*; HQO: *Health Quality Ontario*; LBI-HTA: *Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment*; MSAC: *Medical Services Advisory Committee*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SHTG: *Scottish Health Technologies Group*

## 8.2 Considerações sobre a implementação

Atualmente existem três oclusores registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e disponíveis para o abastecimento do mercado: AMPLATZER (10332340459), LAMBRE (80102511937) e WATCHMAN (10341350769).

[O fechamento percutâneo do AAE requer um ecocardiograma transesofágico (TOE) e/ou ressonância nuclear magnética cardíaca, para avaliar a elegibilidade do paciente. Pacientes com histórico de alergia ou sensibilidade ao nitinol, liga metálica de níquel e titânio utilizada nos dispositivos, têm contra-indicação ao implante. A colocação do dispositivo de fechamento é realizada sob anestesia geral ou sedação profunda, em laboratório de cateterismo com TOE ou ultra-som intracardíaco e fluoroscopia. Os TOEs de acompanhamento ocorrem antes da alta e entre o primeiro e sexto mês pós-operatório.]

O procedimento de FAAE pode ser feito em todo território nacional, por profissional habilitado em sala de assistência hospitalar de alta complexidade cardiovascular contemplando sala de hemodinâmica, a mesma que realiza qualquer outro procedimento percutâneo associado à cardiologia intervencionista. Todas as Unidades Federativas do país possuem salas de hemodinâmicas e profissionais habilitados para a realização do procedimento.

Profissionais com Registro de Qualificação de Especialidade (RQE) em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (segundo Matriz de Competências publicada na RESOLUÇÃO CNRM No 63, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2021) são capacitados e habilitados para realizar o procedimento de FAAE. Outros profissionais com treinamento e atuação em procedimentos endovasculares percutâneos também poderão, eventualmente, ser treinados e capacitados para realizar o procedimento. Segundo último censo, de 2022, da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI), há aproximadamente 1.150 associados atuantes, distribuídos em todo território nacional.



Com relação aos serviços capacitados para realizar o procedimento de fechamento do apêndice atrial esquerdo, estes deverão ser de assistência hospitalar de alta complexidade cardiovascular, contemplando obrigatoriamente Sala de Hemodinâmica dentro da infraestrutura assistencial e de equipamentos de um Serviço de Cardiologia Invasiva.

A infraestrutura necessária para a realização do procedimento é a mesma que compõe uma Sala de Hemodinâmica equipada com a estrutura mínima requerida, conforme preconizado pelo SomaSUS/Ministério da Saúde, a saber: sistema de hemodinâmica, aparelho de anestesia, equipamentos básicos de monitoramento como esfigmomanômetro, estetoscópio, monitor de sinais vitais, equipamentos de suporte como: cardioversor e bomba injetora de contraste; e mobiliário básico.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE (20231000152\_Formulário de Procedimento), páginas 15 a 16, com edições realizadas pelo PARECERISTA identificadas entre colchetes].

### **8.3. Conclusões**

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do fechamento percutâneo do apêndice atrial esquerdo para a prevenção de acidentes vasculares cerebrais em pacientes com fibrilação atrial não-valvar com contraindicação e/ou falha a terapia com anticoagulantes orais é baseada em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, com certeza da evidência para os desfechos mais relevantes variando de baixa a moderada.

As duas revisões sistemáticas incluídas sugerem que o FAAE com oclusores endocárdicos possui eficácia/efetividade e segurança semelhantes ou superiores em relação ao uso de ACO para prevenção de AVC. Para evidências provenientes de ECR, destaca-se a redução do risco de AVC hemorrágico (76% a 80%), morte cardiovascular (36%), morte por todas as causas (23% a 24%) e sangramento maior não relacionado ao procedimento (48%) no grupo com FAAE em comparação ao grupo tratado com ACO. As evidências de estudos observacionais corroboram a redução de morte cardiovascular e de morte por todas as causas nos pacientes com FAAE comparados àqueles tratados com ACO (39% e 37%, respectivamente). Ademais, não mostram diferenças quanto ao AVC hemorrágico e apontam uma redução significativa de sangramento maior no grupo FAAE (39%). Destaca-se a falta de estudos compreendendo pacientes com contraindicação ou falha ao uso prolongado de ACO, além da escassez

