

Relatório de **recomendação**

Nº 636

PROCEDIMENTO

Junho/2021

Oxigenação Extracorpórea (ECMO) para Suporte de Pacientes com Insuficiência Respiratória Grave e Refratária

Brasília – DF
2021



2021 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HC/FMUSP

Elaboração dos estudos

Evelinda Marramon Trindade - HC/FMUSP

Renata Lobo - HC/FMUSP

Marcelo Park - HC/FMUSP

Alexandre Rouge - Instituto Nacional de Cardiologia (INC)

Fernando Antoniali - Associação Brasileira Para Desenvolvimento da Assistência Circulatoria e Oxigenação Extracorpórea (SOBECMO) e *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) Latino-Americana

Fernando Figueira - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP

Livia Melro - Hospital Samaritano Paulista

Luiz Fernando Caneo - ELSO Latino-Americana

Mauricio Saueressig - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA - Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRG

Nadine Clausell HCPA-UFRGS

Revisão

Nayara Castelano Brito – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/ MS

Clementina Corah Lucas Prado – DGITIS/SCTIE/ MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AValiação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos

para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudos que avaliam a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preço das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELAS

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	25
Tabela 2. Principais características dos estudos avaliados.....	27
Tabela 3. Risco de viés dos estudos observacionais segundo o ROBINS-I.	28
Tabela 4. Principais resultados nos estudos avaliados.....	30
Tabela 5. Principais complicações ocorridas durante os estudos avaliados	31
Tabela 6. Características gerais dos 88 pacientes brasileiros que necessitaram de suporte respiratório com ECMO de 2011 até 2019	35
Tabela 7. Características do suporte dos 88 pacientes brasileiros que necessitaram de suporte respiratório com ECMO de 2011 até 2019	36
Tabela 8. Eventos adversos e hemocomponentes administrados no suporte dos 88 pacientes brasileiros que necessitaram de suporte respiratório com ECMO de 2011 até 2019	37
Tabela 9. Resultados da avaliação econômica conduzida.	44
Tabela 10. Resultados da análise de sensibilidade anterior à pandemia - árvore de decisão com a tabela 7.....	45
Tabela 11. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise com a pandemia	45
Tabela 12. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia com dados (tabela 7.) Anteriores à pandemia.....	46
Tabela 13. Capacidade instalada no Brasil e credenciada na ELSO com histórico da produção.....	50
Tabela 14. ECMO com registro Anvisa vigente.....	53
Tabela 15. Aprovação – FDA.....	54
Tabela 16 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 38/2021, de acordo com a origem.	58
Tabela 17 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 38/2021, no formulário técnico-científico.	58
Tabela 18 – Resumo das Contribuições no formulário técnico-científico para a Consulta pública nº 38/2021	60
Tabela 19 - Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 38/2021, de acordo com a origem.....	62
Tabela 20 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 38/2021, no formulário de experiência ou opinião	62
Tabela 21 – Resumo das Contribuições no formulário experiência ou opinião para a Consulta pública nº 38/2021	67

QUADROS

Quadro 1. Critérios para indicação de suporte respiratório extracorpóreo veno-venoso em pacientes adultos	17
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	18
Quadro 3. Valores praticados e preço proposto para incorporação da ECMO	24
Quadro 4. Lista dos estudos apresentados	27
Quadro 5. Lista das revisões sistemáticas apresentadas	29
Quadro 6. Classificação grade por desfecho	35
Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica.....	41

FIGURAS

Figura 1. Distribuição temporal por semanas de ocorrência, por regiões e curva de incidência de mortalidade no mundo.....	13
Figura 2. O sistema extracorpóreo de oxigenação	20
Figura 3. Partes do sistema de oxigenação extracorpóreo	21
Figura 4. . Partes do oxigenador	21
Figura 5. Estrutura interna dos oxigenadores modernos	22
Figura 6. Estrutura interna da bomba centrífuga	22
Figura 7. Esquema de acoplamento entre a ecmo e o paciente, durante o suporte respiratório exclusivo com a ecmo-vv.....	23
Figura 8. . Fluxograma PRISMA.....	26
Figura 9. Risco de viés nas dimensões do RoB2.....	28
Figura 10. Risco de viés de publicação dos estudos	28
Figura 11. Risco de viés de publicação dos estudos, excluindo o estudo de Morris et al.	28
Figura 12. Risco de viés nas revisões sistemáticas	29
Figura 13. Forest plot com o resultado da metanálise de redução da mortalidade	30
Figura 14. Forest plot com os eventos adversos hemorrágicos	31
Figura 15. Curva de probabilidade de sobrevivência dos pacientes brasileiros com sara grave que receberam suporte com ECMO.	38
Figura 16. Reprodução da árvore de decisão com os valores simulados em Park et al., 2014.....	42
Figura 17. Caso-base de custo das estratégias terapêuticas de VM e ECMO	44
Figuras Suplementares 18.4.1. Árvores de Decisão segundo cálculo dos valores dos braços e desfechos para SARA grave, com e sem ECMO: Caso-Base com valores observados no ano 2020	107
Figuras Suplementares 18.4.2. Análise de Sensibilidade segundo os limites do IC95% dos dias de ocorrência dos eventos no IC-HCFMUSP e no HCPA-UFRGS com os custos por desfechos.....	108

1. SUMÁRIO

1. SUMÁRIO.....	7
2. APRESENTAÇÃO	9
3. CONFLITOS DE INTERESSE	9
4. RESUMO EXECUTIVO	10
5. INTRODUÇÃO.....	13
5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
5.2 Tratamento recomendado.....	16
6. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
6.1 Preço proposto para incorporação	24
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	25
7.1 Evidências Clínicas.....	25
7.1.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	30
Desfecho de redução da mortalidade	30
7.1.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	31
7.1.3. Síntese descritiva das revisões sistemáticas.....	32
7.3 Certeza geral das evidências (GRADE)	35
7.4 Resultados e efeitos na experiência Brasileira em suporte respiratório.....	35
7.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	38
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	39
8.1 Avaliação econômica.....	40
8.2. Impacto orçamentário.....	45
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	46
9.1. Efeito da centralização/regulação para centros especializados com transporte de pacientes em ECMO	49
10. CURVA DE APRENDIZADO.....	49
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	51
12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	52
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	56
15. CONSULTA PÚBLICA	57
15.1 Contribuições técnico-científicas.....	58
15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	61
15.3 Avaliação global das contribuições.....	68
16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	69
17. REFERÊNCIAS	70

18. ANEXOS	76
14.1. O efeito econômico da incorporação tecnológica da oxigenação extracorpórea para o suporte de pacientes adultos com insuficiência respiratória grave no Brasil: uma análise hipotética. *	77
MATERIAL SUPLEMENTAR	92
14.2. Relatório do GRUPO DE ESTUDO MICROCUSTO EM ECMO da UFRGS/Faculdade de Medicina/Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....	99
14.3. Relatório Mensal dos Pacientes confirmados com COVID-19 no IC-HCFMUSP 2020	103
14.4. Memória de cálculo dos valores dos braços e desfechos para a Árvore de Decisão de SARA grave, com e sem ECMO: Caso-Base com valores observados no ano 2020 e Análise de Sensibilidade pelos limites do IC95% dos dias de ocorrência dos eventos no IC-HCFMUSP e no HCPA-UFRGS.....	104

2. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da Incorporação do procedimento oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para o suporte de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional no âmbito do SUS, demandada pelo Ministro de Estado da Saúde. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HC/FMUSP e especialistas em ECMO, em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da ECMO, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

3. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

4. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

Indicação: Suporte de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional.

Demandante: Ministro da Saúde do Brasil à Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE do Ministério da Saúde – MS, SCTIE/MS

Introdução: Na atualidade, com a pandemia pelo novo Coronavírus, SARS-CoV-2, 15% dos casos (> 2 milhões) tem sido documentados e hospitalizados. Dentre estes pacientes internados, >50% tiveram requerimento de cuidados intensivos, e em UTI, ≈80% dos casos necessitaram/ necessitam ventilação mecânica invasiva, VMI. Quando refratários à VM, um certo número de pacientes, sobretudo mais jovens sem ou com apenas 1 comorbidade, têm se beneficiado de suporte com a ECMO.

Pergunta: A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) possui efetividade em reduzir complicações e mortalidade ou em melhorar a qualidade de vida dos pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional em comparação às alternativas terapêuticas para o tratamento da ventilação mecânica convencional isolada? Qual é a relação entre o custo da ECMO e sua efetividade comparativa? Qual seria a estimativa de impacto orçamentário deste procedimento para o SUS?

Evidências clínicas: A revisão sistemática comparando o suporte respiratório com ventilação mecânica em pacientes com SARA grave versus ventilação mecânica ultra - protetora associada à ECMO foi realizada com seis estudos, 915 pacientes nos 3 estudos randomizados com alta qualidade e 3 com pareamento caso-controle estruturado e baixo risco de vieses, exceto 1 mais antigo que apresentou elevado risco de viés de publicação. A metanálise combinando os estudos (com baixa heterogeneidade $I^2=9\%$, $p=0,35$) mostrou um ganho consistente de 33% de sobrevida ($RR=0,67$; $IC95\%$: 0,57 a 0,79) para os pacientes com SRAG ou SARA grave que receberam suporte com ECMO, tanto no modelo fixo quanto no modelo de efeitos aleatórios. Também houve tendência de vantagem na qualidade de vida em favor da ECMO nos aspectos de saúde em geral em 1 destes estudos. As complicações como sangramento, isquemia de extremidades, hemólise e ativação da resposta inflamatória se reduziram com a associação com a estratégia ventilatória protetora com baixos volumes correntes e baixas pressões em vias aéreas permitindo o mais amplo uso de ECMO VV e repouso pulmonar ($RR= 2,81$; $IC95\%$: 0,4 a 19,89 em 3 estudos que as relataram). A taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19 foi de 87,5% nos pacientes com ECMO e 69,2% nos pacientes com terapia convencional. As chances combinadas de mortalidade em ECMO comparada à terapia convencional não foram significativamente diferentes (Estimativa= 0,273, $IC95\%$, 0,06 a 1,111; $I^2=0\%$, Q de Cochran, valor de $p=0,57$).

Avaliação econômica: Avaliação econômica: Na experiência Brasileira com a pandemia de COVID-19, a estimativa de custo da internação com a ventilação mecânica foi de R\$ 78.750,34 para ganhar $0,222\pm0,024$ QALY versus R\$ 119.433,62 com a ECMO para se obter $0,646\pm0,066$ QALYs, resultando na diferença incremental de R\$ 40.683,28/ $0,424\pm0,042$ QALYs e na relação de custo-efetividade incremental, RCEI, de valor de R\$ 95.951,13 para se obter 1 ano de vida ganho com qualidade. A Análise de Sensibilidade, variando os dias de ocorrência dos eventos segundo os limites do $IC95\%$, resultou no mínimo valor da internação de R\$ 37.206,15 devido aos óbitos precoces sob VM até o máximo de R\$ 359.504,63 em casos de fatalidades em pacientes com comorbidade e permanência prolongada; em 1% dos pacientes que tiveram suporte com ECMO o custo variou entre no mínimo R\$ 100.955,12 (adicionando R\$ 7.448,27 ao conjunto das terapias) até o máximo de R\$ 309.801,16, casos em que reduziu a permanência em pacientes com comorbidade e reduziu os custos de R\$ 11.000,19 para o conjunto das terapias.

Análise de impacto orçamentário: Internacionalmente, a necessidade de ECMO está estimada em 1% a 1,2% dos pacientes com SARA grave que estão sob ventilação mecânica invasiva. Desta forma, 99% dos pacientes críticos com COVID-19 responderiam com ventilação mecânica convencional e o restante 1% refratário necessitaria resgate ECMO. Para o Brasil, o Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção de ECMO somaria R\$ 15.703.746,08 no 1º. ano e se estima somar R\$ 80.816.036,09 com uma taxa de 1% de desconto nos 5 primeiros anos.

Experiências internacionais: A utilização de ECMO é recomendada pela OMS, *The Extracorporeal Life Support Organization* - ELSO, e pela *American Association for Respiratory Care* - AARC em casos de hipoxemia refratária, apenas em centros especializados que contem com uma equipe capacitada para a utilização do procedimento. Na Inglaterra, o

estudo clínico randomizado CESAR, realizado há 20 anos, foi a evidência que reconheceu o benefício de melhorar a oxigenação, avaliou seu custo e propiciou a organização de 5 centros de referência em rede para realizar ECMO para o UK. A ECMO, entretanto, tem história de estudos de ATS e adoção na Europa desde os anos 90, assim como no Canadá. Na Austrália e Nova Zelândia, a ECMO se encontra incorporada no Sistema Nacional de Saúde e houve um estudo randomizado com ECMO na insuficiência respiratória grave pelo vírus influenza A (H1N1) em 2009.

O procedimento com ECMO também consta no rol do Serviço de Saúde Nacional da Argentina, e do Uruguai. A realização da rede do governo do Chile, com a coorte nacional, é exemplar.

Considerações finais: ECMO com indicações cuidadosas pode resgatar uma parcela 1% dos pacientes (≈ 400) e recuperar de morte evitável, sobretudo, como parte da Política Nacional de *Emergency Preparedness*, mediante impacto orçamentário de R\$ 15 milhões. Em 2020, 1% das internações COVID-19 foram extremamente prolongadas sob ventilação mecânica exclusiva, que além das fatalidades, custaram mais que a adoção deste programa. Aprimorar a rede nacional contribui para o planejamento do sistema de saúde, justifica investimentos públicos e favorece o cumprimento das metas de desenvolvimento comprometidas internacionalmente, bem como a classificação do Brasil pela OMS. A adoção deste procedimento de alto custo e alta complexidade pelo SUS certamente favorecerá, como nas experiências internacionais citadas acima, negociar e regular o mercado para evitar abusos, bem como complementar a Política Nacional de *Emergency Preparedness* para esta e outras emergências de insuficiência respiratória aguda e refratária à ventilação mecânica, onde o suporte ao pulmão e coração auxilie a prevenir morte evitável.

Recomendação inicial da Conitec: A matéria foi pautada na 5ª Reunião Extraordinária da Conitec no dia 13 de maio de 2021. Os membros da Conitec entenderam que apesar dos benefícios do tratamento, há uma grande dificuldade de ampliação e cobertura de tratamento para todos os pacientes que porventura iriam necessitar da terapia. O plenário pontuou que de 30 equipes e centros reconhecidos e cadastrados na ELSO que oferecem o suporte com ECMO, apenas nove são pertencentes ao Sistema Único de Saúde (SUS), sendo a maioria deles concentrados em grandes centros na região Sudeste. Assim, os membros presentes entenderam que haveria uma inequidade no atendimento à população em tratamento no SUS devido à concentração de equipe especializada em uma região e dificuldades de transferência destes pacientes para esses grandes centros. Foi pontuado também, a impossibilidade de tratamento com ECMO em hospitais de campanha devido ao alto investimento em infraestrutura e ausência de pessoal qualificado para condução do paciente. Atendendo ao SUS, há apenas dois centros que possuem nível de 30 experiências anteriores com tratamento e certificação ELSO. Para certificação cada centro precisa ter realizado pelo menos cinco procedimentos supervisionados para se qualificar e certificar, portanto, inviável a criação de novos centros no contexto atual. E por fim, apenas uma pequena parcela da população necessitaria do procedimento.

Pelo exposto, o Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para o suporte de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional no âmbito do SUS.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 38 foi realizada entre os dias 17/05/2021 e 27/05/2021 e apresentada na 98ª Reunião em 10 de junho de 2021. Nesta, foram recebidas 212 contribuições, sendo 72 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 140 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. No total, dentre as 72 Contribuições técnico-científicas, 42 foram não vazias: 3 Contribuições Concordantes com parecer desfavorável à incorporação, 1 para uma medicação e 38 Contribuições Discordantes com a recomendação preliminar membros da Conitec desfavorável à incorporação da ECMO. No formulário sobre experiência ou opinião, em total, houve 140 Contribuições com 86 substantivas sendo 3 Contribuições Concordantes com parecer desfavorável à incorporação, 1 para outra tecnologia e 83 Contribuições Discordantes com a recomendação preliminar membros da Conitec desfavorável à incorporação da ECMO. A Consulta Pública contou, portanto, com 60% de contribuições não vazias (127 dentre as 212) sendo majoritariamente (93%) em favor da incorporação da Oxigenação Extracorpórea (ECMO) como terapia para suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave e refratária e prevenir mortes evitáveis.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 10 de junho de 2021, deliberou por maioria simples recomendar a não incorporação da Oxigenação Extracorpórea (ECMO) como terapia para suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave e refratária no SUS. Para tomar essa decisão, os membros do Plenário da Conitec consideraram que apesar dos benefícios do tratamento, há uma grande dificuldade de ampliação e cobertura de tratamento para todos os pacientes que porventura iriam necessitar da terapia, e que seria inviável a criação de novos centros no contexto atual. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº. 631/2021.

5. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos o uso do suporte respiratório extracorpóreo, ECMO, se ampliou em adultos devido aos estudos com redução da mortalidade em pacientes com insuficiência respiratória grave como epidemias, pneumonite pelo vírus influenza A (H1N1) e pneumonias pelo vírus da *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) em 2012 [Zaki, 2012; de Groot, 2013]. Em crianças com insuficiência respiratória aguda grave, a ECMO vem sendo usada de forma rotineira, especialmente no período neonatal, devido a uma série de estudos demonstrando um aumento na sobrevivência. Na atualidade certo número de pacientes com o novo Coronavírus, SARS-CoV-2, têm se beneficiado de suporte com a ECMO.

Desde dezembro de 2019, houve a identificação de um novo betacoronavírus [Huang, 2020; Guan, 2020], que inicialmente foi denominado 2019-nCoV pela Organização Mundial da Saúde (OMS [WHO, 2020]). Este passou a ser denominado de SARS-CoV-2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) após constatação da estrutura molecular semelhante pelos cientistas chineses [Chen, 2020].

Mundialmente, dentre quase 150 milhões de casos confirmados (145.216.414 em abril 2021), esta pandemia está associada à mais de 3 milhões de óbitos [WHO, 2021].

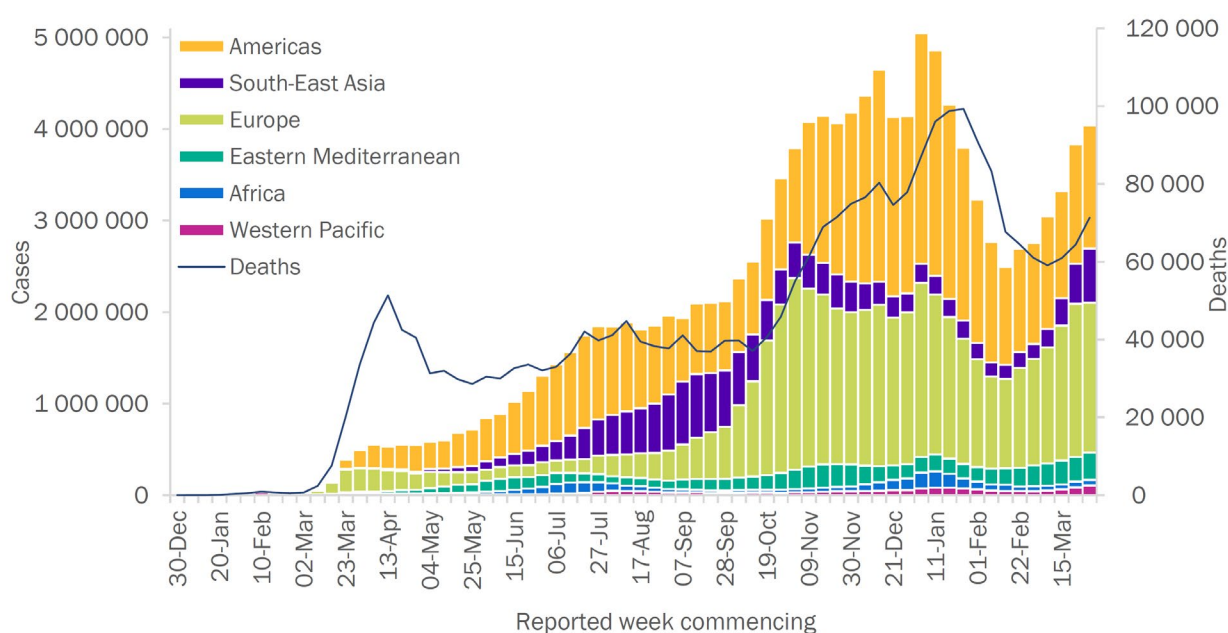


Figura 1. Distribuição temporal por semanas de ocorrência, por regiões e curva de incidência de mortalidade no mundo

Fonte: WHO COVID-19 Weekly Epidemiological Update. WHO as provided by/from national authorities, as of 4 April 2021

No Brasil, oficialmente classificado como o 3º. país mais acometido mundialmente como relatado pela OMS [WHO, 2021], já há cerca de 15 milhões de casos confirmados (14.167.973 em abril 2021) e o número de óbitos já ultrapassou 380.000 pacientes (383.502 em curva ascendente de mais de 2.000 óbitos por dia nas últimas semanas em abril 2021). Com base nestes números oficiais e na literatura citando que 85% dos casos se apresentam sem ou com sintomas gripais leves controlados, 15% dos casos (> 2 milhões) tem sido documentados e hospitalizados. Dentre estes casos

hospitalizados, observou-se >50% de requerimento de cuidados intensivos, e em UTI, ≈80% dos casos necessitaram/necessitam ventilação mecânica invasiva, VMI. Dentre os pacientes críticos submetidos à VMI, sob protocolos estritos de proteção pulmonar, os pacientes mais jovens sem ou com apenas uma comorbidade [Baqui, 2020] ou sem outros fatores de risco apresentaram maior taxa de sobrevivência. Entretanto, mesmo entre os mais jovens, a VMI apresenta riscos, sequelas e variação da resposta individual, em 15% a 25% ocorre «hipoxemia» e pode evoluir em 7% até 10% com «hipoxemia refratária», a Síndrome Respiratória Aguda Grave com as siglas SRAG ou SARA grave em português (e SARS do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*) [Kassirian, 2020]. A «hipoxemia» é caracterizada pela relação entre a pressão parcial do oxigênio medido no sangue arterial e a fração do fluxo do oxigênio inspirado, PaO_2/FiO_2 . A «hipoxemia» é diagnosticada como «refratária» quando a VMI já não consegue melhorar a oxigenação no sangue do paciente, e é classificada em 3 níveis, leve, moderada ou grave, respectivamente para os valores da PaO_2/FiO_2 de 201 a ≤ 300 , de 101 a ≤ 200 e de ≤ 100 . Os casos de SARA grave estão associados com 30% a 50% dos óbitos que ocorrem na UTI. O Sistema Único de Saúde, o SUS, cuidou e cuida de > 85% da população e dos casos de COVID-19 do Brasil com escassos recursos. O uso dos procedimentos avançados já disponíveis, como a oxigenação mediante suporte respiratório extracorpóreo, a ECMO (conforme sua sigla, do inglês *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) pode auxiliar a reduzir fatalidades evitáveis em pacientes selecionados elegíveis.

5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O quadro clínico inicial da doença com o vírus SARS-CoV-2 é caracterizado como Síndrome Gripal, na qual o paciente pode apresentar febre e/ou sintomas respiratórios. Alguns pacientes podem ser minimamente sintomáticos ou assintomáticos, sobretudo em adultos saudáveis. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam doença leve, 14% apresentam doença grave e 5% apresentam doença crítica. A apresentação clínica se assemelha a sintomas leves de pneumonia viral e a gravidade da doença varia de leve a grave. Relatórios iniciais sugerem que a gravidade da doença está associada à idade avançada e à presença de condições de saúde subjacentes.

Os sintomas mais comuns são febre ($\geq 37,8^\circ\text{C}$), tosse, dispneia, mialgia, fadiga. Os sintomas menos comuns incluem anorexia, produção de escarro, dor de garganta, confusão, tonturas, dor de cabeça, dor no peito, hemoptise, diarreia, náusea/vômito, dor abdominal, congestão conjuntival, anosmia súbita ou hiposmia.

O diagnóstico sindrômico de Síndrome Respiratória Aguda Grave, SRAG ou SARA, depende da investigação clínico-epidemiológica e do exame físico [SAPS, 2020]. A avaliação de SRAG OU SARA deve ser realizada de acordo com os índices de gravidade da pneumonia e as diretrizes de sepse (se houver suspeita de sepse) em todos os pacientes com doença severa. A SRAG OU SARA se suspeita clinicamente nos casos de adultos e idosos em que há síndrome gripal que apresente: dispneia/desconforto respiratório; ou pressão persistente no tórax; ou saturação de O_2 menor que 95% em ar ambiente; ou coloração azulada dos lábios ou rosto. Em crianças, além dos itens anteriores, se observam os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência, bem como quadro de dores abdominais similares aos sinais

e sintomas de apendicite aguda. Por critério clínico-epidemiológico, suspeita-se de SG ou SRAG OU SARA nos casos com histórico de contato próximo ou domiciliar, nos últimos 7 dias antes do aparecimento dos sintomas, com caso confirmado laboratorialmente para COVID-19 ou para o qual não foi possível realizar a investigação laboratorial específica.

Ao exame físico, a auscultação pulmonar pode revelar estertores inspiratórios, estertores e/ou respiração brônquica em pacientes com pneumonia ou dificuldade respiratória. Pacientes com dificuldade respiratória podem apresentar taquicardia, taquipneia ou sinais de cianose e hipóxia.

Na fase inicial, os casos são confirmados como doença pelo Coronavírus 2019 por critério laboratorial como caso suspeito de SG ou SRAG OU SARA com teste de biologia molecular, PCR (*Polymerase Chain Reaction*), que amplifica sequências de RNA do vírus, possibilitando sua identificação ou RT-PCR em tempo real, e permite detecção diferencial com resultado detectável do vírus SARS-CoV2, Influenza ou Vírus Sincicial Respiratório, VSR [NHC, 2020]). Entretanto, deve-se observar que a sensibilidade do PCR é reduzida quando são utilizadas amostras com baixa carga viral nos *swabs* de nasofaringe ou orofaringe [Patel, 2020]; ou o tempo de evolução do quadro clínico for superior a uma semana [Ye, 2020; Zhang, 2020]. Além disto, a PCR possui algumas desvantagens, tais como o tempo necessário entre a coleta e a disponibilização do resultado, a necessidade de estrutura física especializada e de equipe técnica qualificada. As técnicas para a realização dos testes de PCR e RT-PCR também podem influenciar na acurácia diagnóstica do teste [Chang, 2020].

Após, em amostra coletada do sétimo dia em diante desde o início dos sintomas, o teste rápido ou sorologia clássica com resultado positivo para anticorpos IgM e/ou IgG detectável para SARS-CoV2 auxiliam para discriminação Imunológica da doença pelo Coronavírus 2019 [SCTIE, 2020]. Os testes rápidos estão divididos em duas categorias: i) testes para detecção de anticorpos de SARS-CoV-2 em amostras de sangue total, soro e plasma; e ii) testes de *swab* de nasofaringe e/ou orofaringe para detecção do antígeno viral por técnicas de imunofluorescência. Embora no caso de um estágio inicial da infecção, falsos negativos são esperados, em razão da ausência ou de baixos níveis dos anticorpos e dos antígenos de SARS-CoV-2 na amostra [Guo, 2020; Li, 2020], há limitações e incertezas, pela aprovação de seu registro em caráter emergencial há ausência de estudos avaliando a sua acurácia [RDC 348]. Isto pode justificar a testagem sequencial em pacientes com quadro clínico compatível com a infecção por COVID-19 [Guo, 2020; Li, 2020].

Um estudo desenvolvido na China indicou que amostras de escarro para culturas geralmente apresentaram cargas virais mais altas do que aquelas obtidas por *swab* de garganta [Pan, 2020], mas as amostras devem ser coletadas antes do início dos antimicrobianos empíricos [WHO, 2020b; Chen, 2020; Plan, 2020; COVID 2020].

A presença de resultados positivos no teste de PCR e nos testes sorológicos é altamente sugestiva de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, considerando que a especificidade destes testes é alta e que não há evidências de reatividade cruzada nos estudos publicados [Chan, 2020; Guo, 2020; Li, 2020].

Os exames laboratoriais iniciais recomendados para todos os pacientes com doença grave (que apresentam febre alta, pneumonia ou dificuldade de respirar) [Covid, 2020; Chen, 2020; Plan, 2020; WHO, 2020b] incluem • Oximetria de pulso; • gasometria arterial (avaliar presença de hipercarbica ou acidose); • TC de tórax; • teste rápido para a influenza; • RT-PCR – SARS-CoV-2; • hemograma completo; • glicemia; • ureia; • bilirrubina total e frações; • D-dímero; • coagulograma (TAP e TTPa); •

marcadores inflamatórios (procalcitonina sérica e/ou proteína C-reativa, dependendo da disponibilidade); • troponina sérica; e, • lactato desidrogenase sérica. As anormalidades laboratoriais mais comuns em pacientes com doença grave são: leucopenia, linfopenia, leucocitose e transaminases hepáticas elevadas. Outras anormalidades incluem neutrofilia, trombocitopenia e elevação de creatinina sérica.

Exames de imagem Raio-X do tórax e Tomografia computadorizada (TC) do tórax estão indicados para todos os pacientes com suspeita de pneumonia. Infiltrados pulmonares unilaterais são encontrados em 25% dos pacientes e infiltrados pulmonares bilaterais em 75% dos pacientes [COVID 2020; Qu, 2020]. Achados anormais de tomografia computadorizada do tórax foram relatados em até 97% dos pacientes, geralmente mostrando múltiplas áreas lobulares e subsegmentares bilaterais de opacidade ou consolidação em vidro fosco na maioria dos pacientes. A consolidação com pequenas opacidades nodulares em vidro fosco ou sinais de halo circundantes podem ser achados típicos em crianças [WHO, 2020b; Chen, 2020; Plan, 2020; COVID 2020]. Estas anormalidades na imagem da TC também podem estar presentes em pacientes assintomáticos. Por outro lado, alguns pacientes podem não ter estes achados típicos nas imagens do tórax, apesar de um RT-PCR positivo [Chen, 2020; Plan, 2020; WHO, 2020b].

Todas estas tecnologias diagnósticas se encontram incorporadas e disponíveis no SUS [DATASUS, SigTap, 2021].

5.2 Tratamento recomendado

O tratamento para os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) consiste principalmente em estratégias convencionais de controle dos sintomas, farmacoterapia e procedimentos de suporte à vida. Para a oxigenoterapia eficaz, incluem-se cateter nasal, oxigênio com máscara, Ventilação Não Invasiva (VNI) ou Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) prescritas, todas estas tecnologias terapêuticas se encontram incorporadas e disponíveis no SUS [DATASUS, SigTap, 2021]. A oxigenoterapia nasal de alto fluxo (a sigla em inglês é *HFNO*, *High-Flow Nasal Oxygen*) é recomendada [Lewis, 2021], no entanto, ainda não está disponível no SUS. A *HFNO*, entretanto, tem sido amplamente utilizada nos hospitais, pois auxilia no desmame da VMI, na alimentação oral, mobilização e reabilitação precoce para abreviar a permanência em UTI.

Todas as colocações invasivas respiratórias já saem do pressuposto que o paciente com SARA grave está sedado, paralisado [Papazian, 2010; Moss, 2008], intubado, em ventilação mecânica o menos lesiva possível ($P_{platô} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$, $PEEP \geq 5 - 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ [Meade, 2008; Mercat, 2008; Brower, 2004], volume corrente $< 6 \text{ mL/kg}$ e frequência respiratória ≤ 35 inspirações por minuto) [ARDS Network, 2000], com entrada de oxigênio pura na via aérea ($FiO_2 = 100\%$) do paciente, e recrutado [Hodgson, 2009; Kacmarek, 2016] e pronado [Guérin, 2013] quando possível.

Em relação à oxigenação, em pacientes com hipoxemia grave, com a $PaO_2 \leq 50 - 55 \text{ mmHg}$, com hemoglobina entre 8 e 12 g/dL, e com sinais clínicos de hipóxia tecidual, como, por exemplo, alterações mentais e elevação de lactato, não há alternativa para compensação da oxigenação periférica. Em pacientes com a $PaO_2 > 55 \text{ mmHg}$ ou mais hipoxêmicos, mas sem sinais clínicos de hipóxia, a permissão desta hipoxemia é aceitável. A hipoxemia na fase aguda de doenças críticas é relacionada à perda de cognição e inteligência em seis meses [Hopkins, 1999; Mikkelsen, 2012].

Em relação à ventilação pulmonar, a retirada de CO₂ em pacientes com hipercapnia importante pode ser realizada com ventilação mecânica de alta frequência [Michaels,2015] e dispositivos outros que envolvem a membrana de troca (polimetilpenteno, PMP), mas com baixo fluxo de sangue, usando bombas com capacidade de fluxo menor [Terragni, 2009; Livigni, 2006], como a bomba de diálise ou gradiente arterial venoso de pressão [Bein, 2013; Combes,2019]. Salienta-se que as estratégias que envolvem alta frequência respiratória em pacientes com SARA estão associadas a uma maior mortalidade destes [Young,2013; Ferguson, 2013].

E pode ser considerada a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para os pacientes com hipoxemia refratária difícil de ser corrigida pela ventilação pulmonar. As evidências disponíveis de populações semelhantes de pacientes com SARS, MERS e H1N1 embasaram recomendações internacionais favoráveis ao uso da ECMO, onde se preconiza que pacientes cuidadosamente selecionados com SARS grave que não se beneficiam do tratamento convencional podem ser bem-sucedidos com a ECMO veno-venosa.

Assim, o Quadro 1. apresenta o resumo dos critérios obrigatórios e complementares para indicação de suporte respiratório extracorpóreo veno-venoso em pacientes adultos, que se apresentem com pneumonias bacterianas, pneumonias virais, síndromes aspirativas pulmonares e síndrome do desconforto respiratório agudo [Combes, 2018].

Quadro 1. Critérios para indicação de suporte respiratório extracorpóreo veno-venoso em pacientes adultos [Combes, 2018]

Critérios obrigatórios:	<ul style="list-style-type: none"> - Intubação traqueal e ventilação mecânica protetora por menos de 7 dias. - Doença pulmonar de início agudo. - Infiltrado pulmonar bilateral. - Possibilidade de reversão da lesão pulmonar.
Critérios complementares: (Há a necessidade pelo menos 1)	<ul style="list-style-type: none"> - Relação P/F \leq 50 mmHg com FiO₂ = 1, por pelo menos 1 hora com ou sem o uso de manobras de resgate (recrutamento alveolar, óxido nítrico e posição prona). - Relação P/F \leq 50 mmHg com FiO₂ \geq 0.8 por pelo menos 3 horas, apesar da realização de manobras de resgate. - Relação P/F \leq 80 mmHg com FiO₂ \geq 0.8 por pelo menos 6 horas, apesar da realização de manobras de resgate. - Hipercapnia com manutenção do pH \leq 7.20 se: <ul style="list-style-type: none"> • FR \geq 35 inspirações por minuto e • necessidade de Pplatô \geq 30 cm H₂O para obter um volume $>$ 4 mL/kg.
Critérios de exclusão:	<ul style="list-style-type: none"> - ECOG $>$ 1 - Coma sem sedativos após PCR. - Pacientes pneumopatas crônicos em uso domiciliar de O₂, assistência ventilatória não invasiva ou retentores de CO₂.

6. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A ECMO é uma técnica de oxigenação extracorpórea por membrana, que vem evoluindo rapidamente nos quesitos de técnica de aplicação, para beneficiar pacientes com insuficiência respiratória grave e refratária ao suporte habitual (ventilação mecânica convencional), antes associada a uma mortalidade de 100%.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Terapia por intervenção minimamente invasiva para alterar complicações fisiológicas
Princípio do procedimento	Oxigenação do sangue por filtração com fibras ocas de polímero que levam o oxigênio até as células do sangue que estão passando ao seu redor
Nomes comerciais	EUROSETS S.R.L.: 1) Sistema A.L.ONE para ECMO Pediátrico GETINGE - antiga Maquet: 1) Oxigenador de membrana QUADROX-ID Pediátrico e 2) Sistema de suporte vital permanente com revestimento BIOLINE; MEDOS MEDIZINTECHNIK AG - ALEMANHA NIPRO - produzida no Japão pela BIOCUBE: 1) BIOCUBE - Oxigenador com fibra de PMP para suporte pulmonar e ECMO LIVANOVA - antiga SORIN: 1) EOS D 905 Oxigenador de membrana; e, 2) Oxigenador ECMO BRAILE: 1) Oxigenador extracorpóreo de suporte à vida; e, 2) Oxigenador de Membrana OxyPrime® ECMO BRCoating®
Apresentação	O oxigenador extracorpóreo de suporte à vida apresenta-se estéril e apirogênico, em dupla embalagem plástica de polietileno de baixa densidade, sendo, em geral, a externa do tipo Tyvek, e acondicionado dentro de uma caixa secundária de papelão sobre um suporte. Cada embalagem contém uma unidade.
Fabricantes	1. EUROSETS S.R.L.; 2. GETINGE - antiga Maquet; 3. MEDOS MEDIZINTECHNIK AG/ Fresenius; 4. NIPRO CORPORATION ODATE PLANT - produzida no Japão pela BIOCUBE; 5. LIVANOVA - antiga SORIN; e, 6. BRAILE
Registros* na Anvisa	1: 81387390014, 81387390015 e 81387390016; 2: 10390690039; 80259110203 e 80259110204; 3: 80453810006; 4: 10324860074; 5: 80102510479 e 80102510891; 6: 10159030068 e 10159030111, respectivamente.
Indicação	Terapia de suporte para pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional.
Parâmetro mensurado	Fluxo de sangue que passa [+ há 2 modelos mais completos que medem pressão arterial de oxigênio (PaO ₂), pressão arterial de gás carbônico (PaCO ₂), nos demais estes são medidos por acessórios vendidos à parte; ou se utiliza medi-los em monitores de parâmetros vitais convencionais paralelos]
Padrão ouro	Ventilação mecânica invasiva convencional isolada
Limite de função	Fluxo de sangue nos vasos centrais entre 1000 e 7000 mL/minuto de acordo com a capacidade de oxigenação de cada membrana (<i>rated flow</i>)
Descrição do resultado	Console apresenta a leitura da rotação da bomba centrífuga gerando a pressão gerando o fluxo com que o sangue é propulsado pela bomba.
Tempo para o resultado	Leitura em tempo real

Equipamento e insumos descartáveis

A realização da ECMO incluem a bomba centrífuga de sangue e insumos descartáveis: a membrana de oxigenação de polimetilpenteno com o conjunto de tubos de plástico, que são as cânulas aferente e eferente. Geralmente, a bomba centrífuga de sangue necessita de um carrinho de suporte e de um trocador de calor específico.

Os sinais vitais do paciente podem ser observados com um monitor padrão ou de anestesia, em paralelo; embora, alguns fabricantes (Eurosets e Maquet) possuem sistema próprio para monitorização de ECMO (*Landing* e *HLS*, respectivamente) .

Fonte: Manual dos fabricantes.

Legenda: Detalhes dos Registros citados da tecnologia

*Registro	Nome técnico	Origem do produto	Risco do registro	Vencimento
81387390014	Sistema de Circulação Extracorpórea	Eurosets s.r.l. - ITÁLIA	II - MEDIO RISCO	VIGENTE
81387390015	Sistema de Circulação Extracorpórea	Eurosets s.r.l. - ITÁLIA	II - MEDIO RISCO	VIGENTE
81387390016	Sistema de Circulação Extracorpórea	Eurosets s.r.l. - ITÁLIA	II - MEDIO RISCO	VIGENTE
10390690039	Sistema completo com oxigenador	MAQUET CARDIOPULMONARY GmbH - ALEMANHA	IV - MÁXIMO RISCO	06/07/2024
80259110203	Oxigenadores	MAQUET CARDIOPULMONARY GmbH - ALEMANHA	IV - MÁXIMO RISCO	04/08/2021
80259110204	Oxigenadores	MAQUET CARDIOPULMONARY GmbH - ALEMANHA	IV - MÁXIMO RISCO	04/08/2021
80453810006	Sistema completo com oxigenador	MEDOS MEDIZINTECHNIK AG - ALEMANHA	II - MEDIO RISCO	VIGENTE
10324860074	Oxigenadores	NIPRO CORPORATION ODATE PLANT - JAPÃO	IV - MÁXIMO RISCO	23/06/2025
80102510891	Oxigenadores	SORIN GROUP ITALIA S.R.L. - ITÁLIA	II - MEDIO RISCO	VIGENTE
80102510891	Oxigenadores	SORIN GROUP ITALIA S.R.L. - ITÁLIA	II - MEDIO RISCO	VIGENTE
80102511755	Sistema de Circulação Extracorpórea	SORIN GROUP ITALIA S.R.L. - ITÁLIA	II - MEDIO RISCO	VIGENTE
80102511746	Sistema de Circulação Extracorpórea	SORIN GROUP ITALIA S.R.L. - ITÁLIA	II - MEDIO RISCO	VIGENTE

Fonte: Consulta aos produtos regularizados na ANVISA.Gov.Br

O sistema de oxigenação extracorpórea é constituído por um sistema de tubos de plástico (códigos 0702040207, 0702040215, 0702040193 da Tabela do SUS, Conjunto p/ circulação extracorpórea) e bomba propulsora de sangue (código 0702050016 da Tabela do SUS, Bomba centrífuga descartável para uso em circulação extracorpórea e/ou circulação assistida) clássicos do sistema na circulação extracorpórea, CEC, e a inovação é a membrana de oxigenação de polimetilpenteno, de certa forma similar ao filtro de hemodiálise.

A membrana de oxigenação de polimetilpenteno possui capacidade difusiva ótima que leva o oxigênio até as células do sangue que estão passando ao seu redor, troca o gás carbônico por oxigênio e, assim, permite de oxigenar o sangue que aí flui [Brodie, 2011].

Os sistemas modernos são revestidos com heparina ou uma substância proteica na superfície que entra em contato com o sangue. Isto aumenta sua biocompatibilidade, pode auxiliar a evitar a coagulação do sangue e reduzir a formação de coágulos no sistema, bem como diminuir a ativação inflamatória durante a passagem do sangue pelo sistema [Brodie, 2011].

Seu funcionamento, então, se realiza através da cânula inserida na veia femoral que drena o sangue venoso com alto fluxo, o bombeia para esta membrana, e por fim devolve este sangue oxigenado pela cânula inserida pela veia jugular (Figura 2).

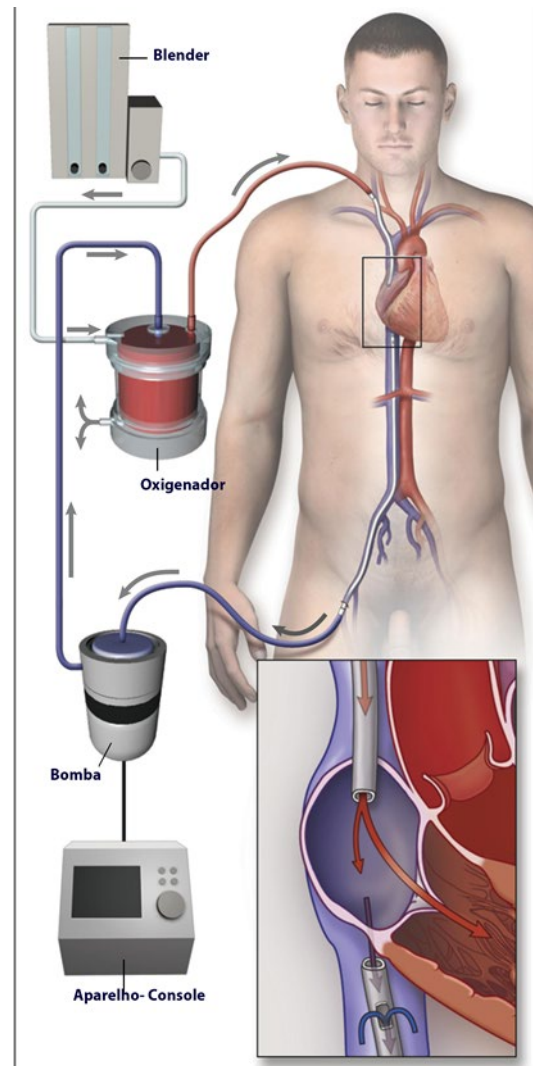
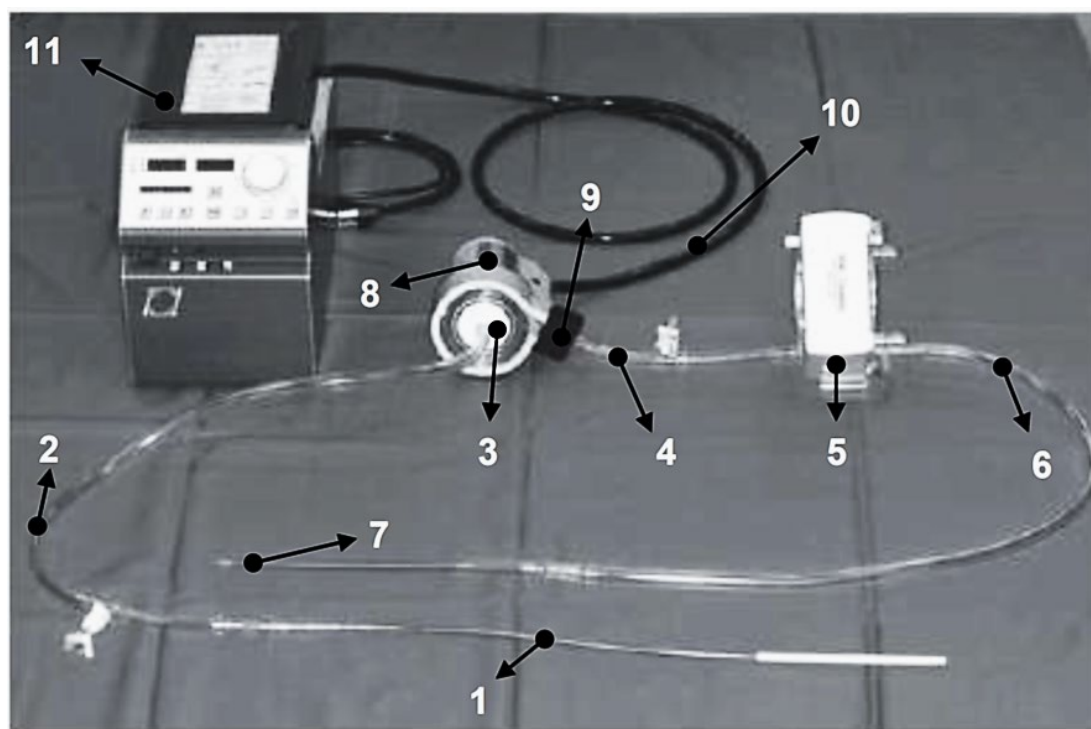


Figura 2. O sistema extracorpóreo de oxigenação

Fonte: Brodie et al., 2011

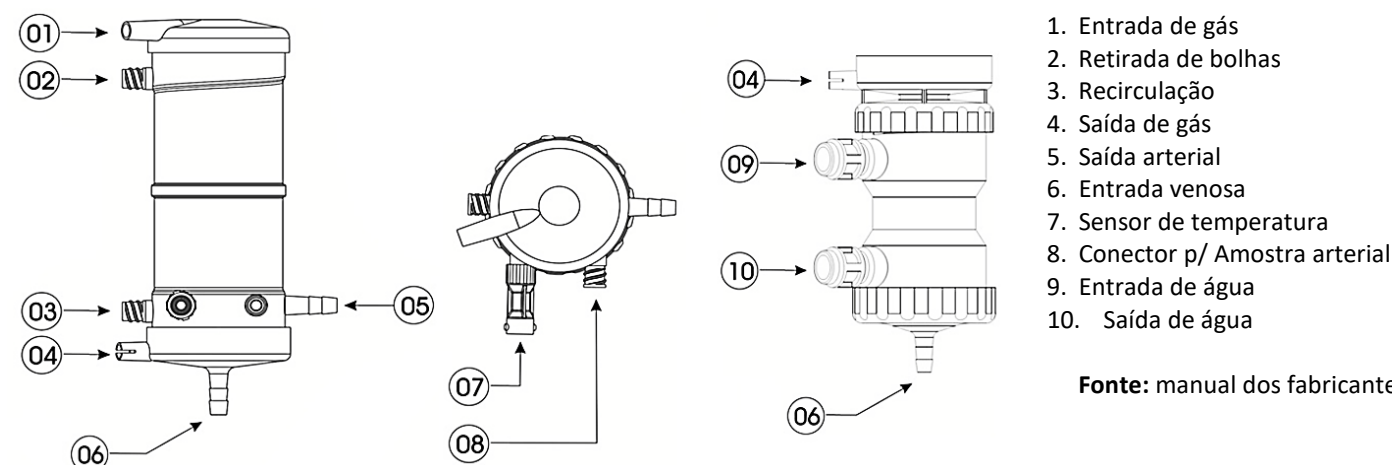


1. Cânula venosa (de drenagem),
2. Circuito venoso,
3. Campânula da bomba centrífuga,
4. Circuito venoso pós-bomba,
5. Oxigenador,
6. Circuito arterial,
7. Cânula arterial (de devolução ou atrial),
8. "Driver" principal (motor da bomba centrífuga),
9. Fluxômetro ultrassônico,
10. Cabo elétrico entre "driver" e console
11. Console de controle do motor da bomba centrífuga.

Figura 3. Partes do sistema de oxigenação extracorpórea

Fonte: manual dos fabricantes

Os principais componentes na figura 3. acima são o oxigenador (número 5) e a bomba centrífuga (número 8). O oxigenador é montado nos dias de hoje com uma membrana de polímero denominado polimetilpenteno, que possui uma capacidade de difusão de gases importante, sem poros, o que permite o uso até por semanas ou meses, sem perder plasma pela dilatação dos poros [Toomasian, 2005]. O oxigenador genérico simples se encontra contido numa câmara de troca de gases, TG, de polímero, policarbonato, de alta resistência à pressão, ao impacto, a variações de temperatura e à ação de agentes biológicos e químicos. Vários conectores permitem suas funções (Figura 4).



1. Entrada de gás
2. Retirada de bolhas
3. Recirculação
4. Saída de gás
5. Saída arterial
6. Entrada venosa
7. Sensor de temperatura
8. Conector p/ Amostra arterial
9. Entrada de água
10. Saída de água

Fonte: manual dos fabricantes.

Figura 4. . Partes do oxigenador

O oxigenador pode ser usado com um acessório para trocar calor, TC, ou outros modelos mais completos podem possuir uma segunda câmara complementar TC acoplada. O Trocador de Calor (TC) possibilita o aquecimento ou resfriamento do sangue por transferência térmica pelos capilares de polímero não poroso termoplástico (poliéster) e totalmente impermeáveis ao sangue e à água [Romano, 2017].

A estrutura interna da membrana de oxigenação se constitui de fibras ocas do polímero sintético onde o ar passa por dentro das fibras e o sangue pela parte externa (ao contrário das membranas de diálise), o que permite altos fluxos de sangue com baixa resistência e hemólise [Brodie, 2011]. A estrutura interna dos oxigenadores é mostrada na Figura 5.

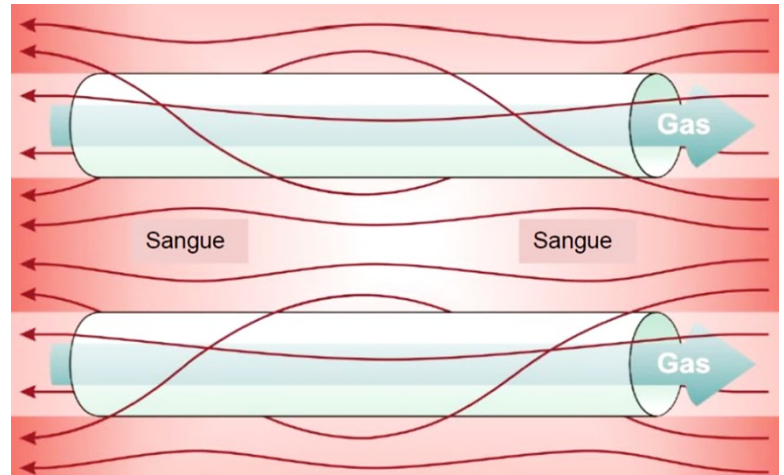


Figura 5. Estrutura interna dos oxigenadores modernos

As bombas propulsoras usadas na atualidade são magnéticas e centrífugas que (diferem das bombas de rolete utilizada na CEC convencional e das bombas de diálise que são peristálticas oclusivas) reduzem hemólise e rompimento do sistema se alguma parte do circuito for ocluída [Brodie, 2011].

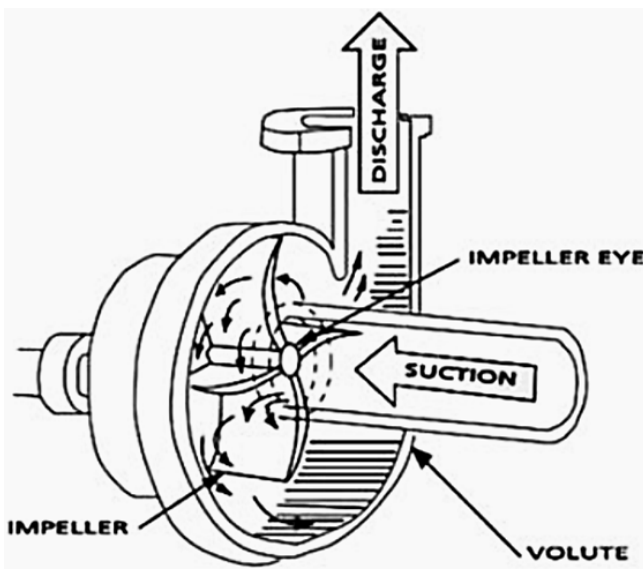


Figura 6. Estrutura interna da bomba centrífuga

As bombas centrífugas funcionam com o princípio de Venturi, assim, dependem da pré e pós carga, mas com um fenômeno de platô e/ou vale em termos de pressão, aumentando a segurança do sistema. Uma bomba centrífuga moderna gera pressões superiores a 700 mmHg, gerando fluxos de 1000 – 7000 mL/minuto de fluxo de sangue com segurança, conseguindo oferecer boa oxigenação e substituir o débito cardíaco de um paciente com o coração parado [Brodie, 2011]. A Figura 6 mostra a estrutura interna da bomba centrífuga.

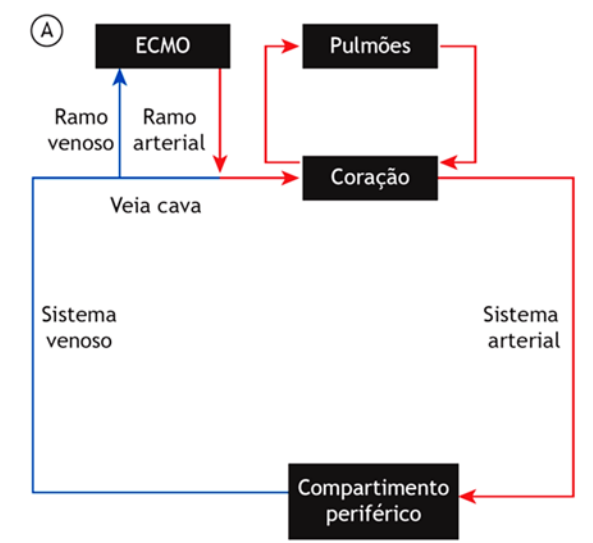
A configuração para o suporte respiratório exclusivo é a veno-venosa (ECMO-VV), onde o sangue é drenado da veia cava e devolvido no sistema venoso, oxigenado e com níveis baixos de CO₂. A Figura 7. mostra esquematicamente como funciona a ECMO-VV.

O sangue na ECMO-VV volta aos pulmões já oxigenado e com pH mais alto devido ao nível baixo de CO₂, fato que faz com que a pressão arterial pulmonar caia [Romano, 2017].

Isto alivia muito o componente de distúrbio hemodinâmico causado pela hipertensão arterial pulmonar secundária à hipóxia com disfunção do ventrículo direito (“*Cor pulmonale*” agudo) [Reis Miranda, 2015], que ocorre em até 25% dos pacientes com insuficiência hipoxêmica aguda grave [Mekontso, 2016].

Figura 7. Esquema de acoplamento entre a ECMO e o paciente, durante o suporte respiratório exclusivo com a ECMO-VV.

Fonte: adaptado Romano, 2017.



A configuração para uso do procedimento de ECMO é restrita ao ambiente hospitalar, com centro especializado com pessoal médico e equipe multiprofissional, todos treinados.

Patente: Expiradas

Contraindicações: Para a falência respiratória, não existem contraindicações absolutas, ou seja, cada caso deve ser analisado de forma individual com seus respectivos riscos e benefícios. Entretanto, existem contraindicações relativas como: ventilação mecânica com altas pressões e oferta de O₂ (FiO₂>0,9, P-plat>30) por mais 10 dias; imunossupressão farmacológica com contagem absoluta de neutrófilos < 400/mL; coagulopatias descompensadas ou hemorragia recente no sistema nervoso central ou em expansão [ELSO, 2009]. Não há idade limite que contraindique o dispositivo, mas, quanto maior a idade, maior o risco de complicações. Outro fator importante que deve ser considerado é o peso do paciente que, quando maior que 125kg pode estar associado com dificuldade técnica em canulação, podendo aumentar o risco de não ser capaz de atingir um fluxo de sangue adequado com base no tamanho do paciente e na resistência da cânula [ELSO, 2009].

Cuidados e Precauções: O produto na sua embalagem original deve ser conservado em ambiente limpo, seco, livre de intempéries e em temperaturas superiores a -10°C e inferiores a 40°C. Para seu transporte, nunca deve sofrer refrigeração, congelamento ou exposição a temperaturas superiores a 45°C. Deve-se evitar quaisquer impactos durante o transporte ou na utilização. Este é um produto de uso único, destinado exclusivamente ao uso médico [ELSO, 2009].

A preparação cuidadosa do procedimento pela equipe médica e especializada, especialmente treinadas em técnicas de ECMO, é essencial para prevenir complicações. Antes do uso, o produto deve ser examinado para verificar a integridade da embalagem primária e o seu funcionamento correto, de forma a assegurar que o seu modelo é adequado a utilização a que se destina [ELSO, 2009].

Os fabricantes recomendam sempre manter uma unidade reserva do produto durante o procedimento. Os circuitos de cânulas aferente e eferente, bem como próprio oxigenador, TC, são estéreis e só devem ser manuseados sob técnica asséptica estrita para prevenir contaminações e infecções nos pacientes. Os conectores do oxigenador são embalados protegidos com tampa de proteção, que só devem ser retiradas imediatamente antes da utilização. Durante o procedimento deverá ser adotado protocolo de anticoagulação sanguínea com monitorização efetiva (com testes, por exemplo, de tempo de coagulação ativada e tempo de tromboplastina parcial) [ELSO, 2014]. É necessário verificar previamente todas as conexões do circuito de forma a prevenir eventuais vazamentos, e remover todo o ar do circuito extracorpóreo preenchendo-o com a solução isotônica de eletrólitos, *priming* [ELSO, 2017]. O oxigenador deve estar posicionado abaixo do nível dos pulmões do paciente. Durante a perfusão, a pressão de sangue no trocador de gases do oxigenador deve sempre ser mantida maior que a pressão de gás para evitar a formação de microbolhas no sangue (embolia gasosa). A redução ou parada do fluxo sanguíneo deve sempre ser feita gradualmente e acompanhada da redução concomitante do fluxo de gás, com monitoramento contínuo das pressões de gás e de sangue no trocador de gases. Deve-se monitorar o desempenho na troca de gás em análises de gasometrias. Solventes como álcool, éter, acetona, anestésico líquido por inalação (por exemplo: Halotano, Enflurano, etc.) não devem ser utilizados, pois podem danificar o produto.

6.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Valores praticados e preço proposto para incorporação da ECMO

Membrana de Oxigenação para ECMO	Apresentação dos produtos estéreis descartáveis novos	Valor sugerido	Valor praticado em compras públicas 2020
Membrana	1 caixa com 1 unidade	R\$ 23.000,00	R\$ 22.008,94*
Cânula aferente	1 embalagem com 1 unidade	R\$ 3.000,00	R\$ 2.795,23
Cânula eferente	1 embalagem com 1 unidade	R\$ 4.000,00	R\$ 3.582,36
Total		R\$ 30.000,00	

NOTA: 1US\$ = R\$ 5,40

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional.
Intervenção (tecnologia)	Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) associada ou não à ventilação mecânica convencional.
Comparador	Alternativas terapêuticas para o tratamento da ventilação mecânica convencional isolada são técnicas de resgate de suporte respiratório, tais como uso de óxido nítrico, posição prona, ventilação mecânica de alta frequência e manobras de recrutamento alveolar.
Desfechos (Outcomes)	Qualidade de vida, mortalidade, complicações.
Tipo de estudo	Randomizados ou caso-controle com método de pareamento.

Pergunta: A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) possui efetividade em reduzir complicações e mortalidade ou em melhorar a qualidade de vida dos pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional em comparação às alternativas terapêuticas para o tratamento da ventilação mecânica convencional isolada? Qual é a relação entre o custo da ECMO e sua efetividade comparativa? Qual seria a estimativa de impacto orçamentário deste procedimento para o SUS?

7.1 Evidências Clínicas

Em uma primeira abordagem foi realizada uma revisão sistemática própria com estudos primários da mais alta qualidade, incluindo estudo randomizados ou com pareamento caso-controle estruturado. Buscando validá-la e ampliar a base, em uma segunda abordagem se realizou busca das últimas revisões sistemáticas publicadas com o objetivo estimar o efeito da ECMO veno-venosa na mortalidade de pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória e, avaliar os efeitos da ECMO para adultos com SARA grave, respectivamente.

Na primeira abordagem, as orientações do “*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis*” (PRISMA) foram seguidas. Toda a literatura foi levantada mediante consulta nas bases bibliográficas PUBMED-MedLine (de 1966 até janeiro de 2021), EMBASE (de 1990 até janeiro de 2021) e COCHRANE *Collaboration Library*. Foram procurados estudos randomizados ou caso controle, com método de pareamento. Houve restrição para os idiomas português, espanhol, inglês e francês, devido à restrição de proficiência da equipe em outros idiomas, e a busca foi restrita a seres humanos.

A qualidade dos manuscritos e riscos de erros sistemáticos foram avaliados com as seguintes ferramentas: Cochrane para estudos randomizados (RoB2) [Sterne, 2019] e ROBINS-I para estudos observacionais pareados [Sterne, 2016]. A elegibilidade dos manuscritos para inclusão foi realizada por dois observadores independentes e em caso de dúvida um terceiro foi consultado.

Os critérios de inclusão foram:

- Estudo randomizados ou com pareamento caso-controle estruturado.

- Comparação de suporte com ECMO associada a ventilação mecânica protetora versus ventilação mecânica exclusiva protetora em pacientes com SARA.

Os critérios de exclusão foram:

- Pareamento caso-controle não estruturado.
- Ausência de ventilação protetora em qualquer grupo avaliado.

Para as estratégias de busca utilizaram-se os seguintes termos Booleanos:

((ECMO) OR (extracorporeal membrane oxygenation)) OR (extracorporeal life support))

AND (((ARDS) OR (respiratory failure)) OR (respiratory insufficiency)) OR (Acute Respiratory Distress Syndrome))

O algoritmo de seleção dos estudos está esquematizado no fluxo (PRISMA) apresentado na Figura 8.

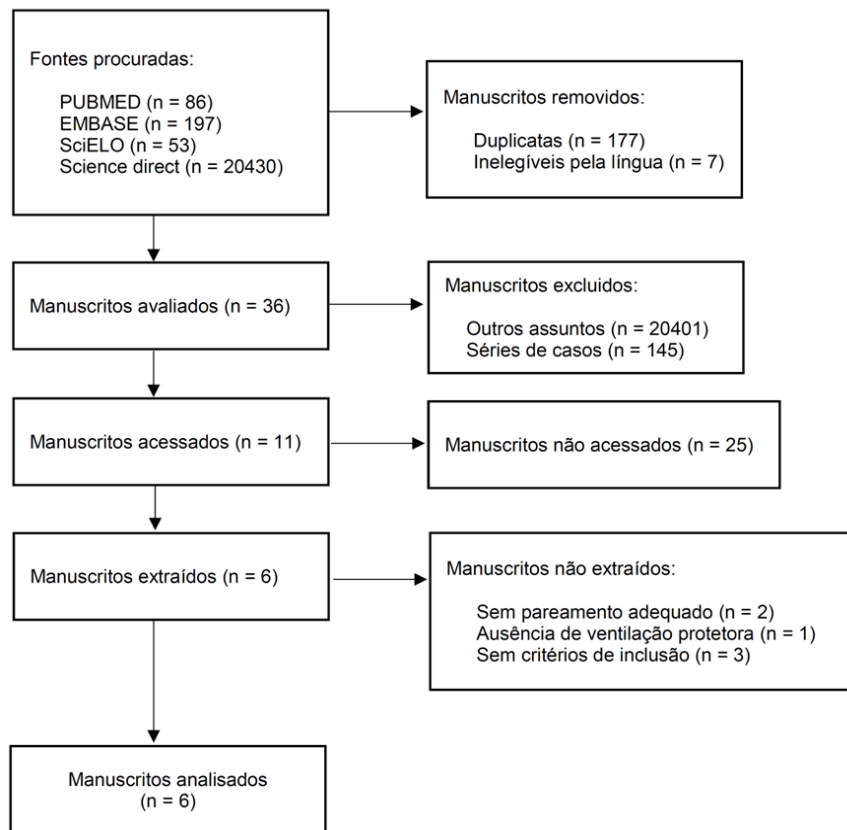


Figura 8. . Fluxograma PRISMA

Para os dados qualitativos, o intervalo de confiança foi gerado para cada manuscrito, de acordo com as recomendações da “Association of Public Health Observatories” (APHO) da Inglaterra [Cunningham, 2008]. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada usando a estatística Q de Cochran e o I² de Higgins. Um P < 0,10 ou I² > 50% foram considerados sugestivo de heterogeneidade significativa. A priori, era esperado que os estudos apresentassem alta

heterogeneidade. Portanto, as meta-análises foram realizadas com modelo de efeitos fixos e aleatórios usando o método *Mantel Haenzel* para todas as características e efeitos combinados. As mortalidades foram reportadas em diferentes tempos nos diversos manuscritos, assim utilizamos a última janela de tempo reportada, o que é considerada uma forma adequada de analisar resultados em pool, por não adicionar bias e aumentar a precisão da análise [Roth, 2016]. As análises foram feitas usando o pacote meta do *software* livre R [Team, 2009].

Quadro 4. Lista dos estudos apresentados

Lista dos estudos	selecionados incluídos	Citação Bibliográfica utilizada
Morris - 1994	Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Jr., Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 1994;149(2 Pt 1):295-305.	
Peek – 2009 <i>CESAR trial</i>	Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2009;374(9698):1351-63.	
Noah – 2011	Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an Extracorporeal Membrane Oxygenation Center and Mortality Among Patients With Severe 2009 Influenza A(H1N1). <i>JAMA</i> . 2011;306(15):1659 - 68.	
Pham - 2013	Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A(H1N1) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2012;187(3):276 - 85.	
Tsai - 2015	Tsai HC, Chang CH, Tsai FC, Fan PC, Juan KC, Lin CY, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome With and Without Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Score Matched Study. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2015;100(2):458-64.	
Combes – 2018 <i>EOLIA trial</i>	Combes A, Slutsky AS, Brodie D. ECMO for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. <i>N Engl J Med</i> . 2018;379(11):1091-2.	

As principais características dos estudos avaliados estão resumidas na Tabela 2 e citações listadas no Quadro 4.

Tabela 2. Principais características dos estudos avaliados

Característica	Morris - 1994	Peek – 2009	Noah – 2011	Pham - 2013	Tsai - 2015	Combes - 2018
Tipo de estudo	Randomizado controlado	Randomizado controlado	Pareado c/ escore de propensão	Pareado c/ escore de propensão	Pareado c/ escore de propensão	Randomizado controlado
Amostra – grupo controle	19	90	75	103	45	125
Amostra – grupo ECMO	21	90	75	103	45	124
Idade – grupo controle	38 ± 2,3 anos	40 ± 13 anos	37 ± 12 anos	45 ± 13 anos	56 ± 2 anos	54 ± 13 anos
Idade – grupo ECMO	33 ± 3,1 anos	40 ± 13 anos	36 ± 11 anos	45 ± 15 anos	56 ± 2 anos	52 ± 14 anos
Dias de ventilação pré -ECMO – grupo controle	6,8 ± 1,3	1,5 [0,6;4,2]	4,4 ± 4,2	-----	-----	1,4 [0,7;4,2]
Dias de ventilação pré -ECMO – grupo ECMO	8,6 ± 1,2	1,5 [0,7;4,4]	4,4 ± 3,7	2,0 [1,0;5,0]	3 ± 2	1,4 [0,6;3,7]
Sem ECMO – grupo controle	0	0	0	0	0	35 (28%)
Pacientes que receberam ECMO – grupo ECMO	21 (100%)	68 (76%)	75 (100%)	103 (100%)	45 (100%)	124 (100%)
Principal causa da insuficiência respiratória	Pneumonia Trauma	Pneumonia	Influenza A H1N1	Influenza A H1N1	Pneumonia	Pneumonia
Ventilação mecânica protetora no grupo controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Ventilação mecânica ultra protetora no grupo ECMO	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Crossover permitido?	Não	Não	Não	Não	Não	Sim

Quanto à avaliação da qualidade dos estudos, a Figura 9 mostra as possibilidades de vies dos estudos randomizados.

Autor - ano	D1	D2	D3	D4	D5	Total		
Morris - 1994	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
Peek - 2009	+	+	+	+	+	+	!	Risco intermediário
Combes - 2018	+	+	+	+	+	+	-	Alto risco

D1 Randomização

D2 Desvio da intervenção

D3 Perda de dados de desfecho

D4 Mensuração do resultado

D5 Seleção do resultado reportado

Figura 9. Risco de viés nas dimensões do RoB2.

Na tabela 3 apresenta os riscos de vieses dos estudos observacionais pareados.

Tabela 3. Risco de viés dos estudos observacionais segundo o ROBINS-I.

	Noah – 2011	Pham - 2013	Tsai - 2015
Viés devido a confusão	Baixo	Baixo	Baixo
Viés na seleção dos participantes	Moderado	Moderado	Moderado
Viés na classificação das intervenções	Baixo	Baixo	Baixo
Viés devido a desvios das intervenções	Baixo	Baixo	Baixo
Viés na medição dos resultados	Baixo	Baixo	Baixo
Viés na seleção do resultado	Baixo	Baixo	Baixo
Viés geral	Baixo	Baixo	Baixo

Na figura 10 está apresentado o *funnel plot* com o risco de viés de publicação dos estudos. Como o estudo de Morris *et al.* apresentou elevado risco de viés de publicação, este foi retirado da análise. A figura 11 mostra o *funnel plot* dos estudos analisados, sem o estudo de Morris *et al.*

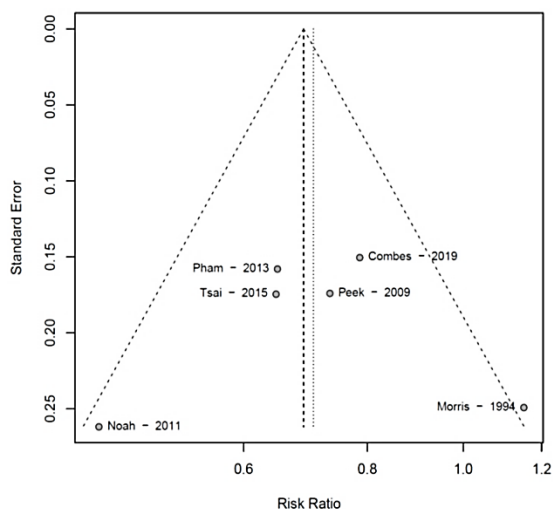


Figura 10. Risco de viés de publicação dos estudos

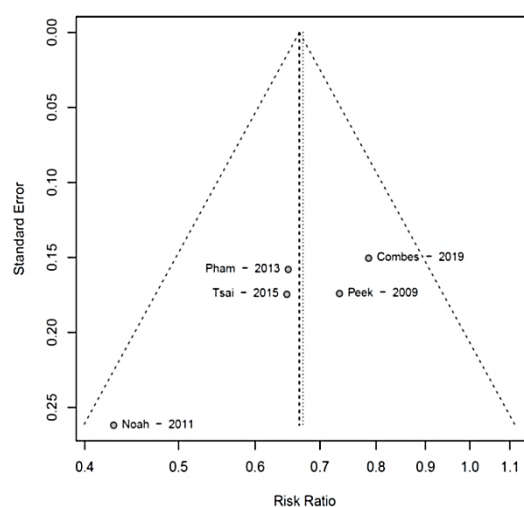


Figura 11. Risco de viés de publicação dos estudos, excluindo o estudo de Morris et al.

Na segunda abordagem, a partir de uma busca manual, foram incluídas duas revisões sistemáticas (RSs) (Elsayed et al., 2021; Zhu et al., 2021) que tiveram como objetivo estimar o efeito da ECMO veno-venosa na mortalidade de pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória e, avaliar os efeitos da ECMO para adultos com SARA grave, respectivamente. As revisões sistemáticas foram avaliadas conforme classificação em graus de confiança alto, moderado, baixo ou criticamente baixo, indicados na ferramenta AMSTAR 2 - A Measurement Tool to Assess systematic Reviews. A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por duas pesquisadoras independentemente, seguida de consenso para os critérios divergentes.

Quadro 5. Lista das revisões sistemáticas apresentadas

Lista dos estudos	selecionados incluídos	Citação Bibliográfica utilizada
Elsayed – 2021	Elsayed HH, Hassaballa AS, Ahmed TA, Gumaa M, Sharkawy HY. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with severe COVID-19 adult respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. <i>Cardiothorac Surg.</i> 2021;29(1):9. doi: 10.1186/s43057-021-00046-3. Epub 2021 Apr 12. PMID: PMC8047554.	
Zhu – 2021	Zhu Y, Zhang M, Zhang R, Ye X, Wei J. Extracorporeal membrane oxygenation versus mechanical ventilation alone in adults with severe acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Clin Pract.</i> 2021 Jan 24:e14046. doi: 10.1111/ijcp.14046. Epub ahead of print. PMID: 33486824.	

Na ferramenta AMSTAR 2 foram considerados os ‘nós críticos’ relacionados ao protocolo de pesquisa, estratégia de busca, lista de inclusão e exclusão, avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, análise do risco de viés, meta-análise apropriada, interpretação dos resultados e viés de publicação [Shea, 2017].

As RS foram classificadas com nível de confiança moderada [Zhu et al., 2021] e baixa [Elsayed et al., 2021]. Os itens de critérios de inclusão e fontes de financiamento dos estudos incluídos foram considerados de alto risco. Além disso, questões como o processo de seleção e extração em duplicata, ter uma lista de estudos excluídos e mostrar uma estratégia de busca abrangente também foram os motivos pelo rebaixamento do nível de confiança. Os detalhes da avaliação metodológica são apresentados na Figura 12.

Síntese dos resultados

As RSs incluíram em sua maioria estudos observacionais (Elsayed et al., 2021; Zhu et al., 2021), e apenas uma revisão incluiu dois ensaios clínicos randomizados (Zhu et al., 2021). Os estudos primários foram realizados especialmente na China e França. A

amostra variou de 194 pacientes (Elsayed et al., 2021) a

867 pacientes (Zhu et al., 2021), com idade dos pacientes entre 47-71 anos (Elsayed et al., 2021) em uma RS e de 36-79 anos na outra (Zhu et al., 2021).

Zhu et al., 2021		Elsayed et al., 2021		
				PICO
				Protocolo do estudo*
				Critérios de inclusão
				Estratégia de busca abrangente*
				Seleção em duplicata
				Extração em duplicata
				Lista de estudos excluídos com justificativa*
				Descrição adequada dos estudos incluídos
				Técnica adequada para avaliar o risco de viés dos estudos*
				Fonte de financiamento dos estudos incluídos
				Métodos apropriados para a metanálise*
				Risco de viés de cada estudo na metanálise
				Risco de viés de cada estudo ao interpretar os resultados*
				Heterogeneidade dos estudos incluídos
				Viés de publicação*
				Conflito de interesse
M	B			Total

*domínios críticos para classificação; B: baixa; M: moderada.

Fonte: elaboração própria.

Figura 12. Risco de viés nas revisões sistemáticas

7.1.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

A finalidade primordial da ECMO-VV é manter a oxigenação no paciente que se propõe resgatar de um quadro grave de SARA. A ECMO-VV é capaz de realizar trocas gasosas, o que permite o “descanso” pulmonar até a recuperação do processo patológico e diminui os potenciais efeitos deletérios da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica, pois, com esse sistema, a função pulmonar pode chegar a ser temporariamente desnecessário. Com isto, o desfecho primário é de reduzir a mortalidade dos pacientes para quem as terapias convencionais já falharam em controlar. Os resultados publicados nos estudos selecionados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Principais resultados nos estudos avaliados

Característica	Morris - 1994 ⁽⁷⁾	Peek – 2009 ⁽⁸⁾	Noah – 2011 ⁽⁹⁾	Pham - 2013 ⁽¹⁰⁾	Tsai - 2015 ⁽¹¹⁾	Combes - 2018 ⁽¹²⁾
Mortalidade – grupo controle	Hospitalar 11 (57%)	6 meses 45 (50%)	Hospitalar 38 (51%)	Hospitalar 57 (56%)	Hospitalar 34 (76%)	90 dias 59 (47%)
Mortalidade – grupo ECMO	Hospitalar 14 (66%)	6 meses 33 (36%)	Hospitalar 18 (24%)	Hospitalar 37 (36%)	Hospitalar 22 (49%)	90 dias 46 (37%)
Dias de internação hospitalar – controle	28,8 ± 5,7	17,0 [4,8;45,3]	NR	NR	NR	18,0 [5,0;43,0]
Dias de internação hospitalar – ECMO	26,9 ± 4,9	35,0 [15,6;74,0]	NR	NR	NR	36,0 [18,0;48,0]
Dias em ECMO	8,7 ± 1,7	9,0 [6,0;16,0]	NR	11,0 [8,0;22,0]	NR	15 ± 13

Desfecho de redução da mortalidade

Esta análise combinada dos estudos de alta qualidade comparando o suporte respiratório com ventilação mecânica em pacientes com SARA grave *versus* ventilação mecânica ultra - protetora associada à ECMO, na Figura 13, mostrou uma vantagem consistente de sobrevida para os pacientes com SRAG ou SARA grave que recebem suporte com ECMO.

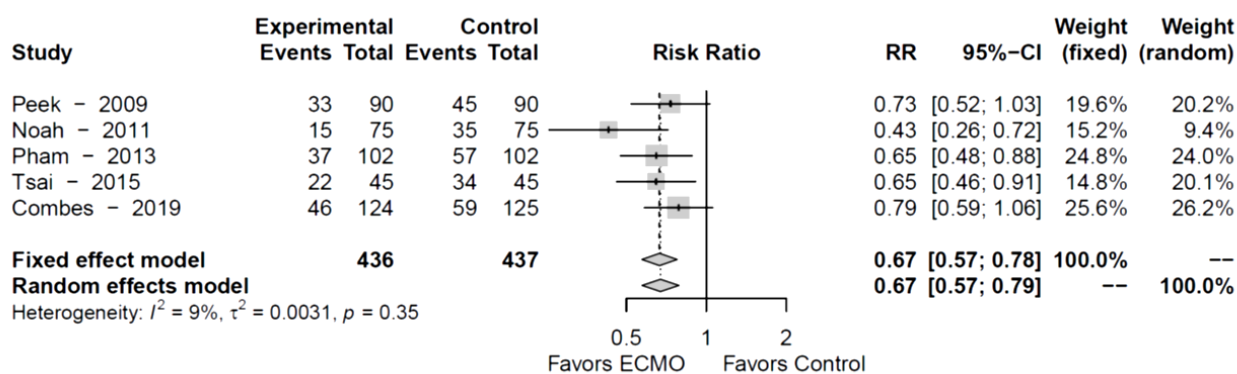


Figura 13. Forest plot com o resultado da metanálise de redução da mortalidade

O desfecho clínico primário, mortalidade, apresentou magnitude de redução variável entre os estudos, todos, entretanto, com médias em favor da realização de ECMO.

O único destes estudos que apresentou dados sobre a qualidade de vida comparando as duas tecnologias foi o de Peek et al, 2009. Neste os escores medidos nas escalas *Short Form (36 items)-health survey* e *EuroQol 5 dimensions questionnaire*, respectivamente SF36 e EQ-5D, demonstraram uma tendência de vantagem em favor da ECMO nos aspectos de saúde em geral. Houve 7 melhores escores que na ventilação no funcionamento social, 5 a mais na percepção de vitalidade e 2 pontos na escala relacionados a aspectos emocionais, os demais aspectos foram pontuados de maneira similar para ambas as tecnologias.

7.1.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

A incidência de complicações como sangramento, isquemia de extremidades, hemólise e ativação da resposta inflamatória se reduziram de maneira importante com a associação com a estratégia ventilatória protetora com baixos volumes correntes e baixas pressões em vias aéreas permitindo o mais amplo uso de ECMO VV e repouso pulmonar [Peek, 2009]. Os dados de incidência de complicações nos estudos selecionados se encontram apresentados na Tabela 5 e síntese meta-analítica na Figura 14.

Tabela 5. Principais complicações ocorridas durante os estudos avaliados

Característica	Morris - 1994	Peek - 2009	Noah - 2011	Pham - 2013	Tsai - 2015	Combes - 2018
Hemorragia maior – grupo controle	0	0	NR	NR	NR	35 (28%)
Hemorragia maior – grupo ECMO	10 (48%)	1 (1%)	11 (15%)	NR	NR	37 (46%)
Hemólise – grupo controle	NR	0	NR	NR	NR	NR
Hemólise – grupo ECMO	NR	0	NR	NR	NR	NR
Complicações no SNC – grupo controle	3 (16%)	0	NR	NR	NR	6 (5%)
Complicações no SNC – grupo ECMO	2 (10%)	0	NR	NR	NR	0

Legenda: NR: Não reportado

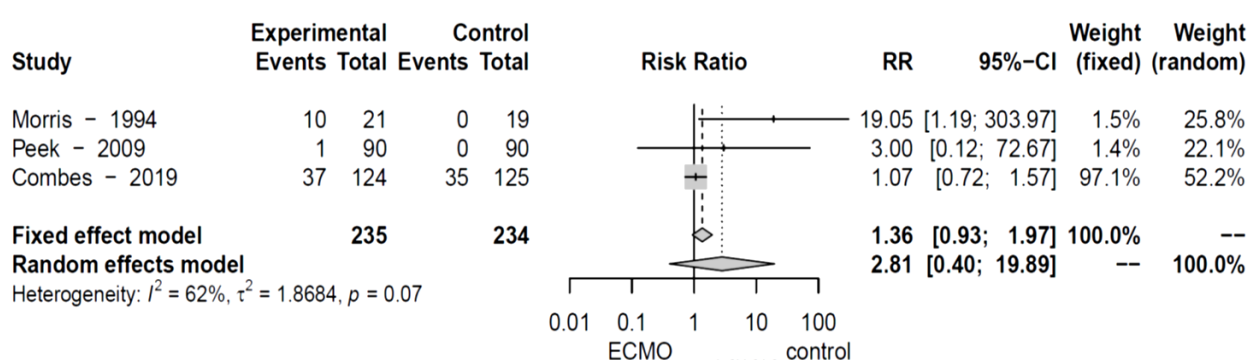


Figura 14. Forest plot com os eventos adversos hemorrágicos

Esta análise combinada dos estudos de alta qualidade comparando o suporte respiratório com ventilação mecânica em pacientes com SARA grave *versus* ventilação mecânica ultra - protetora associada à ECMO, mostrou uma

vantagem consistente de redução da incidência de complicações, embora com magnitude, variabilidade e incerteza diversa entre os estudos. Dois estudos não relataram suas ocorrências, quer por limitações de espaço nas publicações ou escassa padronização de relatos entre os autores, mas não havia tempo agora para fazer contato com eles.

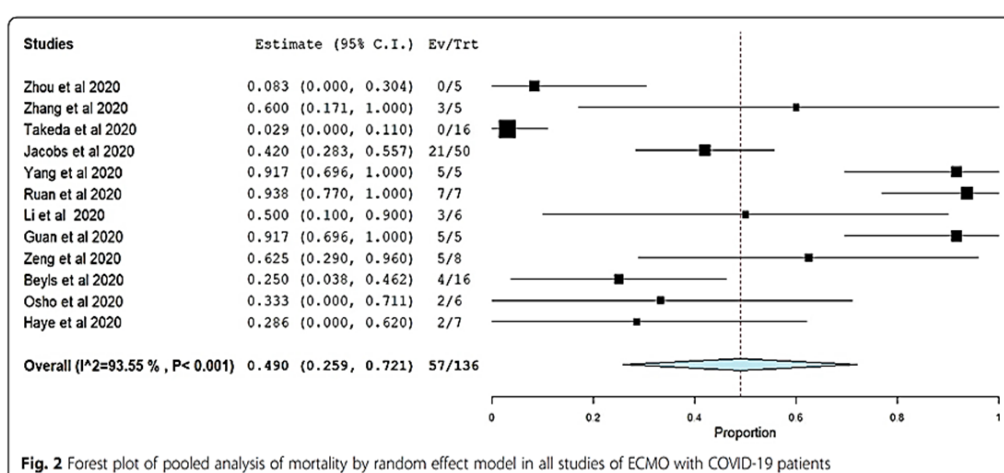
Provável ansiedade e possível morbidade mental pode estar associada de maneira não diferencial entre as tecnologias comparadas no estudo britânico de Peek et al, 2009. Os testes de acompanhamento do paciente crítico com este nível de escores de risco, tratamentos clínicos, farmacológicos (por exemplo, anticoagulação) e tratamentos invasivos (como diálise e ventilação mecânica) já estão prescritos na rotina assistencial regular em cuidados intensivos. O protocolo adicional de ECMO, entretanto, requer cuidados multiprofissionais adicionais, que seriam desejáveis e necessários também para aprimorar os protocolos assistenciais de agilização da recuperação de qualquer paciente crítico. Salienta-se também que a prescrição de ECMO deve ser estrita, se em momento tardio ou com flexibilização dos critérios de inclusão, isto pode ocasionar possível prejuízo do tratamento e resolutividade para a saúde, para a casuística do profissional prescritor, para o centro institucional e para o sistema de saúde [ELSO, 2020; WHO, 2020; Alhazzani, 2020].

7.1.3. Síntese descritiva das revisões sistemáticas

Elsayed et al. (2021)

A RS de Elsayed et al. (2021) incluiu 194 participantes, sendo que 136 pacientes atingiram um desfecho de desmame da ECMO com alta da UTI / hospitalar ou óbito enquanto os demais ainda estavam em ECMO ou na UTI. A pontuação média de Berlim para síndrome da dificuldade respiratória do adulto (SDRA) antes do início da ECMO foi III. Os pacientes receberam ventilação mecânica antes da implementação da ECMO por uma média de 4 dias e a ECMO foi mantida por uma média de 13 dias.

Em relação a mortalidade hospitalar e a curto prazo foram altamente variáveis entre os estudos incluídos, variando entre 0 e 100%, conforme a Figura 2 do artigo, copiada da publicação a seguir.



As estimativas agrupadas de efeito aleatório sugeriram uma razão de risco de mortalidade hospitalar geral de 0,49 (IC95% 0,259 a 0,721, I²= 94%). A análise de subgrupo de acordo com o país de origem mostrou heterogeneidade

persistente apenas nos 7 estudos chineses com estimativa combinada de razão de risco de mortalidade de 0,66 (IC95% = 0,39 a 0,93, $I^2 = 87\%$), enquanto os últimos estudos maiores vindos dos Estados Unidos mostrou razão de risco de mortalidade combinada estimada de 0,41 (IC95% 0,28 a 0,53) com homogeneidade ($p = 0,67$) semelhante à França com uma razão de risco de mortalidade combinada de 0,26 (IC95% 0,08 a 0,43) com homogeneidade ($p = 0,86$).