de ECR investigando o FAAE com os diferentes tipos de oclusores (as evidências são essencialmente em relação ao Watchman) comparado ao tratamento com ACO (em especial os NOAC) e ao melhor cuidado de suporte, não tratamento ou placebo. Nesse contexto, foram identificados oito registros de ensaios clínicos ativos comparando o FAAE percutâneo com tratamento farmacológico (com destaque para NOAC) ou nenhum tratamento. Tais estudos têm o potencial de contribuir em breve com evidências clínicas adicionais, inclusive quanto a pacientes com contraindicação para uso de ACO, ao dispositivo LAmbré e ao melhor cuidado de suporte/não tratamento.

O estudo de custo-utilidade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de dominância (menor custo e maior efetividade) do FAAE em comparação com a terapia com anticoagulantes (varfarina ou NOAC), considerando a perspectiva da saúde suplementar, estimando custos e efetividades totais de R\$ 262.255,89 por 3,85 QALY, comparado a R\$ 388.589,51 por 3,45 QALY (em uso de NOAC) e R\$ 718.116,02 por 2,77 QALY (em uso de varfarina). Tal achado estaria relacionado principalmente aos custos associados com a prevenção da ocorrência de eventos de AVC hemorrágicos. Apesar do tipo de análise e do modelo possuírem validade em publicações prévias, seu relato no dossiê possui importantes limitações que incluem a ausência de descrição de parâmetros e inconsistências de fontes, o que reduzem a confiança nas estimativas de custo-efetividade apresentadas.

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do FAAE de -R\$ 88.543.846,24 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 05 anos. Em uma revisão do modelo, com atualização de sua estrutura e estimativas, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 178.640.618,50 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 05 anos.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Martínez F, Muñoz M. Mini. Prevalencia de fibrilación auricular en Toluca (Estudio mini FIAT). *Rev Med e Investig [Internet]*. 2013;1(2):63–7.
2. Lai HC, Chien WC, Chung CH, Lee WL, Wu TJ, Wang KY, Liu CN, Liu TJ. Atrial fibrillation, CHA2DS2-VASc score, antithrombotics and risk of non-traffic-, non-cancer-related bone fractures: A population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2015 Dec;26(10):798-806.
3. Wyse DG. Selection of endpoints in atrial fibrillation studies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 Jan;13(1 Suppl):S47-52.
4. Shea JB, Maisel WH. Cardioversion. *Circulation [Internet]*. 2002;106(22):e176–8.
5. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang ZM, Loefer L, Cushman M, Alonso A. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2015 May 26;131(21):1843-50.
6. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options--a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012 Jan;14(1):8-27.
7. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369-429.
8. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011 Mar 15;123(10):e269-367.
9. Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-Quevedo J. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America. *Int J Gen Med*. 2014 Sep 2;7:441-8.
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498.
11. Khaji A, Kowey PR. Update on atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. 2017 Jan;27(1):14–25.
12. Behar N, Galand V, Martins RP, Jacon P, Badenco N, Blangy H, et al. Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator Lead Extraction: First Multicenter French Experience. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Jul;6(7):863–70.
13. Sanoski CA. Prevalence, pathogenesis, and impact of atrial fibrillation. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm*. 2010 May;67(9 Suppl 5):S11-6.
14. Gage BF. Can we rely on RE-LY? Vol. 361, *The New England journal of medicine*. United States; 2009. p. 1200–2.

15. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006 Jul;114(2):119–25.
16. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb;129(8):837–47.
17. Santos IS, Lotufo PA, Brant L, Pinto Filho MM, Pereira A da C, Barreto SM, et al. Atrial Fibrillation Diagnosis using ECG Records and Self-Report in the Community: Cross-Sectional Analysis from ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Sep;117(3):426–34.
18. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Grønbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2005 Sep;112(12):1736–42.
19. Vázquez-Acosta JA, Ramírez-Gutiérrez ÁE, Cerecedo-Rosendo MA, Olivera-Barrera FM, Tenorio-Sánchez SS, Nieto-Villarreal J, et al. [Characterisation of thromboembolic risk in a mexican population with non-valvular atrial fibrillation and its effect on anticoagulation (MAYA Study)]. *Gac Med Mex*. 2016;152(4):473–8.30.
20. Writing Group Members; January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2019 Aug;16(8):e66-e93.
21. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;37(38).
22. Thambidorai SK, Murray RD, Parakh K, Shah TK, Black IW, Jasper SE, et al. Utility of transesophageal echocardiography in identification of thrombogenic milieu in patients with atrial fibrillation (an ACUTE ancillary study). *Am J Cardiol*. 2005 Oct;96(7):935–41.
23. Bizhanov KA, Abzaliev KB, Baimbetov AK, Sarsenbayeva AB, Lyan E. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023 Jan;34(1):153-165.
24. 2. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Sep;24(14):1555-1566.
25. 3. John RM, Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation hospitalization, mortality, and therapy. *Eur Heart J*. 2018 Nov 21;39(44):3958-3960.
26. 4. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, Van Gelder IC, Ellinor PT, Benjamin EJ. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation*. 2012 Jun 12;125(23):2933-43.
27. 5. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the

- Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Jul;8(4):393-402.
28. Ladwig KH, Goette A, Atasoy S, Johar H. Psychological aspects of atrial fibrillation: A systematic narrative review : Impact on incidence, cognition, prognosis, and symptom perception. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Sep 10;22(11):137.
  29. Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review. *J Cardiovasc Nurs*. 2018 Mar/Apr;33(2):137-143.
  30. Cocco G, Jerie P. New concepts in the therapy of atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2016;23(1):3-11.
  31. Li J, Gao M, Zhang M, Liu D, Li Z, Du J, Hou Y. Treatment of atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide. *Cardiovasc J Afr*. 2020 May/Jun 23;31(3):153-158.
  32. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021 Feb;16(2):217-221
  33. Lam A, Goulouti E, Roten L. The search for atrial fibrillation and its impact on public health. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14447.
  34. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan;133(4):e38-360.
  35. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001 Feb;32(2):392-8.
  36. Johnsen SP, Dalby LW, Täckström T, Olsen J, Fraschke A. Cost of illness of atrial fibrillation: a nationwide study of societal impact. *BMC Health Serv Res*. 2017 Nov;17(1):714.
  37. Martin AL, Reeves AG, Berger SE, Fusco M Di, Wygant GD, Savone M, et al. Systematic review of societal costs associated with stroke, bleeding and monitoring in atrial fibrillation. *J Comp Eff Res*. 2019 Oct;8(14):1147-66.
  38. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106:1-22.
  39. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2020;36:1847- 1948.
  40. Perry M, Kemmis Betty S, Downes N, Andrews N, Mackenzie S; Guideline Committee. Atrial fibrillation: diagnosis and management-summary of NICE guidance. *BMJ*. 2021 May 21;373:n1150.
  41. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3754-832.
  42. UK NCGC. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. 2014.
  43. Sabzwari SRA, Mehta NA, Garg L, Racharla L, Kurtz E, Afzal MR, Turagam MK, Lakkireddy D. Safety and efficacy of left atrial appendage closure using an epicardial suture snaring device: Systematic review and current status. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021 Aug;32(8):2189-2198.

44. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder IFU.
45. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009 Aug 15;374(9689):534-42.
46. Holmes DR Jr, Lakkireddy DR, Whitlock RP, Waksman R, Mack MJ. Left atrial appendage occlusion: opportunities and challenges. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 4;63(4):291-8.
47. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):417-24.
48. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.
49. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos para o Ministério da Saúde. Ministério da Saúde Brasília, 2007. 57 p.
50. Al-Abcha A, Saleh Y, Elsayed M, Elshafie A, Herzallah K, Baloch ZQ, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022 Mar;36:18-24.
51. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec;70(24):2964–75.
52. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 30;75(25):3122-3135.
53. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022;79(1):1–14.
54. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun;61(25):2551–6.
55. Saw J, Fahmy P, Azzalini L, Marquis J-F, Hibbert B, Morillo C, et al. Early Canadian Multicenter Experience With WATCHMAN for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017 Apr;28(4):396–401.
56. Chiu F-C, Huang P-S, Chen J-J, Hwang J-J, Tsai C-T. Long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: Asia-Pacific experience. *J Formos Med Assoc*. 2022 Aug;121(8):1442–9.
57. Franchin L, Piroli F, Demola P, Mantovani F, Iannaccone M, Manfredi R, D'Ascenzo F, Fortuni F, Ugo F, Meucci F, Navazio A, Boccuzzi G. Efficacy and safety of left atrial appendage closure



- compared with oral anticoagulation in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-matched studies. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Sep 27;10:1212161.
58. Madhavan MV, Howard JP, Brener MI, Der Nigoghossian C, Chen S, Makkar R et al. Long-Term Outcomes of Randomized Controlled Trials Comparing Percutaneous Left Atrial Appendage Closure to Oral Anticoagulation for Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Structural Heart*. 2023 Jan;7(1):100096.
  59. Jiang H, Koh TH, Vengkat V, Fei G, Ding ZP, Ewe SH, Jappan I, Lim ST, Yap J. An Updated Meta-Analysis on the Clinical Outcomes of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2023 Aug 1;200:135-143.
  60. Waranugraha Y, Lin LY, Tsai CT. Head-to-head comparison between left atrial appendage occlusion and non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients: A systematic review and meta-analysis study. *Trends Cardiovasc Med*. 2023 Feb 10:S1050-1738(23)00020-8. doi: 10.1016/j.tcm.2023.02.002. Epub ahead of print. PMID: 36775218.
  61. Takeda K, Tsuboko Y, Iwasaki K. Latest outcomes of transcatheter left atrial appendage closure devices and direct oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation over the past 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Interv Ther*. 2022 Oct;37(4):725-738. doi: 10.1007/s12928-022-00839-1. Epub 2022 Jan 30. PMID: 35098478; PMCID: PMC9474363.
  62. Labori F, Bonander C, Persson J, Svensson M. Clinical follow-up of left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation ineligible of oral anticoagulation treatment-a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021 Aug;61(2):215-225. doi: 10.1007/s10840-021-00953-9. Epub 2021 Feb 13.
  63. Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, Dukkupati SR, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure Versus Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 8;76(23):2795-2797.
  64. Ajmal M, Sipra QUAR, Pecci C, Iqbal N, Rathore S. Feasibility of Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation Patients with a History of Intracranial Bleeding: A Systematic Review of Observational Studies. *J Interv Cardiol*. 2020 Nov 6;2020:1575839.
  65. Ali M, Rigopoulos AG, Mammadov M, Torky A, Auer A, Matiakis M, Abate E, Bakogiannis C, Tzikas S, Bigalke B, Sedding D, Noutsias M. Systematic review on left atrial appendage closure with the LAMPRE device in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Feb 12;20(1):78.
  66. Dar, T, Llah, F, Yarlagadda, B. et al. LEFT ATRIAL APPENDAGE CLOSURE IN PATIENTS WITH CONTRAINDICATIONS TO ORAL ANTICOAGULATION THERAPY: A SYSTEMATIC REVIEW AND POOLED META-ANALYSIS. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar, 73 (9\_Supplement\_1) 304.
  67. Lowenstern A, Al-Khatib SM, Sharan L, Chatterjee R, Allen LaPointe NM, Shah B, Borre ED, Raitz G, Goode A, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski AS, Sanders GD. Interventions for Preventing Thromboembolic Events in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018 Dec 4;169(11):774-787.
  68. Sanders GD, Lowenstern A, Borre E, Chatterjee R, Goode A, Sharan L, LaPointe NMA, Raitz G, Shah B, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski A, Al-Khatib S. Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Oct. Report No.: 18-EHC018-EFReport No.: 2018-SR-04.