Elsayed e colaboradores (2021) avaliaram a taxa de mortalidade de pacientes ECMO em comparação a ventilação mecânica em 4 estudos. A taxa de mortalidade foi de 87,5% nos pacientes com ECMO e 69,2% nos pacientes com terapia convencional. As chances combinadas de mortalidade em ECMO comparada à terapia convencional não foram significativamente diferentes (Estimativa = 0,273, IC95%, 0,06 a 1,111; $I^2 = 0\%$, Q de Cochran, valor de $p = 0,57$). A meta-regressão mostrou apenas que a idade mais jovem foi preditor de mortalidade ($p = 0,02$). O viés de publicação foi excluído através da visualização do gráfico de funil de erro padrão, teste de Egger ($p = 0,566$) e teste de Begg e Mazumdar ($p = 0,373$).

Os autores concluíram que apesar da evidência ser obtida de estudos observacionais, as informações contidas na RS são valiosas e fornecem orientações importantes, especialmente pelo momento que o mundo está vivenciando.

Zhu et al. (2021)

A RS de Zhu e colaboradores (2021) incluíram 7 estudos (2 ECR e 5 coortes retrospectiva) com um total de 867 pacientes, sendo 424 pacientes com a ECMO e 433 em ventilação mecânica exclusiva. Os dados na cópia de sua Figura 2 mostram uma taxa de mortalidade significativamente menor com a terapia ECMO comparada à ventilação mecânica.

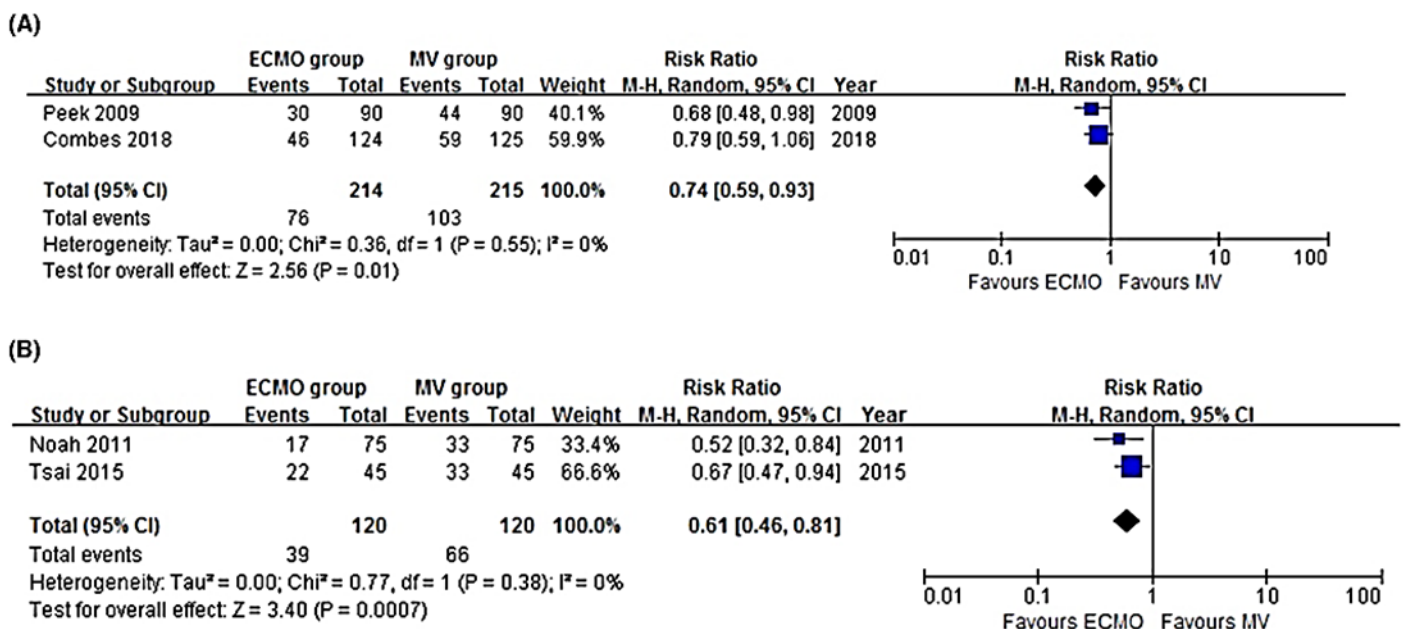


FIGURE 2 The 90-day mortality rates for the ECMO group and the MV group. (A) Comparison of RCT studies; (B) Comparison of observational studies

Quando realizada as análises de sensibilidade pelo tipo de estudo verificou-se que as taxas de mortalidade 90 dias (RR 0,74, IC 95% 0,59-0,93, $z = 2,56$, $P = 0,01$, $I^2 = 0\%$; qualidade moderada), 30 dias (RR 0,57, IC95% 0,36-0,89, $z = 2,46$, $P = 0,01$, $I^2 = 58\%$; qualidade moderada), 60 dias (RR 0,73, IC95% 0,58 a 0,93, $z = 2,57$, $P = 0,01$, $I^2 = 0\%$; qualidade moderada) e com acompanhamento mais longo (RR 0,77, IC95% 0,61 a 0,96, $z = 2,29$, $P = 0,02$, $I^2 = 0\%$; qualidade moderada). As análises dos estudos observacionais verificaram que dados de mortalidade exibiu uma mortalidade significativamente menor em e o grupo ECMO comparação com o grupo VM em 90 dias (RR 0,61, IC95% 0,46-0,81, $z = 3,40$, $P < 0,001$, $I^2 = 0\%$; baixa qualidade), 60 dias (RR 0,55, IC95% 0,40 a 0,75, $z = 3,80$, $P < 0,001$, $I^2 = 0\%$; qualidade muito baixa), e 30 dias (RR 0,47, IC95% 0,30 a 0,75, $z = 3,19$, $P = 0,001$, $I^2 = 38\%$; qualidade muito baixa). A mortalidade hospitalar foi significativamente menor no grupo ECMO em comparação com o grupo de Ventilação mecânica e o seguimento mais longo um aumento da mortalidade (RR 0,74, IC95% 0,55 a 1,00, $z = 1,99$, $P = 0,05$; $\chi^2 = 10,98$, $df = 4$, $I^2 = 64\%$; qualidade muito baixa) foram observados entre o grupo ECMO e VM grupo. Esse achado pode ser devido à heterogeneidade significativa entre os estudos.

Os autores relataram quatro eventos adversos que ocorreram nos estudos primários, conforme cópia de sua Figura 4 abaixo, copiada da publicação. Houve perfuração do vaso e falha no fornecimento de oxigênio devido a falha mecânica com morte em ambos os casos, num estudo um paciente em cada grupo morreu de complicações. Um estudo relatou que mais de 50% dos pacientes com ECMO apresentaram pelo menos uma complicação relacionada ao dispositivo. Complicações mecânicas relacionadas à ECMO ocorreram em 18% dos pacientes, envolvendo principalmente pneumotórax e sangramento. Também houve complicações hemorrágicas no grupo ECMO; e um estudo relatou que dois pacientes no grupo de ECMO apresentaram sangramento no local do cateter de inserção não grave e não relacionada ao dispositivo.

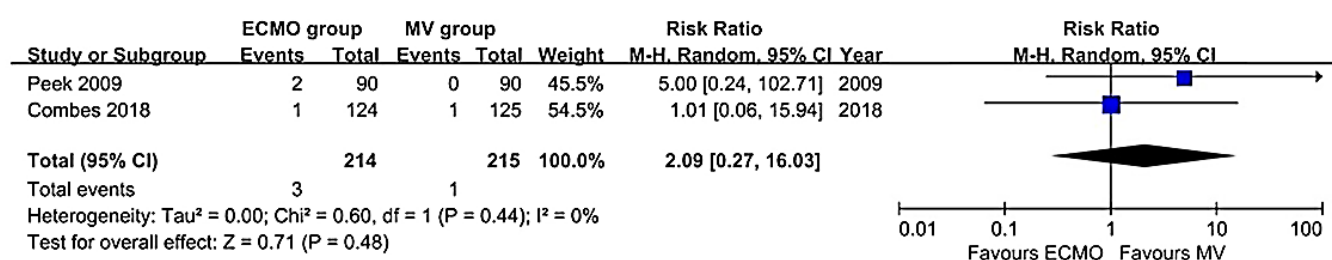


FIGURE 4 Comparison of device-related adverse events between the ECMO group and the MV group

Os autores concluíram que o grupo ECMO teve uma taxa de mortalidade significativamente menor em comparação com o grupo VM isolada em 90, 30 e 60 dias para pacientes com SARA grave, discutindo a heterogeneidade da revisão sistemática acima citada de Elsayed e corroborando a revisão sistemática própria acima incluída. Destaca-se que cinco dos estudos da mais alta qualidade incluídos nesta RS (Peek, 2009; Combes, 2018; Noah, 2011; Pham, 2013; Tsai, 2015) também já foram parte da revisão sistemática própria apresentada no presente relatório.

7.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [Brasil, 2014; Gopalakrishna, 2014]. A qualidade dos manuscritos e riscos de erros sistemáticos foram avaliadas com as ferramentas Cochrane para estudos randomizados (RoB2) [Sterne, 2019] e ROBINS-I para estudos observacionais pareados [Sterne, 2016].

Quadro 6. Classificação grade por desfecho

Desfechos	Nº. Potencial de efeitos evitáveis por 1.000 usos com IC95% [#]	Risco Relativo com IC95% [#]	Nº. de estudos e pacientes estudados [#]	GRADE /evidência
Mortalidade aos 30 dias	328 (227-432)	0,67 (0,57 – 0,79)	3 ECRs e 3 pareados com 873 pacientes	Alta a favor de ECMO
Mortalidade aos 60 dias [#]	343 (272-432)	0,73 (0,58 – 0,92)	2 ECRs com 429 pacientes	Moderada a favor de ECMO
Mortalidade com o acompanhamento mais prolongado [#]	361 (285-451)	0,76 (0,60 – 0,95)	2 ECRs com 429 pacientes	Moderada a favor de ECMO
Taxa de complicações	179 (25-333)	1,36 (0,93-1,97)	3 ECRs com 469 pacientes	Moderada, não significativa, mas tende a favorecer ECMO
[#] Com base na revisão sistemática realizada e na última publicada, Zhu et al., 2021 ECRs: Estudos controlados randomizados				

7.4 Resultados e efeitos na experiência Brasileira em suporte respiratório

Os resultados apresentados a seguir são da USP e UFRGS, dois dos nove serviços que prestam serviço público ao SUS, onde foram realizadas mais de 20% do total anual de ECMOs e que atualmente mantém seu programa através de suas fundações.

Foram recuperados 88 pacientes, sendo 51 da USP e 47 da UFRGS. A tabela abaixo mostra as características gerais dos pacientes. A taxa de sobrevivência hospitalar foi de 50/88 (57%), igual à taxa mundial registrada na ELSO.

Tabela 6. Características gerais dos 88 pacientes brasileiros que necessitaram de suporte respiratório com ECMO de 2011 até 2019

Características	Grupo total (Nº = 88)	Sobreviventes (Nº = 50)	Não Sobreviventes (Nº = 38)	Valor de P*
Idade – anos	35 ± 16	32 ± 15	39 ± 17	0,037
Sexo feminino – nº (%)	40 (45)	26 (52)	14 (37)	0,230
Peso – kg	68 ± 19	67 ± 22	70 ± 15	0,489
SAPS 3	71 ± 20	68 ± 22	74 ± 17	0,200
Probabilidade de morte – (%)	65 ± 29	60 ± 32	71 ± 24	0,069
SOFA total	12 ± 4	12 ± 4	13 ± 4	0,059
Configuração VV – nº (%)	78 (89)	50 (100)	32 (84)	0,363
Configuração VA – nº (%)	10 (11)	4 (8)	6 (16)	

Características	Grupo total (Nº = 88)	Sobreviventes (Nº = 50)	Não Sobreviventes (Nº = 38)	Valor de P*
Diagnósticos				0,169
Pneumonia bacteriana – nº (%)	35 (40)	10 (20)	15 (39)	
Peri-transplante pulmonar – nº (%)	18 (20)	11 (22)	7 (18)	
Pneumonia viral – nº (%)	16 (18)	12 (24)	4 (11)	
Influenza A - H1N1 – nº (%)	7 (8)	5 (10)	2 (5)	
Influenza A - H3N2 – nº (%)	1 (1)	0 (0)	1 (3)	
Influenza B – nº (%)	2 (2)	2 (4)	0 (0)	
Coronavírus – nº (%)	2 (2)	2 (4)	0 (0)	
Parainfluenza 3 – nº (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
Herpes – nº (%)	3 (3)	2 (4)	1 (3)	
Trauma – nº (%)	9 (10)	3 (6)	6 (16)	
Leptospirose – nº (%)	7 (8)	4 (8)	3 (8)	
Hemorragia alveolar – nº (%)	5 (6)	5 (10)	0 (0)	
Fístula brônquica – nº (%)	2 (2)	1 (2)	1 (3)	
Sepse – nº (%)	2 (2)	1 (2)	1 (3)	
Outros – nº (%)	4 (5)	3 (6)	1 (3)	

Nº= denota o número de pacientes e (%) a porcentagem pelo Nº total expresso na primeira linha da tabela.

SAPS 3 denota “Simplified Acute Physiological Score” 3, que expressa a gravidade do paciente e sua chance de morrer na internação hospitalar, e varia de 0 a 217 [Moreno, 2005].

SOFA denota “Sequential Organ Failure Assessment”, que expressa a gravidade das disfunções orgânicas e varia de 0 a 24 [Vincent, 1998].

A probabilidade de morte intra-hospitalar foi calculada pelo SAPS3 [Moreno, 2005].

Configurações VV e VA denotam veno-venosa e veno-arterial respectivamente.

* Valor de P comparativo entre sobreviventes e não sobreviventes, com o uso do teste t ou Mann-Whitney conforme apropriado.

A Tabela 7 mostra as trocas gasosas antes do início com suporte extracorpóreo, e os tempos de internação na UTI, no hospital, de suporte com ECMO, tempo com necessidade de diálise / hemofiltração e tempo de internação no hospital.

Tabela 7. Características do suporte dos 88 pacientes brasileiros que necessitaram de suporte respiratório com ECMO de 2011 até 2019

Características	Grupo total (N = 88)	Sobreviventes (N = 50)	Não sobreviventes (N = 38)	Valor de P*
pH	7,21 ± 0,15	7,22 ± 0,15	7,20 ± 0,14	0,616
Relação PaO ₂ /FiO ₂ - mmHg	73 ± 43	76 ± 49	69 ± 33	0,390
PaCO ₂ - mmHg	72 ± 28	73 ± 31	69 ± 22	0,413
SBE – mEq/L	-2,03 ± 5,71	-1,04 ± 5,76	-3,33 ± 5,46	0,061
Lactato – mEq/L	2,66 ± 2,13	2,62 ± 2,08	2,72 ± 2,23	0,842
Necessidade de diálise / CVVH – no(%)	52 (59)	25 (50)	27 (71)	0,076
Dias em ECMO	6 [4;9] 10 (7 - 12)	6 [4;7] 9 (6 - 12)	7 [2;12] 11 (7 - 15)	0,925
Dias em VM	9 [5;13] 13 (9 - 17)	8,5 [5;12] 13 (6 - 20)	9,5 [5;17] 13 (9 - 17)	0,401
Dias em diálise / CVVH	4 [2;6] 4 (2 - 5)	5 [3;6] 3 (1 - 5)	4 [2;9,5] 5 (3 - 7)	0,716
Dias na UTI	15 [8;26]	19,5 [10;27,5]	10,5 [4;23,8]	0,020

Características	Grupo total (N = 88)	Sobreviventes (N = 50)	Não sobreviventes (N = 38)	Valor de P*
	24 (18 - 30)	28 (19 - 37)	18 (12 - 25)	
Dias de internação hospitalar	26 [13,8;45]	30 [23;52]	12,5 [8,2;35,8]	< 0,001
	35 (28 - 41)	43 (34 - 53)	23 (15 - 31)	

N= denota o número de pacientes e (%) a porcentagem pelo N total expresso na primeira linha da tabela.

Os dados quantitativos são expressos como média e desvio padrão, mediana [P25;P75] ou média (Intervalo de confiança 95%).

SBE denota "Standard base Excess".

CVVH denota hemofiltração contínua.

UTI denota Unidade de Terapia Intensiva.

VM denota ventilação mecânica.

* Valor de P comparativo entre sobreviventes e não sobreviventes, com o uso do teste t ou Mann-Whitney conforme apropriado.

Por ocasião da pandemia com o vírus SARS-CoV-2 e inúmeras ocorrências de Síndrome Respiratória Aguda Grave, SRAG ou SARA, alguns pacientes brasileiros receberam suporte respiratório com ECMO VV.

Em Porto Alegre, até 15 de abril de 2021, 22 pacientes com COVID-19 foram atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA-FMUFRGS, e receberam suporte respiratório com ECMO VV. Entre eles, 5 permaneciam internados: 3 com ECMO, 1 na UTI e 1 na enfermaria. A taxa de decanulação foi de 73,7 % (14/19). Dezenove pacientes permaneceram hospitalizados em média 21 dias (Desvio Padrão: 21 dias) com mediana de 12 dias (0-90 dias) no suporte com ECMO e foram decanulados, conforme informado pelo Grupo de ECMO do HCPA (Anexo 14.2). Dezesete pacientes tiveram desfecho (alta ou óbito): a taxa de alta hospitalar foi de 47 % (8/17) e mortalidade intra-hospitalar de 53 % (9/17).

Em São Paulo, no relato de 23 pacientes atendidos no Instituto Central do Hospital de Clínicas da FMUSP que receberam suporte respiratório com ECMO VV a mortalidade intra-hospitalar foi de 34,7% (8/23). A permanência hospitalar, entretanto, variou para os pacientes confirmados com COVID-19 (Anexo 14.3). Entre os não sobreviventes houve até 35 dias de internação, em média 16,3 dias (Desvio Padrão: 10,8), em comparação com os sobreviventes sem comorbidades com média de internação em UTI 3,2 (DP: 7,2). Entre os pacientes confirmados com COVID-19 referidos graves, 29,4% na UTI, 40% sob ventilação mecânica, foram observados 14,4% de acometimento viral renal agudo sobretudo em homens (38,6% vs. 4,5% em mulheres). Para estes com injúria renal viral aguda, em geral, a mortalidade intra-hospitalar foi a mais elevada, associada com 40,5% dos óbitos em homens e 29,2% dos falecimentos em mulheres, inclusive se associou com 1/3 dos óbitos nos pacientes submetidos à ECMO VV. Os pacientes admitidos com infecções concomitantes também apresentaram taxas de mortalidade mais elevada (Tabela 8).

Os eventos adversos ocorridos nos pacientes Brasileiros que receberam suporte respiratório com ECMO são mostrados na Tabela 8 que segue.

Tabela 8. Eventos adversos e hemocomponentes administrados no suporte dos 88 pacientes brasileiros que necessitaram de suporte respiratório com ECMO de 2011 até 2019

Características	Grupo total (N = 88)	Sobreviventes (N = 50)	Não sobreviventes (N = 38)	Valor de P*
Sangramento – no(%) #	17 (19)	7 (14)	10 (26)	0,239
Sangramento no SNC – no(%)	4 (5)	0 (0)	4 (11)	0,067
Evento isquêmico – no(%)	8 (9)	2 (4)	6 (16)	0,126
Hemólise – no(%)	8 (9)	5 (10)	3 (8)	1,000
Infecção – no(%)	17 (19)	5 (10)	12 (32)	0,023

Características	Grupo total (N = 88)	Sobreviventes (N = 50)	Não sobreviventes (N = 38)	Valor de P*
Concentrados de hemácias – no(%)	45 (51)	26 (52)	19 (50)	1,000
Número de concentrados	2 [1;4] 2 (1 - 3)	2 [1;4] 2 (1 - 3)	2 [2;4] 2 (1 - 3)	0,013
Plaquetas (aférese) – no(%)	20 (23)	8 (16)	12 (32)	0,200
Número de unidades	4,5 [2,8;8] 2 (1 - 3)	2,5 [1,8;4,3] 0 (0 - 1)	6,5 [4;15] 4 (1 - 6)	0,013

N= denota o número de pacientes e (%) a porcentagem pelo N total expresso na primeira linha da tabela.

Os dados quantitativos são expressos como mediana [P25;P75] ou média (Intervalo de confiança 95%).

SNC denota sistema nervoso central

* Valor de P comparativo entre sobreviventes e não sobreviventes, com o uso do teste t ou Mann-Whitney conforme adequação.

Excluindo sangramento do SNC.

A curva de probabilidade de sobrevida, segundo modelo de Cox, corrigido para idade, escore de risco SOFA desde sua entrada no hospital e morbididades é mostrada a seguir na Figura 15.

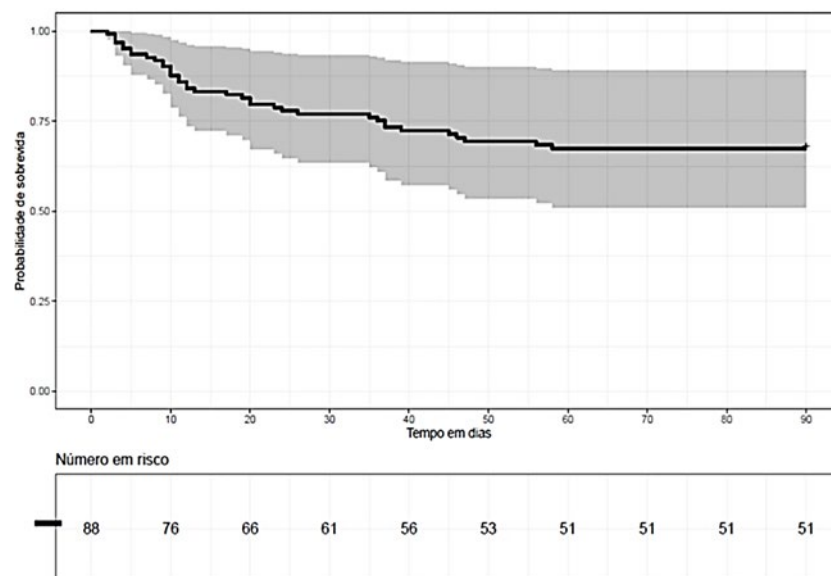


Figura 15. Curva de probabilidade de sobrevida dos pacientes brasileiros com sara grave que receberam suporte com ECMO.

7.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A evidência de maior taxa de sobrevida e de decanulação, de redução do tempo em ECMO e complicações, portanto, geralmente apoia a utilidade da ECMO para o resgate dos pacientes com SARA com as indicações apropriadas.

Consequências indesejáveis de complicações hemorrágicas e infecciosas com ECMO diminuem a resolutividade dos profissionais e do centro. Apesar da maior taxa relativa, são complicações controláveis e consistem em oportunidades de melhorias nos processos de garantia da qualidade dos profissionais e do centro, pois estão correlacionadas ao maior custo e não são aceitáveis (fatalidades e tromboembolismos).

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A questão econômica se a ECMO é custo-efetiva "para pacientes com insuficiência respiratória grave, mas potencialmente reversível" norteou a busca de evidências internacionais para orientar e fazer comparações. De maneira narrativa, descrevemos a seguir o estado da arte.

Atualmente, em resumo, existem poucos dados sobre o custo-efetividade da ECMO VV para SRAG ou SARA. Os três estudos maiores publicados incluem:

- o último britânico [Peek, 2009], realizado durante o estudo randomizado do grupo de Peek *et al.*, em 2009,
- o estudo custo-utilidade no Brasil [Park, 2014] de Park *et al.*, em 2014, quando se modelou as estimativas do impacto potencial da ECMO a partir do estudo epidemiológico, ERICC, de insuficiência respiratória em 15 UTIs do Brasil, e,
- mais recentemente, o modelo no estudo canadense [Barret, 2018] de Barret *et al.*, em 2018, de custo-utilidade usando os melhores dados de efetividade disponíveis, estimou custos locais e usou o estudo do Brasil de Park *et al.*, 2014, para avaliar a sensibilidade da relação custo-utilidade estimada para o tratamento.

(Nota: Embora reconhecidamente custos não são generalizáveis de uma jurisdição a outra, foram colocados ao lado de cada estimativa citada seu valor em Reais, visando subsidiar o entendimento de suas magnitudes absolutas e relativas.)

O estudo CESAR [Peek, 2009] incluiu uma avaliação econômica com a probabilidade de sobrevivência observada de 0,63 (caso-base) e relatou uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de £ 19.252 (ou R\$ 149.419,34; intervalo de confiança de 95%, IC95% de £ 7.622 a £ 59.100; ou de R\$ 59.156,15 a R\$ 458.689,11) / ano de vida ajustado pela qualidade (QALY até o fim predito da vida com 3,5% de desconto). Durante o período inicial, em internação, entretanto, os pacientes alocados ao braço do estudo com ECMO custaram mais que o dobro, onde tiveram a média de £ 73.979 (ou R\$ 574.090,68) comparada com £ 33.435 (ou R\$ 259.461,77) para aqueles sob ventilação mecânica convencional (diferença de £ 40.544; ou R\$ 314.671,60; IC95% de £ 24.799 a £ 56.288 {limites aumentados pelos 20% dos pacientes que necessitaram suporte de ≥ 3 órgãos}; ou R\$ 192.470,92 a R\$ 436.864,52). No seguimento de 06 meses após a randomização o custo total de um sobrevivente em plena saúde foi £ 251.360 (ou R\$ 1.950.599,96). Os autores concluíram que a ECMO VV foi custo-efetiva para pacientes com SRAG ou SARA, com chance >50% de permanecer custo-efetiva até o limiar de £ 20.000 usado pelo NICE. O grupo de estudo, ao longo de quatro anos deste estudo, também subsidiou a política de ECMO neonatal. A ECMO neonatal também foi efetiva na redução de mortes conhecidas ou incapacidades graves (risco relativo, RR = 0,64; IC95% de 0,47 a 0,86; p = 0,004). Em 2001, após ajustar para censurar por tempo de seguimento e taxa de desconto de 6%, o custo médio adicional do serviço de saúde da ECMO neonatal foi de £ 17.367 (ou R\$ 134.789,41 com intervalo de confiança de 95% de £ 12.072 a £ 22.224; ou de R\$ 93.693,65 a R\$ 174.485,73) por bebê. Ao longo de quatro anos, o custo incremental da ECMO neonatal foi de £ 16.770 (ou R\$ 130.155,95, IC95% de £ 9.828 a £ 37.924; R\$ 76.277,44 a R\$ 294.337,16) por ano de vida ganho e £ 24.775 (ou R\$ 192.284,65, IC95% de £ 13 106 a £ 69.690 ou de R\$ 101.718,77 a R\$ 540.880,61) por ano de vida sem deficiência ganho. Esses resultados permaneceram robustos após variações nos valores das variáveis-chave realizadas como parte de uma análise de sensibilidade. E, os autores concluíram que o estudo

forneceu evidências rigorosas do custo-benefício da ECMO em quatro anos de estudo para bebês maduros com insuficiência respiratória grave [Petrov, 2004].

O estudo canadense [Barret, 2018] se diz ser a primeira análise para definir o CUA para ECMO VV usando dados de efeito de metanálises publicadas e para incorporar os resultados do estudo EOLIA. O modelo mostrou que a ECMO VV está associada a um ganho ao longo da vida de 5,2 anos de vida e 4,04 QALYs quando comparada à ventilação mecânica de proteção pulmonar para o tratamento de SRAG ou SARA grave em adultos jovens com idade média de 45 anos. O modelo também mostrou que a ECMO VV está associada a um aumento incremental nos custos de CAN\$ 145.697 (ou R\$ 643.438,17) e um ICER de CAN\$ 36.001 / QALY (ou R\$ 158.990,35 / QALY). Portanto, os autores concluíram que a ECMO VV é provavelmente econômica quando usada para pacientes com SRAG ou SARA grave, assumindo um limite aceitável de CAN\$ 50.000–100.000 / QALY (ou R\$ 220.813,80 a 441.627,60 / QALY). É de interesse citar que este estudo canadense [Barret, 2018] utilizou 3 fontes de informação relevantes para a presente discussão: (i) o estudo igualmente britânico com 1 centro canadense, o OSCAR *trial* [Lall, 2015], randomizado sobre ventilação mecânica convencional comparada à ventilação mecânica oscilatória com alta frequência em pacientes com SRAG ou SARA grave; (ii) o estudo CESAR *trial* [Peek, 2009] acima descrito; e (iii) a revisão sistemática realizada para subsidiar o modelo no Brasil [Park, 2014] e publicada [Zampieri, 2013] no ano de 2013. No (i) estudo sobre ventilação mecânica [Lall, 2015] (realizado no mesmo modelo detalhado de estudos clínicos de ATSS para subsidiar as decisões do NICE) não houve diferença de efeito entre as tecnologias comparadas (aos 30 dias após a randomização, faleceram 163/397 (41,1%) sob ventilação mecânica convencional vs. 166/398 (41,7%) sob ventilação mecânica oscilatória com alta frequência; em 1 ano estimou-se o ganho de 0.246 vs. 0.302 QALY respectivamente, e o *Odds Ratio* de sobrevida ajustada em 12 meses foi de 1,03 com IC95% de 0,75 a 1,40; $p = 0.87$), e aí também foi realizada a avaliação econômica da ventilação mecânica com RCEI de £ 78.260 (ou R\$ 607.312,03) / QALY para o sistema de saúde, NHS, documentando os custos da ventilação mecânica no UK.

8.1 Avaliação econômica

O estudo no Brasil [Park, 2014] está apresentado no Anexo 14.1 em sua íntegra com seu Material Suplementar ao final deste relatório. Este estudo foi modificado para esta análise em apenas 2 itens: (i) o custo da diária hospitalar de cuidados intensivos foi atualizado no quadro de custeio para refazer a árvore de decisão apresentada a seguir; e (ii) anexar o quadro das estimativas de custos observados pelo grupo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no Anexo 14.2, visando rodar uma análise de sensibilidade. Neste estudo anterior [Park, 2014], um modelo de Markov também foi rodado. Ao compararmos os valores rodados com os ajustes para a população com COVID-19, se tornou pouco relevante refazê-lo devido às diferenças de permanência hospitalar e custos atuais (Figuras 16 e 17).

A relação de custo-utilidade do uso da oxigenação extracorpórea (ECMO) para pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) grave havia sido estudada com o uso dos bancos de dados de estudos previamente publicados para se construir a árvore encadeada de decisões. Os custos diretos foram extraídos da média de três meses do preço pago pelo Sistema Único de Saúde ao hospital em 2011. Com 10.000.000 pacientes simulados com desfechos e

custos predeterminados, uma análise da relação de incremento de custo e ganho de vida com qualidade (QALY)(custo-utilidade) foi realizada com sobrevida de 40% e 60% dos pacientes que usaram ECMO.

O Quadro 7 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pela equipe do HC/FMUSP e especialistas em ECMO e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica

Parâmetro	Especificação	Fontes de dados e Referências:
Tipo de estudo	Custo-utilidade	
Alternativas comparadas	ECMO X VMI	
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com SRAG ou SARA grave	
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida e complicações	
Horizonte temporal	6 meses	
Taxa de desconto	1%	
Perspectiva da análise	Sistema de saúde, SUS	
Medidas da efetividade	Sobrevida pós alta	IBGE
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	QALYs no caso-base / EQ-5D QALYs em simulação aleatória de 1.000 casos	Peek et al., 2009 Park et al., 2012 e 2014 Toufen et al., 2011 Hodgson et al., 2012
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Micro-custeio e absorção dos custos fixos diretos segundo o Relatório Mensal dos custos hospitalares (Anexo 14.3)	IC HCFMUSP, 2014 e 2020 HCPA UFRGS, 2020
Unidade monetária utilizada, data	Reais, 2020	
Método de modelagem	Árvore de decisão rodada no Markov anterior (Figura 16) e destaque da sua parte C para a simulação (Figura 17) usando a efetividade estimada em 2014	Park et al., 2012 e 2014 Park et al., 2020
Pressupostos do modelo	1. Pacientes COVID-19 do ano 2020 são similares aos pacientes relatados na coorte em Paris e no Chile; 2. Os custos foram os das compras públicas SP e RS 2020 3. Não há inclusão dos valores dos Recursos Humanos e custos indiretos.	Lebreton, 2021; Díaz, 2021 IC HCFMUSP, 2014 e 2020 HCPA UFRGS, 2020
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	De acordo com os limites dos intervalos com 95% de confiança das probabilidades da metanálise descrita, desfechos na experiência Brasileira em suporte respiratório e valores interquartis dos custos observados (Painel no Anexo 14.3). Dados da Tabela 7. com os desfechos e uso de recursos na experiência Brasileira 2011-2019 em suporte respiratório foram utilizados para estimar o cenário sem a pandemia.	<i>TreeAge v.2011</i>

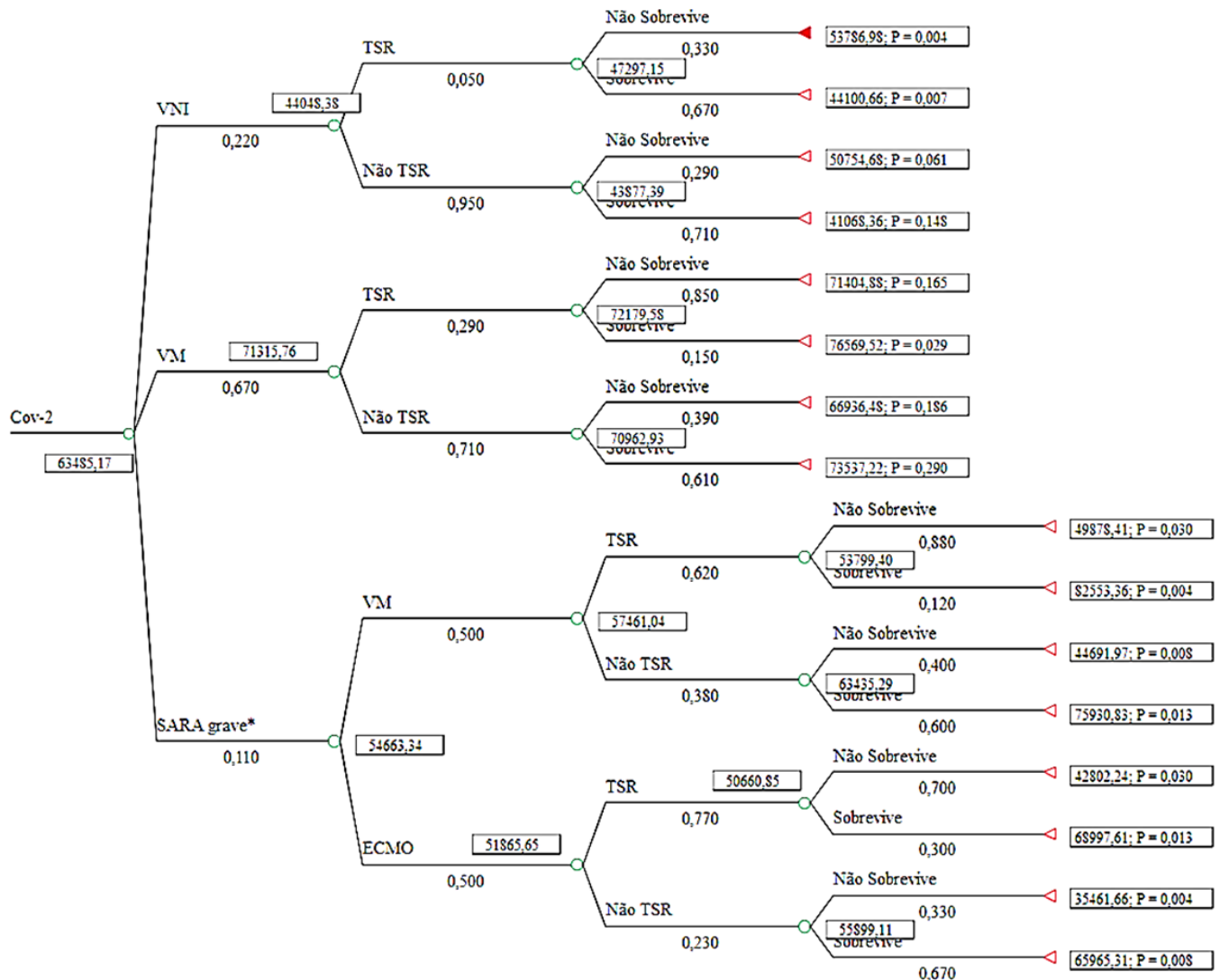


Figura 16. Reprodução da árvore de decisão com os valores simulados em Park et al., 2014

A Figura 17 apresenta a parte da árvore referente a SARA grave apenas, com as probabilidades de ocorrência dos eventos ajustadas em comparação a como analisados e refletidos nos braços da parte inferior da Figura 16 [Park, 2014]. Nesta, relativos apenas à SARA grave, as probabilidades foram ajustadas às probabilidades avaliadas na metanálise realizada acima, corroborada em 2020 na citação dos grupos experientes de Paris, França [Lebreton, 2021], e as observações da experiência Brasileira em suporte respiratório nos dois centros para o ano de 2020 conforme tabelas do IC-HCFMUSP e do HCPA da UFRGS nos Anexos. Os valores dos custos atribuídos aos nós terminais foram atualizados para o ano de 2020 segundo as tabelas do IC-HCFMUSP e tabela de custos fornecida pelo Grupo de Custos do HCPA da UFRGS, conforme reproduzidas nos Anexos 14.1.do artigo de 2014 [Park, 2014] modificado; 14.2. Relatório do Grupo de Estudo MICROCUSTO em ECMO do HCPA-UFRGS; 14.3. Relatório Mensal dos Pacientes confirmados com COVID-19 no IC-HCFMUSP 2020; e, 14.4. Memória de cálculo dos valores dos braços e desfechos para a Árvore de Decisão de SARA grave, com e sem ECMO: Caso-Base com valores observados no ano 2020 e ocorrência dos eventos no IC-HCFMUSP e no HCPA-UFRGS.

A Análise de Sensibilidade foi realizada variando os dias de ocorrência dos eventos segundo os limites do IC95% estimados no IC-HCFMUSP e média no HCPA-UFRGS. A variabilidade observada entre os pacientes não sobreviventes nestas Árvores para o HCPA-UFRGS refletem haver-se adotado as medianas e respectiva variabilidade, apresentadas no Anexo 14.2. Para todas as demais variações as médias e intervalo de confiança foram utilizados. Isto permitiu de estimar os valores para cenários mínimo e máximo em que as estratégias terapêuticas podem variar. Embora apenas raros pacientes apresentaram tais permanências extremamente prolongadas, nesta pandemia isto ocorreu com ao menos 1 paciente sob ventilação mecânica invasiva em cada centro. Por outro lado, houve fatalidades que ocorreram em poucos dias após a hospitalização. Além disto, no Anexo 14.4, mostram-se em detalhe as Figuras Suplementares 14.4.1. Árvores de Decisão segundo cálculo dos valores dos braços e desfechos para SARA grave, com e sem ECMO: Caso-Base com valores observados no ano 2020 e Figuras Suplementares 14.4.2. Análise de Sensibilidade segundo os limites do IC95% dos dias de ocorrência dos eventos no IC-HCFMUSP e no HCPA-UFRGS com os custos por desfechos.

Segundo as experiências das coortes documentadas no Chile [Díaz, 2021], em Paris na França [Lebreton, 2021] e no Registry Internacional [ELSO, 2021], a necessidade de ECMO está estimada em 1% a 1,2% dos pacientes com SARA grave que estão sob ventilação mecânica invasiva. A difusão desta tecnologia, portanto, é restrita pelos critérios de elegibilidade e capacidade dos recursos humanos credenciados para desenvolver mais centros (ver secção da curva de aprendizado). Mudando o nó de decisão na Árvore para contemplar esta distribuição da probabilidade de requerimento de ECMO para os pacientes, também se reflete de maneira explícita e transparente a documentação dos valores das estratégias terapêuticas comparadas.

Assim, a Tabela 9. apresenta o resumo com a média destas estimativas caso-base de custo das estratégias terapêuticas e a Figura 17. reproduz a parte inferior da Figura 16 com os valores estimados. A diferença entre estas estimativas da ECMO e para a ventilação mecânica resultou na diferença incremental de R\$ 40.683,28. Esta diferença foi dividida pela estimativa de $0,424 \pm 0,042$ QALYs segundo a estimativa de Park et al, em 2014, contando-se dois períodos de seis meses para os quais haviam sido ajustados à época. Com base nestas estimativas, a relação de custo-efetividade incremental, RCEI, resultou ser do valor de R\$ 95.951,13 para se obter 1 ano de vida ganho com qualidade.

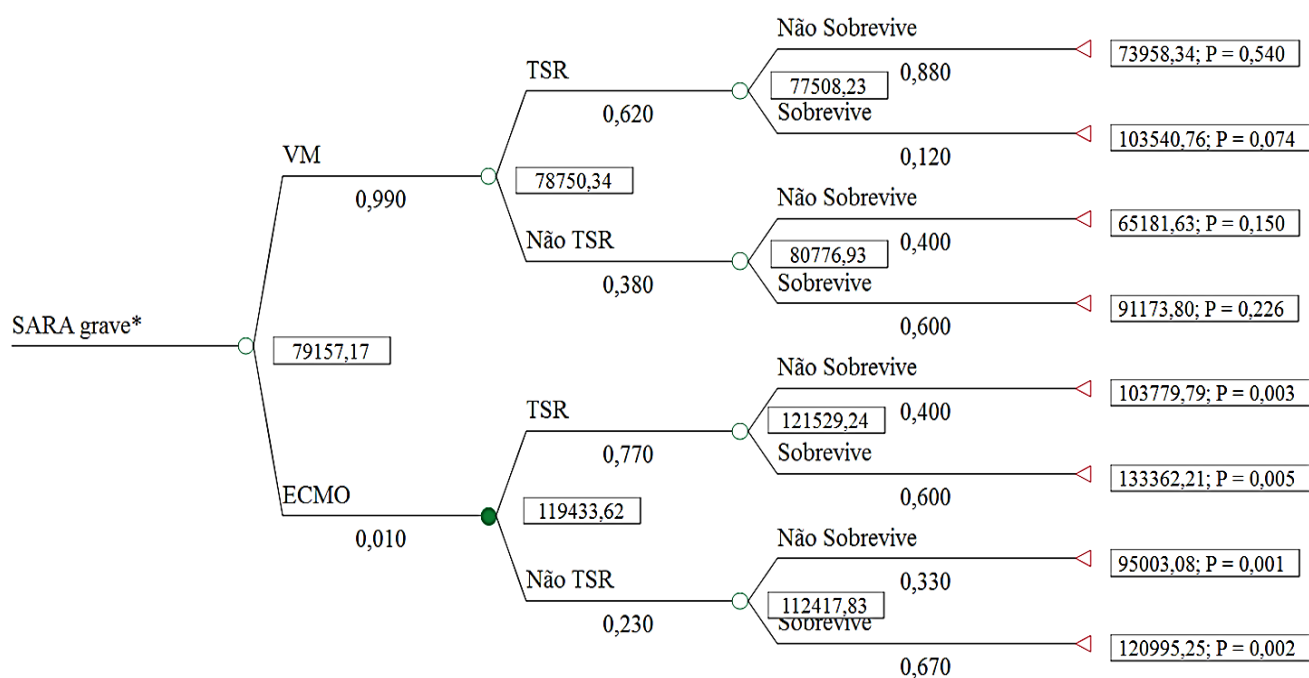


Figura 17. Caso-base de custo das estratégias terapêuticas de VM e ECMO

Tabela 9. Resultados da avaliação econômica conduzida.

Tecnologia	Custo do tratamento	Ganho de QALYs – Vidas com qualidade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Comparador VM	R\$ 78.750,34	0,222±0,024			
Intervenção ECMO	R\$ 119.433,62	0,646±0,066	R\$ 40.683,28	0,424±0,042	R\$ 95.951,13

A Análise de Sensibilidade variando os dias de ocorrência dos eventos segundo os limites do IC95%, Tabelas 14.4. do Anexo e Figuras Suplementares 14.4.2, resultou no mínimo valor da internação de R\$ 37.206,15 devido aos óbitos precoces sob VM até o máximo de R\$ 359.504,63 em casos de fatalidades em pacientes com comorbidade e permanência prolongada; em 1% dos pacientes que tiveram suporte com ECMO o custo variou entre no mínimo R\$ 100.955,12 (adicionando R\$ 7.448,27 ao conjunto das terapias) até o máximo de R\$ 309.801,16, casos em que a ECMO reduziu a permanência em pacientes com comorbidade e reduziu os custos em R\$ 11.000,19 para o conjunto das terapias.

A Análise de Sensibilidade utilizando os dados de permanência média e probabilidades de eventos anteriores à pandemia, colocados na Tabela 7. acima, e mediante um cálculo de média ponderada do custo da instalação da ECMO, com os valores atualizados da assistência são concordantes e coincidem, Figura Suplementar 14.4.2.S5 ao final deste Relatório, mostra que os resultados estão incluídos no intervalo dos custos mínimos e máximos acima calculados. O custo incremental com estes dados foi de R\$ 26.723,79, que dividido pelo efeito adicional já anteriormente calculado [Park, 2014] de 0,424 QALY, resultou na relação de custo-efetividade incremental, RCEI, no valor de R\$ 63.027,81 para se obter 1 ano de vida ganho com qualidade.

Tabela 10. Resultados da análise de sensibilidade anterior à pandemia - árvore de decisão com a tabela 7.

Tecnologia	Custo do tratamento	Ganho de QALYs – Vidas com qualidade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Comparador VM	R\$ 61.929,46	0,222±0,024			
Intervenção ECMO	R\$ 88.653,25	0,646±0,066	R\$ 26.723,79	0,424±0,042	R\$ 63.027,81

8.2. Impacto orçamentário

O impacto orçamentário se baseou na probabilidade de requerimento de ECMO para os pacientes citados das coortes documentadas no Chile [Díaz, 2021], em Paris na França [Lebreton, 2021] e no Registry Internacional [ELSO, 2021]. A taxa de difusão para a intervenção com ECMO também está restrita pela capacidade instalada de recursos humanos treinados e credenciados, além dos critérios de indicação estritos para ECMO.

O impacto orçamentário da estratégia de ventilação mecânica invasiva reflete a estimativa de 99% dos pacientes críticos com COVID-19 para o país, segundo a probabilidade observada no IC-HCFMUSP (Anexo 14.3), e o impacto orçamentário incremental é a diferença do valor adicionado de ambas as estratégias, VM + ECMO, *versus* a estimativa quando todos os pacientes são submetidos apenas à ventilação mecânica, VM.

Tabela 11. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise com a pandemia

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	386 de 38.600	R\$ 3.039.763.124,00	1%	R\$ 3.055.466.870,08	R\$ 15.703.746,08
2022	391	R\$ 2.978.910.713,97	1,2%	R\$ 3.025.098.761,88	R\$ 15.733.269,12
2023	395	R\$ 2.978.545.256,63	1,2%	R\$ 3.025.287.561,11	R\$ 15.922.068,35
2024	403	R\$ 2.977.928.851,91	2%	R\$ 3.025.606.002,48	R\$ 16.240.509,72
2025	411	R\$ 2.977.300.119,09	2%	R\$ 3.025.930.812,67	R\$ 16.565.319,91
Total em 5 anos		R\$ 15.072.778.216,52		R\$ 15.279.631.656,09	R\$ 80.816.036,09

¹ Custo de tratamento anual com o comparador, 1 internação com VM, R\$ 78.750,34 * 38.600 pacientes = **R\$ 3.039.763.124,00**; e decrescendo ano-a-ano com a incorporação da ECMO para os pacientes elegíveis;

² Custo de tratamento anual com a intervenção, 1 internação com ECMO, R\$ 119.433,62 * 386 pacientes = **R\$ 46.101.377,32**.

A Análise de Sensibilidade utilizando os dados de permanência média e probabilidades de eventos anteriores à pandemia, colocados na Tabela 7. acima, e mediante um cálculo de média ponderada do custo da instalação da ECMO, com os valores atualizados da assistência, Figura Suplementar 14.4.2.S5 ao final deste Relatório e Tabela 10. acima, mostra

que o impacto orçamentário incremental anual previsto, na Tabela 12. a seguir, quando a pandemia cessar pode ser de cerca de R\$ 10 milhões.

Tabela 12. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia com dados (tabela 7.) Anteriores à pandemia

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	386 de 38.600	R\$ 2.390.477.156,00	1%	R\$ 2.400.792.538,94	R\$ 10.315.382,94
2022	391	R\$ 2.342.380.755,62	1,2%	R\$ 2.353.241.436,46	R\$ 10.860.680,83
2023	395	R\$ 2.342.090.456,08	1,2%	R\$ 2.353.365.453,77	R\$ 11.274.997,69
2024	403	R\$ 2.341.600.817,51	2%	R\$ 2.353.574.629,63	R\$ 11.973.812,12
2025	411	R\$ 2.341.101.386,17	2%	R\$ 2.353.787.989,01	R\$ 12.686.602,84
Total em 5 anos		R\$ 11.757.650.571,37		R\$ 11.814.762.047,80	R\$ 57.111.476,43

¹ Custo de tratamento anual com o comparador, 1 internação com VM, R\$ 61.929,46 * 38.600 pacientes = **R\$ 2.390.477.156,00**; e decrescendo ano-a-ano com a incorporação da ECMO para os pacientes elegíveis;

² Custo de tratamento anual com a intervenção, 1 internação com ECMO, R\$ 88.653,25 * 386 pacientes = **R\$ 34.220.154,50**.

Ao final do 5º. ano se não mais haver pandemia, com a taxa de difusão da ECMO prospectada e desconto de 1%, considerando o impacto orçamentário com VM e a ECMO adicionados durante os 5 anos, o programa com a ECMO custaria cerca de R\$ 57 milhões a mais para resgatar mais de 2.000 pacientes brasileiros.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A implementação do procedimento de ECMO já está ocorrendo no Brasil desde 2001, e que já contam com resultados obtidos comparáveis [Maksoud-Filho, 2001; Colafranceschi, 2008; Park, 2011; Bassi, 2011; Park, 2012; Mendes, 2012; Azevedo, 2012] à taxa mundial registrada na “Extracorporeal Life Support Organization” (ELSO) [ELSO, 2014a]. Atualmente, já existem 30 equipes e centros reconhecidos e cadastrados na ELSO que oferecem o suporte com ECMO a seus pacientes. A representação da ELSO para a região Latino Americana foi oficializada com a criação da Sociedade Brasileira para desenvolvimento da assistência circulatória com oxigenação extracorpórea, a SoBECMO, uma organização nacional dos centros brasileiros [SoBECMO, 2021], que os articula e oferece oportunidades a estes centros de participar ativamente na redação das *Guidelines* da ELSO, promove atividades educacionais com os colegas da ELSO e têm incorporado alguns centros brasileiros em estudos multicêntricos da ELSO com seus parceiros internacionais, centros universitários e alguns fabricantes, contribuindo com estudos científicos e colocando o país dentro do cenário mundial desta terapia. Ao mesmo tempo, demonstrando que no Brasil, a terapia pode ser aplicada com boa efetividade.

Destes 30 centros, na região Centro-Oeste, há 01 centro Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, e 2 grupos de prestadores de serviço de ECMO, Cardiovascular Associados de Brasília, e o Centro de Especialistas em Alta Complexidade – CEAC, de Goiânia. Na região Nordeste há 05 centros, Hospital São Camilo Cura D'Ars de Fortaleza; Hospital Universitário da UFMA e São Domingos Hospital de São Luís do Maranhão; e, em Recife o Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, e o Instituto do Coração de Pernambuco. Na região Sul há 03 centros, no Rio Grande do Sul em Porto Alegre há o Hospital Da Criança Santo Antônio e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre; e, em Santa Catarina o Centro Hospitalar Unimed de Joinville. A região Sudeste conta com 18 serviços e centros, 01 em Vitória no Espírito Santo o grupo CirculaES VITORIA APART; 03 em Minas Gerais, sendo 02 em Belo Horizonte 01 centro na Rede Mater Dei de Saúde e 01 grupo NEOCENTER, e, o Hospital Vila da Serra de Nova Lima; no Rio de Janeiro há 03 centros, o Hospital Quinta Dor, o Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UTI Pediátrica e o Instituto Nacional de Cardiologia, e o Grupo Américas de Circulação Extracorpórea que presta serviços em hospitais da operadora AMIL. Em São Paulo há 10 centros, 01 em Campinas, a Clínica Córdio - Cirúrgica Campinas, com sua base no Hospital Celso Piero da Pontifícia Universidade Católica de Campinas e também presta serviço aos hospitais gerais da região; e, há 09 centros na cidade de São Paulo, o Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e o Instituto do Coração deste mesmo Hospital, o Hospital do Coração – HCor/ *Pediatric Cardiac Intensive Care Unit*, o Hospital Israelita Albert Einstein, o Hospital SEPACO, o grupo Cardio Cirúrgica J.P. da Silva que migrou e ficou integrado no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – BP, o Hospital Alemão Oswaldo Cruz, o Hospital Infantil Sabará, o Hospital Sírío Libanês e o Hospital Samaritano Paulista.

Nove destes centros pertencem ao Sistema Único de Saúde (SUS), sendo dois em São Paulo - SP (Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e Instituto do Coração deste mesmo Hospital), um em Campinas – SP (Clínica Córdio - Cirúrgica Campinas, no Hospital Celso Piero da Pontifícia Universidade Católica de Campinas); dois no Rio de Janeiro – RJ (Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UTI Pediátrica e o Instituto Nacional de Cardiologia); um em Recife – PE (Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira); um em São Luiz – MA (Hospital Universitário da UFMA) e um em Porto Alegre (Hospital de Clínicas da UFRGS), tendo nestes locais a experiência estabelecida, estrutura física, recursos humanos e materiais específicos para a realização do procedimento de ECMO.

Nestes centros, a capacidade instalada e documentada atualmente foi de 376 casos por ano, hoje se estima que há potencial de incrementar 10% gradualmente, mediante programas estritos de treinamento inicialmente supervisionado e credenciamento de profissionais já especializados, garantias de infraestrutura e operabilidade logística de referências e contrarreferências documentadas e pactuadas com o gestor do SUS.

Conforme o Parecer do Conselho Federal de Medicina, N°. 42 de 2017 [CFM, 2017], que transcrevemos a seguir, o treinamento para ECMO só deve ser autorizada aos médicos especialistas em uma das seguintes especialidades: pneumologia, cirurgia torácica, medicina intensiva, anestesiologia, cardiologia, cirurgia cardiovascular, neonatologia ou medicina intensiva pediátrica, que determinará qual a opção de suporte ventilatório ou hemodinâmico mais adequada para o tratamento de cada paciente. A capacitação técnica necessária ao médico para realizar esse procedimento é ter formação estabelecida em pneumologia, cirurgia torácica, medicina intensiva, anestesiologia, cardiologia, cirurgia

cardiovascular, neonatologia ou medicina intensiva pediátrica, com treinamento avançado específico na realização do procedimento de ECMO em Centro de ECMO. O médico será considerado capacitado e habilitado para a realização do procedimento ao apresentar certificado de proficiência obtido no treinamento especializado.

As instituições de Saúde aptas para realizar ECMO devem atender às normas vigentes de funcionamento da Anvisa e CRM. Estas instituições devem conter um Centro de ECMO para realizar os procedimentos. O Centro de ECMO para realização do procedimento obedecerá às condições materiais, físicas, de recursos humanos e de equipamentos necessários conforme discriminado abaixo:

— As Instituições que realizarem ECMO devem possuir um Centro de ECMO e preencher os seguintes requisitos:

- 1) Ser Hospital terciário.
- 2) Comprovação da experiência com ECMO através de vínculo com associações nacionais ou internacionais relacionadas com a terapia (como por exemplo a *“Extracorporeal Life Support Organization-ELSO”*), ou comprovação de uso regular com publicações de séries de casos com bons resultados, ou comprovação de pesquisa com ECMO e educação continuada estruturada de acordo com normas bem estabelecidas pelas diretrizes nacionais e internacionais de treinamento.
- 3) Possuir protocolos para o uso de ECMO respiratória.
- 4) Ter equipe multiprofissional comprovadamente treinada por curso específico, teórico-prático para formação de especialistas em ECMO. A equipe multiprofissional deve ter pelo menos 3 integrantes treinados em ECMO (credenciadas pela ELSO ou Complexo HCFMUSP de SP), disponível para acompanhar pacientes com suporte extracorpóreo 24 horas por dia.
- 5) Além da educação inicial, deve haver educação continuada assídua e periódica em ECMO da equipe multiprofissional.
- 6) Possuir UTI pediátrica com pelo menos dez leitos.
- 7) Possuir UTI adulta com pelo menos dez leitos.
- 8) Ter médico intensivista com experiência em Insuficiência Respiratória aguda, choque cardiogênico e ECMO, presente 24 horas por dia.
- 9) Ter disponibilidade de centro cirúrgico e de cirurgião cardíaco, torácico ou vascular 24 horas por dia.
- 10) Ter Tomografia computadorizada disponível 24 horas por dia.
- 11) Ter Endoscopia digestiva e respiratória disponível 24 horas por dia.
- 10) Ter Laboratório clínico e de microbiologia disponível 24 horas por dia.
- 12) Ter Banco de sangue disponível 24 horas por dia.
- 13) Ter Movimento de pelo menos seis pacientes por ano para manutenção da experiência no centro.

Observa-se que um serviço descentralizado dificilmente possui centros com movimento suficiente para manter uma estrutura para o uso da ECMO. Internacionalmente o sistema de regulação e referenciamentos tem sido utilizado com bons resultados. Este sistema permite que poucos centros consigam dar suporte para abranger grandes áreas e melhora a eficiência, tem-se demonstrado viável e economicamente mais sustentável para programas assistenciais com procedimentos complexos, sobretudo, para os de suporte à vida e alto custo.

Além disto, para cada um dos pacientes a serem submetidos a esse procedimento e suas famílias, eles deverão ser cientificados e esclarecidos com a elaboração de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme a determinação do Parecer do Conselho Federal de Medicina, Nº. 42 de 2017 [CFM, 2017].

Estas recomendações e parâmetros se encontram validadas pelos resultados na publicação de três estudos de coortes, uma retrospectiva do Registry da ELSO [Barbaro, 2021] e duas prospectivas, a de Paris, França [Lebreton, 2021] e a do Chile [Díaz, 2021]. Com números elevados de pacientes, 1.035, 302 e 85, respectivamente, com os resultados de 37,4%; de 40 a 54% e de 40% de mortalidade, demonstraram a importância e o impacto da experiência da equipe, da indicação e momento de esta serem os apropriados, da infraestrutura adequada e da regulação dos serviços ser centralizada com estratégias de comunicação eficientes e ágeis.

9.1. Efeito da centralização/regulação para centros especializados com transporte de pacientes em ECMO

Como as indicações de ECMO são bem restritas e o treinamento para manter uma equipe capacitada é intensivo, em geral, nos países desenvolvidos, alguns centros são referenciados. Nos dois estudos de coortes acima citados do Registry da ELSO [Barbaro, 2021] e de Paris, França [Lebreton, 2021], os pacientes foram transportados canulados para os centros de referência.

A sobrevida de pacientes referenciados e transportados em suporte com ECMO na literatura é de 62% (57 – 68%) em média (IC - 95%) [Díaz, 2021]. Na coorte prospectiva de Paris, França [Lebreton, 2021], bem como na coorte prospectiva do Chile [Díaz, 2021], as taxas de sobrevida dos pacientes canulados pelas equipes móveis e transportados não diferiram daquelas observadas nos pacientes canulados diretamente nos centros de referência.

Na experiência brasileira já relatada anteriormente de transporte de pacientes com ECMO, a média de sobrevida hospitalar foi de 72% [Mendes, 2017; Li, 2018]. Entretanto, poucos centros oferecem transporte ou já dispõem de rede de referência / contrarreferência efetiva e eficiente.

10. CURVA DE APRENDIZADO

Evidências dos dois estudos de coortes foram destacadas, uma retrospectiva sugestiva do Registry da ELSO [Barbaro, 2021] e uma prospectiva de Paris, França [Lebreton, 2021] que encontrou diferenças estatisticamente significativas nos resultados dos pacientes em comparações de profissionais e centros experientes e inexperientes com o procedimento e o uso dos dispositivos disponíveis no local.

Embora historicamente a ELSO tenha se reservado o selo de qualidade da certificação para atendimento de ECMO, orientado e salientado a necessidade do treinamento intensivo especializado em ECMO de maneira continuada, a sua última publicação do Registry da ELSO [Barbaro, 2021] sugeriu não haver associação substantiva com o volume de ECMOs realizadas em cada centro. O estudo do Registry da ELSO [Barbaro, 2021] incluiu 1.035 pacientes > que 16 anos de idade confirmados com COVID-19 que estiveram sob ECMO e foram seguidos >90 dias (dentre > 125.000 pacientes registrados que estiveram sob ECMO em um dos 213 centros de 36 países). No Suplemento da publicação do Registry da ELSO [Barbaro, 2021], o modelo de Cox para estimar o prognóstico de mortalidade sugeriu não haver associação substantiva desta com o volume de ECMOs realizadas em cada centro (o modelo foi ajustado para as características dos 17 milhões de pacientes confirmados com COVID-19 [Williamson, 2020], escores de risco respiratório (*RESP score*) associado à ECMO [Schmidt, 2014] e o

volume de ECMOs realizadas em cada centro em 2019, onde excluiu os centros sem dados 2019 ou o ano anterior). A comparação da sobrevida aos 90 dias entre os centros que dobraram de volume de ECMOs realizadas em relação com os que não dobraram apresentou uma Razão de Risco ou *Hazard Ratio*, $HR=0,96$ ao dobrar o volume de 2019 do hospital, $IC95\%:0,90-1,03$, onde, porém, excluíram-se 27% dos casos que foram transferidos para outros hospitais ou centros de cuidados prolongados.

Entretanto, na coorte prospectiva de Paris, França [Lebreton, 2021] houve diferenças estatisticamente significativas nos resultados dos pacientes em comparações de profissionais e centros experientes e inexperientes com o procedimento e o uso dos dispositivos disponíveis no local. O estudo foi multicêntrico, com a rede de 17 UTIs da região Paris–*Sorbonne University Hospital Network ICUs*, de março a maio 2020. A rede contou com o auxílio da regulação centralizada pelo gestor do sistema de saúde local, protocolo padronizado *a priori* (segundo os critérios do estudo EOLIA [Combes, 2018]) e treinado com os centros, comunicações agilizadas pelo Grupo de Discussão entre todos participantes e atividades educativas semanais até incluindo colegas internacionais, triagem local segundo os critérios protocolados e validada centralmente pelo Comitê da *Task Force* estabelecido no *ECMO-COVID-19 hub* na UTI do Hospital Pitié-Salpêtrière, inventário dos equipamentos para ECMO e gestão dos leitos priorizados para pacientes críticos com COVID-19, 6 equipes móveis proficientes em canulação e transporte ágil e eficiente. A rede assim adaptada, racionalizada, teve 575 chamados no período relatado, 62 não estavam suficientemente críticos, 211 estavam muito doentes com baixo prognóstico de sobrevida, e 302 pacientes foram confirmados elegíveis e 95% foram tratados com ECMO VV por, em média 14 dias (intervalo interquartil, IQR: 8 a 26 dias permanecendo na UTI em média por 30 dias, de 17 a 47 dias). Aos 90 dias de seguimento, a diferença de sobrevida global de 60% entre os centros experientes realizando mais que 30 ECMOs anualmente foi significativa em comparação com a sobrevida global de 38% nos centros que realizavam 6 ou menos ECMOs no ano anterior, *Odds Ratio*, $OR: 2,98$ e $IC95\%: 1,46$ a $6,04$, valor $p: 0,0026$.

Dentro do Sistema Único de Saúde público brasileiro com certificação para atendimento de ECMO [ELSO, 2021], há apenas 2 centros que possuem este nível de 30 experiências anteriores com tratamento ECMO; 4 centros de São Paulo e Rio de Janeiro com 20 experiências ou mais com tratamento ECMO em 2019 e 19 centros que possuem experiência com 10 ou mais procedimentos de ECMO realizadas em 2019. No entanto, todos ECMO intervencionistas foram treinados, e cada um precisa ter realizado pelo menos cinco procedimentos de ECMO supervisionados para se qualificar para a participação e certificação na ELSO.

Tabela 13. Capacidade instalada no Brasil e credenciada na ELSO com histórico da produção

REGIÃO	UF	ELSO credencial Nº. Nome	Cidade	ECMOs/ano 2019 e Observações:	
CO	DF	456 Cardiovascular Associados	Brasília	15	não é centro, presta serviços
CO	DF	466 Instituto de Cardiologia do Distrito Federal	Brasília	15	
CO	GO	468 CEAC - Centro de Especialistas em Alta Complexidade	Goiânia	10	não é centro, presta serviços a Hosp. Gerais
NE	CE	898 Hospital São Camilo <i>Cura D'Ars</i>	Fortaleza	10	não é centro, presta serviços ao Hosp. Messejana e Hosp. Gerais
NE	MA	749 Hospital Universitário UFMA	São Luís	3	
NE	MA	714 São Domingos Hospital	São Luís	3	
NE	PE	459 Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, IMIP	Recife	15	grupo forte

REGIÃO	UF	ELSO credencial Nº. Nome	Cidade	ECMOs/ano 2019 e Observações:
NE	PE	702 Instituto do Coração de Pernambuco	Recife	10
SE	ES	453 CirculaES Vitória Apart	Vila Velha	10 é centro e presta serviços
SE	MG	937 <i>NeoCenter</i>	Belo Horizonte	5
SE	MG	814 Rede <i>Mater Dei</i> de Saúde	Belo Horizonte	5
SE	MG	790 Hospital Vila da Serra	Nova Lima	5
SE	RJ	591 Grupo Américas de Circulação Extracorpórea	Rio de Janeiro	20 grupo forte
SE	RJ	917 Hospital <i>Quinta d'Or</i>	Rio de Janeiro	5
SE	RJ	893 Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UTI Pediátrica	Rio de Janeiro	5
SE	RJ	860 Instituto Nacional de Cardiologia	Rio de Janeiro	15 é centro e presta serviços
SE	SP	274 Clínica Cardiocirúrgica Campinas	Campinas	15 não é centro, presta serviços PUC e Hosp Gerais
SE	SP	276 Heart Institute-HCFMUSP, <i>Sao Paulo University</i>	São Paulo	70
SE	SP	586 Hospital do Coração- <i>Pediatric Cardiac Intensive Care Unit</i>	São Paulo	5 UTI pediatria
SE	SP	414 Hospital Israelita Albert Einstein	São Paulo	20
SE	SP	554 Hospital Sepaco	São Paulo	15
SE	SP	692 BP - Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo	São Paulo	40
SE	SP	659 Cárdio Cirúrgica J.P. da Silva	São Paulo	0 grupo prestador de serviços migrou para a BP
SE	SP	852 Hospital Alemão Oswaldo Cruz	São Paulo	10
SE	SP	488 Hospital Infantil Sabará	São Paulo	10
SE	SP	712 Hospital Sírio Libanês	São Paulo	15
SE	SP	787 Samaritano Paulista	São Paulo	5 UTI pediatria
SUL	RS	281 Hospital Da Criança Santo Antônio	Porto Alegre	5
SUL	RS	509 Hospital de Clínicas de Porto Alegre	Porto Alegre	15
SUL	SC	919 Centro Hospitalar Unimed de Joinville	Joinville	10
Total ao ano=				386

Fonte: ELSO Centers List 2021

Entretanto, se avalia que mais estudos são necessários para explorar a correlação entre os determinantes dos resultados locais de cada centro para os pacientes do Brasil, incluindo o potencial de expansão da capacidade instalada e estratégias para a manutenção dos níveis de experiência dos intervencionistas, intensivistas e da equipe multiprofissional agregada para a manutenção dos pacientes em ECMO, nos tempos de procedimento e desfechos de efetividade e segurança [Park, 2014].

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

As diretrizes *Surviving Sepsis Campaign* [Alhazzani, 2020] e as provisórias da OMS [WHO, 2020] recomendam oferecer ECMO a pacientes elegíveis com síndrome do desconforto respiratório agudo (SRAG OU SARA) relacionada à doença por coronavírus 2019 (COVID-19). A utilização de ECMO é recomendada pela OMS em casos de hipoxemia refratária, apenas em centros especializados que contem com uma equipe capacitada para a utilização do procedimento [DAF, 2020; WHO, 2020]. A Organização Extracorpórea de Suporte à Vida (ELSO - *The Extracorporeal Life Support Organization*) orienta que o uso de ECMO em pacientes com COVID-19 irá depender do caso [Barbaro, 2020] e deve ser reavaliado regularmente com base na carga geral do paciente, na capacitação da equipe e em outros recursos [Shekar, 2019; ELSO, 2014]. A Associação Americana para o Cuidado Respiratório (AARC- *American Association for Respiratory Care*) também recomenda o uso de ECMO apenas

em pacientes ventilados mecanicamente e com hipoxemia refratária e cuidadosamente selecionados com COVID-19 e SRAG grave [MacLaren, 2020].

Na Inglaterra, o investimento em ECMO se iniciou no ano de 2000 com o fomento (€ 1,425 milhões) do estudo clínico randomizado, CESAR, nos pacientes adultos em insuficiência respiratória grave, comparando ECMO às terapias convencionais [Peek, 2010]. No ano de 2004 cinco centros foram criados no NHS para atender o UK. A avaliação realizada em 2004 pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [NICE, 2004], e atualizada em 2008 [NICE, 2008], 2010 [NICE, 2010] e 2016 [NICE, 2016], foi ainda apenas baseada no primeiro estudo, o CESAR *trial* [Peek, 2010]. Esta evidência reconhece o benefício de melhorar a oxigenação, sem influenciar a mortalidade e as avaliações do NICE reproduzem os riscos elencados no CESAR *trial*. No entanto, não encontramos menção da ECMO na internet da *Scottish Medicines Consortium* (SMC) [SMC, 2021].

Na Holanda [ten Velde, 1998] a ECMO se encontra incorporada e vem sendo estudada de maneira abrangente na e está identificada no sistema de saúde desde o Relatório de 1990.

No Canadá, desde 2014 [CADTH, 2014] a ECMO se encontra incorporada e recomendada pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) em casos de hipoxemia refratária, apenas em centros especializados que contem com uma equipe capacitada em ECMO e em cuidados intensivos para a utilização do equipamento. Entretanto, há relato do estudo de avaliação da tecnologia de ECMO desde 1997, demonstrando a consistência das políticas de saúde com a ATS e a formulação dos *guidelines* do sistema público da província de Québec [Jacob, 1997].

Na Austrália e Nova Zelândia, a ECMO se encontra incorporada no Sistema Nacional de Saúde, inclusive, em 2009, houve um importante estudo randomizado que foi realizado com os pacientes com insuficiência respiratória grave pelo vírus influenza A (H1N1), que foram tratados com ECMO [Australia, 2009] para evitar lesão ao pulmão induzida pela ventilação mecânica, utilizando volumes e pressões mais baixos no ventilador.

Em pesquisa na internet da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), a oxigenação por membrana extracorpórea está no rol do Serviço da Autoridade de Segurança Nacional ASAE - [ASAE, 2021], entretanto, não obtivemos sucesso de encontrar a recomendação original com a data da incorporação.

Este procedimento também consta no rol do Serviço de Saúde Nacional da Argentina, do Chile e do Uruguai. No Chile, o governo inclusive investiu no estudo da coorte nacional [Díaz, 2021] para estabelecer a magnitude das necessidades de ECMO durante a presente pandemia de COVID-19. A logística nacional de referência para os 13 centros estabelecidos também lhes permitiu avaliar a incidência das condições e desfechos em nível populacional, bem como subsidiará o Plano Nacional para emergências futuras.

12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

De modo a dar subsídio à complementação do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, seguem as informações encontradas acerca do tema “Oxigenação Extracorpórea (ECMO) para suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave e refratária”.

Tipos de Geração de Tecnologias

Atualmente existem duas aplicações diferentes para a ECMO, podendo ser para o suporte cardíaco/respiratório (venoarterial) de pacientes ou apenas para o suporte respiratório (venovenosa). As diferenças da aplicação da técnica se dão propriamente pelo modo que o sangue do paciente poderá ser retirado e devolvido para corpo do paciente, uma vez que na técnica venoarterial a aspiração será realizada por meio da inserção de uma cânula na artéria femoral do paciente e devolvido na veia femoral do mesmo. Já para a técnica venovenosa o sangue poderá aspirado da veia femoral e inserido no sistema do usuário por meio de veia cava superior.

Ainda, a tecnologia ECMO pode ser diferenciada de acordo com a tecnologia da bomba de propulsão utilizada para o funcionamento do sistema de oxigenação, sendo que atualmente existem bombas centrífugas e bombas centrífugas por levitação que auxiliam na diminuição de hemólise.

Em complemento as informações disponibilizadas no Quadro 02 do Relatório de Recomendação da CONITEC, foi realizada nova busca no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e novo dispositivo com registro vigente foi encontrado. Na tabela 01 são apresentados os dados das novas tecnologias.

Tabela 14. ECMO com registro Anvisa vigente.

Marca	Modelo	Registro Anvisa	Validade
Maquet	Sistema Rotaflow	80259110224	02/04/2026
Getinge AB	Cardiohelp	80259110218	11/11/2023

Fonte: ANVISA, 2021.

1-) No ano de 2020, a ANVISA aprovou a solicitação da empresa Getinge do Brasil Equipamentos Médicos Ltda acerca da autorização excepcional de recondicionamento de 16 máquinas de circulação extracorpórea utilizada na terapia ECMO, de modo a atender as demandas oriundas do novo Coronavírus. O sistema Rotaflow é uma tecnologia composta por um console que opera na faixa de 0-500 rpm e que possui uma bomba de alta biocompatibilidade, responsável por melhorar o manuseio do sangue e diminuir a ocorrência de hemólise.

2-) O Cardiohelp System é uma tecnologia compacta concebida para os transportes intra-hospitalares e entre hospitais e para o funcionamento contínuo. A tecnologia é destinada a ser utilizada em salas de operações, laboratórios de cateterismo, serviços de urgências e unidades de cuidados intensivos. Podendo ser utilizado pelo período de até 30 dias em caso de insuficiência respiratória ou cardíaca.

Monitoramento Tecnológico

De modo a complementar o Monitoramento do Horizonte Tecnológico dos dispositivos utilizados para o suporte de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional no âmbito do SUS, foram realizadas pesquisas nos bancos de dados de ensaios clínicos e de patentes, sendo estes: Clinical Trials, Cortellis, ECRI, Espacenet e Patentscope e no site do FDA. Para isto, foram utilizados os descritores

“Oxygenation e Severe Refractory ARDS”, “Venovenous support e Severe Refractory ARDS” e “Severe Refractory ARDS e Treatment”.

FDA

De modo a contemplar as tecnologias que estão sendo disponibilizadas e comercializadas em cenário internacional, foi realizada pesquisa no site do FDA, onde foram encontrados modelos de dispositivos com aprovação concedida. Dentre os resultados obtidos foram desconsiderados os dispositivos que já são comercializados no mercado do brasileiro, de modo a proporcionar uma melhor prospecção de mercado. A seguir na Tabela 02 são apresentados os modelos de ECMO que obtiveram aprovação FDA.

Tabela 15. Aprovação – FDA

Produto	Empresa	Data de Aprovação
Abiomed Breethe OXY-1	Abiomed	06/04/2020
Módulo Nautilus Smart ECMO	Medtronic - Cardiopulmonary	09/04/2020
Capiox EBS	Terumo Cardiovascular	21/11/2020
Bio-Console 560	Medtronic Cardiopulmonary ¹	29/05/2020
Novalung	Fresenius Medical Care	06/02/2020
Cardiohelp	Getinge AB	06/04/2020

Fonte: FDA, 2021.

1- Em 03 de março de 2021 a empresa Medtronic iniciou o *recall* de 93 consoles do dispositivo, uma vez que foram observadas falha elétrica que causou a parada do dispositivo, bem como outros problemas observados pelo usuário, incluindo fumaça saindo do dispositivo e odor de queimado durante o uso so.

1-) Sob orientação emitida pela FDA, em 6 de abril de 2020, o Abiomed Breethe OXY-1 System recebeu a permissão temporária nos EUA para a terapia de ECMO por mais de 6 horas, para o suporte de pacientes que apresentem insuficiência respiratória aguda temporária ou insuficiência cardiopulmonar aguda. Esta modificação de indicação limitada para terapia com ECMO por mais de 6 horas não foi liberada ou aprovada pelo FDA e está em vigor apenas durante a emergência de saúde pública relacionada ao COVID-19, conforme declarado pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA (HHS). A ECMO OXY-1 trata-se de um sistema compacto de circulação extracorpórea, que bombeia, oxigena e remove o dióxido de carbono do sangue em pacientes cujos pulmões não conseguem fornecer oxigenação suficiente para órgão final.

2-) O Módulo Nautilus Smart ECMO é comercializado pela empresa Medtronic e recebeu registro sanitário FDA em 04 de abril de 2020. Trata-se de uma tecnologia com circuito com oxigenador integrado para transferência de gás ao longo prazo, compacta e portátil que permite a visualização de parâmetros monitorados, como pressão de entrada e de saída, saturação, temperatura, que possui sensores integrados que podem eliminar a necessidade de transdutores de pressão e que possui menor número de conexão, o que pode ajudar a minimizar o número de áreas propensas a formação de coágulos sanguíneos e entrada de ar. Este módulo é utilizado para a transferência de gás a longo prazo, e que possui um caminho de fluxo transversal com perfil circular, o qual minimiza a área de contato da superfície. O dispositivo também possui a capacidade de avaliação do desempenho do oxigenador.

3-) No dia 21 de novembro de 2020 a FDA concluiu que, com base nas evidências científicas disponíveis, o equipamento Capiox EBS pode ser utilizado e ser eficaz no tratamento de COVID-19, para o suporte respiratório ou cardiopulmonar de longo prazo, ou seja, maior que 6 horas, para pacientes com idade mínima de 18 anos e que possuam insuficiência respiratória aguda ou insuficiência cardiopulmonar aguda.

4-) Em 29 de maio de 2020, a empresa Medtronic emitiu um comunicado informando que sob nova orientação, a FDA está permitindo modificações temporárias e limitadas às indicações de dispositivos cardiopulmonares liberados e aprovados, sem a necessidade de submissão prévia de notificação de pré-comercialização. Deste modo, o referido modelo passa a poder ser utilizado por um período maior que 6 horas.

5-) O uso do modelo Novalung foi aprovado em 06 de fevereiro de 2020 para o suporte prolongado de pacientes por meio da técnica ECMO, por um período maior que 6 horas. O referido dispositivo é uma tecnologia integrada utilizada para a ressuscitação cardiopulmonar assistida por ECMO. É um equipamento constituído por um sistema de membrana biocompatível de fibras sólidas e ocas que é conectada a tubos e cânulas que permitem suporte prolongado (> 6 horas) e temporário de pacientes com peso entre 20 kg e 100 kg e que necessitam de suporte vital extracorpóreo.

6-) A FDA emitiu, em 06 de abril de 2020, orientações para expandir temporariamente a disponibilidade de dispositivos utilizados no suporte ECMO, sendo que o modelo Cardiohelp que anteriormente era utilizado para transporte de pacientes que necessitam de suporte respiratório ou circulatório passou a ser utilizado para aplicação da terapia por longo prazo (maior que seis horas) em pacientes com COVID-19. O sistema Cardiohelp é uma tecnologia de suporte cardiopulmonar compacto que pode ser utilizado pelo período de até 30 dias em caso de insuficiência respiratória ou cardíaca.

Clinical Trials

Em pesquisa realizada no banco de dados do *Clinical Trials*, utilizando os respectivos descritores, não foram evidenciados novos modelos de dispositivos ECMO e tampouco novos equipamentos para tratamento ou suporte de pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave ou COVID.

Cortellis, Espacenet e Patentscope

Em pesquisa realizada no Cortellis e utilizando os descritores supracitados não foi possível encontrar outras técnicas de tratamento/suporte em desenvolvimento para pacientes acometido pela Síndrome Respiratória Aguda Grave ou COVID, sendo que apenas foram evidenciados estudos relacionados à técnica ECMO e 1 estudo comparativo entre as entregas de oxigenoterapia com volume corrente de 4 ml/kg versus volume corrente de 6 ml/kg para a avaliação da

proteção em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave. Os referidos estudos não foram considerados nesta pesquisa uma vez que não apresentam nova tecnologia a ser analisada.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ECMO com indicações cuidadosas pode resgatar uma parcela pequena de pacientes (≈ 400) e recuperá-los de morte evitável. No Brasil e no mundo, isto foi caracterizado como parte da Política Nacional de *Emergency Preparedness* desde os eventos dramáticos da Boate Kiss no Rio Grande do SUL. Na experiência Brasileira com a pandemia de COVID-19, a estimativa de custo da internação com a ventilação mecânica foi de R\$ 78.750,34 para ganhar $0,222 \pm 0,024$ QALY *versus* R\$ 119.433,62 com a ECMO para se obter $0,646 \pm 0,066$ QALYs, resultando na diferença incremental de R\$ 40.683,28/ $0,424 \pm 0,042$ QALYs e na relação de custo-efetividade incremental, RCEI, de valor de R\$ 95.951,13 para se obter 1 ano de vida ganho com qualidade. A análise de sensibilidade mostrou que a parcela mais importante dos custos são os dias de permanência hospitalar e que a ECMO apropriadamente aplicada pode abreviá-la e favorecer a sobrevivência.

Portanto, o programa pode ocorrer mediante um impacto relativamente modesto durante esta pandemia de cerca de R\$ 15 milhões. Notar que, ano de 2020, uma parcela similar de pacientes teve internação extremamente prolongada (Anexo 14.2) sob ventilação mecânica exclusiva que custou mais que a adoção deste programa (Anexo 14.4, Figura 14.4.2.S4.) e obteve resolutividade inferior.

Estes valores apresentados nos cenários refletem os valores das compras públicas sem incorporar a rubrica da folha de pagamento de recursos humanos nem custos indiretos. Houve também variação do dólar nos casos de importação neste período, causando escassez na disponibilidade dos materiais e aumentando seus custos.

A adoção deste procedimento de alto custo e alta complexidade pelo SUS certamente favorecerá, como nas experiências internacionais citadas acima, negociar e regular o mercado para evitar abusos, bem como complementar a Política Nacional de *Emergency Preparedness* para esta e outras emergências de insuficiência respiratória aguda e refratária à ventilação mecânica, onde o suporte ao pulmão e coração auxilie a prevenir morte evitável.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

A matéria foi pautada na 5ª Reunião Extraordinária da Conitec no dia 13 de maio de 2021. Os membros da Conitec entenderam que apesar dos benefícios do tratamento, há uma grande dificuldade de ampliação e cobertura de tratamento para todos os pacientes que porventura iriam necessitar da terapia. O plenário pontuou que de 30 equipes e centros reconhecidos e cadastrados na ELSO que oferecem o suporte com ECMO, apenas nove são pertencentes ao Sistema Único de Saúde (SUS), sendo a maioria deles concentrados em grandes centros na região Sudeste. Assim, os membros presentes entenderam que haveria uma inequidade no atendimento à população em tratamento no SUS devido à concentração de equipe especializada em uma região e dificuldades de transferência destes pacientes para esses

grandes centros. Foi pontuado também, a impossibilidade de tratamento com ECMO em hospitais de campanha devido ao alto investimento em infraestrutura e ausência de pessoal qualificado para condução do paciente. Atendendo ao SUS, há apenas dois centros que possuem nível de 30 experiências anteriores com tratamento e certificação ELSO. Para certificação cada centro precisa ter realizado pelo menos cinco procedimentos supervisionados para se qualificar e certificar, portanto, inviável a criação de novos centros no contexto atual. E por fim, apenas uma pequena parcela da população necessitaria do procedimento.

Pelo exposto, o Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para o suporte de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional no âmbito do SUS.

15. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 38 foi realizada entre os dias 17/05/2021 e 27/05/2021. Foram recebidas 212 contribuições, sendo 72 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 140 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com a tecnologia em análise; e a experiência prévia do participante com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

15.1 Contribuições técnico-científicas

Houve 72 contribuições de cunho técnico-científico recebidas sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 25 concordaram, 3 não concordou e não discordou e 44 discordou.

Das 72 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 53 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências.

Perfil dos participantes

A maioria destas contribuições (83,3%) foi realizada por profissionais de saúde. Outras características dos participantes estão relacionadas nas Tabelas 16 e 17, a seguir.

Tabela 16 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 38/2021, de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição Pessoa Física	Contribuições	(%)
Paciente	4	(6)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1	(6)
Profissional de saúde	60	(83)
Interessado no tema	4	(6)
Total	69	(96)
Classificação da Pessoa Jurídica	Contribuições	(%)
Empresa	2	(3)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	(1)
Total	3	(4)
Total geral	72	(100)

Tabela 17 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 38/2021, no formulário técnico-científico.

Sexo	Contribuições	(%)
Feminino	34	(49)
Masculino	35	(51)
Total	69	(100)

Cor ou Etnia	Contribuições	(%)
Amarelo	1	(1)
Branco	59	(86)
Indígena	0	(0)
Pardo	8	(12)
Preto	1	(1)
Total	69	(100)
Faixa etária	Quantidade	(%)
menor 18	0	(0)
18 a 24	1	(2)
25 a 39	32	(49)
40 a 59	28	(43)
60 ou mais	4	(6)
Total	65	(100)

Cor ou Etnia	Contribuições	(%)
Regiões brasileiras/País estrangeiro	Contribuições	(%)
Norte	1	(1)
Nordeste	10	(14)
Sul	6	(8)
Sudeste	51	(71)
Centro-oeste	4	(6)
País estrangeiro	0	(0)
Total	72	(100)

Evidências citadas

As evidências citadas reiteraram que a ECMO permitiu resultados no Brasil consistentes com os resultados observados na literatura internacional, reduzindo > 50% da mortalidade com equipes treinadas e se as indicações de suporte forem para os casos mais graves e que sejam reversíveis.

A ECMO é segura e resgata de fato permitindo reduzir 43% de mortalidade, apesar do crossover em Combes, 2018 em Sameed, 2019 [*EOLIA trial: the future of extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome therapy?*];

A ECMO reduziu até >60% de mortalidade, com equipes treinadas nos 213 hospitais do registro internacional da ELSO em Barbaro*, 2020 [*Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry*];

A ECMO reduziu até >60% de mortalidade, na coorte da UTI de 68 hospitais no estudo *STOP-COVID trial* em Shaefi, 2021 [*Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19*]

Em Saueressig, 2014, desde o ano de 2013, a ECMO foi utilizada no atendimento de vítimas do incêndio da boate Kiss que vieram transferidos da cidade de Santa Maria para Porto Alegre, impulsionou esta tecnologia na instituição e mostrou a real factibilidade de organizar o transporte de pacientes criticamente enfermos entre hospitais. O Projeto DACs foi, então, desenvolvido no Hospital de Clínicas, HCPA, financiado pelo Ministério da Saúde, via PROADI-SUS Hospital Moinhos de Vento. O HCPA está inscrito como centro de ECMO pela ELSO e reporta todos os casos para esta organização, auxiliando no conhecimento dos resultados dessa terapia. Entre os pacientes que receberam ECMO para suporte respiratório, 77% puderam ser decanulados da ECMO e 57% tiveram alta hospitalar. Estes resultados são semelhantes aos dados internacionais publicados pela ELSO com 59% de sobrevida em suporte respiratório.

A série de publicações citadas N=5 Steffen, 2014; N=3 Wong, 2012; N=28 Kim, 2017; e a sua revisão em Bonicolini, 2019, que revisou 28 estudos mostrou que se pode reduzir o risco de eventos tromboembólicos com o oxímetro no pé [*Near-Infrared Spectroscopy to Monitor Lower Extremities in Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*].

Não houve contribuições para a **avaliação econômica** ou para o **impacto orçamentário**.