69. Baman JR, Mansour M, Heist EK, Huang DT, Biton Y. Percutaneous left atrial appendage occlusion in the prevention of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2018 Mar;23(2):191-208.
70. Yerasi C, Lazkani M, Kolluru P, Miryala V, Kim J, Moole H, Sawant AC, Morris M, Pershad A. An updated systematic review and meta-analysis of early outcomes after left atrial appendage occlusion. *J Interv Cardiol*. 2018 Apr;31(2):197-206.
71. Hanif H, Belley-Cote EP, Alotaibi A, Dvirnik N, Neupane B, Beyene J, Eikelboom JW, Holmes D, Whitlock RP. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018 Feb;59(1):128-139.
72. Health Quality Ontario. Left Atrial Appendage Closure Device With Delivery System: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017 Jul 4;17(9):1-106.
73. Sahay S, Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J, Jimenez-Quevedo P, Salinas P, Biagioni C, Nuñez-Gil I, Gonzalo N, de Agustín JA, Del Trigo M, Perez de Isla L, Fernández-Ortiz A, Escaned J, Macaya C. Efficacy and safety of left atrial appendage closure versus medical treatment in atrial fibrillation: a network meta-analysis from randomised trials. *Heart*. 2017 Jan 15;103(2):139-147.
74. Wei Z, Zhang X, Wu H, Xie J, Dai Q, Wang L, Xu B. A meta-analysis for efficacy and safety evaluation of transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(31):e4382.
75. Li X, Wen SN, Li SN, Bai R, Liu N, Feng L, Ruan YF, Du X, Dong JZ, Ma CS. Over 1-year efficacy and safety of left atrial appendage occlusion versus novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Heart Rhythm*. 2016 Jun;13(6):1203-14.
76. Zhou X, Zhang W, Lv W, Zhou Q, Li Y, Zhang L, Lu Y, Zhang J, Xing Q, Wang H, Tang B. Oclusão do apêndice atrial esquerdo na fibrilação atrial para prevenção de acidente vascular cerebral: uma revisão sistêmica. *Int J Cardiol*. 15 de janeiro de 2016;203:55-9.
77. Bajaj NS, Kalra R, Patel N, Hashim T, Godara H, Ather S, Arora G, Pasala T, Whitfield TT, McGiffin DC, Ahmed MI, Lloyd SG, Limdi NA, Arora P. Comparison of Approaches for Stroke Prophylaxis in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Network Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016 Oct 5;11(10):e0163608.
78. Tereshchenko LG, Henrikson CA, Cigarroa J, Steinberg JS. Comparative Effectiveness of Interventions for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 20;5(5):e003206.
79. Briceno DF, Villablanca P, Cyrille N, Massera D, Bader E, Manheimer E, Aagaard P, Ferrick K, Gross J, Kim SG, Krumerman A, Palma E, Guttenplan N, Romero J, Fisher J, Garcia M, Natale A, Di Biase L. Left Atrial Appendage Occlusion Device and Novel Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Oct;8(5):1057-64.
80. Noelck N, Papak J, Freeman M, Paynter R, Low A, Motu'apuaka M, Kondo K, Kansagara D. The Effectiveness of Procedures to Remove or Occlude the Left Atrial Appendage: A Systematic Review of the Evidence [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2015 Oct.