Contribuição além dos aspectos citados

Entre as evidências citadas, houve contribuição mostrando que se pode reduzir o risco de eventos tromboembólicos com estratégias de vigilância simples e habituais para pacientes críticos na UTI, como o oxímetro no pé,

na série de publicações [Steffen, 2014](#); [Wong, 2012](#); [Kim, 2017](#); e a sua revisão em [Bonicolini, 2019](#), com 28 estudos [*Near-Infrared Spectroscopy to Monitor Lower Extremities in Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*].

Recomendação preliminar da Conitec

As 72 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, relatando sua opinião sobre a recomendação do plenário da Conitec preliminar desfavorável à incorporação, foram resumidas na Tabela 18., contudo, somente 53 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec. As 30 que foram opiniões apenas, vazias, se encontram também descritas na Tabela 18 segundo a opinião original emitida na contribuição.

No total, 25 (35%) concordaram com apenas 3 contribuições realmente concordantes com a recomendação desfavorável inicial da Conitec e 5 com comentários em favor da incorporação da ECMO; 3 (4%) não concordaram e não discordaram e apenas 1 deles contribuiu em favor da incorporação da ECMO; e, por fim, 44 (61%) discordaram, sendo que 32 contribuíram favoráveis à incorporação da ECMO, conforme resumo na Tabela 18.

Tabela 18 – Resumo das Contribuições no formulário técnico-científico para a Consulta pública nº 38/2021

Concordo	25
• Vazias	16 64%
• Com Contribuições	9 36%
○ 4 comentários concordantes com a negativa preliminar desfavorável à incorporação por profissionais de saúde	4 16%
○ 5 com comentários discordantes com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação por profissionais de saúde	5 20%
Não Concordo e Não Discordo	3
• Vazias	2
• Com Contribuições	1 33%
Discordo	44
• Vazias	12 27%
• Com Contribuições e comentários discordantes com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação por profissionais de saúde	32 73%
Total	72

Os argumentos abordados pelos participantes fundamentalmente concordam que há necessidade de recursos humanos especializados e discordam porque a ECMO permite salvar de mortes evitáveis. Estes argumentos foram sumarizados nos exemplos a seguir, como apresentados nas contribuições.

Concordância – em 3 comentários concordantes, pois 1 era para medicação:

1. *Requer muitos recursos (humanos, técnicos e financeiros);*

2. *Os resultados dos estudos são inconsistentes e falta esclarecer melhor o benefício claro de mortalidade com seu uso em comparação com ventilação mecânica ou cuidado convencional.*

3. *Requer o conhecimento clínico, a compreensão e a experiência com a técnica para obter os melhores resultados e minimizar os eventos adversos e as iatrogenias relacionadas ao mau emprego da ECMO.*

1 comentário que *Não Concordou e Não Discordou* com o parecer desfavorável à incorporação citou:

1. *Uma terapia de Alta Complexidade não deve e jamais poderá ser disseminada sem curva de aprendizado;*
2. *As indicações da ECMO incluem suporte para os casos mais graves e que sejam reversíveis;*
3. *A ECMO deve ser tratada como centros específicos da rede SUS, como centros que fazem cirurgia cardíaca, transplantes onde há suporte de fato para os casos mais graves;*
4. *Centros que fazem cirurgia cardíaca, transplantes e procedimentos de Alta Complexidade não estão amplamente disponíveis; e, sim são centros específicos credenciados da rede SUS.*

Discordância – em 38 comentários discordantes os argumentos exemplares foram:

1. *ECMO é uma evolução indiscutível, fundamental da medicina e salva vidas;*
2. *ECMO já é utilizada em serviços do SUS em outros procedimentos incorporados na Tabela do SUS (por exemplo código 0406010714 - instalação de assistência circulatória para os CIDs I255, I420, I426, I427, I428, I429, I431, I432, I501, I509, O903, O994; para recuperar de grave disfunção do coração; e sua manutenção, código 0406010749, manutenção do funcionamento de sistema de suporte circulatório, ambos tendo compatibilidade com os materiais conjunto p/ circulação extracorpórea e bomba centrífuga);*
3. *Após o acidente da boate Kiss e agora na Pandemia, ver quando utilizado no ator Paulo Gustavo, a ECMO permitiu a possibilidade do organismo dos pacientes ter um tempo que não existiria para recuperar-se da disfunção orgânica;*
4. *Pacientes graves reversíveis, com SARA grave ou lesões graves de vias aéreas (como lacerações de traqueia pós intubação) na UTI tiveram um risco menor de morte em comparação com aqueles que não fizeram ECMO; e,*
5. *Inúmeros países utilizam ECMO há anos no mundo para inúmeras doenças sem distinguir, idade, sexo e/ou classe social.*

15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 140 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 86 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, 63 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 2 não concordaram e não discordaram e 75 discordaram.

Perfil dos participantes

A maioria destas contribuições (54%) foi realizada por profissionais de saúde. Outras características dos participantes estão relacionadas nas Tabelas 19 e 20, a seguir.

Tabela 19 - Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 38/2021, de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição Pessoa Física	Contribuições	%
Paciente	7	5
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	28	20
Profissional de saúde	75	54
Interessado no tema	29	21
Total	139	99
Classificação da Pessoa Jurídica	Contribuições	
Grupos/associação/organização de pacientes	1	1
Total	1	1
Total geral	140	100

Tabela 20 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 38/2021, no formulário de experiência ou opinião

Sexo	Contribuições	%
Feminino	86	62
Masculino	53	38
Total	139	100
Cor ou Etnia	Contribuições	%
Amarelo	6	4
Branco	110	79
Indígena	0	0
Pardo	19	14
Preto	4	3
Total	139	100
Faixa etária	Quantidade	%
menor 18	0	0
18 a 24	5	4
25 a 39	55	40
40 a 59	66	48
60 ou mais	11	8
Total	137	100
Regiões brasileiras/País estrangeiro	Contribuições	%
Norte	0	0
Nordeste	11	8
Sul	17	12
Sudeste	102	73
Centro-oeste	8	6
País estrangeiro	2	1
Total	140	100

Experiência com a tecnologia

Experiência como paciente

Efeitos positivos

- *A ECMO é importante para salvar vidas, usei ECMO por 9 dias e tive chance de recuperação, onde estava com os pulmões comprometidos devido a Covid 19;*
- *Eu tenho 40 anos, sou médico, e estive em tratamento por ECMO veno-venosa por um período de sete dias na internação por COVID. Tenho certeza que esta terapia salvou minha vida e me permitiu voltar para minha família após 31 dias de internação e retornar ao trabalho de forma plena e completa apenas dois meses após!*
- *Chance de vida! Hoje estou viva Graças a usar a ECMO por uma semana.*
- *Qualidade de vida, estar vivo, ter FÉ, e profissionais habilitados e dedicados ao nosso lado.*

Efeitos negativos

- *Tive que pagar para usar ECMO porque não havia disponibilidade pelo SUS!*
- *Não experimentei efeitos negativos da terapia.*

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Efeitos positivos

- *Meu filho foi salvo pela ECMO, atendido pelo SUS! Isso sendo que a ECMO não fazia parte do SUS ...!!! Foi oferecida pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre...!!!*
- *Meu pai ficou intubado por 15 dias, vivemos o que é uma insuficiência respiratória. Com a ECMO se salva muitas vidas!*
- *Minha filha hoje tem 9 anos ela passou pelo procedimento da ECMO em 2012 na PUC Campinas:*
 - *Como mãe e cidadã que teve a oportunidade de ter minha filha de volta pra mim, quero que outros pacientes tenham a oportunidade de passar pelo procedimento e terem grandes chances de suas vidas também serem salvas.*
- *O uso da ECMO no SUS salva muitas vidas: inclusive a do meu filho, que se não tivesse tido esse tratamento no SUS ele não estaria aqui hoje.*
- *A ECMO deu chance de sobrevivência para minha filha: Pós ECMO ela respondeu ao tratamento, alcançou a saúde necessária e sobreviveu bravamente, sem nenhuma sequelas. Sem ECMO isso jamais seria possível.*
- *Auxiliou na respiração, minha filha passou por uma pneumonia muito forte e esta comprometeu muito o pulmão dela e com a ECMO o pulmão pode descansar e se recuperar.*
- *Dá uma chance para os casos graves, sem o uso de tratamento o doente não tem saída.*
- *Preservação da vida, somente por esse tratamento foi possível meu filho ter uma chance a vida e se recuperar.*
- *Minha neta usou a ECMO por uma semana, E está viva, chance de vida. Milagre. Deus e tecnologia.*
- *Vida, estar vivo Graças ao milagre e uso de tecnologia.*
- *Essa benção de máquina! Ela salvou a vida do meu filho!!! Vidas não têm preço!*

Efeitos negativos

- *Nenhum. A ECMO salvou a vida da minha menina com 8 meses de vida.*
- *Não teve.*
- *Efeitos colaterais.*
- *Apenas uma cicatriz no pescoço, ou seja, nada! Ele ficou vivo, sem sequelas por causa da ECMO.*
- *Sabemos dos riscos da ECMO, porém também sabemos que ela é usada quando não há outra forma de tratamento então ela é a esperança da vida novamente.*

Experiência como profissional de saúde

Efeitos positivos

- *A ECMO é importante para a sobrevivência de pacientes. Entre aqueles que receberam a terapia de ECMO e que provavelmente não teriam sobrevivido sem ela, cita-se: A mortalidade no Brasil de pacientes intubados chegou a 87% em 2021 e a mortalidade em pacientes com ECMO foi inferior a 50%.*
- *Fundamental na manutenção da vida em pacientes extremamente críticos.*
- *Suporte essencial para a vida.*
- *Resgate de pacientes em falência cardiorrespiratória com alta probabilidade de óbito.*
- *ECMO tratamento de suporte em falha de ventilação mecânica com parâmetros otimizados.*
- *Permite a recuperação do paciente. É a diferença entre óbito e vida.*
- *Coloca pulmão ou coração em repouso para sua recuperação.*
- *"Vi crianças que não tinham mais tratamento com respirador a ser feito serem salvas, faz um "repouso" "no pulmão até sua recuperação".*
- *Melhora oxigenação => menor tempo de paciente em ventilação, menor tempo de estadia na UTI e maior recuperação das atividades basais.*
- *Previne agravos observados pela Ventilação Mecânica Invasiva: Permite que os parâmetros de ventilação sejam menos agressivos e não levem a lesões pulmonares irreversíveis e maior frequência de pneumonia associada a ventilação mecânica;*
- *Salvar vidas em pacientes fora de possibilidades ou como ponte para outras terapêuticas*
- *Melhora da função cardíaca, melhora da resposta respiratória, ponte para transplante...*
- *Uso em programa de transplante pulmonar como suporte intra-operatório. Tratamento de disfunção primária do enxerto pulmonar, melhorando sobrevida longo prazo dos pacientes transplantados de pulmão.*
- *Se bem indicado pode salvar vidas.*
- *Recuperação do Paciente.*
- *"O procedimento permitiu que o coração tivesse um ""descanso"" , visto que devido a congestão pulmonar, ele estava sobrecarregado e não respondendo mesmo a doses altas de drogas vasoativas."*
- *Aqueles que usaram a ECMO tiveram um aumento de 33% no tempo de vida ganho.*

Efeitos negativos

- *Pacientes críticos na UTI são anticoagulados sob terapia com ECMO ou VMI ou para evitar quadro de trombose provocada pela Covid 19. Até ajustar a dose da anticoagulação, sangramentos ou eventos trombóticos podem ocorrer, embora nem sempre isto venha a ocorrer: 14 contribuições das 38 citaram que os maiores desafios são os problemas com anticoagulação, sangramentos ou eventos trombóticos. Em um grande TRIAL realizado para avaliar a ECMO para insuficiência respiratória, chamado EOLIA, por exemplo, ocorreu mais acidentes vasculares cerebrais, AVCs, hemorrágicos e isquêmicos em pacientes sem a ECMO do que nos pacientes que utilizaram a ECMO. Salienta-se que são necessários protocolos bem estabelecidos, específicos e uma equipe altamente treinada.*
- *É um procedimento de alta complexidade e que requer alta especialização, depende de profissionais treinados e habilitados em um centro de referência em terapia intensiva. Não deve ser realizado em qualquer local ou ser usado por pessoas não habilitadas.*
- *17 contribuições das 38 citaram o custo da terapia: O oxigenador da ECMO tem custo elevado, porém são custo-efetivos quando bem indicados.*

Experiência como interessado no tema

Efeitos positivos

- *Salva muitas vidas.*
- *O paciente deve ter o direito que sejam esgotadas TODAS as tentativas de reversão da doença.*

Efeitos negativos

- *Infelizmente é economicamente inviável a implantação do ECMO para o tratamento de SARA e não apresenta tantos benefícios em relação a VMI.*

Experiência com outras tecnologias

Experiência como paciente

Efeitos positivos

- *Ventilação mecânica: Não sei precisar ao certo, pois experimentei na condição de paciente. Não tive experiência pessoal, mas de amigos.*
- *Faço uso de propranolol, hidroclorotiazida, espironolactona, omeprazol, azitromicina, como qualquer medicamento tem seus efeitos*

Efeitos negativos

- *Não sei precisar ao certo, pois experimentei na condição de paciente.*
- *Efeitos colaterais*

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Efeitos positivos

- *Todo tratamento que foi feito para a minha filha no hospital PUCC Campinas: Não temos reclamações;*
- *Com intubação e drogas vasoativas; diversos outros que não cabem no momento; uma quantidade de uso de medicamentos que se faz necessário, para manter uma qualidade de vida.*

Efeitos negativos

- *Efeitos colaterais;*
- *Tem um potencial muito menor de salvar o paciente em casos graves.*

Experiência como profissional de saúde

Efeitos positivos

- *Terapias convencionais no manejo respiratório, intubação orotraqueal, ventilação mecânica invasiva, vários tipos de ventiladores mecânicos inclusive ventilação de alta frequência: Suporte ventilatório padrão adequado para a maioria, maior familiaridade da equipe no manejo dos pacientes, menos invasiva, alguma possibilidade de sobrevida e menor custo;*
- *Oxigenioterapia, óxido nítrico, posição PRONA, ventilação mecânica, TGI e CAF (cateter de alto fluxo): Melhora da saturação, melhora da gasometria;*
- *Assistência ventricular prolongada no tratamento de IC avançada com Centrimag: Manteve o paciente vivo até o transplante;*
- *Circulação extracorpórea, balão intra-aórtico: Capacidade de atuar em hall de linha de cuidado;*

- *Manejo hemodinâmico com vasopressores e inotrópicos, drogas vasoativas, medicações para insuficiente cardíaca e hipertensão pulmonar: Melhora de hipertensão pulmonar em casos mais leves mas não atingem a mesma resposta;*
- *Hemodiálise contínua: Melhora do balanço hídrico e do prognóstico;*
- *Anticoagulantes para evitar quadro de trombose provocada pela Covid com medicação ministrada no ambiente hospitalar: Protocolos estritos para menores riscos relacionados a sangramentos;*
- *Nas situações mais graves onde a ventilação não consegue mais manter as trocas adequadas já está indicado a ECMO: Suporte pulmonar quando o pulmão não consegue mais fazer trocas adequadas mesmo com estratégias otimizadas de ventilação invasiva, melhora de insuficiência respiratória grave refratária.*

Efeitos negativos

- *O2, dexametasona, óxido nítrico, ventilação mecânica invasiva, TGI e CAF (cateter de alto fluxo): Benefício limitado em alguns casos, pneumonia associada a ventilação mecânica, risco de fibrose pulmonar em pacientes cronicamente ventilados devido aos altos parâmetros de ventilação mecânica que levam a lesões pulmonares irreversíveis.*
- *Drogas vasoativas, medicações para insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar: Em casos graves não se observa melhora com drogas vasoativas e ventilação mecânica de alta frequência, não atingem a mesma resposta: Baixa resolatividade em alguns casos, choque, em casos mais complicados/avançados, o potencial de salvar o paciente é mais limitado, o tratamento com muitas drogas inotrópicas e vasopressoras podem levar a lesão de órgãos alvos como rins, fígado, intestino e cérebro, fazendo com que o paciente evolua com falência múltipla de órgãos; tempo de permanência alongado, lesão de órgão maior, e pior desfecho, incluindo óbito.*
- *Experiência como enfermeira em UTI COVID adulto, onde pacientes eram tratados inicialmente com VNI, protocolo de prona prontamente, posição PRONA ativa, e em casos de insuficiência respiratória eram submetidos a IOT, sob uso de sedação e bloqueador neuromuscular contínuos, porém vários pacientes não eram responsivos a esses procedimentos, evoluíram com hipoxemia refratária e acabavam indo a óbito.*
- *Centrimag: Esternotomia e cirurgia.*

Experiência como interessado no tema

Efeitos positivos

- *Intubação, ventilação mecânica invasiva e traqueostomia: manter o paciente estável*

Efeitos negativos

- *Apresentou infecção secundária*

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 140 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 63 concordaram, 2 não concordaram e não discordaram e 75 discordaram. Contudo, conforme resumido na Tabela x., somente 86 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec.

Tabela 21 – Resumo das Contribuições no formulário experiência ou opinião para a Consulta pública nº 38/2021

Concordo	63	
• Vazias	35	56%
• Com Contribuições:	28	44%
○ 3 comentários concordantes com a negativa preliminar desfavorável à incorporação por profissionais de saúde	3	5%
○ 1 com comentário discordante, mas com outra tecnologia	1	2%
○ 24 com comentários discordantes com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação por profissionais de saúde	24	38%
Não Concordo e Não Discordo	2	
• Com Contribuições com comentários discordantes com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação por profissionais de saúde	2	
Discordo	75	
• Vazias	18	27%
• Com Contribuições e comentários discordantes com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação por profissionais de saúde	57	73%
Total	140	100%

No total, 63 (45%) concordaram, mas houve apenas 3 contribuições realmente concordantes com a recomendação desfavorável inicial da Conitec, 1 claramente opinou sobre outra tecnologia e 24 apresentaram comentários em favor da incorporação da ECMO; 2 (2%) não concordaram e não discordaram e ambos contribuíram em favor da incorporação da ECMO; e, por fim, 75 (54%) discordaram, sendo que 57 contribuíram com opiniões e argumentos favoráveis à incorporação da ECMO, conforme resumo na Tabela 21. Ou seja, houve 83 opiniões favoráveis à incorporação da ECMO e apenas 3 opiniões realmente concordantes com a recomendação desfavorável inicial da Conitec.

Os assuntos abordados pelos 83 participantes favoráveis à incorporação da ECMO foram, sobretudo, o aumento da chance de sobrevivência que a ECMO propiciou em condições graves e refratárias, sem sequelas, com qualidade de vida: — *A ECMO permite o resgate de pacientes em falência cardiorrespiratória com alta probabilidade de óbito. É a diferença entre óbito e vida.* Os argumentos apresentados nas 3 contribuições desfavoráveis à incorporação da ECMO se centraram no custo do oxigenador e no requerimento de experiência e especialização da equipe de intensivistas. Dois exemplos destes posicionamentos se encontram descritos a seguir.

Concordância – *“Dentro da realidade Brasileira, infelizmente é economicamente inviável a implantação do ECMO para o tratamento de SARA pelo custo e pela necessidade de equipe treinada para sua manutenção.”*

Discordância - *“Eu tenho 40 anos, sou médico, e estive em tratamento por ECMO veno-venosa por um período de sete dias na internação por COVID. Tenho certeza que esta terapia salvou minha vida e me permitiu voltar para minha família após 31 dias*

de internação e retornar ao trabalho de forma plena e completa apenas dois meses após!”.

15.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, majoritariamente contribuições (93% dentre as 127 não vazias) em favor da incorporação da Oxigenação Extracorpórea (ECMO) como terapia para suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave e refratária, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Desse modo, a Comissão continuou a entender que apesar dos benefícios do tratamento, há uma grande dificuldade de ampliação e cobertura de tratamento para todos os pacientes que porventura iriam necessitar da terapia, e que seria inviável a criação de novos centros no contexto atual. E que, por fim, apenas uma pequena parcela da população necessitaria do procedimento. A conclusão do Plenário continuou a ser desfavorável sobre o que foi recebido na CP 38/2021 e se ratificou, em sua recomendação final, como desfavorável à incorporação da ECMO no SUS.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 10 de junho de 2021, deliberou por maioria simples recomendar a não incorporação da Oxigenação Extracorpórea (ECMO) como terapia para suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave e refratária no SUS. Para tomar essa decisão, os membros do Plenário da Conitec consideraram que apesar dos benefícios do tratamento, há uma grande dificuldade de ampliação e cobertura de tratamento para todos os pacientes que porventura iriam necessitar da terapia, e que seria inviável a criação de novos centros no contexto atual. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº. 631/2021.

17. REFERÊNCIAS

- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020;48: e440–69.
- Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, Forrest P, Gattas D, Granger E, Herkes R, Jackson A, McGuinness S, Nair P, Pellegrino V, Pettilä V, Plunkett B, Pye R, Torzillo P, Webb S, Wilson M, Ziegenfuss M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-95.
- Azevedo LC, Park M, Costa EL, Santos EV, Hirota A, Taniguchi LU, Schettino Gde P, Amato MB, Carvalho CR; Extracorporeal Support Study Group. Extracorporeal membrane oxygenation in severe hypoxemia: time for reappraisal? *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):7-12.
- Baqui P, Bica J, Marra V, Ercole A, van der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health* 2020;8: e1018–26.
- Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, Bartlett RH, Tonna JE, Hyslop R, Fanning JJ, Rycus PT, Hyer SJ, Anders MM, Agerstrand CL, Hryniewicz K, Diaz R, Lorusso R, Combes A, Brodie D, for the Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *The Lancet* 2020;396:1071-1078.
- Bassi E, Azevedo LC, Costa EL, Maciel AT, Vasconcelos E, Ferreira CB, et al. Hemodynamic and respiratory support using venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in a polytrauma patient. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):374-9.
- Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):847-56.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na atenção primária à saúde. 2020 [Mar 30]. Disponível na Internet: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/20/20200318-ProtocoloManejo-ver002.pdf> Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Brasília – DF. Ministério da Saúde. SAPS 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática. Sistema de Informações dos Procedimentos Assistenciais do SUS. Consulta ao Sistema da Tabela do SUS. DATASUS, SigTap, 2021. Disponível na Internet:
- BRASIL. Ministério da Saúde. Plano de Contingência Nacional para Infecção Humana pelo novo Coronavírus SVS 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 72 p. : il. ISBN 978-85-334-2186-8.
- 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. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Brasília – DF. 08 de abril de 2020. Atualização da Versão 2, Atualização da sessão 4.1.3. Isolamento. - Atualização da definição de casos. 73 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Nota Informativa No. 6/2020 - DAF/ SCTIE/MS. DAF 2020.
- British Medical Journal, BMJ. COVID BMJ best practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Last updated: May 12, 2020. Disponível na Internet:
- Brodie, Daniel, and Matthew Bacchetta. "Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults." *New England Journal of Medicine* 365.20 (2011): 1905-1914.
- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-36.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. Rapid Response Report CADTH 2014. Disponível na Internet: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/dec-2014/RC0616-ECMO-respiratory-Final.pdf>.
- Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W, Tang TH-C, Wong SC-Y, Leung K-H, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/He1 real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2020 Mar;70.

- Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):469–73.
- Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Feb.
- Colafranceschi AS, Monteiro AJ, Canale LS, Campos LA, Montera MW, Silva PR, et al. Adult extracorporeal life support: a failed or forgotten concept? *Arq BrasCardiol.* 2008;91(1):34-41.
- Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM, investigators European Society of Intensive Care Medicine Trials Group and the “Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO₂ Removal for New-Onset moderate to severe ARDS” (SUPERNOVA) investigators. Feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study.. *Intensive Care Med.* 2019;45(5):592-600. PMID- 30790030. ClinicalTrials.gov/NCT02282657. Disponível na Internet: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05567-4>.
- Conselho Federal de Medicina. Comissão para Avaliação de Novos Procedimentos em Medicina, assinado Ribeiro MLB. Ementa 42/2017 do Conselho Federal de Medicina. Disponível na Internet:<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2017/42>.
- Cunningham A, Fryers P, Abbas J, Flowers J, Stockton D. Technical Briefing 3: Commonly Used Public Health Statistics and their Confidence Intervals Public Health England Webpage 2008. Disponível na Internet: <http://www.apho.org.uk/resource/item.aspx?RID=48457>.
- de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol.* 2013/05/15. 2013 Jul;87(14):7790–2.
- Díaz RA, Graf J, Zambrano JM, Ruiz C, Espinoza JA, Bravo SI, Salazar PA, Bahamondes JC, Castillo LB, Gajardo AIJ, Kursbaum A, Ferreira LL, Valenzuela J, Castillo RE, Pérez-Araos RA, Bravo M, Aquevedo AF, González MG, Pereira R, Ortega L, Santis C, Fernández PA, Cortés V, Cornejo RA on behalf of the National Advisory Commission for Adult ECMO. ECMO for COVID-19-Associated Severe ARDS in Chile: A Nationwide Incidence and Cohort Study. *AJRCCM Articles in Press.* Publ. by the American Thoracic Society April 06, 2021. Disponível na Internet: <https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4166OC>.
- Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):795-805.
- Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-68.
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar;
- Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, King V, Bersten A, Bihari S, et al. Maximal Recruitment Open Lung Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (PHARLAP). A Phase II, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(11):1363-Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2016;44(1):32-42.
- Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-LOHR V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(1):50-6.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England).* 2020 Feb;395(10223):497–506.
- Jacob R and McGregor M. Assessing the impact of Health Technology Assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 13:1 (1997), 68-80.
- Kassirian S, Taneja R, Mehta S. Diagnosis and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in a Time of COVID-19. *Diagnostics* 2020, 10, 1053. Disponível na Internet: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121053>.
- Lall R, Hamilton P, Young D, et al; OSCAR collaborators: A randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis of highfrequency oscillatory ventilation against conventional artificial ventilation for adults with acute respiratory distress syndrome. The OSCAR (OSCillation in ARDS) study. *Health Technol Assess* 2015; 19:1–177, vii.
- Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J, Lansac E, Sage E, Cholley B, Mégarbane B, Cronier P, Zarka J, Da Silva D, Besset S, Lacombe I, Mongardon N, Richard C, Duranteau J, Cerf J, Saiyoun CG, Sonnevile R, Chiche J-D, Nataf P, Longrois D, Combes A, Leprince AP, and the Paris ECMO-COVID-19 investigators*. Extracorporeal membrane

oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021. Published Online April 19, 2021. Disponível na Internet: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00096-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00096-5). See Online/Comment [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00128-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00128-4).

Lewis SR, Baker PE, Parker R, Smith AF. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 4;3:CD010172. doi: 10.1002/14651858.CD010172.pub3. PMID: 33661521

Li HY, Mendes PV, Melro LMG, Joelsons D, Besen BAMP, Costa ELV, et al. Characterization of patients transported with extracorporeal respiratory and/or cardiovascular support in the State of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(3):317-26.

Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol*. 2020 Feb;

Livigni S, Maio M, Ferretti E, Longobardo A, Potenza R, Rivalta L, et al. Efficacy and safety of a low-flow veno-venous carbon dioxide removal device: results of an experimental study in adult sheep. *Crit Care*. 2006;10(5):R151.

MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA* 2020; 323: 1245–46.

Maksoud-Filho JG, Diniz EM, Ceccon ME, Galvani AL, Chamelian MD, Pinho ML, et al. Circulação extracorpórea por membrana (ECMO) em recém-nascido com insuficiência respiratória por síndrome de aspiração meconial: efeitos da administração de surfactante exógeno. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(3):243-8.

Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-45.

Mendes PV, de Albuquerque Gallo C, Besen BAMP, Hirota AS, de Oliveira Nardi R, Dos Santos EV, et al. Transportation of patients on extracorporeal membrane oxygenation: a tertiary medical center experience and systematic review of the literature. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):14.

Mendes PV, Moura E, Barbosa EV, Hirota AS, Scordamaglio PR, Ajar FM, Costa EL, Azevedo LC, Park M; ECMO Group. Challenges in patients supported with extracorporeal membrane oxygenation in Brazil. *Clinics (São Paulo)*. 2012;67(12):1511-5.

Mercat A, Richard JC, Vieille B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646-55.

Michaels AJ, Hill JG, Sperley BP, Young BP, Ogston TL, Wiles CL, et al. Use of HFPV for adults with ARDS: the protocolized use of high-frequency percussive ventilation for adults with acute respiratory failure treated with extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2015;61(3):345-9.

Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(12):1307-15.

Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-55.

Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(21):1997-2008.

National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 29]. Disponível na Internet: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html> NHC 2020.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Arteriovenous extracorporeal membrane carbon dioxide removal. NICE interventional procedures guidance 250 (2008). Disponível na Internet: <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG250>.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in adults. NICE interventional procedures guidance 39 (2004). This guidance is currently under review. Disponível na Internet: <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG391>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Extracorporeal carbon dioxide removal for acute respiratory failure. Disponível na Internet: <http://www.nice.org.uk/public/extracorporeal-carbon-dioxide-removal-for-acute-respiratory-failure-pdf-3376624378309>.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Interventional procedure overview of extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure in adults. NICE interventional procedures guidance 250/2 (2010). Disponível na Internet: <http://www.nice.org.uk/guidance/IP 029/2>.
- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Vol. 20, The Lancet. Infectious diseases. United States; 2020. p. 411–2.
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. NEnglJMed. 2010;363(12):1107-16.
- Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. Clinics (São Paulo). 2012;67(10):1157-63.
- Park M, Costa EL, Azevedo LC, Afonso Junior JE, Samano MN, Carvalho CR; ECMO Group. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation in Brazil: are we ready to embark upon this new age? Clinics (São Paulo). 2011;66(9):1659-61.
- Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19. International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. Vol. 11, mBio. United States; 2020.
- Peek GJ, Elbourne D, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Clemens F, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, Jones N, Killer H, Thalanany M and Truesdale A. Randomised controlled trial and parallel economic evaluation of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). Health Technology Assessment 2010; Vol. 14: No. 35. July 2010 Disponível na Internet: <http://doi.org/10.3310/hta14350>.
- Plan R. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. Interim guidance. 21 March 2020. 2020;(March). Disponível na Internet: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331509>.
- Qu J, Yang R, Song L, Kamel IR. Atypical lung feature on chest CT in a lung adenocarcinoma cancer patient infected with COVID-19. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2020;
- Romano, Thiago Gomes, et al. "Suporte respiratório extracorpóreo em pacientes adultos." Jornal Brasileiro de Pneumologia 43.1 (2017): 60-70.
- Roth D, Heidinger B, Havel C, Herkner H. Different Mortality Time Points in Critical Care Trials: Current Practice and Influence on Effect Estimates in Meta-Analyses. Crit Care Med. 2016;44(8):e737-41.
- Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 1374-82.
- Scottish Medicines Consortium, SMC. 2021. Disponível na Internet: <https://www.scottishmedicines.org.uk>
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008. Disponível na Internet: doi: 10.1136/bmj.j4008.PMID: 28935701
- Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, Zakhary B, Ramanathan K, Starr J, Akkanti B, Antonini V, Ogino Mt, Raman L, on behalf of the ELSO Guideline Working Group. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. ELSO Guidelines. ASAIO Journal 2020;66:707-721. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001193.
- SoBECMO. Centros ECMO no Brasil. Sociedade Brasileira para desenvolvimento da assistência circulatória com oxigenação extracorpórea - SoBECMO. 2021. Disponível na Internet: www.ELSOLATAM.net.
- 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.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:l4898.
- Team RDC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. 2009.
- ten Velden GHM for The Health Council of the Netherlands. The identification of new health care technologies by the Health Council of The Netherlands. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 14:4 (1998), 671-679.
- Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. Anesthesiology. 2009;111(4):826-35.

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.

The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ECLS Registry Report 2014. The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), Ann Arbor, MI, USA. 2014a. Disponível na Internet: <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>.

The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ELSO Adult Respiratory Failure Guidelines. The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), Ann Arbor, MI, USA. Version 1.4 August 2017. Disponível na Internet:

The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ELSO Anticoagulation Guideline. The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), Ann Arbor, MI, USA. 2014. Disponível na Internet:

The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ELSO Guidelines for ECMO Centers. The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), Ann Arbor, MI, USA. Version 1.8. March 2014. Disponível na Internet:

The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Patient Specific Supplements to the ELSO General Guidelines. Version 1:1. April 2009 [Internet]. Ann Arbor (MI): ELSO, 2009. Disponível na Internet: <http://www.else.med.umich.edu/WordForms/ELSO%20Pt%20Specific%20Guidelines.pdf>

Toomasian, J. M., Schreiner, R. J., Meyer, D. E., Schmidt, M. E., Hagan, S. E., Griffith, G. W., ... Cook, K. E. (2005). A Polymethylpentene Fiber Gas Exchanger for Long-Term Extracorporeal Life Support. *ASAIO Journal*, 51(4), 390–397. doi:10.1097/01.mat.0000169111.66328.a8

Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-800.

WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update from WHO and from national authorities, as of 4 April 2021 Disponível na Internet: <https://covid19.who.int>.

WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. 2020;(March):1–7. WHO, 2020b.

WHO. Statement on the second meeting of the International Health Regulations – Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). WHO. 2020.

Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature* 2020; 584: 430-6.

Ye G, Li Y, Lu M, Chen S, Luo Y, Wang S, et al. Experience of different upper respiratory tract sampling strategies for detection of COVID-19. *J Hosp Infect.* 2020 Mar;

Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):806-13.

Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012 Nov;367(19):1814–20.

Zampieri FG, Mendes PV, Ranzani OT, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in adult patients: A systematic review and meta-analysis of current evidence. *J Crit Care* 2013; 28:998–1005

Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386–9.

ABIOMED. Abiomed Breathe Oxy-1 System™, 2021. Disponível em: <https://www.abiomed.com/products-and-services/abiomed-breathe-oxy-1-system>>. Acessado em 07 de maio de 2021.

ANVISA. Ata do circuito deliberativo, 2020.

ANVISA. Consulta – produtos para a saúde, 2021. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br>>. Acessado em 06 de maio de 2021.

CLARIVATE analytics CORTELLIS, 2021. Disponível em: < <https://www.cortellis.com>>. Acessado em 08 de maio de 2021.7

CLINICAL Trials. Database, 2021. Disponível em: < <https://www.clinicaltrials.gov/>>. Acessado em 06 de maio de 2021.

FOOD & Drug Administration. Medical Devices, 2021. Disponível em: < <https://www.fda.gov/medical-devices>>. Acesso em 06 de maio de 2021.

FRESENIUS. Novalung Heart and Lung Therapy System, 2021. Disponível: < <https://fmcna.com/products/critical-care/novalung/>>. Acessado em 09 de maio de 2021.

MEDTRONIC. Healthcare Professionals Bio-Console™ 560, 2021. Disponível em: <<https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/cardiopulmonary/bioconsole-560-system.html>>. Acessado em 08 e maio de 2021.

MEDTRONIC. Nautilus Smart ECMO Module, 2021. Disponível em: < <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/extracorporeal-life-support/nautilus-smart-ecmo-module.html>>. Acessado em 07 de maio de 2021.

RESEARCHGATE. Maquet Cardiohelp System, 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/Compact-ECMO-systems-Reproduced-with-permission-from-Maquet-Cardiopulmonary-GmbH-Inc_fig1_322173658>. Acessado em 09 de maio de 2021.

18. ANEXOS

<u>18.1. O efeito econômico da incorporação tecnológica da oxigenação extracorpórea para o suporte de pacientes adultos com insuficiência respiratória grave no Brasil: uma análise hipotética.*</u>	77
<u>MATERIAL SUPLEMENTAR</u>	92
<u>18.2. Relatório do GRUPO DE ESTUDO MICROCUSTO EM ECMO da UFRGS/Faculdade de Medicina/Hospital de Clínicas de Porto Alegre</u>	99
<u>18.3. Relatório Mensal dos Pacientes confirmados com COVID-19 no IC-HCFMUSP 2020</u>	103
<u>18.4. Memória de cálculo dos valores dos braços e desfechos para a Árvore de Decisão de SARA grave, com e sem ECMO: Caso-Base com valores observados no ano 2020 e Análise de Sensibilidade pelos limites do IC95% dos dias de ocorrência dos eventos no IC-HCFMUSP e no HCPA-UFRGS.</u>	104
<u>Figuras Suplementares 18.4.1. Árvores de Decisão segundo cálculo dos valores dos braços e desfechos para SARA grave, com e sem ECMO: Caso-Base com valores observados no ano 2020.</u>	107
<u>Figuras Suplementares 18.4.2. Análise de Sensibilidade segundo os limites do IC95% dos dias de ocorrência dos eventos no IC-HCFMUSP e no HCPA-UFRGS com os custos por desfechos</u>	108

18.1. O efeito econômico da incorporação tecnológica da oxigenação extracorpórea para o suporte de pacientes adultos com insuficiência respiratória grave no Brasil: uma análise hipotética.*

Modificado do original publicado na Rev Bras Ter Intensiva. 2014;26(3):253-262

Marcelo Park,^{1,3} Pedro Vitale Mendes,^{1,3} Fernando Godinho Zampieri,¹ Luciano Cesar Pontes Azevedo,^{1,3} Eduardo Leite Vieira Costa,^{2,3} Fernando Antoniali,⁴ Luiz Fernando Caneo,^{5,6} Luiz Monteiro da Cruz Neto,¹ Carlos Roberto Ribeiro Carvalho² e Evelinda Marramon Trindade⁶ em nome do **Grupo de Investigadores ERICC e dos grupos de ECMO** do Hospital Sírio Libanês e do Hospital das Clínicas de São Paulo (listados ao fim do manuscrito).

1. Unidade de Terapia Intensiva – Disciplina de Emergências – HCFMUSP
2. Unidade de Terapia Intensiva – Disciplina de Pneumologia – HCFMUSP
3. Unidade de Terapia Intensiva – Hospital Sírio Libanês – São Paulo
4. Disciplina de Cirurgia Cardiovascular – Pontifícia Universidade Católica de Campinas – São Paulo
5. Disciplina de Cirurgia Cardiovascular – InCor - HCFMUSP
6. Núcleo de Avaliações de Tecnologias da Saúde - HCFMUSP

Autor para correspondência:

Marcelo Park
Rua Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255, sexto andar
CEP 05403 – 010, São Paulo - SP, Brasil
marcelo.park@hc.fm.usp.br

* Parte deste documento foi submetido à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde.

Potenciais conflitos de interesse

O grupo de ECMO do Hospital Sírio Libanês e Hospital das Clínicas de São Paulo recebeu uma doação da MAQUET cardiovascular do Brasil em 2010 de sistemas PLS para experimentação e suporte aos pacientes. MP, LCPA, ELVC, LFC e CRRC proferiram aulas em cursos sobre insuficiência respiratória financiados pela MAQUET cardiovascular do Brasil, e NIPRO do Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar a custo-utilidade do uso da oxigenação extracorpórea (ECMO) para pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) grave no Brasil.

Métodos: Com bancos de dados de estudos previamente publicados, foi construída uma árvore encadeada de decisões. Os custos diretos foram extraídos da média de três meses do preço pago pelo Sistema Único de Saúde em 2011. Com 10.000.000 pacientes simulados com desfechos e custos predeterminados, uma análise da relação de incremento de custo e ganho de vida com qualidade (QALY)(custo-utilidade) foi realizada com sobrevida de 40% e 60% dos pacientes que usaram ECMO.

Resultados: A árvore de decisões resultou em 16 desfechos com técnicas diferentes de suporte à vida. Com a sobrevida de 40 / 60%, respectivamente, o incremento de custos foi de R\$ -115,00 / 209,00, com o preço pago de R\$ -70.675,00 / 15.792,00 por QALY ajustado para seis meses e R\$ -2765,00 / 329,00 por QALY até o fim de vida, quando se analisa todos os pacientes com SARA. Analisando somente os pacientes com hipoxemia grave (relação P/F < 100mmHg) o incremento de custos foi de R\$ -2.108,00 / 3852,00, com preço por QALY em seis meses de R\$ -58.752,00 / 22.781,00, e com o custo de R\$ -500,00 / 561,00 por QALY.

Conclusão: A relação de custo-utilidade da implementação da ECMO no Brasil é aceitável. Inicialmente ocorreu um declínio do custo devido à redução do tempo de permanência na UTI, mas com o ganho experiência, a melhora da sobrevida pode aumentar o custo destes pacientes.

Unitermos: ECMO, custos e análise de custo, insuficiência respiratória, respiração artificial e unidades de terapia intensiva.

INTRODUÇÃO

O uso da oxigenação extracorpórea (ECMO) para suporte de pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) grave vem crescendo de forma importante nos últimos anos.(1-7) As evidências mais consistentes sobre a efetividade da ECMO em aumentar a sobrevida dos pacientes com SARA grave, vem de um estudo randomizado Britânico,(4) e duas casuísticas pareadas com escore de propensão em pacientes vítimas do vírus influenza A H1N1.(8) Uma metanálise recente corrobora com esta situação exposta, mas com as devidas críticas ao escore de propensão.(8)

O custo adicional do uso da ECMO para o suporte de pacientes com SARA grave foi apenas analisada de forma adequada no Reino Unido.(4) Onde a incorporação desta tecnologia foi considerada custo-útil pelo custo de £ 128.621,00 (ou US\$ 207.854,00 ou R\$ 475.986,00) para salvar uma vida por um ano com qualidade, medida esta, ajustada para seis meses após a internação na UTI. Apesar do uso difundido da ECMO, não há outra avaliação econômica detalhada. No Brasil alguns centros vêm desenvolvendo a utilização da ECMO para suporte aos pacientes mais graves, tendo seus resultados já publicados.(9-15) Recentemente, foi publicado o estudo epidemiológico de insuficiência respiratória no Brasil (ERICC),(16) que mapeou por dois meses os pacientes com insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, explorando os diferentes diagnósticos, gravidades, incidências e desfechos clínicos.

O custo desta tecnologia, em um país em desenvolvimento pode ter repercussões monetárias importantes, situação em que podemos incluir o Brasil. Neste sentido, o objetivo do presente manuscrito foi analisar de forma hipotética o impacto econômico da incorporação da ECMO no Brasil, através da relação de custo-utilidade.

MÉTODOS

Este estudo baseou-se em simulações de distribuição aleatória de pacientes hipotéticos pelas formas mais comuns de suporte respiratório e renal aos pacientes com SARA grave. Para isto, foi construída uma árvore de distribuições de possibilidades de suporte respiratório e renal (Figura 1), sendo que cada paciente hipotético poderia seguir um caminho diferente através da árvore, de acordo com uma probabilidade predeterminada. A árvore leva a oito possíveis desfechos binários (morte ou sobrevida), sendo que cada um dos dezesseis caminhos para o desfecho passa por técnicas combinadas de suporte diferentes. Cada um dos dezesseis desfechos teve seu custo calculado, assim ao final das simulações, com as devidas ocorrências foi possível o cálculo do gasto econômico. A sobrevida numérica dos pacientes hipotéticos foi coletada como uma variável, e esta sobrevida numérica foi ajustada para sobrevida em anos com boa qualidade de vida (*"Quality adjusted life year"* - QALY).

A árvore de distribuição através das técnicas de suporte ao paciente crítico.

A árvore de distribuição foi montada baseada na árvore de estados encadeados de Markov.(17-19) Os estados introduzidos são os mais comuns na prática clínica de suporte aos pacientes críticos com insuficiência respiratória, para consolidar estes estados e gerar as probabilidades de distribuição pela árvore, foram utilizadas as ocorrências do estudo ERICC,(16) onde 242 pacientes receberam o diagnóstico de SARA. A árvore inicial é demonstrada na figura 1 – painel B. Foram classificados como pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica grave e persistente, aqueles que internaram na UTI com a relação da pressão parcial de oxigênio no sangue sobre a fração inspirada de oxigênio (relação P/F) < 100 mmHg e faleceram na internação na UTI.

Como a utilização de ECMO para suporte respiratório no Brasil é apenas episódica, consideramos em uma hipótese otimista que metade dos pacientes com o diagnóstico de hipoxemia grave e persistente receberiam suporte com ECMO nas simulações (Figura 1 – painel C). As ocorrências no grupo que recebeu suporte respiratório com ECMO foram retiradas da casuística Brasileira de suporte respiratório extracorpóreo.(20) Nesta publicação, a sobrevida foi de 40% em um grupo de pacientes com mortalidade esperada de 95%. Entretanto, o grupo de cirurgia cardiovascular de Campinas - SP, do Hospital e Maternidade Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, tem na atualidade uma sobrevida de 60%, que mostra a capacidade que no Brasil temos para adquirir experiência e melhorar os resultados do suporte respiratório extracorpóreo.