81. Bode WD, Patel N, Gehi AK. Left atrial appendage occlusion for prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015 Jun;43(1):79-89.
82. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, Tuzcu EM, Kapadia SR. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 Mar;7(3):296-304.
83. Danna P, Sagone A, Proietti R, Arensi A, Viecca M, Santangeli P, Di Biase L, Natale A. Nuovi sistemi per la prevenzione del rischio cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale: una revisione sistematica della letteratura sulla chiusura percutanea dell'auricola sinistra [New technology for prevention of embolic events in atrial fibrillation: a systematic review on percutaneous endovascular left atrial appendage closure]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012 Sep;13(9):571-82. Italian.
84. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1–12.
85. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation a randomized clinical trial. *JAMA*. (2014) 312(19):1988–98.
86. Gloekler S, Fürholz M, de Marchi S, Kleinecke C, Streit SR, Buffle E, et al. Left atrial appendage closure versus medical therapy in patients with atrial fibrillation: the APPLY study. *EuroIntervention*. (2021) 16(9):E767–74.
87. Nielsen-Kudsk JE, Korsholm K, Damgaard D, Valentin JB, Diener HC, Camm AJ, et al. Clinical outcomes associated with left atrial appendage occlusion versus direct oral anticoagulation in atrial fibrillation. *JACC Cardiovasc Interv*. (2021) 14(1):69–78.
88. Godino C, Melillo F, Bellini B, Mazzucca M, Pivato CA, Rubino F, et al. Percutaneous left atrial appendage closure versus nonvitamin K oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and high bleeding risk. *EuroIntervention*. (2020) 15(17):1548–54.
89. Ding WY, Rivera-Caravaca JM, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Gupta D, Marín F, et al. Outcomes of left atrial appendage occlusion vs. non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. (2022) 111 (9):1040–7.
90. Korsholm K, Valentin JB, Damgaard D, Diener HC, Camm AJ, Landmesser U, et al. Clinical outcomes of left atrial appendage occlusion versus direct oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and prior ischemic stroke: a propensity-score matched study. *Int J Cardiol*. (2022) 363:56–63.
91. Falasconi G, Gaspardone C, Godino C, Gaspardone A, Radinovic A, Pannone L, et al. Left atrial appendage closure: a new strategy for cardioembolic events despite oral anticoagulation. *Panminerva Med*. (2023) 65(2):227–33.
92. Zeitler EP, Kearing S, Coylewright M, Nair D, Hsu JC, Darden D, et al. Comparative effectiveness of left atrial appendage occlusion versus oral anticoagulation by sex. *Circulation*. (2023) 147(7):586–96.