Com esta ideia de melhoria, duas simulações foram planejadas. Uma inicial, simulando um centro iniciante, com uma sobrevida dos pacientes em ECMO de 40%. Uma segunda simulação, de um centro avançado, com uma sobrevida de 60% (Figura 1 - painéis A e C). Na figura referenciada, a seta negra mostra onde as ocorrências foram modificadas para que ocorresse o aumento da probabilidade de sobrevida. Estas simulações visaram estudar o impacto econômico hipotético de um centro inicialmente e após adquirir experiência com a metodologia.

Apesar de todos os pacientes que deram origem a probabilidade do diagnóstico de hipoxemia grave e persistente terem morrido no estudo ERICC,(16) consideramos neste grupo dentro da árvore, uma sobrevida de 9%, como descrito para os pacientes com SARA grave e hipoxemia refratária Canadenses.(21)

A árvore encadeada de Markov possui algumas características a serem lembradas neste momento: 1. Não é dependente do tempo; 2. É excludente em relação as ocorrências (não é possível tomar dois caminhos distintos); e 3. As ocorrências passadas não influenciam as futuras (não possui memória).

As tabelas com as ocorrências em relação à sobrevida e suporte, e os tempos de suporte às disfunções orgânicas, internação na UTI e internação no hospital são mostradas no material suplementar, nas tabelas 1 e 2.

Cálculo de custos por paciente.

Os preços usados para a análise, foram levantados na média de três meses do ano de 2012, pago pelo Sistema Único de Saúde para os insumos necessários, sem contabilizar o custo do profissional médico. Este levantamento foi realizado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HCFMUSP, do grupo de incorporação tecnológica do Instituto do Coração, da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e do Ministério da Saúde. Os valores estão apresentados nas tabelas 3S a 9S no Apêndice suplementar.

No levantamento de custos, cada suporte, contabilizado para a iniciação e manutenção (com preço por dia) foi avaliado, vide tabela 3S do Apêndice. Cada um dos dezesseis desfechos teve um cenário avaliado economicamente de forma isolada, totalizando um preço individual para cada um dos dezesseis caminhos em relação ao suporte.

Ajuste de sobrevivência numérica para anos de sobrevivência com boa qualidade de vida (QALY).

O resultado numérico de sobrevida ajustado para o tempo de sobrevida com boa qualidade de vida dos pacientes. Para isso foi usado o conceito do QALY, onde o valor atribuído pode ter valores negativos, variando de 0 a 1, onde 1 equivale à condição de vida perfeita. Neste conceito, um paciente pode estar vivo mas em situação deplorável de condição de vida, sendo assim atribuído um valor descontado proporcionalmente ao QALY.(22)

Neste manuscrito, em relação aos QALYs, foram realizadas duas sub análises, uma tendo como com foco os QALYs ajustados para seis meses após a internação do paciente na UTI (principal análise), e a outra realizada sobre o tempo de vida em boas condições ganhado pelo paciente até sua morte natural. O tempo de seis meses foi escolhido para principal análise. A mensuração existente na literatura de custo-utilidade da ECMO incluem a análise do Reino Unido, através do estudo CESAR(4), com a avaliação de custo-utilidade ajustada para seis meses. Desta forma temos um ponto de comparação econômica. O outro modelo apresentado na literatura de custo-utilidade para a ECMO foi o estudo canadense mais recente, utilizando o nosso estudo anterior na análise de cenários e de sensibilidade determinística (21).

Como a literatura brasileira sobre qualidade de vida pós SARA ou COVID-19 ainda é escassa, nos baseamos em três manuscritos para recuperar a qualidade de vida dos pacientes que evoluíram com hipoxemia grave e persistente, sem e com ECMO. Dois dos estudos citados são Brasileiros (20, 23) adicionados de um terceiro estudo Australiano.(24) Sendo que dois estudos (pós uso de ECMO) avaliaram predominantemente pacientes jovens após a fase aguda da influenza A H1N1.(23, 24) Para os demais pacientes, nos baseamos nas casuísticas de seguimento pós SARA Norte-Americanas (25-27) e Canadenses.(28, 29)

As condições de vida para a pontuação dos QALYs foi realizada com base no questionário de qualidade de vida EQ-5D, como sugerido pelo “*National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*” do Reino Unido.(30) Em cada dimensão do EQ-5D, se os valores verificados nas casuísticas de seguimento dos pacientes pós SARA supra-citadas fossem maiores ou iguais a da população normal, era atribuído o valor 1; Se o valor observado fosse maior ou igual que 50% e menor do que o valor normal, era atribuído o valor 2; Se o valor observado fosse menor que 50% do normal, era então atribuído o valor 3 no questionário do EQ-5D. A escala analógica visual do EQ-5D não foi utilizada. Para cada um dos três

estados de cada dimensão do EQ-5D, foi utilizado um peso como previamente descrito.(31) Para o tempo de vida estimado após a alta do hospital usamos as tábuas de sobrevivência do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de acesso livre pela internet. Usamos a idade média do estudo ERICC que foi de 62 anos de idade. A planilha usada para o cálculo do estado de saúde está em anexo no material suplementar, junto à planilha da simulação encadeada de Markov.

Avaliação econômica

Para a avaliação econômica nos cenários simulados, utilizamos a diferença de custo por paciente em cada uma das situações desenhadas, e o conceito de custo-efetividade e custo-utilidade.(18, 22)

Desta forma os cálculos utilizados foram:

1. Razão de incremento de custo-efetividade = (Diferença de custo com ECMO – sem ECMO) / Número de vidas salvas.
2. Razão de incremento de custo-utilidade = (Diferença de custo com ECMO – sem ECMO) / (Diferença no número QALYs com ECMO – sem ECMO).

Simulações de fluxo através da árvore

Nas 45 UTIs envolvidas no estudo ERICC,(16) duzentos e quarenta e dois pacientes foram internados com diagnóstico de SARA nos dois meses de coleta de dados. Desta forma, contabilizando que as internações devido a SARA sofrem variações por vários motivos, como por exemplo, pela sazonalidade, mil simulações foram realizadas para copiar o movimento destas UTIs em um ano. Estas mil internações tiveram uma distribuição aleatória pelas árvores encadeadas de Markov apresentadas na figura 1. As simulações foram realizadas em uma planilha do EXCEL 2013, usando o comando aleatório() como motor do acaso, vide planilha no material suplementar. Para as simulações foi utilizado uma taxa de desconto de 1%.

Com a prerrogativa de que vários anos consecutivos teriam um movimento similar de suporte às disfunções orgânicas em termos de probabilidade, dez mil entradas de 1000 internações (ou seja, no total 10.000.000 de repetições de entrada na árvore) foram realizadas para gerar 16 possíveis suportes. Cada nova entrada na árvore, gera em paralelo uma via pela árvore do painel A da figura 1, e uma via pelo painel B da mesma figura 1. O painel C da figura 1, em cinza, também teve uma avaliação independente, pois representa a via dos pacientes que cursam com hipoxemia grave e persistente e receberam ECMO no suporte ou apenas ventilação convencional. Esta mesma simulação foi repetida duas vezes com sobrevivências diferentes (40% e 60%) do grupo que recebeu ECMO, como já descrito.

Análise estatística

Os dados gerados foram testados para normalidade com o modelo de “goodness-of-fit” de Kolmogorov-Smirnov. Após a confirmação da normalidade, a apresentação foi realizada com médias \pm desvio padrão para os dados quantitativos, e número de ocorrências para os dados qualitativos. Para os diferentes grupos, as médias foram testadas

com teste t de Student não pareado. Gráficos estilo “scatter-plot” foram construídos para demonstrar a diferença de custo versus a diferença de tempo com boa qualidade de vida ajustado para os seis primeiros meses após a internação na UTI. Os gráficos e análises estatísticas foram feitos com o “R- free source statistical package”.(32)

RESULTADOS

Na tabela 1 e 2 são mostrados os resultados das dez mil simulações que avaliaram o impacto econômico do uso da ECMO, em um ano hipotético (1000 pacientes), na estratégia global de suporte respiratório aos pacientes com SARA. Nesta estratégia global, foram avaliados também os pacientes que receberam ventilação não invasiva e ventilação mecânica convencional. Em um primeiro momento, na tabela 1, a simulação foi realizada com uma probabilidade de sobrevida de 40% dos pacientes que receberam suporte com a ECMO. Na tabela 2, a simulação foi realizada com a probabilidade de sobrevida dos pacientes que receberam suporte com a ECMO de 60%.

Tabela 1: Avaliação comparativa de 10.000 anos hipotéticos consecutivos das estratégias gerais (Ventilação não invasiva, convencional e hipoxemia grave e persistente) de suporte aos pacientes com insuficiência respiratória grave no Brasil (1000 pacientes por ano), sem e com uso de ECMO. Com sobrevida de 40% dos pacientes em uso de ECMO.

Características	Sem ECMO na estratégia	Com ECMO na estratégia	Valor de P
Pacientes avaliados - no	10.000.000 (1000 / ano)		-----
Pacientes em uso de VNI – no/ano	227 ± 13		-----
Pacientes em uso de VM – no/ano	665 ± 15		-----
Pacientes com hipoxemia grave – no/ano	108 ± 10		-----
Pacientes que usaram ECMO – no/ano		54 ± 7	-----
Valor médio gasto / paciente – R\$/ano	62.614 ± 398	62.498 ± 400	< 0.001
QALYs ajustado para seis meses	0,205 ± 0,007	0,212 ± 0,007	< 0.001
QALYs	9,2 ± 0,3	9,5 ± 0,3	< 0.001
Sobreviventes – no/ano	492 ± 16	504 ± 16	< 0.001
Ganho de vidas – no	12 ± 6		
Ganho de QALYs – Vidas com qualidade ajustado para seis meses	0.006 ± 0.002		
Ganho de QALYs – Vidas com qualidade	0.267 ± 0.121		
Incremento de custo – R\$	-115 ± 165		
Razão de custo utilidade – R\$ / QALYs ajustado para seis meses	-70.675 ± 3339830		
Razão de custo utilidade – R\$ / QALYs	-2765 ± 119825		
Custo por vida ganha – R\$ / vida	-18 ± 68		

ECMO denota “extracorporeal membrane oxygenation”.

VNI denota ventilação não invasiva.

VM denota ventilação mecânica.

QALY denota ano ganho com boa qualidade de vida.

Tabela 2: Avaliação comparativa de 10.000 anos hipotéticos consecutivos das estratégias gerais (Ventilação não invasiva, convencional e hipoxemia grave e persistente) de suporte aos pacientes com insuficiência respiratória grave no Brasil, sem e com uso de ECMO. Com sobrevida esperada de 60% dos pacientes em uso ECMO.

Características	Sem ECMO na estratégia	Com ECMO na estratégia	Valor de P
Pacientes avaliados - no	10.000.000 (1000 / ano)		-----
Pacientes em uso de VNI – no/ano	227 ± 13		-----
Pacientes em uso de VM – no/ano	665 ± 15		-----
Pacientes com hipoxemia grave – no/ano	108 ± 10		-----
Pacientes que usaram ECMO – no/ano		54 ± 7	-----
Valor médio gasto / paciente – R\$/ano	62.615 ± 390	62.824 ± 392	< 0.001
QALYs ajustados para seis meses	0,205 ± 0,007	0,216 ± 0,007	< 0.001
QALYs	9,2 ± 0,3	9,7 ± 0,3	< 0.001
Sobreviventes – no/ano	492 ± 16	517 ± 16	< 0.001
Ganho de vidas – no	25 ± 6		
Ganho de QALYs – Vidas com qualidade ajustado para seis meses	0,011 ± 0,003		
Ganho de QALYs	0,516 ± 0,140		
Incremento de custo – R\$	209 ± 177		
Razão de custo utilidade – R\$ / QALY ajustado para seis meses	15.792 ± 15232		
Razão de custo utilidade – R\$ / QALY	329 ± 376		
Custo por vida ganha – R\$ / vida	7 ± 9		

ECMO denota “extracorporeal membrane oxygenation”.

VNI denota ventilação não invasiva.

VM denota ventilação mecânica.

QALY denota ano ganho com boa qualidade de vida.

Na tabela 3 são exibidos os resultados da simulação realizada com 40% de probabilidade de sobrevida, mas apenas avaliando os pacientes hipotéticos que passaram na região da figura 1 – painel C, ou seja, dos pacientes que foram aleatorizados para a ocorrência da hipoxemia grave e persistente. A tabela 4 mostra os resultados da simulação na região da figura 1 – painel C, mas com a probabilidade de sobrevida de 60% dos pacientes que receberam o suporte com ECMO.

Tabela 3: Avaliação comparativa de 10.000 anos hipotéticos consecutivos dos pacientes com insuficiência respiratória grave no Brasil, que evoluíram com hipoxemia grave persistente, sem e com uso de ECMO. Com sobrevida esperada de 40% dos pacientes em uso ECMO.

Características	Sem ECMO	Com ECMO	Valor de P
Pacientes avaliados – no/ano	54 ± 7	54 ± 7	1,000
Valor médio gasto / paciente – R\$/ano	53.446 ± 1495	51.337 ± 1736	< 0,001
QALYs / paciente ajustado para seis meses	0,093 ± 0,019	0,161 ± 0,028	< 0,001
QALYs	5,865 ± 1,288	7,902 ± 1,381	< 0,001
Sobreviventes – no(%)	8 ± 3	21 ± 4	< 0,001
Ganho de vidas – no/ano	12 ± 5		
Ganho de QALYs – Vidas com qualidade ajustado p/seis meses	0,068 ± 0,034		
Ganho de QALYs – Vidas com qualidade	2,036 ± 1,841		
Incremento de custo – R\$	-2.108 ± 2301		
Razão de custo utilidade – R\$ / QALYs ajustado para seis meses	-58.752 ± 1289610		
Razão de custo utilidade – R\$ / QALYs	-500 ± 206914		
Custo por vida ganha – R\$ / vida	-306 ± 846		

ECMO denota “extracorporeal membrane oxygenation”.

VNI denota ventilação não invasiva.

VM denota ventilação mecânica.

QALY denota ano ganho com boa qualidade de vida.

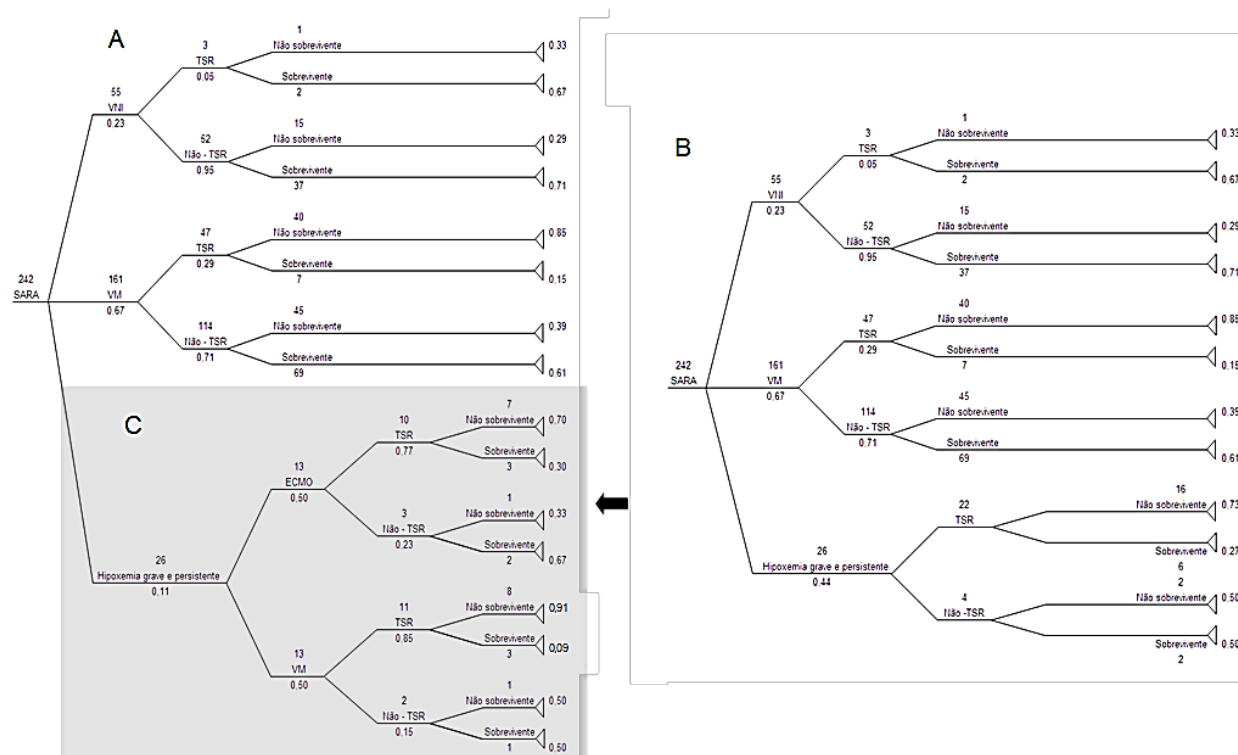


Figura 1: Árvores de decisões gerais usadas nas simulações.

- O painel A mostra a estrutura da árvore da estratégia que contempla o uso da ECMO para o suporte dos pacientes com insuficiência respiratória. O Painel B mostra a estrutura da árvore da estratégia que não contempla o uso da ECMO para o suporte dos pacientes com insuficiência respiratória. O subpainel C mostra a região que foi estudada para análise de sensibilidade entre o uso e não uso de ECMO para o suporte do subgrupo de pacientes com insuficiência respiratória mais grave (Com hipoxemia grave e persistente na chegada à UTI).
- Os números acima das classificações representam o número de pacientes de acordo com o estudo ERICC e a casuística Brasileira de pacientes que receberam suporte respiratório com ECMO. Os demais números (com casas decimais) representam as probabilidades de ocorrência da via em questão (De acordo com números citados acima). Os pacientes que receberam ECMO também receberam a ventilação mecânica convencional.
- A seta preta mostra a região alterada para a análise com a probabilidade de sobrevida de 60% dos pacientes em ECMO. Na análise com 60% de sobrevida, neste ponto o número de sobreviventes foi elevado para seis e não sobreviventes reduzido para quatro.

Classificações abreviadas na figura: ECMO denota “Extracorporeal Membrane Oxygenation”.

SARA denota Síndrome da Angústia Respiratória Aguda.

VM denota Ventilação Mecânica convencional.

VNI denota Ventilação Não Invasiva.

TSR denota Terapia Substitutiva Renal.

Tabela 4: Avaliação comparativa de 10.000 anos hipotéticos consecutivos dos pacientes com insuficiência respiratória grave no Brasil, que evoluíram com hipoxemia grave persistente, sem e com uso de ECMO. Com sobrevida esperada de 60% dos pacientes em uso ECMO.

Características	Sem ECMO	Com ECMO	Valor de P
Pacientes avaliados – no/ano	54 ± 7	54 ± 7	1,000
Valor médio gasto / paciente – R\$/ano	53.460 ± 1481	57.312 ± 1797	< 0,001
QALYs / paciente ajustado para seis meses	0,093 ± 0,019	0,256 ± 0,028	< 0,001
QALYs	5,885 ± 1,211	12,529 ± 1,369	
Sobreviventes – no(%)	8 ± 3	33 ± 6	< 0,001
Ganho de vidas – no/ano		25 ± 6	
Ganho de QALYs – Vidas com qualidade ajustado p/seis meses		0,162 ± 0,034	
Ganho de QALYs – Vidas com qualidade		6.644 ± 1,840	
Incremento de custo – R\$		3.852 ± 2327	
Razão de custo utilidade – R\$ / QALYs ajustado para seis meses		22.781 ± 13451	
Razão de custo utilidade – R\$ / QALYs		561 ± 415	
Custo por vida ganha – R\$ / vida		147 ± 92	

A figura 2 mostra os gráficos de correlação entre o incremento de custo e o ganho de QALYs ajustado para seis meses, tanto na avaliação global da árvore, quanto na porção do painel C da figura 1, e com as duas probabilidades de sobrevida.

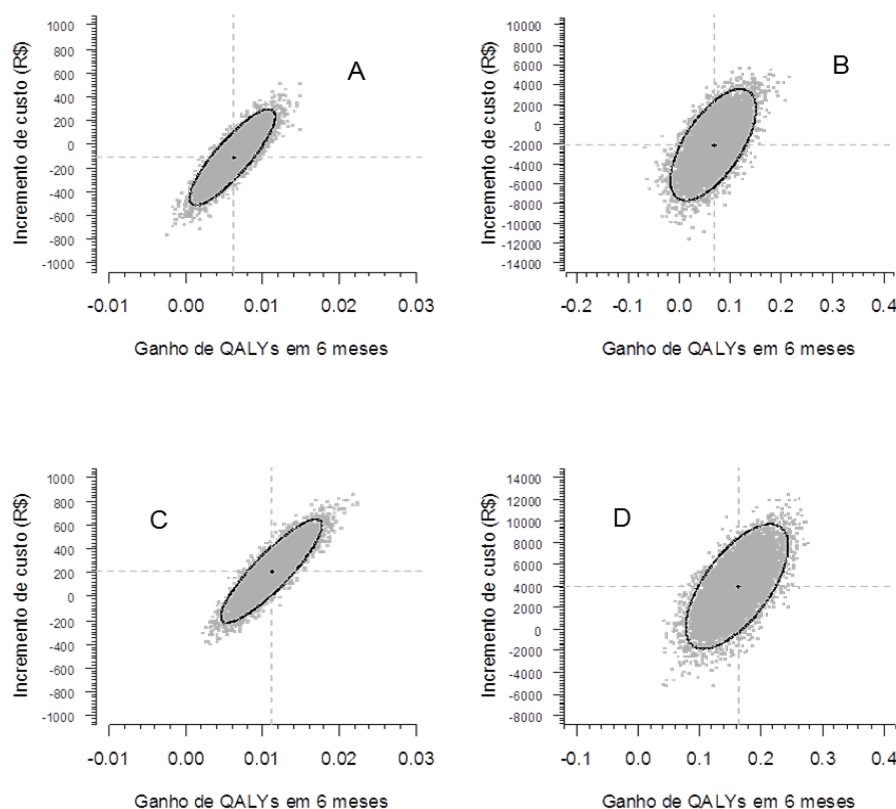


Figura 2: Gráficos de correlação entre o incremento do custo por paciente e o ganho de vidas com boa qualidade, usando-se o suporte respiratório extracorpóreo (ECMO).

- O painel A mostra a correlação quando é avaliado o gasto total com 1000 pacientes (1 ano) na estratégia geral, e a sobrevida é de 40% dos pacientes que utilizaram a ECMO.
 - O painel B mostra a correlação quando se avalia apenas os pacientes que evoluíram com hipoxemia grave e persistente, também com uma sobrevida de 40% dos pacientes que utilizaram a ECMO.
 - O painel C mostra a correlação quando é avaliado o gasto total com 1000 pacientes (1 ano) na estratégia geral, e a sobrevida é de 60% dos pacientes que utilizaram a ECMO.
 - O painel D mostra a correlação quando se avalia apenas os pacientes que evoluíram com hipoxemia grave e persistente, e a sobrevida é de 60% dos pacientes que utilizaram a ECMO.
- Os gráficos foram construídos com 10.000 anos hipotéticos replicados com a aleatorização.
 - QALY denota anos ganhos com boa qualidade de vida.
 - As elipses representam o intervalo de confiança de 95%.
 - Os pontos pretos centrais representam o cruzamento da média do incremento de custo com a média do ganho de QALYs.

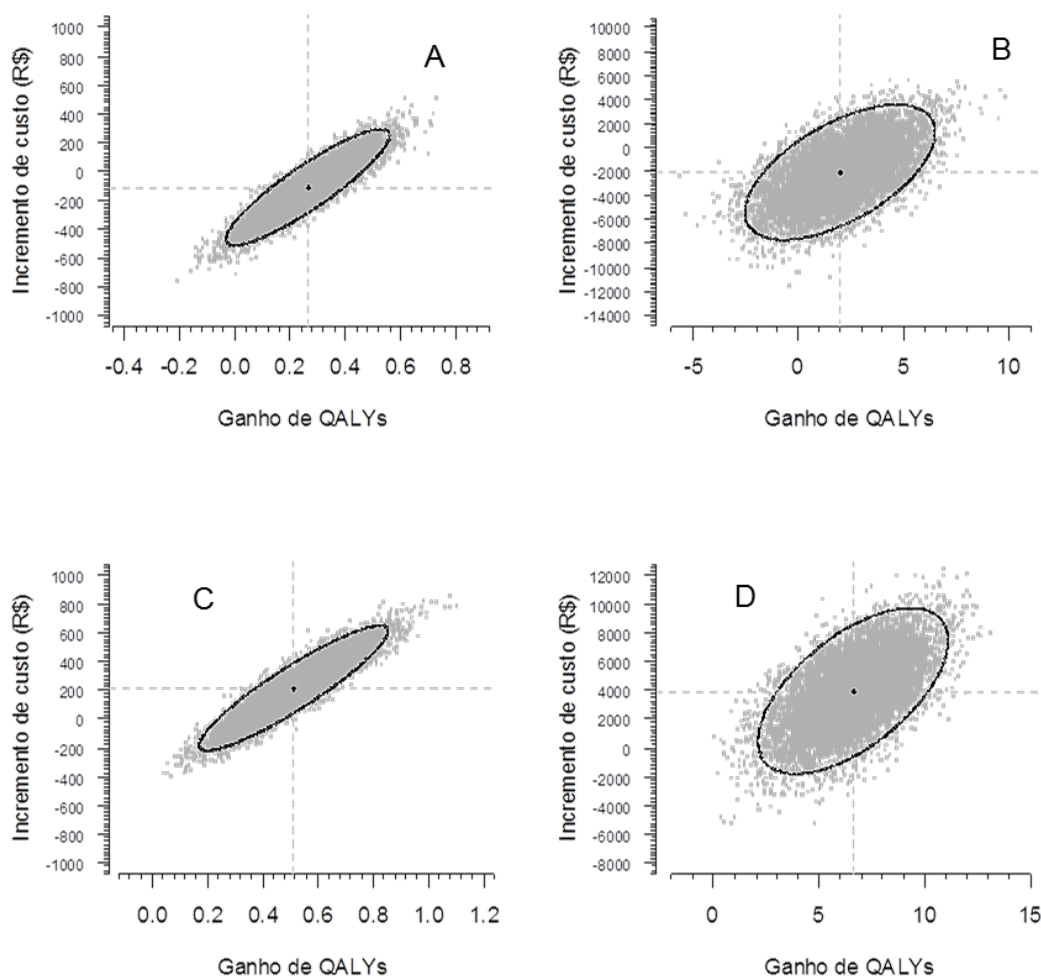


Figura 3: Gráficos de correlação entre o incremento do custo por paciente e o ganho de vidas com boa qualidade, usando-se o suporte respiratório extracorpóreo (ECMO).

- Os gráficos foram construídos com 1000 pacientes (1 ano), replicados 10.000 vezes, ou seja, dez mil anos.
- O painel A mostra a correlação quando é avaliado o gasto total na estratégia total de suporte respiratório. A sobrevida é de 40% dos pacientes que utilizaram a ECMO.
- O painel B mostra a correlação quando se avalia apenas os pacientes que evoluíram com hipoxemia grave e persistente, também com uma sobrevida de 40% dos pacientes que utilizaram a ECMO.
- O painel C mostra a correlação quando é avaliado o gasto total com 1000 pacientes (1 ano) na estratégia geral, e a sobrevida é de 60% dos pacientes que utilizaram a ECMO.
- O painel D mostra a correlação quando se avalia apenas os pacientes que evoluíram com hipoxemia grave e persistente, e a sobrevida é de 60% dos pacientes que utilizaram a ECMO.
 - Os gráficos foram construídos com 10.000 anos hipotéticos replicados com a aleatorização.
 - QALY denota anos ganhos com boa qualidade de vida.
 - As elipses representam o intervalo de confiança de 95%.

A figura 3 A mostra os gráficos de correlação entre o incremento de custo e o ganho de QALYs ajustado para seis meses, tanto na avaliação global da árvore, quanto na porção do painel C da figura 1, e com as duas probabilidades de sobrevida.

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram o valor negativo da razão de custo-utilidade (Tabela 1), ajustada para seis meses ou não, quando a sobrevida dos pacientes em ECMO foi de 40%. Corroborando com esta ideia, o valor de incremento de custo, quando exposta como gráfico junto com o ganho de QALYs, teve uma média também negativa (Figura 2), para um ganho de QALY tanto na estratégia geral como quando se analisa apenas os pacientes com hipoxemia

grave e persistente (Tabela 3), sem e com ECMO. Já quando a sobrevida dos pacientes foi computada em 60%, a razão de custo utilidade tornou-se positiva, tanto ajustada como não ajustada para seis meses (Tabela 2). Este fato também ocorre com os pacientes que evoluíram com hipoxemia grave e persistente (Tabela 4), e também no gráfico do incremento de custos pelo ganho de QALYs.

Todos os pacientes que internaram nas UTIs relacionadas ao estudo ERICC com relação $P/F < 100$ mmHg, e morreram na UTI foram considerados no grupo hipoxemia grave e persistente. Este fato, por si só, não garante que fora de uma simulação estes pacientes receberiam o suporte com ECMO, mesmo em um centro capacitado. Devido a este fato, arbitrariamente escolhemos que a metade destes pacientes receberiam suporte com ECMO. Esta visão parece ainda bem otimista, ou seja, em uma situação real acreditamos que um número menor de pacientes seriam reais candidatos. Este número elevado de pacientes para receber ECMO na simulação potencialmente pode elevar o custo do uso da ECMO nos pacientes com SARA grave, mas em contrapartida expressaria de forma mais consistente a efetividade da metodologia.

Ainda usando nosso critério para consideração para ECMO (Hipoxemia grave persistente), um ponto a ser considerado é de que a metodologia quando foi testada para simplesmente recuperar a hipoxemia nos pacientes com SARA grave, não teve um efeito satisfatório na mortalidade dos pacientes.(33) Mas quando a ECMO começou a ser usada para permitir uma ventilação mecânica ultraprotetora (com volumes correntes entre 1 – 2 mL/kg e baixíssimas pressões em vias aéreas),(34, 35) a mortalidade dos pacientes mais graves que receberam suporte respiratório com ECMO consistentemente caiu,(4) ao ponto de atingir hoje números tão baixos como 14% na Austrália.(24)

Em nossos resultados encontramos um aumento de custo negativo, e consequentemente uma relação de custo por ganho de QALY também negativa quando a sobrevivência dos pacientes que receberam suporte com ECMO foi de 40%. O grande responsável por este resultado provavelmente foi o tempo de estadia na UTI, onde os pacientes que receberam ECMO permaneceram na UTI por pouco tempo (nos que morreram, a estadia foi bem mais curta – 5 dias - do que nos que sobreviveram – 12 dias – vide tabela suplementar do EXCEL), e nos pacientes com hipoxemia grave e persistente sem o uso de ECMO, a estadia na UTI foi longa (12 – 24 dias), e com enorme probabilidade de resultar em morte.

Quando a sobrevida dos pacientes foi aumentada para 60%, houve um incremento real de custo, com incremento de R\$ 15.792,00 para um ganho de QALY ajustado para os seis primeiros meses, e um incremento de R\$ 329,00 por QALY para o tempo de vida, retirado das tabelas de esperança de vida do IBGE. É interessante perceber que o ganho de experiência é associado a melhora dos resultados, como já descrito na literatura.(36) A melhora de resultados, no mapa do estudo ERICC é associada a um maior tempo de internação, resultando assim no aumento de custo. Apesar do aumento de custo, o valor pago por ganho de vida com boa qualidade é bem menor do que considerado ideal e aceitável no Reino Unido.(4)

O valor pago por QALY ajustado para seis meses do Reino Unido de £ 128.621,00 (ou US\$ 207.854,00 ou R\$ 475.986,00) é um valor bastante alto para nossa economia, mas este valor incluiu o transporte de 62 de 90 (69%) pacientes

por via aérea, ainda sem o uso da ECMO. No Brasil já transportamos pacientes por via terrestre,(20, 37) e aérea (13, 20) em uso de ECMO, mas este custo não foi adicionado nesta análise.

Como já comentado, a experiência do centro realizador do suporte respiratório com ECMO é bastante importante para os resultados finais.(36)

Na atualidade, as análises econômicas recebem inúmeras críticas pela escassez de recursos em suas metodologias.(38) Mas o desejo de se realizar decisões médicas de forma mais racional traz a necessidade de algum embasamento econômico.(19, 38) Neste sentido, no Reino Unido foi criado o programa de acesso à tecnologia (*“Health Technology Assessment – HTA”*), que é responsável por análise de alto impacto em termos de custo, utilidade e impacto na incorporação tecnológica local. As pesquisas do HTA tem alto poder de influência no *“National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)”*, que é o órgão regulador de incorporação tecnológica do Reino Unido. Alguns países outros também possuem órgãos semelhantes, como o Canadá e a Austrália. Atualmente, o Brasil possui a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde, órgão ao qual este material foi submetido.

Os órgãos supracitados recomendam que a análise de custo-utilidade seja realizada com base em evidências consistentes de melhora de sobrevida ou ganho clínico inegável ao ser humano, no incremento de custo, ganho de QALYs, e nas replicações probabilísticas do modelo encadeado de Markov.(17-19, 38). Nas limitações do modelo usado nesta análise, podemos incluir o baixo grau de liberdade em relação às possíveis variações regionais, dependentes do tempo (e experiência) e sazonais.(38)

Este estudo tem uma série de limitações: 1. Não foi um estudo baseado diretamente em pacientes que receberam ECMO; 2. A modelagem Markoviana tem limitações devido a sua baixa complacência em relação as variações naturais; e 3. Os dados sobre os pacientes que receberam ECMO derivam de apenas dois grupos, com experiência de apenas uma década em suporte respiratório com ECMO.

CONCLUSÕES

Esta análise hipotética sobre a incorporação tecnológica do suporte respiratório com ECMO no Brasil, mostrou que os custos podem ser considerados aceitáveis. No início da implementação, ocorre um declínio do custo dos pacientes com insuficiência respiratória grave devido à redução do tempo de permanência na UTI, mas com o ganho de experiência, a melhora da sobrevida dos pacientes pode aumentar o custo destes, mas em uma monta muito menor do que o considerado aceitável em países desenvolvidos.(4) Esta análise não deve ser utilizada de forma única para implementação da metodologia, mas aponta para a viabilidade em termos de custos do uso da ECMO. Sendo assim devemos estudar de forma definitiva e prospectiva a viabilidade econômica da implementação da ECMO para o suporte respiratório em pacientes com SARA grave no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. JAMA. 2009;302(17):1888-95.

2. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an Extracorporeal Membrane Oxygenation Center and Mortality Among Patients With Severe 2009 Influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011.
3. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A(H1N1) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012.
4. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63.
5. Combes A, Bacchetta M, Brodie D, Muller T, Pellegrino V. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(1):99-104.
6. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2011;15(6):243.
7. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Towards ultraprotective mechanical ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(2):141-7.
8. Zampieri FG, Mendes PV, Ranzani OT, Taniguchi LU, Pontes Azevedo LC, Vieira Costa EL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in adult patients: A systematic review and meta-analysis of current evidence. *J Crit Care*. 2013;28(6):998-1005.
9. Colafranceschi AS, Monteiro AJ, Canale LS, Campos LA, Montera MW, Silva PR, et al. Adult extracorporeal life support: a failed or forgotten concept? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(1):34-41.
10. Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. *Clinics(Sao Paulo)*. 2012;67(10):1157-63.
11. Bassi E, Azevedo L, Costa E, Maciel A, Vasconcelos E, Ferreira C, et al. Hemodynamic and respiratory support using venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in a polytrauma patient. *RBTI*. 2011;23:374-9.
12. Park M, Costa EL, Azevedo LC, Afonso Junior JE, Samano MN, Carvalho CR. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation in Brazil: are we ready to embark upon this new age? *Clinics(Sao Paulo)*. 2011;66(9):1659-61.
13. Mendes PV, Moura E, Barbosa EV, Hirota AS, Scordamaglio PR, Ajar FM, et al. Challenges in patients supported with extracorporeal membrane oxygenation in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(12):1511-5.
14. Maksoud-Filho JG, Diniz EM, Ceccon ME, Galvani AL, Chamelian MD, Pinho ML, et al. [Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in a neonate with respiratory distress due to meconium aspiration syndrome: Effect of the administration of exogenous surfactant]. *JPediatr(Rio J)*. 2001;77(3):243-8.
15. Azevedo LC, Park M, Costa EL, Santos EV, Hirota A, Taniguchi LU, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe hypoxemia: time for reappraisal? *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):7-12.
16. Azevedo LC, Park M, Salluh JJ, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R63.
17. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322-38.
18. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(4):397-409.
19. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):479-500.
20. Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1157-63.
21. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-45. e KA Barrett, N Hawkins, E Fan. Economic evaluation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2019; 47:186–193.
22. Siegel JE, Torrance GW, Russell LB, Luce BR, Weinstein MC, Gold MR. Guidelines for pharmacoeconomic studies. Recommendations from the panel on cost effectiveness in health and medicine. Panel on cost Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics*. 1997;11(2):159-68.

23. Toufen C, Costa EL, Hirota AS, Li HY, Amato MB, Carvalho CR. Follow-up after acute respiratory distress syndrome caused by influenza a (H1N1) virus infection. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):933-7.
24. Hodgson CL, Hayes K, Everard T, Nichol A, Davies AR, Bailey MJ, et al. Long-term quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxaemia. *Crit Care*. 2012;16(5):R202.
25. Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, Jackson JC, Hough CL, Mendez-Tellez PA, et al. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):567-76.
26. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(12):1307-15.
27. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):340-7.
28. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(8):683-93.
29. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293-304.
30. Baker R, Bateman I, Donaldson C, Jones-Lee M, Lancsar E, Loomes G, et al. Weighting and valuing quality-adjusted life-years using stated preference methods: preliminary results from the Social Value of a QALY Project. *Health Technol Assess*. 2010;14(27):1-162.
31. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-108.
32. Team RDC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. 2009.
33. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979;242(20):2193-6.
34. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest*. 1997;112(3):759-64.
35. Linden V, Palmer K, Reinhard J, Westman R, Ehren H, Granholm T, et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med*. 2000;26(11):1630-7.
36. Karamlou T, Vafaezadeh M, Parrish AM, Cohen GA, Welke KF, Permut L, et al. Increased extracorporeal membrane oxygenation center case volume is associated with improved extracorporeal membrane oxygenation survival among pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(2):470-5.
37. Azevedo LC, Park M, Costa EL, Santos EV, Hirota A, Taniguchi LU, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe hypoxemia: time for reappraisal? *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):7-12.
38. Williams I, McIver S, Moore D, Bryan S. The use of economic evaluations in NHS decision-making: a review and empirical investigation. *Health Technol Assess*. 2008;12(7):iii, ix-x, 1-175.

OS AUTORES SÃO EXTREMAMENTE GRATOS AOS SEGUINTE GRUPOS:

Grupo de ECMO do Hospital Sírio Libanês e do Hospital das Clínicas de São Paulo

Adriana Sayuri Hirota, Alexandre Toledo Maciel, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Cláudio Cerqueira Machtans, Eduardo Leite Vieira Costa, Edzangela Vasconcelos Santos Barbosa, Eliane Maria da Silva, Guilherme Paula Pinto Schettino, Leandro Utino Taniguchi, Luciano Cesar Pontes Azevedo, Marcelo Brito Passos Amato, Marcelo Park, Mauro Tucci, Michelle de Nardi Ignácio, Pedro Vitale Mendes, Raquel Oliveira Nardi, Thiago Gomes Romano e Wellington Alves Neves.

Grupo de investigadores ERICC:

Alexandra Siqueira Colombo, Alexandre Biasi Cavalcanti, Alexandre Guilherme Ribeiro de Carvalho, Álvaro Réa-Neto, Amadeu Martinez, Amanda Maria R. R. de Oliveira, Andre Japiassu, Andre Luiz Baptiston Nunes, André Peretti Torelly, Antonio Carlos Nogueira, Antonio Jorge Pereira, Antonio Paulo Nassar Junior, Barbara do C.S. Martins, Bernadete Caser, Brenno Cardoso Gomes, Bruno Franco Mazza, Carlos Eduardo Barboza, Cassia Righy, Cassiano Teixeira, Claudio Piras Eliana, Cora Lavigne Moreira, Cristiane Ritter, Cristiane Tomasi Damiani, Cristina Prata Amendola, Dalton de Souza Barros, Daniel Aragão, Daniel da Cunha Ribeiro, Davi Cristovao, Dora Mannarino, Dyanne Moysés Dalcomune, Edison Moraes, Elaine Ferreira, Eliezer Silva, Elton Afonso Lopes, Ênio Rego, Érica Aranha Suzumura, Evelin Drociunas Pacheco, Fábio Poianas Giannini, Felipe Dal-Pizzol, Felipe Saddy, Fernanda Eugênia Fernandes, Fernando Borges Rodriguez, Flavia Ribeiro Machado, Francisco Soriano, Frederico Bruzzi Carvalho, Guilherme Schettino, Gustavo Affonso de Oliveira, Hélder Konrad de Melo, Jorge Salluh, José Aires Neto, José Carlos Fernandez Versiani dos Anjos, Juçara Gasparetto Maccari, Juliana Baroni Fernandes, Juliana Carvalho Ferreira, Juliano Pinheiro de Almeida, Karla Loureiro Meira, Leonardo de Assis Simões, Lilian Batista Nunes, Lilian Tanaka, Livia Leal, Livia Mariane Castelo Branco Reis, Louise Aline Romão Gondim, Luana Tannous, Lucas Oliveira, Luciana Coelho Sanches, Luciano Cesar Azevedo, Ludhmila Hajjar, Luis Marcelo Malbouisson, Luiz Antonio Gomes Osório, Manoel Leitão Neto, Marcelo de Oliveira Maia, Marcelo E. Lugarinho, Marcelo Luz Pereira Romano, Marcelo Park, Marcio Soares, Marcos Freitas Knibel, Maria Eduarda Tavares, Maura Goncalves Pereira Kehdi, Micheli Ponte, Mirella Cristine de Oliveira, Murillo Santucci Assunção, Pablo Braga Gusman, Patricia Schwarz, Paula Berto, Paula Menezes Luciano, Paulo Fernando Guimarães Morando Marzocchi Tierno, Pedro Caruso, Pedro Mendes de Azambuja Rodrigues, Pedro Varaschin, Priscila Abelha, Priscylla Souza Castro, Rafaela Deczka Morsch, Rafaela Siqueira Campos, Ramon Teixeira Costa, Raquel Siqueira Nóbrega, Roberto Carlos Cruz Carbonell, Rodolfo Espinoza, Ronaldo Batista dos Santos, Rosana D. S. Almeida, Roselaine Pinheiro de Oliveira, Rossine Ambrosio Alves, Rubens Carmo Costa Filho, Sílvia Moulin, Suzana Alves Silva, Théia Forny Wanderley Castellões, Thiago Lisboa, Ulysses V. A. Silva, Valéria Maria Campos Rezende e Vicente Cés de Souza Dantas.

Grupo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Maurício Guidi Saueressig, Carlos Eduardo Schonerwald da Silva, Carolina Losekann, Patrícia Schwarz, Guilherme Moreira Hetzel e Nadine Clausell.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Neste material suplementar é apresentada a origem dos valores usados nas simulações do manuscrito apresentado. Os dados que representam o fluxo hospitalar dos pacientes com insuficiência respiratória grave, foram extraídos de duas casuísticas Brasileiras: 1. no estudo epidemiológico ERICC (*"Epidemiology of Respiratory Insufficiency in Critical Care"*),(1) que caracterizou 7465 pacientes, internados em 45 UTIs Brasileiras em dois meses em 2011. Destes 773 precisaram de ventilação mecânica por mais de 72 horas e 242 tiveram o diagnóstico de SARA; 2. na casuística do Hospital das Clínicas de São Paulo, que usou ECMO para dez pacientes com insuficiência respiratória e com gravidade extrema (Classificados como moribundos),(2) que resultou em uma sobrevida em seis meses de 40%. Sendo que estes pacientes estão livres de diálise e sem oxigênio suplementar após 6 meses de avaliação.

Os custos usados para a análise, foram levantados na média de três meses do ano de 2012, pago pelo Sistema Único de Saúde para os insumos necessários, sem contabilizar o custo do profissional médico. Este levantamento foi realizado pelo núcleo de avaliação de tecnologias do ministério da saúde, do grupo de incorporação tecnológica do Instituto do coração de São Paulo e do Ministério da Saúde, sendo que este levantamento já foi utilizado para outras análises de custo-efetividade.

As tabelas 1S e 2S mostram as ocorrências e os tempos de uso de ventilação mecânica, ECMO, internação na UTI, etc... que foram usados também para os cálculos de probabilidades do modelo Markoviano.

Tabela 1S: Necessidade de suporte, dias de suporte e dias internação de pacientes internados com SARA. Os dados foram extraídos do estudo ERICC (242 pacientes) e da casuística Brasileira de suporte respiratório com ECMO (10 pacientes HCFMUSP).

	Com uso de ECMO (N = 10)		Sem uso de ECMO (N = 242)	
	Sobreviventes (N = 4)	Não sobreviventes (N = 10)	Sobreviventes (N = 116)	Não sobreviventes (N = 126)
Dias em ventilação mecânica (VM)	7 (6 – 8)	10 (4 - 16)	11 (8 – 14)	11 (8 – 14)
Dias na UTI sem VM	4 (4 – 5)	0	6 (4 – 8)	3 (1 - 5)
Dias na enfermaria para reabilitação	13 (10 – 15)	0	19 (15 – 23)	8 (4 - 12)
Dias na UTI	11 (9 – 13)	15 (7 – 22)	18 (15 – 21)	14 (11 - 17)
Dias no hospital	24 (21 – 27)	10 (4 – 16)	37 (32 – 42)	22 (17 - 27)
Necessidade CRRT em %	75%	84%	19%	7%
Dias em CRRT	3 (2 – 4)	9 (3 – 15)	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)
Dias em ECMO	5 (4 – 7)	10 (4 – 16)	-----	-----
Pacientes desmamados da ECMO (%)	100%	9	-----	-----

CRRT => Substituição renal contínua

Os dados são mostrados como média (intervalo de confiança 95%)

Tabela 2S: Necessidade de suporte, dias de suporte e dias internação de pacientes internados com SARA grave (relação P/F < 100). Os dados foram extraídos do estudo ERICC (35 pacientes dos 43 que morreram na UTI e tinham relação P/F < 100).

Não sobreviventes (P/F < 100) (N = 35)	
Dias em ventilação mecânica (VM)	8 (5 – 11)
Dias na UTI sem VM	4 (0 – 8)
Dias na enfermaria para reabilitação	3 (1 – 5)
Dias na UTI	12 (8 – 16)
Dias no hospital	15 (11 – 19)
Necessidade CRRT em %	60%
Dias em CRRT	3 (2 – 4)
Dias em ECMO	-----
Pacientes desmamados da ECMO (%)	-----

CRRT => Substituição renal contínua; Os dados são mostrados como média (intervalo de confiança 95%)

A tabela 3S mostra o sumário de custos, que por sua vez estão pormenorizados nas tabelas 4S a 9S.

Tabela 3S: Panorama geral de custos unitários dos recursos necessários para cada paciente com insuficiência respiratória grave.

Momentos e intervenções	Valor 2014	Valor 2020
— Canulação da ECMO	R\$ 18.164,41	R\$ 29.148,95
— Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	
— Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	
— Instalação CRRT	R\$ 878,16	
— Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	
— Acréscimo diário CRRT	R\$ 718,05	
— Dia extubado na UTI	R\$ 2.200,25	
— Dia enfermaria	R\$ 1.429,44	

Tabela 4S: Descrição do material necessário para instalação do sistema de ECMO em um paciente, com os custos dos respectivos materiais necessários no HCFMUSP.

ITEM PARA INSTALAÇÃO DO SISTEMA DE ECMO	CUSTO 1	Nº.	em 2020	TOTAL 2014	TOTAL 2020
— Membrana do Oxigenador para ECMO	R\$ 12.130,00	1	R\$ 22.008,94	R\$ 17.430,00	R\$ 22.008,94
— Cânula venosa adulto femoral	R\$ 2.200,00	1	R\$ 2.795,23	R\$ 17.430,00	R\$ 2.795,23
— Cânula arterial adulto jugular	R\$ 3.100,00	1	R\$ 3.582,36	R\$ 17.430,00	R\$ 3.582,36
— Consulta vascular	R\$ 68,00	1	R\$ 96,00	R\$ 68,00	R\$ 96,00
— Campo cirúrgico de mesa impermeável, estéril, descartável	R\$ 4,04	1		R\$ 4,04	
— Campo cirurg/inc plast/transp 600x450mm	R\$ 10,70	4		R\$ 42,82	
— Clorexidina digluconato degermante 2%	R\$ 1,22	1		R\$ 1,22	
— Clorexidina alcoólica a 0,5% a 2% (100ml)	R\$ 1,25	1		R\$ 1,25	
— Escova descartável com clorexidina degermante 2%	R\$ 0,93	3		R\$ 2,79	
— Luva cirúrgica hipoalergenica, estéril, tam. 7,5	R\$ 1,40	3		R\$ 4,21	
— Luva cirúrgica hipoalergenica, estéril, tam. 8,0	R\$ 1,37	3		R\$ 4,11	
— Máscara cirúrgica desc. C/ maciez adequada	R\$ 0,06	3		R\$ 0,18	
— Gorro cirúrgico descartável	R\$ 0,09	3		R\$ 0,27	
— Protetor de braços - descartável estéril	R\$ 2,31	2		R\$ 4,62	
— Protetor de corpo descartável estéril	R\$ 1,75	2		R\$ 3,50	
— Seringa descartável 10ml	R\$ 0,18	1		R\$ 0,18	
— Seringa descartável 20ml	R\$ 0,27	1		R\$ 0,27	
— Lidocaina clo.de 2% s/adrenalina 20 ml	R\$ 1,17	1		R\$ 1,17	
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	2		R\$ 0,20	
— Agulha hipodérmica descartável 30x7	R\$ 0,02	2		R\$ 0,04	
— Fentanila (citrato) 0,05mg/ml 10ml	R\$ 2,45	1		R\$ 2,45	
— Midazolam(cloridrato) 5mg/ml 3ml	R\$ 0,73	1		R\$ 0,73	
— Atracurium bes.10mg/ml 5ml	R\$ 4,31	1		R\$ 4,31	
— Solucao fisiológica a 0,9% 500ml	R\$ 1,51	2		R\$ 3,02	
— Equipo macrogotas e inj.lat.inf.-130cm	R\$ 1,11	1		R\$ 1,11	
— Curativo para cateter central 5 x 4 cm	R\$ 1,80	2		R\$ 3,60	
— Fio de nylon 3/0c/1ag 3,0cm 3/8c tr45cm	R\$ 0,74	2		R\$ 1,48	
— Instalação do circuito de circulação extracorpórea convencional	R\$ 330,00	1		R\$ 330,00	
— Ultrassom doppler colorido arterial de membro inferior direito	R\$ 23,98	1		R\$ 23,98	
— Ultrassom de abdomen superior	R\$ 13,98	1		R\$ 13,98	
— Ultrassom doppler colorido venoso de membro inferior direito	R\$ 23,98	1		R\$ 23,98	
— Radiografia de torax - pa	R\$ 20,00	1		R\$ 20,00	
— Compressa gaze estéril 7,5x7,5cm(pct/10)	R\$ 0,27	6		R\$ 1,62	
— Ultrassom cervical com doppler colorido	R\$ 23,98	1		R\$ 23,98	
— Assistência de enfermagem na passagem de cateteres	R\$ 45,00	3		R\$ 135,00	
— Heparina sódica 5.000 ui/ml 5ml	R\$ 6,31	1		R\$ 6,31	
TOTAL				R\$ 18.164,41	R\$ 29.148,95

Tabela 5S: Custo diário para manutenção da ECMO em um paciente

ITEM PARA MANUTENÇÃO DA ECMO	CUSTO	NÚMERO	CUSTO TOTAL
— Bomba de infusão	R\$ 6,07	1	R\$ 6,07
— Solução de cloreto de sódio 0,9% 100ml	R\$ 1,21	3	R\$ 3,63
— Seringa descartável 20ml	R\$ 0,27	3	R\$ 0,81
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	3	R\$ 0,30
— Heparina sódica 5.000 ui/ml 5ml	R\$ 6,31	6	R\$ 37,87

ITEM PARA MANUTENÇÃO DA ECMO	CUSTO	NÚMERO	CUSTO TOTAL
— Luva cirúrgica hipoalergênica, estéril, tam. 8,0	R\$ 1,37	3	R\$ 4,11
— Curativo para cateter central 5 x 4 cm	R\$ 1,80	3	R\$ 5,40
— Haptoglobina	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Coagulograma	R\$ 17,80	4	R\$ 71,20
Total			R\$ 134,50

Tabela 6S: Material e custo para o primeiro dia de substituição renal lenta

ITEM PARA O PRIMEIRO DIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL LENTA	CUSTO	NÚMERO	CUSTO TOTAL
— Radiografia de tórax - PA	R\$ 20,00	1	R\$ 20,00
— Cateter de duplo lúmen p/ hemodiálise 12 fr x 20 cm	R\$ 59,90	1	R\$ 59,90
— Kit para hemofiltração e hemodiálise contínua	R\$ 91,25	1	R\$ 91,25
— Solução eletrolítica de cloreto de sódio 0,61% com magnésio p/hemodiálise	R\$ 8,50	10	R\$ 85,00
— Solução ACD 3000ml	R\$ 22,88	2	R\$ 45,76
— Bicarbonato de sódio a 8,4% 250ml	R\$ 10,63	10	R\$ 106,33
— Cloreto de potássio 19,1% - solução injetável 10 ml	R\$ 0,21	5	R\$ 1,04
— Cloreto de sódio 20% 20ml (amp.)	R\$ 0,14	5	R\$ 0,70
— Campo cirúrgico de mesa impermeável, estéril, descartável	R\$ 4,04	1	R\$ 4,04
— Campo cirurg/inc plast/transp 600x450mm	R\$ 10,70	2	R\$ 21,41
— Clorexidina digluconato degermante 2%	R\$ 1,22	1	R\$ 1,22
— Clorexidina alcoólica a 0,5% a 2% (100ml)	R\$ 1,25	1	R\$ 1,25
— Escova descartável com clorexidina degermante 2%	R\$ 0,93	1	R\$ 0,93
— Luva cirúrgica hipoalergênica, estéril, tam. 7,5	R\$ 1,40	2	R\$ 2,81
— Máscara cirúrgica desc. C/ maciez adequada	R\$ 0,06	1	R\$ 0,06
— Gorro cirúrgico descartável	R\$ 0,09	1	R\$ 0,09
— Protetor de braços - descartável estéril	R\$ 2,31	1	R\$ 2,31
— Protetor de corpo descartável estéril	R\$ 1,75	1	R\$ 1,75
— Seringa descartável 10ml	R\$ 0,18	1	R\$ 0,18
— Lidocaína clo.de 2% s/adrenalina 20 ml	R\$ 1,17	1	R\$ 1,17
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	1	R\$ 0,10
— Agulha hipodérmica descartável 30x7	R\$ 0,02	1	R\$ 0,02
— Fio de nylon 3/0c/1ag 3,0cm 3/8c tr45cm	R\$ 0,74	1	R\$ 0,74
— Curativo p/ cateter periférico 5x7,5cm	R\$ 1,58	1	R\$ 1,58
— Compressa gaze estéril 7,5x7,5cm(pct/10)	R\$ 0,27	1	R\$ 0,27
— Compressa gaze estéril 7,5x7,5cm(pct/10)	R\$ 0,27	1	R\$ 0,27
— Assistência de enfermagem na passagem de cateteres	R\$ 45,00	1	R\$ 45,00
— Seringa p/gasometria	R\$ 2,14	4	R\$ 8,56
— Cálcio / soro	R\$ 5,12	4	R\$ 20,48
— Cálcio ionizado	R\$ 5,12	8	R\$ 40,96
— Gasometria venosa	R\$ 17,55	8	R\$ 140,40
— Fosforo	R\$ 5,12	4	R\$ 20,48
— Magnésio / soro	R\$ 5,12	4	R\$ 20,48
— Sódio / soro	R\$ 5,12	4	R\$ 20,48
— Potássio / soro	R\$ 5,12	4	R\$ 20,48
— Cloro ionizado / soro	R\$ 10,24	4	R\$ 40,96
— Bomba de infusão	R\$ 6,07	4	R\$ 24,28
— Solução de cloreto de sódio 0,9% 50ml	R\$ 1,19	6	R\$ 7,14
— Seringa descartável 20ml	R\$ 0,27	10	R\$ 2,70
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	10	R\$ 1,00
— Cálcio cloreto 10 0/0 5 ml	R\$ 0,81	18	R\$ 14,58
TOTAL			R\$ 878,16

Tabela 7S: Material e custo para a manutenção da substituição renal lenta

ITEM PARA A MANUTENÇÃO DA SUBSTITUIÇÃO RENAL LENTA	CUSTO	NÚMERO	CUSTO TOTAL
— Kit para hemofiltração e hemodiálise contínua	R\$ 91,25	1	R\$ 91,25
— Solução eletrolítica de cloreto de sódio 0,61% com magnésio p/hemodiálise	R\$ 8,50	10	R\$ 85,00
— Solução acd 3000ml	R\$ 22,88	2	R\$ 45,76
— Bicarbonato de sodio a 8,4% 250ml	R\$ 10,63	10	R\$ 106,33
— Cloreto de potássio 19,1% - solução injetável 10 ml	R\$ 0,21	5	R\$ 1,04
— Cloreto de sodio 20% 20ml (amp.)	R\$ 0,14	5	R\$ 0,70
— Luva cirúrgica hipoalergênica, estéril, tam. 7,5	R\$ 1,40	1	R\$ 1,40
— Luva cirúrgica hipoalergênica, estéril, tam. 7,5	R\$ 1,40	1	R\$ 1,40
— Máscara cirúrgica desc. C/ maciez adequada	R\$ 0,06	1	R\$ 0,06
— Curativo p/ cateter periférico 5x7,5cm	R\$ 1,58	1	R\$ 1,58
— Compressa gaze estéril 7,5x7,5cm(pct/10)	R\$ 0,27	1	R\$ 0,27
— Compressa gaze estéril 7,5x7,5cm(pct/10)	R\$ 0,27	1	R\$ 0,27

ITEM PARA A MANUTENÇÃO DA SUBSTITUIÇÃO RENAL LENTA	CUSTO	NÚMERO	CUSTO TOTAL
— Seringa p/gasometria	R\$ 2,14	4	R\$ 8,56
— Calcio / soro	R\$ 5,12	4	R\$ 20,48
— Calcio ionizado	R\$ 5,12	8	R\$ 40,96
— Gasometria venosa	R\$ 17,55	8	R\$ 140,40
— Fosforo	R\$ 5,12	4	R\$ 20,48
— Magnésio / soro	R\$ 5,12	4	R\$ 20,48
— Sódio / soro	R\$ 5,12	4	R\$ 20,48
— Potássio / soro	R\$ 5,12	4	R\$ 20,48
— Cloro ionizado / soro	R\$ 10,24	4	R\$ 40,96
— Bomba de infusao	R\$ 6,07	4	R\$ 24,28
— Solucao de cloreto de sódio 0,9% 50ml	R\$ 1,19	6	R\$ 7,14
— Seringa descartável 20ml	R\$ 0,27	10	R\$ 2,70
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	10	R\$ 1,00
— Calcio cloreto 10 0/0 5 ml	R\$ 0,81	18	R\$ 14,58
Total			R\$ 718,05

Tabela 8S: Material gasto e custo do primeiro dia de internação de um paciente com insuficiência respiratória grave na UTI.

ITEM DO PRIMEIRO DIA DE INTERNAÇÃO na UTI	CUSTO 2014	NÚMERO	CUSTO TOTAL
— Diária UTI	R\$ 790,00	1	R\$ 1.690,00
— Radiografia de tórax - PA	R\$ 20,00	1	R\$ 20,00
— Oximetria de pulso	R\$ 6,80	1	R\$ 6,80
— Capnógrafo	R\$ 5,71	1	R\$ 5,71
— Eletrodo desc. P/monitorização cardíaca c/ ag/agcl (adulto)	R\$ 0,21	5	R\$ 1,07
— Destrostix (controle de glicemia capilar)	R\$ 8,23	12	R\$ 98,76
— Enfermeiro(a) 1	R\$ 116,64	1	R\$ 116,64
— Polígrafo	R\$ 162,91	1	R\$ 162,91
— Verificação de sinais vitais	R\$ 15,18	1	R\$ 15,18
— ECG pela enfermagem ou médico	R\$ 14,00	1	R\$ 14,00
— Monitorização cardíaca	R\$ 123,11	1	R\$ 123,11
— Cateter arterial radial 20ga	R\$ 72,00	1	R\$ 72,00
— Campo cirúrgico de mesa impermeável, estéril, descartável	R\$ 4,04	1	R\$ 4,04
— Campo cirurg/inc plast/transp 600x450mm	R\$ 10,70	2	R\$ 21,41
— Clorexidina digluconato degermante 2%	R\$ 1,22	1	R\$ 1,22
— Clorexidina alcoólica a 0,5% a 2% (100ml)	R\$ 1,25	1	R\$ 1,25
— Escova descartável com clorexidina degermante 2%	R\$ 0,93	1	R\$ 0,93
— Luva cirúrgica hipoalergénica, estéril, tam. 7,5	R\$ 1,40	2	R\$ 2,81
— Máscara cirúrgica desc. C/ maciez adequada	R\$ 0,06	1	R\$ 0,06
— Gorro cirúrgico descartável	R\$ 0,09	1	R\$ 0,09
— Protetor de braços - descartável estéril	R\$ 2,31	1	R\$ 2,31
— Protetor de corpo descartável estéril	R\$ 1,75	1	R\$ 1,75
— Seringa descartável 10ml	R\$ 0,18	1	R\$ 0,18
— Lidocaina clo.de 2% s/adrenalina 20 ml	R\$ 1,17	1	R\$ 1,17
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	1	R\$ 0,10
— Agulha hipodérmica descartável 30x7	R\$ 0,02	1	R\$ 0,02
— Fio de nylon 3/0c/1ag 3,0cm 3/8c tr45cm	R\$ 0,74	1	R\$ 0,74
— Curativo p/ cateter periférico 5x7,5cm	R\$ 1,58	1	R\$ 1,58
— Compressa gaze estéril 7,5x7,5cm(pct/10)	R\$ 0,27	2	R\$ 0,54
— Kit descart.p/monitorização hemodinâmica invasiva	R\$ 38,98	1	R\$ 38,98
— Assistência de enfermagem na passagem de cateteres	R\$ 45,00	1	R\$ 45,00
— Cateter p/ hemod. Triplo lumen 11/12fr 15cm	R\$ 58,00	1	R\$ 58,00
— Campo cirúrgico de mesa impermeável, estéril, descartável	R\$ 4,04	1	R\$ 4,04
— Campo cirurg/inc plast/transp 600x450mm	R\$ 10,70	2	R\$ 21,41
— Clorexidina digluconato degermante 2%	R\$ 1,22	1	R\$ 1,22
— Clorexidina alcoólica a 0,5% a 2% (100ml)	R\$ 1,25	1	R\$ 1,25
— Escova descartável com clorexidina degermante 2%	R\$ 0,93	1	R\$ 0,93
— Luva cirúrgica hipoalergénica, estéril, tam. 7,5	R\$ 1,40	2	R\$ 2,81
— Máscara cirúrgica desc. C/ maciez adequada	R\$ 0,06	1	R\$ 0,06
— Gorro cirúrgico descartável	R\$ 0,09	1	R\$ 0,09
— Protetor de braços - descartável estéril	R\$ 2,31	1	R\$ 2,31
— Protetor de corpo descartável estéril	R\$ 1,75	1	R\$ 1,75
— Seringa descartável 10ml	R\$ 0,18	1	R\$ 0,18
— Lidocaina clo.de 2% s/adrenalina 20 ml	R\$ 1,17	1	R\$ 1,17
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	1	R\$ 0,10
— Agulha hipodérmica descartável 30x7	R\$ 0,02	1	R\$ 0,02
— Fio de nylon 3/0c/1ag 3,0cm 3/8c tr45cm	R\$ 0,74	1	R\$ 0,74
— Curativo para cateter central 5 x 4 cm	R\$ 1,80	1	R\$ 1,80
— Compressa gaze estéril 7,5x7,5cm(pct/10)	R\$ 0,27	1	R\$ 0,27
— Compressa gaze estéril 7,5x7,5cm(pct/10)	R\$ 0,27	1	R\$ 0,27
— Kit descart.p/monitorização hemodinâmica invasiva	R\$ 38,98	1	R\$ 38,98
— Assistência de enfermagem na passagem de cateteres	R\$ 45,00	1	R\$ 45,00

ITEM DO PRIMEIRO DIA DE INTERNAÇÃO na UTI	CUSTO 2014	NÚMERO	CUSTO TOTAL
— Sondagem vesical/alívio	R\$ 14,41	1	R\$ 14,41
— Sonda de foley c/balão de 5cc cal-12	R\$ 0,55	1	R\$ 0,55
— Bolsa coletora de urina 28x20cm	R\$ 0,15	1	R\$ 0,15
— Controle de diurese por período	R\$ 8,37	3	R\$ 25,11
— Sonda p/ nutrição enteral em poliuretano 8fr	R\$ 6,94	1	R\$ 6,94
— Dieta kit sistema fechado líquida	R\$ 28,50	4	R\$ 114,00
— Dieta para sonda normal, nutricionalmente completa (litro)	R\$ 10,03	1,5	R\$ 15,05
— Fixador para tubo endotraqueal	R\$ 5,51	1	R\$ 5,51
— Cânula traq(desc)c/balão di 8,0x10,9mm	R\$ 10,31	1	R\$ 10,31
— Luva cirúrgica hipoalergênica, estéril, tam. 7,5	R\$ 1,40	2	R\$ 2,81
— Fentanila (citrate) 0,05mg/ml 10ml	R\$ 2,45	1	R\$ 2,45
— Propofol 10mg/ml 20ml emulsão IV	R\$ 2,63	1	R\$ 2,63
— Ventilador/respirador	R\$ 34,86	1	R\$ 34,86
— Assistência de enfermagem na intubação endotraqueal/adulto	R\$ 16,46	1	R\$ 16,46
— Equipo para bomba de infusão	R\$ 4,36	3	R\$ 13,07
— Bomba de infusão	R\$ 6,07	3	R\$ 18,21
— Solução de cloreto de sódio 0,9% 50ml	R\$ 1,19	10	R\$ 11,90
— Seringa descartável 20ml	R\$ 0,27	8	R\$ 2,16
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	12	R\$ 1,20
— Propofol 10mg/ml 20ml emulsão iv	R\$ 2,63	24	R\$ 63,18
— Solução de cloreto de sódio 0,9% 100ml	R\$ 1,21	2	R\$ 2,42
— Seringa descartável 10ml	R\$ 0,18	2	R\$ 0,36
— Cisatracúrio 2mg/ml	R\$ 22,11	12	R\$ 265,38
— Fentanila (citrate) 0,05mg/ml 10ml	R\$ 2,45	4	R\$ 9,80
— Vancomicina, cloridrato de 500mg 10ml	R\$ 2,16	4	R\$ 8,64
— Imipenem/cilastatina sodica 500mg i.v	R\$ 14,71	4	R\$ 58,83
— Polimixina b 500.000ui	R\$ 23,74	4	R\$ 94,98
— Fluconazol 200mg solução injetável 100ml	R\$ 2,35	2	R\$ 4,70
— Equipo com macrogotejador com capacidade aproximada de 5ml	R\$ 6,42	8	R\$ 51,36
— Solução de cloreto de sódio 0,9% 100ml	R\$ 1,21	6	R\$ 7,26
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	6	R\$ 0,60
— Seringa descartável 20ml	R\$ 0,27	6	R\$ 1,62
— Cloreto de sódio 0,9% -10ml-amp	R\$ 0,08	6	R\$ 0,48
— Ranitidina cloridrato 50mg	R\$ 0,20	3	R\$ 0,59
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	3	R\$ 0,30
— Seringa descartável 20ml	R\$ 0,27	3	R\$ 0,81
— Enoxaparina 40mg	R\$ 3,49	1	R\$ 3,49
— Sol.de ringer c/lactato 500 ml	R\$ 1,10	6	R\$ 6,60
— Insulina humana ação rápida regular 100ui/ml - 5 a 10ml - fr/amp	R\$ 8,21	1	R\$ 8,21
— Solução de cloreto de sódio 0,9% 50ml	R\$ 1,19	1	R\$ 1,19
— Seringa descartável 10ml	R\$ 0,18	1	R\$ 0,18
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	1	R\$ 0,10
— Equipo para bomba de infusão	R\$ 4,36	1	R\$ 4,36
— Bomba de infusão	R\$ 6,07	1	R\$ 6,07
— Avaliação fisioterapêutica	R\$ 50,00	1	R\$ 50,00
— Assistência fisioterápica respiratória ao paciente sob ventilação mecânica	R\$ 6,80	1	R\$ 6,80
— Sonda aspiracao traqueal descart cal- 12	R\$ 0,40	6	R\$ 2,40
— Sistema de asp.endotraqueal tp trach care (calibre 14)	R\$ 33,50	1	R\$ 33,50
— Luva cirúrgica hipoalergênica, estéril, tam. 7,5	R\$ 1,40	6	R\$ 8,42
— Filtro bacteriano e viral estéril adulto	R\$ 7,70	1	R\$ 7,70
— Máscara descart/para prot/respiratoria	R\$ 0,79	6	R\$ 4,71
— Clorexidina alcoólica a 0,5% a 2% (100ml)	R\$ 1,25	1	R\$ 1,25
— Luva cirúrgica hipoalergênica, estéril, tam. 7,5	R\$ 1,40	15	R\$ 21,05
— Máscara cirúrgica desc. C/ maciez adequada	R\$ 0,06	15	R\$ 0,90
— Protetor de braços - descartável estéril	R\$ 2,31	15	R\$ 34,65
— Protetor de corpo descartável estéril	R\$ 1,75	15	R\$ 26,25
— Compressa gaze estéril 7,5x7,5cm(pct/10)	R\$ 0,27	10	R\$ 2,70
— Seringa p/gasometria	R\$ 2,14	4	R\$ 8,56
— Cálcio / soro	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Cálcio ionizado	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Gasometria arterial	R\$ 17,55	4	R\$ 70,20
— Gasometria venosa	R\$ 17,55	4	R\$ 70,20
— Fosforo	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Magnésio / soro	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Sódio / soro	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Potássio / soro	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Cloro ionizado / soro	R\$ 10,24	1	R\$ 10,24
— Hemograma completo + contagem de plaquetas	R\$ 17,80	1	R\$ 17,80
— Coagulograma	R\$ 17,80	1	R\$ 17,80
— Glicose	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— TGO (transaminase glutâmico oxalacética)	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— TGP (transaminase glutâmico pirúvica)	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12

ITEM DO PRIMEIRO DIA DE INTERNAÇÃO na UTI	CUSTO 2014	NÚMERO	CUSTO TOTAL
— Albumina	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Bilirrubinas	R\$ 10,24	1	R\$ 10,24
— LDH (dehidrogenase láctica)	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Proteína c reativa - pcr	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Ureia / soro	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Creatinina / soro	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Vancomicina	R\$ 56,96	1	R\$ 56,96
— Hemocultura - anaeróbios	R\$ 35,60	1	R\$ 35,60
— Hemocultura - aeróbios	R\$ 35,60	1	R\$ 35,60
— Urocultura.	R\$ 17,55	2	R\$ 35,10
— Cultura geral	R\$ 14,85	3	R\$ 44,56
Total	R\$ 3.316,69		R\$ 4.216,89

Tabela 9S: Material gasto e custo de uma diária de um paciente com insuficiência respiratória grave na UTI

ITEM DE UMA DIÁRIA DE CONTINUAÇÃO NA UTI	CUSTO	NÚMERO	CUSTO TOTAL
— Diária UTI	R\$ 1.690,00	1	R\$ 1.690,00
— Radiografia de tórax - PA	R\$ 20,00	1	R\$ 20,00
— Oximetria de pulso	R\$ 6,80	1	R\$ 6,80
— Capnógrafo	R\$ 5,71	1	R\$ 5,71
— Eletrodo desc. P/monitorização cardíaca c/ ag/agcl (adulto)	R\$ 0,21	5	R\$ 1,07
— Destrostix (controle de glicemia capilar)	R\$ 8,23	12	R\$ 98,76
— Enfermeiro(a) 1	R\$ 116,64	1	R\$ 116,64
— Polígrafo	R\$ 162,91	1	R\$ 162,91
— Verificação de sinais vitais	R\$ 15,18	1	R\$ 15,18
— Monitorização cardíaca	R\$ 123,11	1	R\$ 123,11
— Bolsa coletora de urina 28x20cm	R\$ 0,15	1	R\$ 0,15
— Controle de diurese por período	R\$ 8,37	3	R\$ 25,11
— Dieta kit sistema fechado líquida	R\$ 28,50	4	R\$ 114,00
— Dieta para sonda normal, nutricionalmente completa (litro)	R\$ 10,03	1,5	R\$ 15,05
— Fixador para tubo endotraqueal	R\$ 5,51	1	R\$ 5,51
— Ventilador/respirador	R\$ 34,86	1	R\$ 34,86
— Equipo para bomba de infusão	R\$ 4,36	3	R\$ 13,07
— Bomba de infusão	R\$ 6,07	3	R\$ 18,21
— Solução de cloreto de sódio 0,9% 50ml	R\$ 1,19	10	R\$ 11,90
— Seringa descartável 20ml	R\$ 0,27	8	R\$ 2,16
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	12	R\$ 1,20
— Propofol 10mg/ml 20ml emulsão IV	R\$ 2,63	24	R\$ 63,18
— Solução de cloreto de sódio 0,9% 100ml	R\$ 1,21	2	R\$ 2,42
— Seringa descartável 10ml	R\$ 0,18	2	R\$ 0,36
— Cisatracúrio 2mg/ml	R\$ 22,11	12	R\$ 265,38
— Fentanila (citrato) 0,05mg/ml 10ml	R\$ 2,45	4	R\$ 9,80
— Vancomicina,cloridrato de 500mg 10ml	R\$ 2,16	4	R\$ 8,64
— Imipenen/cilastatina sodica 500mg i.v	R\$ 14,71	4	R\$ 58,83
— Polimixina b 500.000ui	R\$ 23,74	4	R\$ 94,98
— Fluconazol 200mg solução injetável 100ml	R\$ 2,35	2	R\$ 4,70
— Equipo com macrogotejador com capacidade aproximada de 5ml	R\$ 6,42	8	R\$ 51,36
— Solução de cloreto de sódio 0,9% 100ml	R\$ 1,21	6	R\$ 7,26
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	6	R\$ 0,60
— Seringa descartável 20ml	R\$ 0,27	6	R\$ 1,62
— Cloreto de sódio 0,9% -10ml-amp	R\$ 0,08	6	R\$ 0,48
— Ranitidina cloridrato 50mg	R\$ 0,20	3	R\$ 0,59
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	4	R\$ 0,40
— Seringa descartável 20ml	R\$ 0,27	3	R\$ 0,81
— Enoxaparina 40mg	R\$ 3,49	1	R\$ 3,49
— Insulina humana ação rápida regular 100ui/ml - 5 a 10ml - fr/amp	R\$ 8,21	1	R\$ 8,21
— Solução de cloreto de sódio 0,9% 50ml	R\$ 1,19	1	R\$ 1,19
— Seringa descartável 10ml	R\$ 0,18	1	R\$ 0,18
— Agulha hipodérmica descartável 40 x 8	R\$ 0,10	1	R\$ 0,10
— Equipo para bomba de infusão	R\$ 4,36	1	R\$ 4,36
— Bomba de infusão	R\$ 6,07	1	R\$ 6,07
— Avaliação fisioterapêutica	R\$ 50,00	1	R\$ 50,00
— Assistência fisioterápica respiratória ao paciente sob ventilação mecânica	R\$ 6,80	1	R\$ 6,80
— Sonda aspiração traqueal descart cal- 12	R\$ 0,40	6	R\$ 2,40
— Sistema de asp.endotraq.tp trach care (calibre 14)	R\$ 33,50	1	R\$ 33,50
— Luva cirúrgica hipoalergénica, estéril, tam. 7,5	R\$ 1,40	6	R\$ 8,42
— Filtro bacteriano e viral estéril adulto	R\$ 7,70	1	R\$ 7,70
— Máscara descart/para prot/respiratoria	R\$ 0,79	6	R\$ 4,71
— Cloreto de sódio 0,9% -10ml-amp	R\$ 0,08	12	R\$ 0,96
— Seringa descartável 20ml	R\$ 0,27	7	R\$ 1,89

ITEM DE UMA DIÁRIA DE CONTINUAÇÃO NA UTI	CUSTO	NÚMERO	CUSTO TOTAL
— Clorexidina alcoólica a 0,5% a 2% (100ml)	R\$ 1,25	2	R\$ 2,50
— Luva cirúrgica hipoalergênica, estéril, tam. 7,5	R\$ 1,40	15	R\$ 21,05
— Máscara cirúrgica desc. C/ maciez adequada	R\$ 0,06	15	R\$ 0,90
— Protetor de braços - descartável estéril	R\$ 2,31	15	R\$ 34,65
— Protetor de corpo descartável estéril	R\$ 1,75	15	R\$ 26,25
— Compressa gaze estéril 7,5x7,5cm(pct/10)	R\$ 0,27	10	R\$ 2,70
— Seringa p/gasometria	R\$ 2,14	4	R\$ 8,56
— Cálcio / soro	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Cálcio ionizado	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Gasometria arterial	R\$ 17,55	4	R\$ 70,20
— Gasometria venosa	R\$ 17,55	4	R\$ 70,20
— Fosforo	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Magnésio / soro	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Sódio / soro	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Potássio / soro	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Cloro ionizado / soro	R\$ 10,24	1	R\$ 10,24
— Hemograma completo + contagem de plaquetas	R\$ 17,80	1	R\$ 17,80
— Coagulograma	R\$ 17,80	1	R\$ 17,80
— Glicose	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— TGO (transaminase glutâmico oxalacética)	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— TGP (transaminase glutâmico pirúvica)	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Albumina	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Bilirrubinas	R\$ 10,24	1	R\$ 10,24
— LDH (dehidrogenase láctica)	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Proteína C Reativa - PCR	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Ureia / soro	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Creatinina / soro	R\$ 5,12	1	R\$ 5,12
— Vancomicina	R\$ 56,96	1	R\$ 56,96
	Total		R\$ 3.614,51

REFERÊNCIAS SUPLEMENTARES

1. Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. Crit Care. 2013;17(2):R63.
2. Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. Clinics (Sao Paulo). 2012;67(10):1157-63.

18.2. Relatório do GRUPO DE ESTUDO MICROCUSTO EM ECMO da UFRGS/Faculdade de Medicina/Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Projeto aprovado no comitê de ética/HCPA sob número: 2020-0153

Prof. Dr. Maurício Guidi Saueressig, Departamento de Cirurgia, FAMED, UFRGS

Prof. Carlos Eduardo Schonerwald da Silva, Departamento de Economia e Relações Internacionais, Faculdade de Ciências Econômicas, UFRGS

Dra. Carolina Losekann, Cirurgiã Torácica do Hospital Nossa Senhora da Conceição

Dra. Patrícia Schwarz, Médica Intensivista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Acadêmico da FAMED/UFRGS Guilherme Moreira Hetzel

Porto Alegre, 16 de Abril de 2021

Até 15 de abril de 2021, 22 pacientes com COVID-19 receberam suporte respiratório com ECMO VV. Entre eles, 5 permaneciam internados: 3 com ECMO, 1 na UTI e 1 na enfermaria. A taxa de decanulação foi de 73,7 % (14/19). 17 pacientes tiveram desfecho (alta ou óbito): a taxa de alta hospitalar foi de 47 % (8/17) e mortalidade intra-hospitalar de 53 % (9/17). 19 pacientes decanulados ficaram 21 dias em média (DP, 21 dias) com mediana de 12 dias (0-90 dias) no suporte com ECMO. Custos diretos totais e por dia de internação, e o tempo de internação foram descritos na Tabela 1 e 2 respectivamente. A participação proporcional de cada grupo de itens de consumo direto (medicamentos, exames, procedimentos, outros materiais e insumos da ECMO), no custo total, foi mostrado na figura 1.

Tabela 1. Custo direto diário e total da internação (não incluem custos com diálise e custos indiretos) dos 10 primeiros pacientes que receberam ECMO VV para SARA COVID-19 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Valores em reais do momento da utilização.

Custo	Diário	Internação
Medicamentos – Média (DP)	R\$ 309,94 (202,80)	R\$ 15.558,74 (10180,42)
– Mediana (valor min - máx)	R\$ 270,68 (52 – 727)	R\$ 13.588,20 (2.642 – 36.526)
	<i>Média</i>	<i>Média</i>
Antibacteriano	R\$ 65,44	R\$ 3.285,30
Antifúngico	R\$ 75,13	R\$ 3.771,37
Vasopressor	R\$ 0,31	R\$ 15,53
Bloqueador neuromuscular	R\$ 32,02	R\$ 1.607,31
Sedativo	R\$ 16,96	R\$ 851,39
Corticoide	R\$ 3,12	R\$ 156,60
Anticoagulante	R\$ 9,60	R\$ 481,89
Outros	R\$ 107,36	R\$ 5.389,47
Exames – Média (DP)	R\$ 134,96 (63,69)	R\$ 6.774,86 (3197,46)
– Mediana (valor min - máx)	R\$ 129,16 (54 – 230)	R\$ 6.483,85 (2.731 – 11.567)
Gasometria Arterial	R\$ 34,60	R\$ 1.737,15
Eletrólitos	R\$ 24,06	R\$ 1.208,00
Hematológicos gerais	R\$ 13,82	R\$ 693,57
Coagulação	R\$ 11,95	R\$ 599,69
D-Dímeros	R\$ 7,89	R\$ 396,00
Lactato e CK	R\$ 6,30	R\$ 316,11
Marcadores Inflamatórios	R\$ 7,52	R\$ 377,27
Imagem	R\$ 16,55	R\$ 831,06
Tórax	R\$ 10,95	R\$ 549,73
Função Hepática	R\$ 1,81	R\$ 90,96
Função Renal	R\$ 4,30	R\$ 215,89
Amostras Biológicas	R\$ 9,17	R\$ 460,49
Outros	R\$ 4,87	R\$ 244,66
Materiais p/ Procedimentos – Média (DP)	-	R\$ 838,38 (506,72)
– Mediana (valor min - máx)	-	R\$ 771,06 (0,91 – 1788,8)
Medicamentos	-	R\$ 135,98
Descartáveis	-	R\$ 702,41
Outros Materiais – Média (dp)	-	R\$ 455,50 (231,92)
(ex: cateter monolumen) – Mediana (range)	-	R\$ 386,37 (231 – 945)
Custo	Diário	Internação
ECMO - insumos para instalação de 1 oxigenador	<i>quantidade</i>	<i>média (valor min-máx)</i>
Cânula venosa adulto femoral	1	R\$ 4.748,20 (3.566 - 5.342)
Cânula arterial adulto jugular	1	R\$ 3.945,96 (3.570 - 4.290)
		<i>Valor em reais</i>
Kit inserção percutânea p/ canulação venosa	1	R\$ 900,00
Fio guia 0,0035" hidrofílico stiff 180 cm ponta angulada	2	R\$ 261,08
Cateter venoso central monolumen 7 fr	1	R\$ 41,76
Kit Oxigenador ECMO	1	R\$ 16.346,15
Total insumos instalação de 1 oxigenador ECMO		R\$ 26.243,15
Custos Totais – Média (DP)	R\$ 444,89 (R\$ 250,45)^a	R\$ 49.870,64 (R\$ 12.453,32)^b
– Mediana (range)	R\$ 417,91 (127,5 – 665,5)^a	R\$ 48.738,49 (35.379 – 73.263)^b

^a Incluem apenas custos com medicamentos e exames.

^b Incluem custos com medicamentos, exames, procedimentos, ECMO e outros materiais.

Tabela 2. Tempo em dias de internação em UTI, enfermaria e total dos 19 primeiros pacientes que receberam ECMO VV para SARA COVID-19, e tiveram alta da UTI (óbito ou alta para a enfermaria), no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

	Dias - Média (DP)	Dias - Mediana (min – máx)
UTI	40,6 (26)	36,5 (2-95)
Enfermaria	9,5 (7)	9 (0-24)
Total da Internação	49,8 (29)	45 (8-96)

obs. 18 pacientes evoluíram para óbito ou alta hospitalar e 1 paciente ainda permanecia internado em enfermaria.

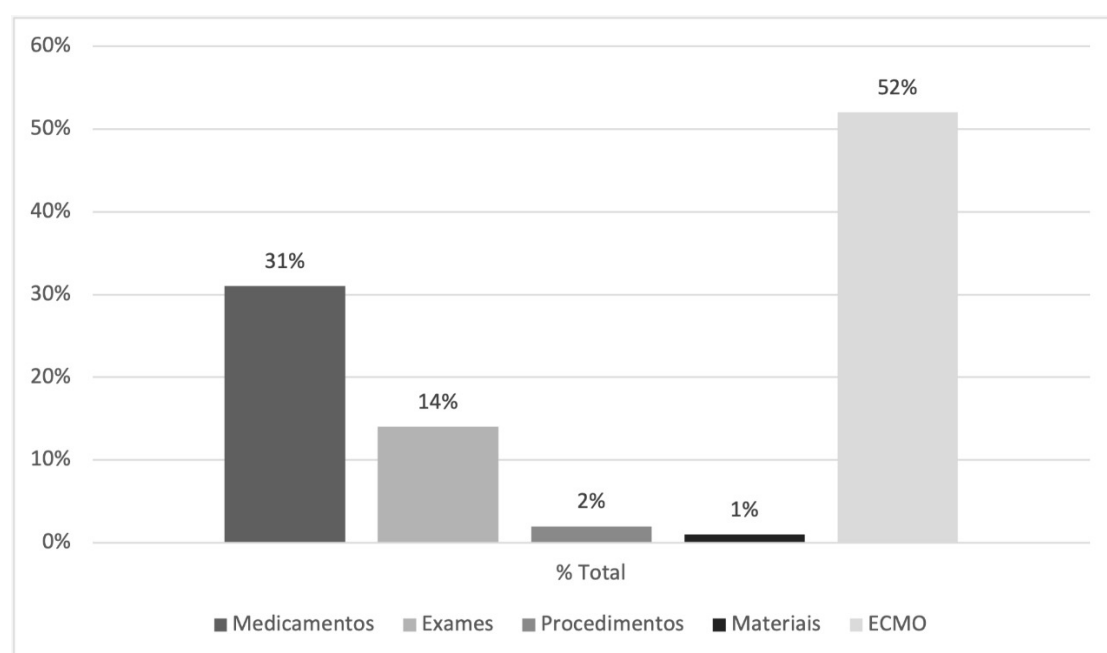


Figura 1. Custo total proporcional de cada grupo de itens de consumo direto que foram utilizados nos 10 primeiros pacientes que receberam ECMO VV para SARA COVID-19.

Tabela 3. Complicação durante suporte de ECMO VV em 14 pacientes adultos críticos com COVID-19 internados no Hospital de Clínicas em 2020. Os resultados foram mostrados como número de pacientes (N) com a complicação e número de eventos complicadores (n).

Complicação	N (%)	n (%)
Complicações em ECMO	12 (85,7)	
Hemorrágica	6 (43)	
Gastrointestinal		2 (25)
Sítio cirúrgico		3 (37)
Sítio de canulação		3 (37)
Cardíaco	2 (14)	
Arritmia		1 (25)
Reanimação cardiopulmonar		1 (25)
Tamponamento		2 (50)
Mecânica	5 (36)	
Problemas na cânula		2 (33)
Troca de circuito		3 (50)
Ruptura do circuito		1 (17)
Neurológica	1 (7)	
Hemorragia intra/extra parenquimatosa		1 (100)
Renal	5 (36)	
Creatinina 1,5-3 mg/dL		3 (60)
Díálise		2 (40)
Pulmonar	3 (21)	
Pneumotórax		3 (100)
Infecção (cultura positiva)	8 (57)	
<i>Sítio com amostra positiva</i>		
Sangue		11 (47)
Trato respiratório		10 (43)
Fezes		1 (4)
Outros		1 (4)
<i>Microorganismo infeccioso</i>		
Staphylococcus aureus		2 (9)
Klebsiella pneumoniae		4 (17)
Pseudomonas aeruginosa		6 (26)
Enterococcus		4 (17)
Candida albicans		1 (4)
Serratia marsescens		1 (4)
Clostridium difficile		1 (4)
Aspergillus fumigatus		1 (4)
Acinetobacter sp.		1 (4)
Staphylococcus epidermidis		1 (4)
Stenotrophomonas maltophilia		1 (4)

18.3. Relatório Mensal dos Pacientes confirmados com COVID-19 no IC-HCFMUSP 2020

Hospitalizações Abril, Maio 2020		Todos		Femininos		Masculinos	
Grupo de Idade		Adultos	Idosos	Adultos	Idosos	Adultos	Idosos
N=Total		1725	1113	814	485	911	628
Média de Idade (DP)		48,4 (±12,0)	75,0(±7,3)	46,6(±12,7)	75,6(±7,5)	49,9(±11,2)	74,6(±7,1)
Dias com sintomas pre-admissão (DP)		8,7(±6,9)	8,7(±6,4)	8,4(±7,0)	8,5(±6,2)	9,0(±6,7)	8,9(±6,5)

SARA grave c/DRA: Comorbidade Renal Crônica, DRC ou Aguda, DRA	Sobreviventes			Não Sobreviventes		
	DRC	DRA	Controle*	DRC	DRA	Controle*
	4%	3%	63%	4%	11%	15%
Média Idade (Anos)	59,0	51,2	55,1	66,5	62,5	66,5
Desvio Médio Idade	16,2	15,0	17,9	12,8	13,6	16,1
Mín Idade	15,5	11,1	1,4	30,8	8,3	12,5
% Idade ≥65 Anos	42%	19%	31%	56%	49%	59%
Idade Máx	85,9	76,4	99,8	91,5	93,1	99,9
Média Dias Hospitaliz.	16,4	34,5	11	14,9	16,8	13,1
Desvio Médio Dias Hospitaliz.	11,3	18,1	9,9	10,1	11,5	9,7
IC-95%	12,0	30,5	10,0	12,9	15,5	12,0
IC+95%	20,8	38,5	12,0	16,9	18,1	14,2
Max Dias Hospitaliz.	50,6	74,0	84,9	43,8	59,8	56,2
Média Dias UTI	7,2	18,8	3,2	11,7	15,8	9,2
Desvio Médio Dias UTI	10,0	14,7	6,7	9,4	11,3	9,6
IC-95%	3,4	15,6	2,5	9,9	14,6	8,1
IC+95%	11,1	22,1	3,8	13,6	17,1	10,3
Max Dias UTI	49,3	64,6	51,3	42,2	58,7	52,8
Média Dias ENF.	9,0	12,1	7,8	1,8	1,2	3,1
Desvio Médio Dias ENF.	7,2	10,5	6,5	3,9	2,4	4,9
IC-95%	6,2	9,8	7,1	1,0	0,9	2,5
IC+95%	11,8	14,4	8,5	2,5	1,4	3,6
Max Dias ENF.	34,8	55,2	60,7	26,1	18,6	32,7
Ventilação Mecânica Invasiva	25%	82%	20%	90%	99%	72%
Média Dias VMI	2,6	11,9	1,4	9,5	14,6	8,0
Desvio Médio Dias VMI	5,7	10,5	3,9	8,9	10,2	9,1
IC-95%	0,4	9,6	1,0	7,7	13,4	7,0
IC+95%	4,9	14,2	1,8	11,2	15,7	9,0
Max Dias VMI	27,8	46,5	39,5	36,2	58,3	44,9
Terapia de Substituição Renal	53%	100%	0%	69%	100%	0%
Média Dias de Dialises	13	16		14	11	

NOTA: Este relatório fez parte dos dados do *pre-print* para uma publicação dos custos da coorte internada no IC-HCFMUSP de março a junho de 2020.

Referência: Miethke-Morais, Anna and Cassenote, Alex and Piva, Heloisa and Tokunaga, Eric and Cobello, Vilson and Study Group, HCFMUSP Covid-19 and Gonçalves, Fabio Augusto Rodrigues and Lobo, Renata Aparecida dos Santos and Trindade, Evelinda and Carneiro D'Albuquerque, Luiz Augusto and Haddad, Luciana, Unraveling COVID-19-Related Hospital Costs: The Impact of Clinical And Demographic Conditions. Disponível na Internet: <http://dx.doi.org/10.2139/SSRN.3738087>.

18.4. Memória de cálculo dos valores dos braços e desfechos para a Árvore de Decisão de SARA grave, com e sem ECMO:
Caso-Base com valores observados no ano 2020 e Análise de Sensibilidade pelos limites do IC95% dos dias de ocorrência dos eventos no IC-HCFMUSP e no HCPA-UFRGS.

IC-HCFMUSP com Terapia de Substituição Renal				Caso-Base com ECMO		Caso-Base sem ECMO	
Momentos e intervenções	Valor 2020	Sobre-vive	Não So-brevive	Sobreviventes	Não Sobreviventes	Sobreviventes	Não Sobreviventes
- Canulação da ECMO	R\$ 29.148,95	1	1	R\$ 29.148,95	R\$ 29.148,95		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	12	15	R\$ 43.374,12	R\$ 54.217,65	R\$ 43.374,12	R\$ 54.217,65
- Instalação TRS: CRRT	R\$ 878,16	1	1	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	5	5	R\$ 672,50	R\$ 672,50		
- Acréscimo diário TSR: CRRT	R\$ 718,05	16	11	R\$ 11.488,80	R\$ 7.898,55	R\$ 11.488,80	R\$ 7.898,55
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	7	1	R\$ 21.701,75	R\$ 3.100,25	R\$ 21.701,75	R\$ 3.100,25
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	12	2	R\$ 21.881,04	R\$ 3.646,84	R\$ 21.881,04	R\$ 3.646,84
Caso-Base				R\$ 133.362,21	R\$ 103.779,79	R\$ 103.540,76	R\$ 73.958,34
- Canulação da ECMO	R\$ 29.148,95	1	1	R\$ 29.148,95	R\$ 29.148,95		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	10	13	R\$ 36.145,10	R\$ 46.988,63	R\$ 36.145,10	R\$ 46.988,63
- Instalação TRS: CRRT	R\$ 878,16	1	1	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	4	4	R\$ 538,00	R\$ 538,00		
- Acréscimo diário TSR: CRRT	R\$ 718,05	16	11	R\$ 11.488,80	R\$ 7.898,55	R\$ 11.488,80	R\$ 7.898,55
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	6	2	R\$ 18.601,50	R\$ 6.200,50	R\$ 18.601,50	R\$ 6.200,50
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	10	1	R\$ 18.234,20	R\$ 1.823,42	R\$ 18.234,20	R\$ 1.823,42
IC-95%				R\$ 119.251,60	R\$ 97.693,10	R\$ 89.564,65	R\$ 68.006,15
- Canulação da ECMO	R\$ 29.148,95	1	1	R\$ 29.148,95	R\$ 29.148,95		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	14	16	R\$ 50.603,14	R\$ 57.832,16	R\$ 50.603,14	R\$ 57.832,16
- Instalação TRS: CRRT	R\$ 878,16	1	1	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	7	7	R\$ 941,50	R\$ 941,50		
- Acréscimo diário TSR: CRRT	R\$ 718,05	16	11	R\$ 11.488,80	R\$ 7.898,55	R\$ 11.488,80	R\$ 7.898,55
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	8	1	R\$ 24.802,00	R\$ 3.100,25	R\$ 24.802,00	R\$ 3.100,25
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	14	2	R\$ 25.527,88	R\$ 3.646,84	R\$ 25.527,88	R\$ 3.646,84
IC+95%				R\$ 147.607,32	R\$ 107.663,30	R\$ 117.516,87	R\$ 77.572,85

HCPA-UFRGS com Terapia de Substituição Renal				Caso-Base com ECMO		Caso-Base sem ECMO	
Momentos e intervenções	Valor 2020	Sobre-vive	Não Sobreviv.*	Sobreviventes	Não Sobreviventes	Sobreviventes	Não Sobreviventes
- Canulação da ECMO	R\$ 26.243,15	1	1	R\$ 26.243,15	R\$ 26.243,15		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	33	34,5	R\$ 119.278,83	R\$ 124.700,60	R\$ 119.278,83	R\$ 124.700,60
- Instalação TRS: CRRT	R\$ 878,16	1	1	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	5	5	R\$ 672,50	R\$ 672,50		
- Acréscimo diário TSR: CRRT	R\$ 718,05	16	11	R\$ 11.488,80	R\$ 7.898,55	R\$ 11.488,80	R\$ 7.898,55
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	7	1	R\$ 21.701,75	R\$ 3.100,25	R\$ 21.701,75	R\$ 3.100,25
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	9,5	2	R\$ 17.322,49	R\$ 3.646,84	R\$ 17.322,49	R\$ 3.646,84
Caso-Base				R\$ 201.802,57	R\$ 171.356,94	R\$ 174.886,92	R\$ 144.441,29
- Canulação da ECMO	R\$ 26.243,15	1	1	R\$ 26.243,15	R\$ 26.243,15		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	22	2	R\$ 79.519,22	R\$ 7.229,02	R\$ 79.519,22	R\$ 7.229,02
- Instalação TRS: CRRT	R\$ 878,16	1	1	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	4	4	R\$ 538,00	R\$ 538,00		
- Acréscimo diário TSR: CRRT	R\$ 718,05	16	11	R\$ 11.488,80	R\$ 7.898,55	R\$ 11.488,80	R\$ 7.898,55
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	6	1	R\$ 18.601,50	R\$ 3.100,25	R\$ 18.601,50	R\$ 3.100,25
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	6	1	R\$ 10.940,52	R\$ 1.823,42	R\$ 10.940,52	R\$ 1.823,42
IC-95%				R\$ 152.426,24	R\$ 51.927,44	R\$ 125.645,09	R\$ 25.146,29
- Canulação da ECMO	R\$ 26.243,15	1	1	R\$ 26.243,15	R\$ 26.243,15		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	46	94	R\$ 166.267,46	R\$ 339.763,94	R\$ 166.267,46	R\$ 339.763,94
- Instalação TRS: CRRT	R\$ 878,16	1	1	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	7	7	R\$ 941,50	R\$ 941,50		
- Acréscimo diário TSR: CRRT	R\$ 718,05	16	11	R\$ 11.488,80	R\$ 7.898,55	R\$ 11.488,80	R\$ 7.898,55
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	8	1	R\$ 24.802,00	R\$ 3.100,25	R\$ 24.802,00	R\$ 3.100,25
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	13	2	R\$ 23.704,46	R\$ 3.646,84	R\$ 23.704,46	R\$ 3.646,84
IC+95%				R\$ 258.542,42	R\$ 386.689,28	R\$ 231.357,77	R\$ 359.504,63

IC-HCFMUSP sem Terapia de Substituição Renal				Caso-Base com ECMO		Caso-Base sem ECMO	
Momentos e intervenções	Valor 2020	Sobre-vive	Não So-brevive	Sobreviventes	Não Sobreviventes	Sobreviventes	Não Sobreviventes
- Canulação da ECMO	R\$ 29.148,95	1	1	R\$ 29.148,95	R\$ 29.148,95		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	12	15	R\$ 43.374,12	R\$ 54.217,65	R\$ 43.374,12	R\$ 54.217,65
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	5	5	R\$ 672,50	R\$ 672,50		
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	7	1	R\$ 21.701,75	R\$ 3.100,25	R\$ 21.701,75	R\$ 3.100,25
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	12	2	R\$ 21.881,04	R\$ 3.646,84	R\$ 21.881,04	R\$ 3.646,84
Caso-Base				R\$ 120.995,25	R\$ 95.003,08	R\$ 91.173,80	R\$ 65.181,63
- Canulação da ECMO	R\$ 29.148,95	1	1	R\$ 29.148,95	R\$ 29.148,95		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	10	13	R\$ 36.145,10	R\$ 46.988,63	R\$ 36.145,10	R\$ 46.988,63
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	4	4	R\$ 538,00	R\$ 538,00		
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	6	2	R\$ 18.601,50	R\$ 6.200,50	R\$ 18.601,50	R\$ 6.200,50
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	10	1	R\$ 18.234,20	R\$ 1.823,42	R\$ 18.234,20	R\$ 1.823,42
IC-95%				R\$ 106.884,64	R\$ 88.916,39	R\$ 77.197,69	R\$ 59.229,44
- Canulação da ECMO	R\$ 29.148,95	1	1	R\$ 29.148,95	R\$ 29.148,95		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	14	16	R\$ 50.603,14	R\$ 57.832,16	R\$ 50.603,14	R\$ 57.832,16
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	7	7	R\$ 941,50	R\$ 941,50		
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	8	1	R\$ 24.802,00	R\$ 3.100,25	R\$ 24.802,00	R\$ 3.100,25
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	14	2	R\$ 25.527,88	R\$ 3.646,84	R\$ 25.527,88	R\$ 3.646,84
IC+95%				R\$ 135.240,36	R\$ 98.886,59	R\$ 105.149,91	R\$ 68.796,14

HCPA-UFRGS sem Terapia de Substituição Renal				Caso-Base com ECMO		Caso-Base sem ECMO	
Momentos e intervenções	Valor 2020	Sobre-vive	Não So-breviv.*	Sobreviventes	Não Sobreviventes	Sobreviventes	Não Sobreviventes
- Canulação da ECMO	R\$ 26.243,15	1	1	R\$ 26.243,15	R\$ 26.243,15		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	33	34,5	R\$ 119.278,83	R\$ 124.700,60	R\$ 119.278,83	R\$ 124.700,60
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	5	5	R\$ 672,50	R\$ 672,50		
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	7	1	R\$ 21.701,75	R\$ 3.100,25	R\$ 21.701,75	R\$ 3.100,25
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	9,5	2	R\$ 17.322,49	R\$ 3.646,84	R\$ 17.322,49	R\$ 3.646,84
Caso-Base				R\$ 189.435,61	R\$ 162.580,23	R\$ 162.519,96	R\$ 135.664,58
- Canulação da ECMO	R\$ 26.243,15	1	1	R\$ 26.243,15	R\$ 26.243,15		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	22	2	R\$ 79.519,22	R\$ 7.229,02	R\$ 79.519,22	R\$ 7.229,02
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	4	4	R\$ 538,00	R\$ 538,00		
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	6	1	R\$ 18.601,50	R\$ 3.100,25	R\$ 18.601,50	R\$ 3.100,25
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	6	1	R\$ 10.940,52	R\$ 1.823,42	R\$ 10.940,52	R\$ 1.823,42
IC-95%				R\$ 140.059,28	R\$ 43.150,73	R\$ 113.278,13	R\$ 16.369,58
- Canulação da ECMO	R\$ 26.243,15	1	1	R\$ 26.243,15	R\$ 26.243,15		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	46	94	R\$ 166.267,46	R\$ 339.763,94	R\$ 166.267,46	R\$ 339.763,94
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	7	7	R\$ 941,50	R\$ 941,50		
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	8	1	R\$ 24.802,00	R\$ 3.100,25	R\$ 24.802,00	R\$ 3.100,25
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	13	2	R\$ 23.704,46	R\$ 3.646,84	R\$ 23.704,46	R\$ 3.646,84
IC+95%				R\$ 246.175,46	R\$ 377.912,57	R\$ 218.990,81	R\$ 350.727,92

Legenda: * Aos pacientes não sobreviventes no HCPA foi atribuído a mediana e intervalos de permanência documentados, aos pacientes sobreviventes no HCPA as estimativas se basearam na média e no intervalo de confiança com distribuição t.

Memória de cálculo dos valores dos braços e desfechos para o cenário com a média do intervalo de uso dos recursos e dos custos 2020 por desfechos comparando ECMO e ventilação mecânica segundo a experiência brasileira de 2011 a 2019 (Tabela 7.)

Valor 2020 para a Canulação da ECMO

<u>Fonte:</u>	<u>Média ponderada:</u>	<u>N=</u>	<u>Custo 2020</u>
Tabela 7.	Valor em 2014= R\$ 18.168,72 +* 3,5%/ 7 anos	88	R\$ 22.620,06
HCPA-UFRGS		22	R\$ 26.243,15
IC-HCFMUSP		23	R\$ 29.148,95
Valor estimado pela média ponderada das informações disponíveis=		133	R\$ 24.348,43

Tabela 7 com Terapia de Substituição Renal				Caso-Base com ECMO		Caso-Base sem ECMO	
Momentos e intervenções	Valor 2020	Sobre-vive	Não So-bre-vive	Sobreviventes	Não Sobreviventes	Sobreviventes	Não Sobreviventes
- Canulação da ECMO	R\$ 24.348,43	1	1	R\$ 24.348,43	R\$ 24.348,43		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	8,5	9,5	R\$ 30.723,34	R\$ 34.337,85	R\$ 30.723,34	R\$ 34.337,85
- Instalação TRS: CRRT	R\$ 878,16	1	1	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	6	7	R\$ 807,00	R\$ 941,50		
- Acréscimo diário TSR: CRRT	R\$ 718,05	5	4	R\$ 3.590,25	R\$ 2.872,20	R\$ 3.590,25	R\$ 2.872,20
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	10	2	R\$ 31.002,50	R\$ 6.200,50	R\$ 31.002,50	R\$ 6.200,50
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	10,5	0	R\$ 19.145,91	R\$ 0,00	R\$ 19.145,91	R\$ 0,00
Caso-Base				R\$ 114.712,47	R\$ 73.795,52	R\$ 89.557,05	R\$ 48.505,60
- Canulação da ECMO	R\$ 24.348,43	1	1	R\$ 24.348,43	R\$ 24.348,43		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	5	5	R\$ 18.072,55	R\$ 18.072,55	R\$ 18.072,55	R\$ 18.072,55
- Instalação TRS: CRRT	R\$ 878,16	1	1	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	4	2	R\$ 538,00	R\$ 269,00		
- Acréscimo diário TSR: CRRT	R\$ 718,05	3	2	R\$ 2.154,15	R\$ 1.436,10	R\$ 2.154,15	R\$ 1.436,10
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	4	0	R\$ 12.401,00	R\$ 0,00	R\$ 12.401,00	R\$ 0,00
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	13	2,2	R\$ 23.704,46	R\$ 4.011,52	R\$ 23.704,46	R\$ 4.011,52
IC-95%				R\$ 86.313,64	R\$ 53.232,65	R\$ 61.427,21	R\$ 28.615,22
- Canulação da ECMO	R\$ 24.348,43	1	1	R\$ 24.348,43	R\$ 24.348,43		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	14	16	R\$ 43.374,12	R\$ 61.446,67	R\$ 43.374,12	R\$ 61.446,67
- Instalação TRS: CRRT	R\$ 878,16	1	1	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16	R\$ 878,16
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	7	7	R\$ 941,50	R\$ 1.614,00		
- Acréscimo diário TSR: CRRT	R\$ 718,05	16	11	R\$ 4.308,30	R\$ 6.821,48	R\$ 4.308,30	R\$ 6.821,48
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	8	1	R\$ 44.953,63	R\$ 17.981,45	R\$ 44.953,63	R\$ 17.981,45
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	14	2	R\$ 44.673,79	R\$ 21.881,04	R\$ 44.673,79	R\$ 21.881,04
IC+95%				R\$ 167.694,81	R\$ 139.188,11	R\$ 142.404,89	R\$ 113.225,69

Tabela 7 sem Terapia de Substituição Renal				Caso-Base com ECMO		Caso-Base sem ECMO	
Momentos e intervenções	Valor 2020	Sobre-vive	Não So-bre-vive	Sobreviventes	Não Sobreviventes	Sobreviventes	Não Sobreviventes
- Canulação da ECMO	R\$ 24.348,43	1	1	R\$ 24.348,43	R\$ 24.348,43		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	8,5	9,5	R\$ 30.723,34	R\$ 34.337,85	R\$ 30.723,34	R\$ 34.337,85
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	6	7	R\$ 807,00	R\$ 941,50		
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	10	2	R\$ 31.002,50	R\$ 6.200,50	R\$ 31.002,50	R\$ 6.200,50
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	10,5	0	R\$ 19.145,91	R\$ 0,00	R\$ 19.145,91	R\$ 0,00
Caso-Base				R\$ 110.244,06	R\$ 70.045,16	R\$ 85.088,64	R\$ 44.755,24
- Canulação da ECMO	R\$ 24.348,43	1	1	R\$ 24.348,43	R\$ 24.348,43		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	5	5	R\$ 18.072,55	R\$ 10.843,53	R\$ 18.072,55	R\$ 10.843,53
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	4	2	R\$ 538,00	R\$ 269,00		
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	4	0	R\$ 12.401,00	R\$ 0,00	R\$ 12.401,00	R\$ 0,00
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	13	2,2	R\$ 23.704,46	R\$ 4.011,52	R\$ 23.704,46	R\$ 4.011,52
IC-95%				R\$ 83.281,33	R\$ 43.689,37	R\$ 58.394,90	R\$ 19.071,94
- Canulação da ECMO	R\$ 24.348,43	1	1	R\$ 24.348,43	R\$ 24.348,43		
- Primeiro dia de IRp grave	R\$ 4.216,89	1	1	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89	R\$ 4.216,89
- Dia em VM com IRp grave	R\$ 3.614,51	14	16	R\$ 43.374,12	R\$ 61.446,67	R\$ 43.374,12	R\$ 61.446,67
- Acréscimo diário ECMO	R\$ 134,50	7	7	R\$ 941,50	R\$ 1.614,00		
- Dia extubado na UTI	R\$ 3.100,25	8	1	R\$ 44.953,63	R\$ 17.981,45	R\$ 44.953,63	R\$ 17.981,45
- Dia enfermaria	R\$ 1.823,42	14	2	R\$ 44.673,79	R\$ 21.881,04	R\$ 44.673,79	R\$ 21.881,04
IC+95%				R\$ 162.508,35	R\$ 131.488,48	R\$ 137.218,43	R\$ 105.526,05

Figuras Suplementares 18.4.1. Árvores de Decisão segundo cálculo dos valores dos braços e desfechos para SARA grave, com e sem ECMO: Caso-Base com valores observados no ano 2020

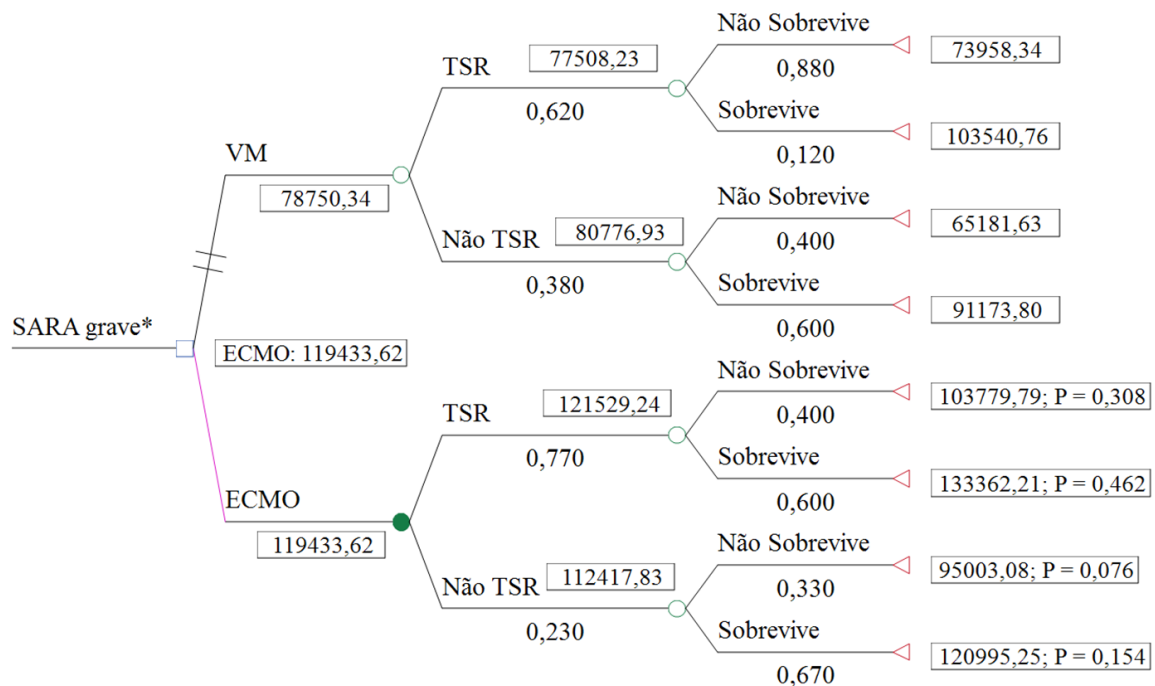


Figura 18.4.1.S1. Caso de base dos custos por desfechos no IC-HCFMUSP comparando ECMO e ventilação mecânica

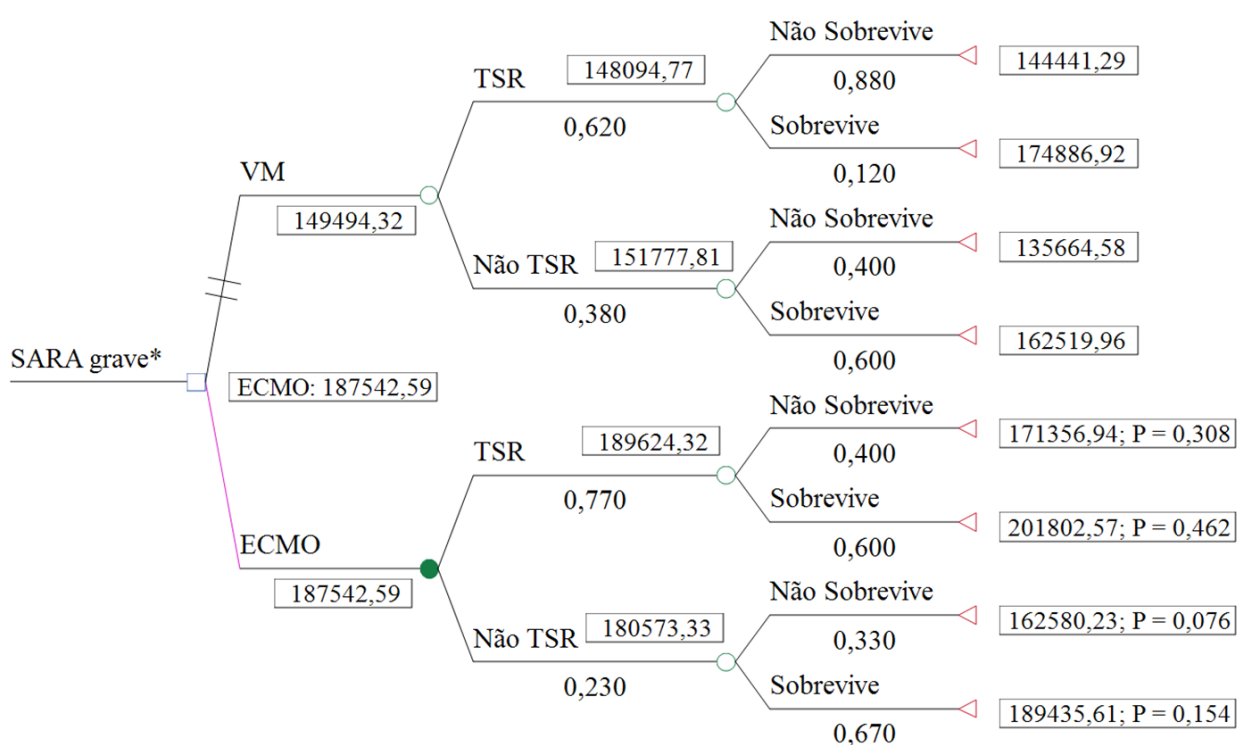


Figura 18.4.1.S2. Caso de base dos custos por desfechos no HCPA comparando ECMO e ventilação mecânica

Figuras 18.4.2. Análise de Sensibilidade segundo os limites do IC95% dos dias de ocorrência dos eventos no IC-HCFMUSP e no HCPA-UFRGS com os custos por desfechos

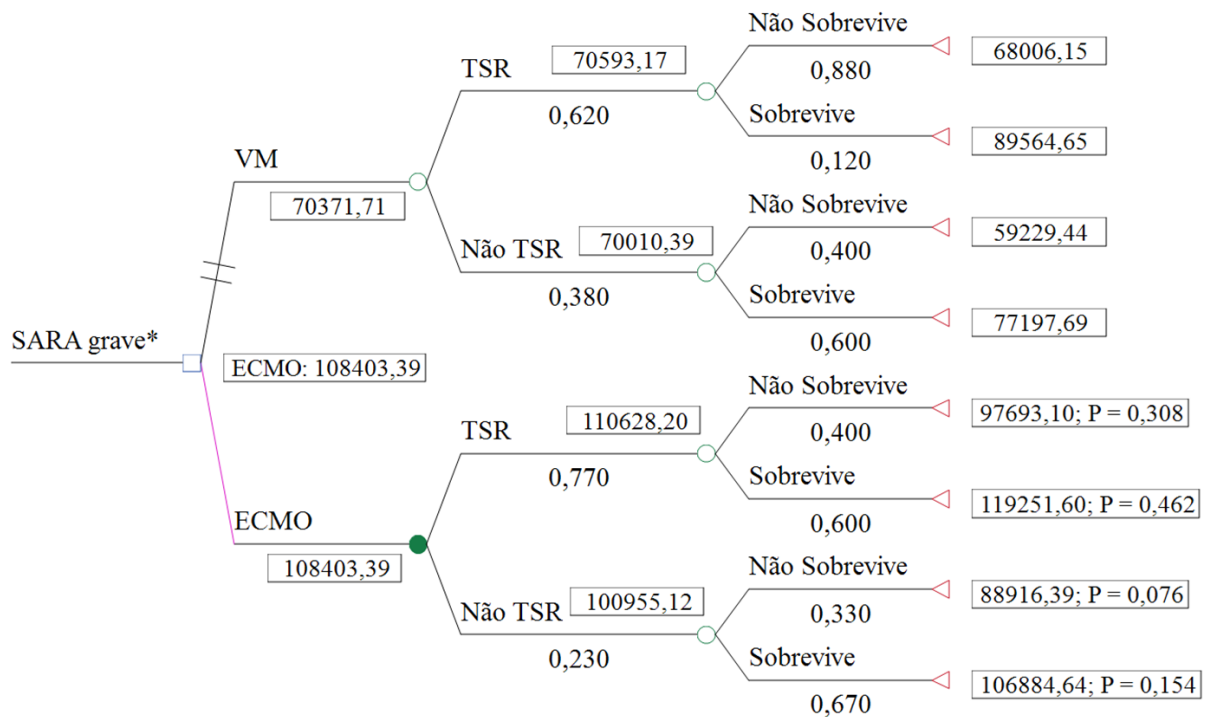


Figura 18.4.2.S1. Cenário com o limite inferior do intervalo de uso dos recursos e dos custos por desfechos no IC-HCFMUSP comparando ECMO e ventilação mecânica

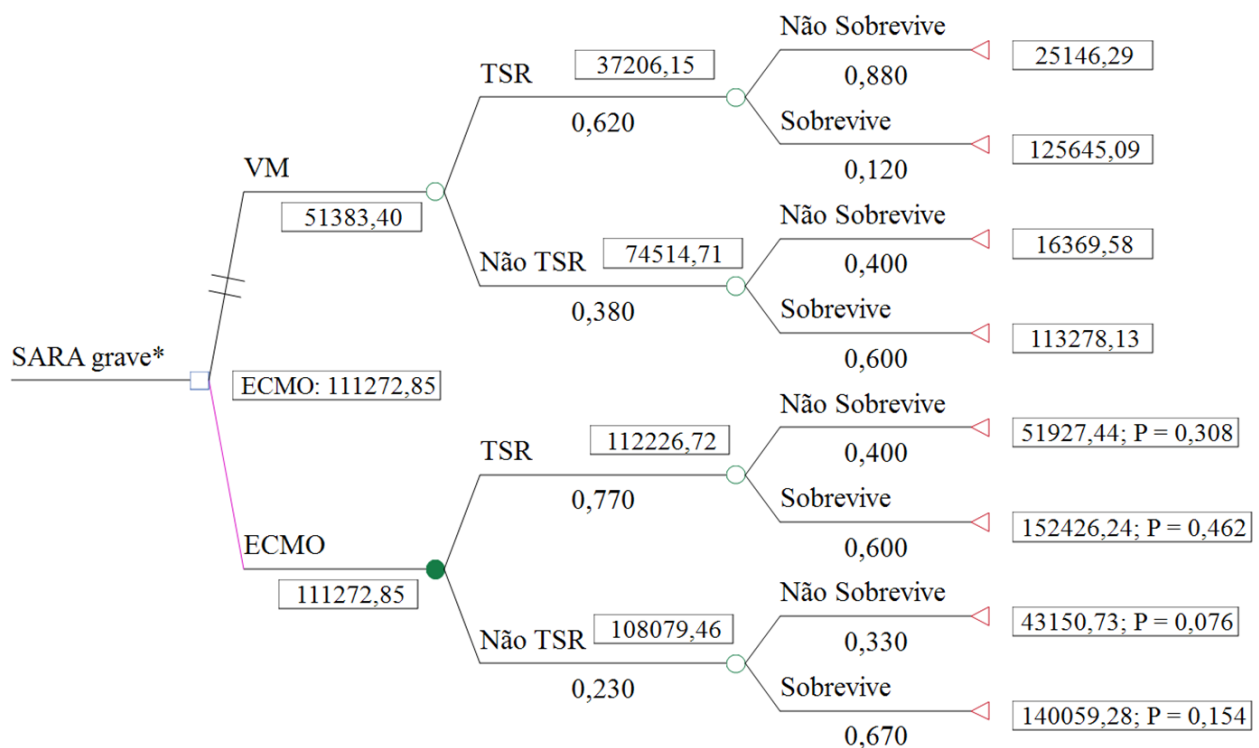


Figura 18.4.2.S2. Cenário com o limite inferior do intervalo de uso dos recursos e dos custos por desfechos no HCPA comparando ECMO e ventilação mecânica

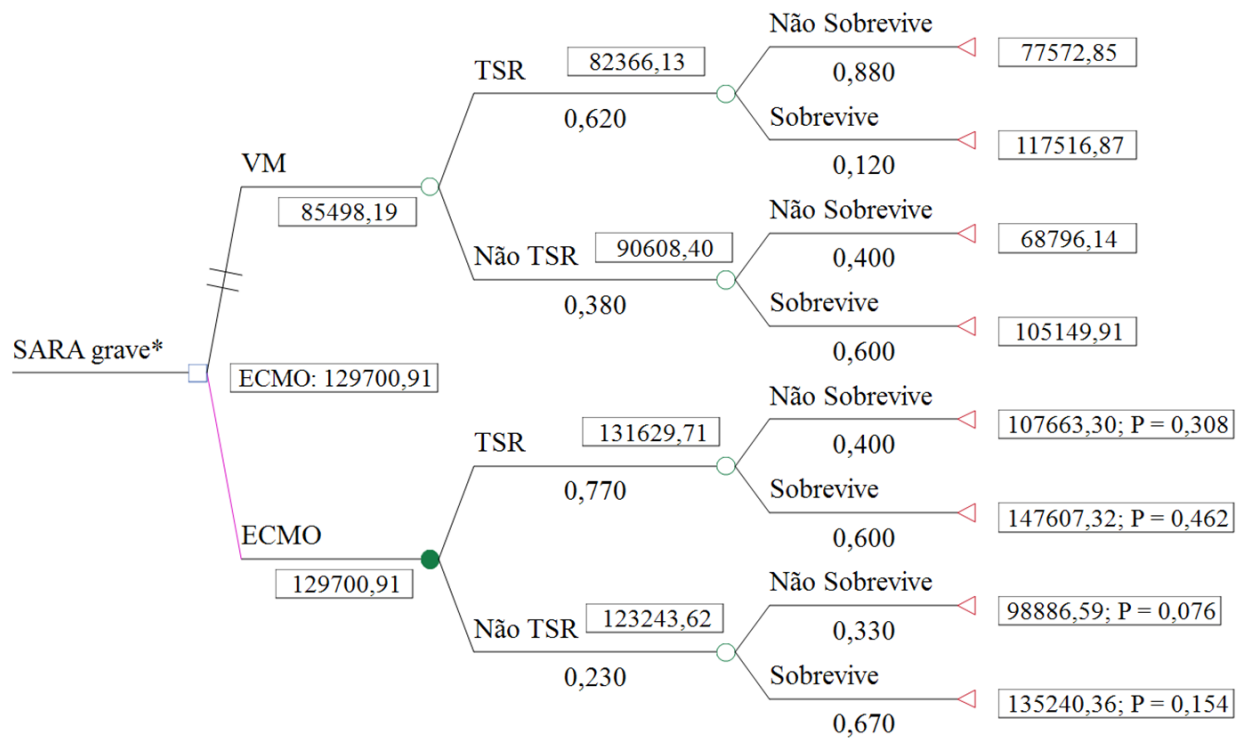


Figura 18.4.2.S3. Cenário com o limite superior do intervalo de uso dos recursos e dos custos por desfechos no IC-HCFMUSP comparando ECMO e ventilação mecânica

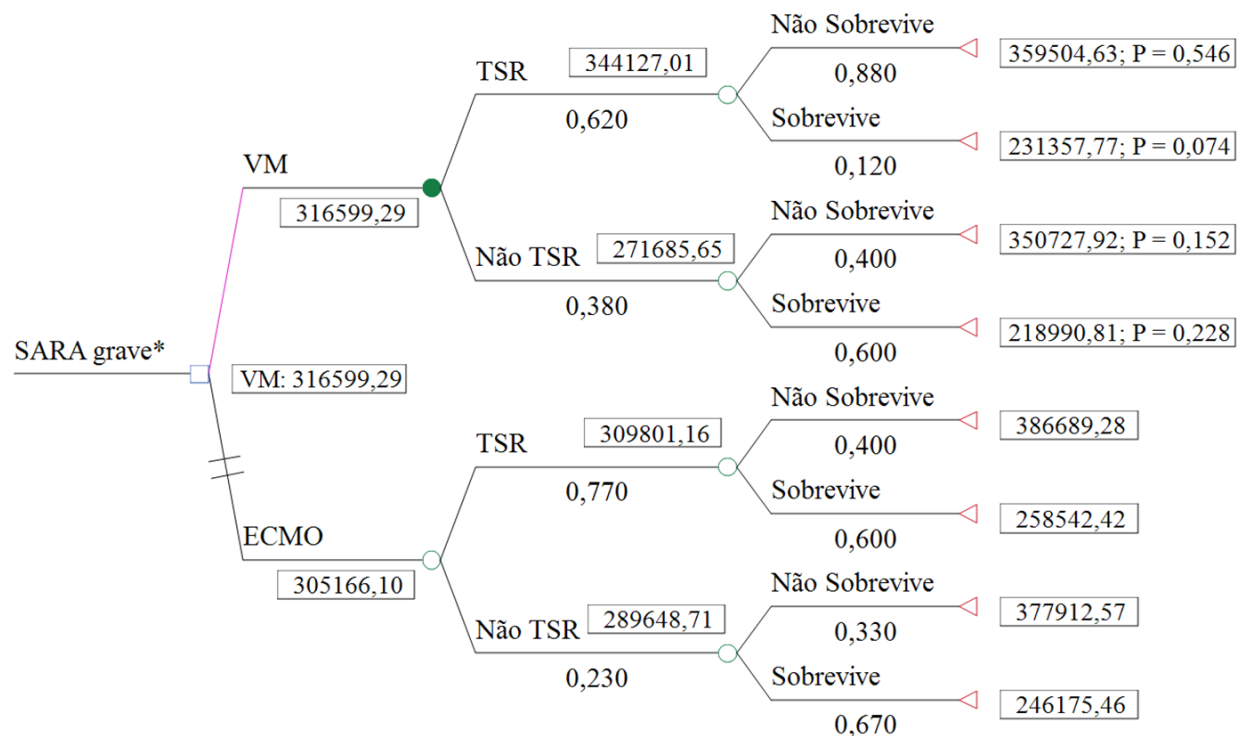
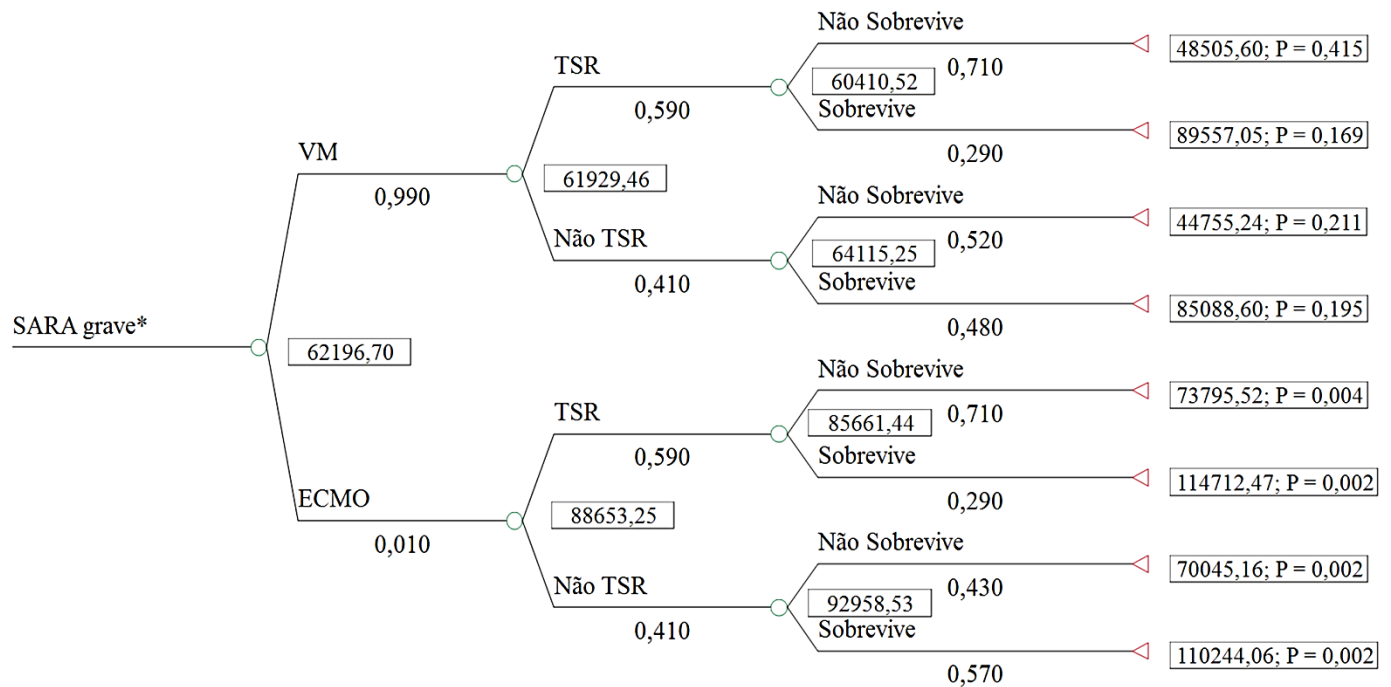


Figura 18.4.2.S4. Cenário com o limite superior do intervalo de uso dos recursos e dos custos por desfechos no HCPA comparando ECMO e ventilação mecânica

Figura 18.4.2.S5. Árvore de Decisão com o cenário de Caso base usando a média do intervalo de uso dos recursos e dos custos 2020 por desfechos comparando ECMO e ventilação mecânica segundo a experiência brasileira de 2011 a 2019 (Tabela 7.)



Árvore de Decisão com a Tabela 7.

Tecnologia	Custo do tratamento	Ganho de QALYs – Vidas com qualidade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Comparador VM	R\$ 61.929,46	0,222±0,024			
Intervenção ECMO	R\$ 88.653,25	0,646±0,066	R\$ 26.723,79	0,424±0,042	R\$ 63.027,81