93. Sabzwari SRA, Mehta NA, Garg L, Racharla L, Kurtz E, Afzal MR, et al. Safety and efficacy of left atrial appendage closure using an epicardial suture snaring device: Systematic review and current status. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021 Aug;32(8):2189–98.
94. Reddy VY, Akehurst RL, Gavaghan MB, Amorosi SL, Holmes DR Jr. Cost-Effectiveness of Left Atrial Appendage Closure for Stroke Reduction in Atrial Fibrillation: Analysis of Pooled, 5-Year, Long-Term Data. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jul 2;8(13):e011577.
95. Hewage SA, Noviyani R, Brain D, Sharma P, Parsonage W, McPhail SM, et al. Cost-effectiveness of left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review appraising the methodological quality. *Cost Eff Resour Alloc*. 2023; 21(76).
96. Willits I, Keltie K, Linker N, de Belder M, Henderson R, Patrick H, et al. Left atrial appendage occlusion in the UK: prospective registry and data linkage to Hospital Episode Statistics. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 Sep 16;7(5):468-475.
97. Quizhpe AR, Cadavid AF, Córdova MA, Vintimilla J, Ortega C, Vázquez X, et al. Oclusão Percutânea do Apêndice Atrial Esquerdo com Prótese Watchman® / Left Atrial Appendage Closure With the Watchman™ Device. *Rev. bras. cardiol. Invasiva*. 2014; 22(1): 56-63.
98. Vieira LGDR, Safanelli J, Araujo T, Schuch HA, Kuhlhoff MHR, Nagel V, et al. The cost of stroke in private hospitals in Brazil: a one-year prospective study. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2016; 77(6): 393-403.
99. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun 23;65(24):2614-2623.
100. Wolowacz S, Mauskopf J, Earnshaw S. Determining the Analytic Framework. In: *Budget-Impact Analysis of Health Care Interventions*. Cham, Switzerland: ADIS, 2017.
101. Park S, Je NK. Underutilization of anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int J Arrhythm*. 2022; 23(1).
102. Zhang C, Wang J, Yang Y, Ma EL, Lin HW, Liu BL, Gu ZC. Prescribing Trends of Oral Anticoagulants from 2010 to 2020 in Shanghai, China: A Retrospective Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022 Jan-Dec;28:1-10.
103. Pol D, Curtis C, Ramkumar S, Bittinger L. NOACs Now Mainstream for the Use of Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation in Australia. *Heart Lung Circ*. 2019 Apr;28(4):e40-e42.
104. Campos LRA, Fernandes LA, Souza IG, Malta JS, Costa JM, Martins MAP. Análise do escore CHA2DS2-VASc em pacientes com controle inadequado de anticoagulação. *Mundo Saude*. 2021 Ago;45:318-326.
105. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1500-10.
106. Grant RL. Converting an odds ratio to a range of plausible relative risks for better communication of research findings. *BMJ*. 2014 Jan 24;348:f7450.
107. Chamié F, Guerios E, Silva DPE, Fuks V, Torres R. Left Atrial Appendage Closure with the LAmbré Device - Initial Multicentre Experience in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Jul;119(1):48-56.

108. Silva PGMBE, Szejder H, Vasconcellos R, Charles GM, Mendonca-Filho HTF, Mardekian J, Nascimento R, Dukacz S, Fusco MD. Anticoagulation Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in a Private Setting in Brazil: A Real-World Study. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Mar;114(3):457-466.

## 10. ANEXOS

**Anexo 1.** Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				6
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				6
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).			X		6
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				7
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				7
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	X				6-7
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				7

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições (cont.)</b>							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				8-9
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.			X		9-10
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.		X			
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				12-23
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				12-23
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				12-23

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Custos (cont.)</b>							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	X				7
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.				X	
<b>Modelagem</b>							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.			X		9-10
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).			X		9
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.		X			9-12

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Resultados</b>							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			X		26-29
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	X				26-29
<b>Considerações finais</b>							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	X				29-30
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				32-33

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				34-41
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.			X		

*Fontes:*

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.



**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
3	Parcial	Apesar da descrição do procedimento ser coerente com a demanda, é ausente o detalhamento sobre a técnica e dispositivo utilizado de modo a embasar sua consistência com os dados de custo e efetividade apresentados
9	Parcial	Há pouca descrição sobre os estudos originais citados e seu processo de identificação e seleção. Dadas as limitações em relação ao relato dos parâmetros adotados, o dossiê é frágil em garantir que o modelo foi pautado nas melhores evidências disponíveis, incluindo meta-análises e estudos de longo prazo.
10	Não	Não há descrição no dossiê dos valores de utilidade adotados, suas variações, fontes e como foram identificados.
16	Parcial	Apesar de citada a baixa influência nos resultados de alguns dos pressupostos, a não consideração do óbito como uma possível complicação do procedimento pode subestimar seus custos e consequências. Apesar de raro, trata-se de um evento com impacto direto no acúmulo de QALY
17	Parcial	Apesar de citadas as fontes e referências das estimativas de efetividade, algumas citações não são específicas, como, por exemplo, a bula do fabricante, a qual, na verdade, pode se referir a quatro diferentes estudos clínicos citados em seu texto. Em relação aos desfechos de complicações, não está claro quais foram de fato as estimativas adotadas, sendo citadas no dossiê estimativas de risco relativo (RR), as quais não seriam consistentes com as unidades e demais fontes citadas.
18	Não	O dossiê não relata, mas na planilha encaminhada é considerado a correção de meio-ciclo. Não é discutido qual o impacto dessa, dado que o procedimento é realizado logo no início do seguimento
20	Parcial	Embora tenham sido conduzidas e devidamente citadas em seus resultados as análises de sensibilidade, não estão claras no dossiê quais foram de fato as variações de alguns dos parâmetros (ex: parâmetros de efetividade), seus fundamentos e as distribuições estatísticas adotadas para as simulações de Monte Carlo. Há uma referência de que todos os parâmetros foram variados com mais ou menos 40% em relação ao cenário base, exceto pelos valores de utilidade, que foram variados em 10%. Todavia, devido tal referência se restringe aos parâmetros de custo identificados.

26	Parcial	A planilha encaminhada possui uma descrição limitada aos custos na aba de parâmetros, dificultando a validação e reprodutibilidade dos dados de efetividade.
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

**Anexo 2.** Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				6
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				6
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).			X		6
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	X				7
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				7
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.			X		6

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Cenários</b>							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				8-9
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	X				8
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	X				8
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
<b>População-alvo</b>							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.			X		8

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				24
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				24
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				24
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	X				7
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.		X			7

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Impacto orçamentário</b>							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara ( <i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.			X		6
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				10
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				10
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			X		11
<b>Considerações finais</b>							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			X		15
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				15

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	X				16-23
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.			X		-

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
3	Parcial	Apesar da descrição do procedimento ser coerente com a demanda, é ausente o detalhamento sobre a técnica e dispositivo utilizado de modo a embasar sua consistência com os dados de custo e efetividade apresentados
6	Parcial	O relato da seção de métodos é inconsistente com o resultado do modelo apresentado, o qual apresenta as estimativas de horizonte de 5 em vez de 11 anos.
12	Parcial	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas. Contudo, foi necessária a revisão de parâmetros epidemiológicos.
17	Não	O dossiê cita ter utilizado uma taxa de desconto anual de 5%. O uso de taxa de desconto em modelo de AIO não recomendado pelas diretrizes metodológicas nacionais. Não foram descritos outros ajustes

18	Parcial	O modelo estima a população pela abordagem epidemiológica, contudo inclui indiretamente as transições de estados do modelo de Markov em sua definição de custos, caracterizando sua abordagem como dinâmica. Apesar de consistente com a história clínica da doença, tal abordagem dificulta a interpretação necessária para o planejamento e análise da viabilidade econômica da implementação da tecnologia.
21	Parcial	Não foram construídos cenários alternativos. Um diagrama de tornado no horizonte de 9 anos foi apresentado, mas não houve discussão
22	Parcial	Uma principal limitação do modelo diz respeito à sua estrutura dinâmica fortemente dependente de dados de efetividade. Grande parte do impacto observado é dominado pelos potenciais custos evitados são pautados na expectativa de redução de eventos relacionados ao tratamento com anticoagulantes, como o AVC hemorrágico. Apesar de consistente com a identificação do valor agregado da tecnologia, tal abordagem limita sua tradução para o planejamento e real definição da previsão e viabilidade orçamentária necessária para a incorporação da tecnologia proposta. Para tanto, um modelo alternativo com estrutura estática foi elaborado pelos pareceristas.
26	Parcial	A planilha encaminhada possui uma descrição limitada aos custos na aba de parâmetros, dificultando a validação e reprodutibilidade dos dados de efetividade.
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.



**Anexo 3.** Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

**Anexo 4.** Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo)