

Uso da Oxigenação Extracorpórea
no Suporte de Pacientes com
Insuficiência Respiratória

Nº 138
Julho/2015



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	1
2. INTRODUÇÃO.....	3
3. A DOENÇA	4
4. A TECNOLOGIA	7
5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	9
6. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS	18
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	43
9. CONSULTA PÚBLICA	43
10. DELIBERAÇÃO FINAL	49
11. DECISÃO	50
12. REFERÊNCIAS	51



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Oxigenação extracorpórea.

Indicação: Pacientes com insuficiência respiratória grave e refratária a ventilação mecânica convencional.

Doença: A hipoxemia grave e refratária é um evento que ocorre entre 4,6 a 34,6% dos pacientes com insuficiência respiratória, sendo associada a uma mortalidade acima de 95% dos pacientes. Nesta situação, a ventilação mecânica convencional, oferecida através da intubação traqueal nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), não é capaz de promover a oxigenação mínima do sangue compatível com a vida. Neste momento, a técnica de oxigenação extracorpórea (ECMO) pode ser utilizada até que os pulmões recuperem-se e readquiram a sua função básica. Este parecer técnico visa apresentar esta tecnologia, e trazer as evidências científicas sobre o uso clínico desta, assim como uma análise de impacto orçamentário e o resultado da consulta pública aberta à população brasileira.

Caracterização da tecnologia: Aparato constituído de circuitos plásticos integrados, onde o sangue flui bombeado por uma bomba eletromagnética e passa através de uma membrana respiratória, em que o sangue é oxigenado e o gás carbônico é retirado e depois retorna para o sistema circulatório do paciente.

Pergunta: Para pacientes com insuficiência respiratória aguda grave com baixa concentração de oxigênio no sangue e/ou alta concentração de gás carbônico (hipoxemia e/ou hipercapnia) e refratária à ventilação mecânica convencional, o uso da oxigenação extracorpórea associada à ventilação mecânica convencional, quando comparada à ventilação mecânica convencional isolada, pode aumentar a sobrevida?

Busca e análise de evidências científicas: As seguintes bases científicas foram investigadas: PubMed, Embase, LiLaCS e Cochrane. Dois investigadores revisaram e selecionaram os abstracts de maneira independente. A análise da qualidade das evidências foi feita de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. Tabela de evidências teste de homogeneidade Meta-análise

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: O uso do suporte respiratório extracorpóreo com circuitos bio-compatíveis, associado à ventilação mecânica protetora (que evite a distensão do parênquima pulmonar) é uma medida capaz de reduzir a mortalidade em 43 até 89% dos 173 pacientes de seis estudos controlados e 1.914 pacientes das 29 séries de casos publicadas na literatura corrente. Essa melhora na sobrevida ocorre em pacientes que cursam com insuficiência



respiratória grave, ou seja, hipoxemia grave (relação P/F < 80 mm Hg) ou hipercapnia grave (PCO₂ alto o suficiente para causar um pH < 7,2)(Figuras 2 a 8). Sendo que a ventilação mecânica usada durante o suporte dos pacientes com a ECMO deve evitar a distensão pulmonar ao máximo, ou seja, deve ser realizada com pressões bem reduzidas, evitando o baro-trauma e protegendo em vias aéreas. A segurança do procedimento se mostrou aceitável desde que a seleção de pacientes obedeça a critérios técnicos bem definidos e que seja realizado em unidade de terapia intensiva com equipe muito bem treinada. Nove episódios de sangramento importantes foram relatados em 29 estudos com 1929 pacientes, sendo que um levou a morte do paciente.

Recomendação Inicial: O plenário da CONITEC, em sua 28ª reunião ordinária, realizada nos dias 03 e 04 de setembro de 2014, recomendou a incorporação do uso da oxigenação extracorpórea (ECMO) no suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave, conforme critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

Consulta Pública: A consulta pública resultou em 21 contribuições, 62% de profissionais da saúde e 20% oriundas da população (pacientes, familiares ou amigos). A ECMO foi favorecida em todas as contribuições, exceto uma, onde algumas considerações sobre uso com cautela foram devidamente respondidas. Após apresentação das contribuições recebidas na consulta pública sobre o tema na 32ª reunião da CONITEC, o plenário da CONITEC decidiu solicitar a elaboração de protocolo de pesquisa do ECMO. Os estudos serão implementados pela equipe da Estado da Saúde de São Paulo.

Recomendação Final : Os membros da CONITEC presentes deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da oxigenação extracorpórea no suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave tendo em vista o desenvolvimento de protocolo de pesquisa sobre o tema.

Decisão: Foi publicada a portaria nº 31, de 30 de junho de 2015, da decisão de não incorporar a oxigenação por membrana extracorpórea no suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Publicação no DOU nº 143 de 1º de julho de 2015, pág. 49.



2. INTRODUÇÃO

Este documento contém um Parecer Técnico-Científico (PTC) elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (NATS-HC/FMUSP).

Pergunta:

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a efetividade e a segurança da oxigenação extracorpórea associada à ventilação mecânica convencional e as estimativas de impacto orçamentário. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta:

- População/Indicação Clínica: Pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica e/ou hipercápnica aguda grave apresentando-se refratários à terapia convencional.
- Intervenção e tipo de tecnologia a ser avaliada: Oxigenação extracorpórea associada à ventilação mecânica convencional .
- Comparação: Alternativas terapêuticas para o tratamento da ventilação mecânica convencional isolada.
- Desfechos (resultados em saúde): Deve ser avaliada sobrevida, complicações e a qualidade de vida.
- Parâmetros: Efetividade, segurança, custos e qualidade de vida.

Pergunta: Para pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica e/ou hipercápnica aguda grave refratária à ventilação mecânica convencional, o uso da oxigenação extracorpórea associada à ventilação mecânica convencional, quando comparada à ventilação mecânica convencional isolada, pode aumentar a sobrevida com qualidade?

Nos últimos anos, o uso do suporte respiratório extracorpóreo ganhou destaque devido aos estudos que demonstraram redução da mortalidade em pacientes com insuficiência



respiratória grave. 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 aumento na sobrevivência. Na atualidade um grande número de pacientes com pneumonite pelo vírus influenza A (H1N1) obteve benefício do uso desta tecnologia em vários países. No Brasil, não há centros que realizem suporte extracorpóreo de forma consistente e sistemática.

3. A DOENÇA

3.1 Aspectos Epidemiológicos

A insuficiência respiratória grave refratária tem uma incidência não desprezível de 4,6 a 34,6% entre os pacientes que evoluem com síndrome do desconforto respiratório agudo, e nestes pacientes as medidas de resgate incluem a oxigenação extracorpórea.^{3;4} Entretanto, nos pacientes com hipoxemia e/ou hipercapnia importantes, a mortalidade ainda é muito alta, variando entre 47 até 91% a despeito do suporte que pode ser oferecido convencionalmente em uma unidade de terapia intensiva nos dias de hoje.^{3;4}

Em crianças, a insuficiência respiratória aguda é frequente, sendo a principal causa de internação em unidades de terapia intensiva pediátrica. Várias estratégias são utilizadas para melhorar o tratamento dessa doença grave que incluem: ventilação com baixo volume corrente, ventilação oscilatória de alta frequência, uso do surfactante, óxido nítrico inalatório e posição PRONA. Apesar desses esforços ainda existe uma alta taxa de mortalidade (18 a 35%)^{16,17,18} e a ECMO vem sendo usada há aproximadamente 30 anos como terapia de resgate nos casos refratários a terapia convencional.¹⁵

3.2 Condição Clínica, Etiopatogenia e Definições

Na atualidade tivemos o exemplo da epidemia de infecções respiratórias pelo vírus da influenza A H1N1 em 2009, que foi causa de insuficiência respiratória aguda grave com uma mortalidade de 11% dos doentes que necessitaram de internação hospitalar na cidade de São Paulo – Brasil, sendo a principal causa de morte, a insuficiência respiratória.⁵ A Austrália registrou mais de 40.000 casos novos, sendo que 236 necessitaram de internação em UTI e de ventilação



mecânica, dentre os quais 68 pacientes tiveram hipoxemia importante a ponto de necessitar de oxigenação extracorpórea.⁶

A mortalidade dos pacientes com pneumonia por H1N1 que necessitaram de ECMO foi de 20% na Austrália ⁶ e no Reino Unido ⁷. No Reino Unido a mortalidade dos pacientes que não tiveram a oportunidade de serem transferidos para centros com capacidade de realizar o suporte com ECMO foi de 54,5%, e estes pacientes não transferidos eram mais jovens.⁷ O custo isolado para o uso da ECMO parece alto, mas quando avaliado o custo total de um paciente grave e com alto potencial de óbito, torna-se viável ou até mais econômico.⁸

Após a epidemia de H1N1 em 2009, o grupo multiprofissional das UTIs respiratória e clínica do HCFMUSP iniciou um treinamento para capacitação de sua equipe na utilização do equipamento de ECMO neste hospital. Devemos ressaltar que no Brasil não há serviço estruturado e preparado para tal suporte. O treinamento obteve a experimentação através de 20 animais (porcos) que foram preparados para simular o suporte a pacientes graves, sendo induzido nestes choque séptico, disfunção renal aguda dialítica e lesão pulmonar grave. Cada animal foi observado pela equipe dividida em turnos de 12 horas até completar 48 horas, a fim de se observar as possíveis dificuldades técnicas. Após esta fase em animais, recebemos a doação de 10 membranas para ECMO que foram usadas em 10 pacientes sendo 01 deles uma criança. Destes pacientes três foram transportados de outros hospitais para o HCFMUSP, sendo um deles pelo helicóptero da polícia militar, já com a circulação extracorpórea ativada. Dos nove pacientes, quatro tiveram alta para casa e continuam em seguimento ambulatorial, onde foram acompanhados aos 2 meses e seis meses após a alta.⁹

Esta breve experiência nos mostrou alguns pontos: 1. A técnica é factível de ser usada no país, 2. É possível fazer o resgate de pacientes em outros hospitais, 3. Existe um número razoável de pacientes com potencial benefício usando a ECMO e 4. É possível servir como referência no sistema de saúde pública para o suporte respiratório extra corpóreo.

3.3 Diagnóstico e Avaliação Clínica

O candidato ideal a receber ECMO deve ser aquele paciente com uma lesão pulmonar ainda potencialmente reversível aonde o suporte convencional não funcionou.¹⁹ Esforços vem sendo realizados com o intuito de definir de forma mais objetiva as indicações para iniciar a ECMO, porém, existem vários obstáculos. Em primeiro lugar é difícil definir o que é tratamento



convencional máximo e, no decorrer do tempo e melhora dos cuidados intensivos, essa definição também muda. Vários índices numéricos foram criados para estimar mortalidade, porém, os estudos realizados para definir essas estimativas foram baseados em dados antigos e podem ser questionados, uma vez que o tratamento convencional melhorou no decorrer do tempo. Em geral, um índice de oxigenação (IO) superior a 40 é associado a uma mortalidade superior a 80% e é muito utilizado como indicação de ECMO no período neonatal $\{IO = \frac{MAP \times FiO_2 \times 100}{PaO_2}$ (IO = Índice de oxigenação MAP = Pressão média nas vias aéreas ou *mean airway pressure*; FiO_2 = fração inspirada de O_2 ; PaO_2 = pressão parcial de O_2 na gasometria arterial)}.

Os diagnósticos que mais frequentemente indicam ECMO no período neonatal são: Síndrome de aspiração de mecônio, hérnia diafragmática congênita, hipertensão pulmonar persistente, sepse, pneumonia, síndrome do desconforto respiratório. Em crianças maiores, os diagnósticos mais comuns são pneumonia viral ou bacteriana, SDRA, pneumonia aspirativa, asma, coqueluche, casos de hemorragia alveolar ou infecção por *Pneumocystis jiroveci*.

Em adultos e na faixa etária pediátrica ainda não existem critérios bem objetivos definidos, assim são utilizados diferentes critérios nos vários estudos. Baseados na experiência brasileira e na experiência da literatura mundial são sugeridos os critérios a seguir para início de uso e para exclusão da ECMO.

Critérios de inclusão:

1. Critérios obrigatórios:

- Intubação traqueal e em ventilação mecânica.
- Doença pulmonar de início agudo.
- Infiltrado pulmonar bilateral.
- Relação P/F menor que 200 com PEEP ≥ 10 cm H_2O .
- Possibilidade de reversão da lesão pulmonar.

2. Critérios complementares (Há a necessidade pelo menos 1)

- Relação P/F ≤ 50 com $FiO_2 = 1$, por pelo menos 1 hora com ou sem o uso de manobras de resgate (recrutamento alveolar, óxido nítrico e posição prona).



- Hipercapnia com manutenção do $\text{pH} \leq 7.20$ em uso de FR se possível de 35 inspirações por minuto e volume corrente entre 4 - 6 mL/kg, obrigatoriamente com $P_{\text{platô}} \leq 30$ cm H₂O. Em crianças é permitida uma pressão inspiratória < 35 cm H₂O.
- Escore de Murray (*Lung Injury Score*) > 3 com o(a) paciente em piora do quadro clínico.
- Relação P/F ≤ 50 com $\text{FiO}_2 \geq 0.8$ por pelo menos 3 horas, apesar da realização de manobras de resgate.
- Relação P/F ≤ 80 com $\text{FiO}_2 \geq 0.8$ por pelo menos 6 horas, apesar da realização de manobras de resgate.

Critérios de exclusão:

- Pacientes moribundos.
- IMC > 40 – 45.
- Coma sem sedativos após PCR.
- Pacientes pneumopatas crônicos em uso domiciliar de O₂, assistência ventilatória não invasiva ou retentores de CO₂.
- Doença crônica limitante.
 - Algumas contraindicações aceitas em pediatria são: Idade gestacional menor 34 semanas, peso ao nascimento menor que 2 quilos (ambas pelo maior risco de sangramento cerebral), coagulopatia, hemorragia intracraniana, tempo de ventilação mecânica superior a 14 dias, malformação cardíaca congênita sem possibilidade de correção, lesão cerebral irreversível, anomalias cromossômicas letais.

4. A TECNOLOGIA

4.1 Tecnologia avaliada e alternativas terapêuticas

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%.¹ Esses pacientes antes da indicação da ECMO, em geral, já foram submetidos a diversas terapêuticas tais como: ventilação oscilatória de alta frequência, óxido nítrico, surfactante, posição prona entre outras. Com a melhora da técnica da aplicação da ECMO, o uso mais precoce desta e o uso de uma ventilação mecânica com baixíssimas pressões e frequências, em paralelo com a ECMO,¹⁰ a mortalidade veio reduzindo com o tempo até 10 - 35% nos dias de hoje.⁸

O sistema de oxigenação extracorpórea é constituído por um sistema plástico, que através de uma cânula inserida na veia femoral drena o sangue venoso com fluxo alto, bombeia este por uma membrana capaz de trocar oxigênio e gás carbônico, e por fim devolve este sangue por uma cânula inserida pela veia jugular (Figura 1). Todo o sistema é revestido com heparina e uma substância proteica que ajudam a evitar a coagulação do sangue e a ativação inflamatória deste ao passar pelo sistema. Durante a ECMO, é necessário manter o paciente heparinizado.

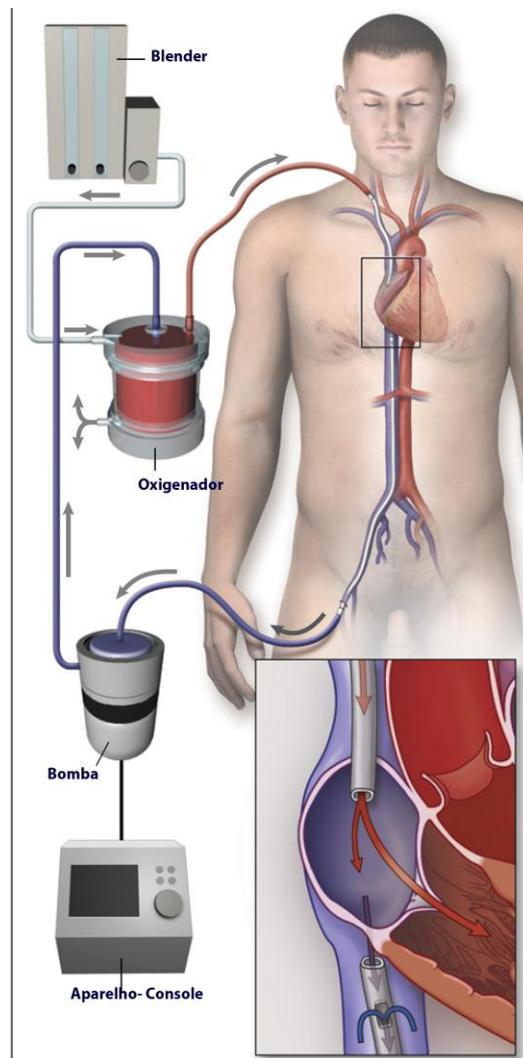


Figura 1: O sistema extracorpóreo de oxigenação



4.2 Intervenções Comparativas Estabelecidas

O suporte respiratório com a ECMO é realizado em situações onde a ventilação mecânica convencional não consegue manter em níveis compatíveis com a sobrevivência do paciente os gases arteriais: oxigênio e gás carbônico. Muitas vezes antes de se instalar a ECMO, são utilizadas técnicas de resgate de suporte respiratório, como óxido nítrico, posição prona, alta frequência e manobras de recrutamento alveolar. Estas manobras podem melhorar a oxigenação dos pacientes, mas não alteram a mortalidade associada.^{3;11;12} Em situações refratárias a estas manobras, com hipoxemia e/ou hipercapnia grave a única alternativa é a ECMO.¹³

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

5.1 Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura científica indexada nas bases de dados bibliográficas computadorizadas “Medline” (PubMed da *National Library of Medicine/Washington, USA*), LILACS (da BIREME/OPAS-OMS e MS Brasil), Cochrane (da *Cochrane Collaboration*), HTA-INAHTA (CRD *databases*), listas de referências dos artigos identificados e EMBASE (via assinatura Periódicos CAPES/MCT-MEC e *Ovid* na Biblioteca Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). Adicionalmente, foi realizada uma busca no Sistema de Informação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (SISREBRATS), no intuito de averiguar os estudos existentes e financiados pelo Ministério da Saúde, e na Agência de Investigação em Saúde e Qualidade (*Agency for Healthcare Research and Quality*) para verificar os Protocolos Clínicos mundiais disponíveis.

5.2 Bases de dados e estratégia de busca

Considerando-se a proposta solicitada no Quadro 1, e as Diretrizes Metodológicas para elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, as estratégias de busca foram construídas ativando limites de maneira a incluir apenas os subconjuntos específicos, como descritos no anexo A.



5.3 Critérios de seleção e exclusão de artigos

Foram selecionados para comparação os textos de revisões sistemáticas, estudos controlados randomizados ou caso-controle como prioritários. Após, foram identificados estudos com desenho de coortes ou série de casos, que descreviam pacientes graves com uso de ECMO, onde se avaliava a mortalidade dos pacientes.

Para seleção dos artigos pediátricos também foram priorizados os estudos controlados randomizados e os textos de revisão sistemática. Em seguida foram selecionados textos de estudos controlados não randomizados e os estudos de coorte com análise evolutiva das crianças submetidas ou não a ECMO. Por último, foram selecionados estudos com desenho de coorte ou série de casos de avaliação de sobrevida em que crianças com insuficiência respiratória grave refratária a terapêutica convencional e que foram submetidas à ECMO.

Foram selecionados ainda estudos econômicos que avaliaram a relação de custo benefício na utilização da ECMO.

5.4 Avaliação de Segurança

A segurança foi avaliada através da incidência de eventos adversos como:

- Sangramentos leves
- Sangramentos moderados e graves (sangramentos que necessitaram de transfusões de hemocomponentes, sangramentos no sistema nervoso central, necessidade de parada do suporte com a ECMO ou sangramentos que levaram a hipotensão)
- Transtorno hemodinâmico grave
- Morte associada ao uso da ECMO.

5.5 Avaliação de Efeito

O benefício do uso da ECMO foi avaliado por meio das medidas de mortalidade hospitalar evitada nos pacientes que fizeram uso da tecnologia, tendo como grupos controle pacientes de



igual gravidade que receberam ventilação mecânica convencional. Quando o estudo em questão permitiu, foi realizada a avaliação de qualidade de vida após seis meses da alta hospitalar.

5.6 Análise

A análise da literatura foi sistemática de acordo com os métodos da *Cochrane Collaboration* para os estudos controlados.¹⁴ As taxas de mortalidade em coortes observacionais foram descritas mediante as respectivas diferenças entre as mortalidades observadas *versus* aquelas esperadas. As taxas de mortalidade observadas foram calculadas pelas médias dos estratos de escores de risco, *SAPS3*, *SAPS2*, *APACHE2* e *Lung Injury Score* dos pacientes, de acordo como descrito pelos autores de cada uma das publicações.

A análise estatística foi realizada usando o software R com o pacote *Metafor*.¹⁵ A homogeneidade entre os estudos foi avaliada com o teste I^2 . O teste de possibilidade de tendência de publicação apenas dos estudos positivos foi avaliado com o método gráfico de dispersão das estimativas de efeito em cada estudo *versus* a respectiva variabilidade, *Funnel Plot*.

5.7 Resultados

Perfil de Segurança

Nos manuscritos pesquisados, nove episódios de sangramento importantes foram relatados em 29 estudos com 1929 pacientes, sendo que um levou a morte do paciente. A carga transfusional foi alta em um estudo, a despeito da ausência de sangramentos diagnosticados.¹⁶

Avaliação da qualidade da evidência

No anexo F, a qualidade de evidência dos estudos em pacientes adultos e pediátricos é analisada. Nos adultos, seis textos com boa qualidade foram extraídos e em crianças cinco textos foram recuperados e explorados.



Evidências Clínicas para Eficácia

Nos Anexos B, C e D a estratégia de busca e a qualidade dos estudos, tanto pediátricos quanto adultos, foram explorados. Os Anexos E, F e G apresentam as Tabelas de Evidências que descrevem os estudos identificados em pacientes adultos e crianças.

Nos adultos, foram encontrados quatro estudos randomizados dois estudos foram realizados usando a ECMO apenas como estratégia de oxigenação, acreditando-se que a hipoxemia era a causa de morte dos pacientes com insuficiência respiratória grave.^{1;2} Nestes dois estudos, a mortalidade foi bastante elevada em ambos grupos ECMO e controle, e uma provável causa associada foi a ventilação mecânica que promovia a distensão do parênquima pulmonar, lesando-o ainda mais.^{17;18} Algumas descrições em coorte descreveram uma sobrevida elevada (> 60%) de pacientes hipoxêmicos graves em ECMO, com a ventilação mantida apenas para permitir a insuflação dos pulmões sem distensão do parênquima, o que facilitaria o repouso e recuperação dos pulmões.^{10;19-21;21-36}

A constatação de que a ventilação mecânica *per se*, pode promover lesão pulmonar marcou o início de uma nova era na ventilação mecânica em pacientes com insuficiência respiratória grave. Sob esta nova lógica, um estudo randomizado norte americano tentou demonstrar que a ECMO utilizada para reduzir a frequência respiratória de pacientes com insuficiência respiratória grave poderia reduzir a mortalidade destes pacientes.¹⁶ Este estudo foi realizado ainda utilizando altas pressões em vias aéreas e foi executado por um grupo com pouca experiência em ECMO. Finalmente, um estudo randomizado britânico demonstrou que, em pacientes com insuficiência respiratória grave, a ECMO associada a uma ventilação mecânica com pouco oxigênio de entrada e com baixas pressões em vias aéreas é capaz de reduzir a mortalidade destes pacientes.⁸

O estudo CESAR avaliou qualidade de vida dos pacientes em 6 meses, sendo esta igual nos dois grupos de pacientes tratados convencionalmente ou com a ECMO.⁸

Após este último estudo, a epidemia de influenza A (H1N1) aumentou o uso da ECMO associada à ventilação mecânica protetora em vários países, com mortalidades <30%, em uma amostra de pacientes que tinha a mortalidade esperada > 60%.^{6;7;37} O benefício na redução da mortalidade com o uso da ECMO nestes pacientes com H1N1 ficou mais evidente no estudo britânico SWIFT, onde o pareamento de pacientes foi feito com escore de propensão,⁷ e no estudo Francês REVA, onde também o pareamento foi realizado com escore de propensão.³⁸



Análise sistemática da ECMO em pacientes adultos

A revisão sistemática sobre o impacto na mortalidade hospitalar mediante o uso do suporte com ECMO em pacientes adultos com insuficiência respiratória grave demonstra sete estudos identificados com pareamento adequado, onde o grupo controle era de pacientes com indicação de ECMO. Destes estudos, quatro são randomizados^{1;2;8;16} e dois são séries de casos, uma série de casos da França, em que todos pacientes tinham pneumonite por H1N1. Nesse estudo houve a permissão para que o grupo controle que não respondia ao tratamento convencional fosse transferido para a UTI para receber suporte com ECMO, e,^{38,39} e há uma outra série de casos como a britânica,⁷ em que os pacientes com pneumonite por H1N1 foram pareados com controles conforme escore de propensão.

O *Odds Ratio* da análise conjunta dos sete estudos em pacientes adultos foi de 0,53 com intervalo de confiança 95% de 0,38 – 0,72 (modelo com efeitos fixos) a favor do uso de ECMO ($P < 0,001$, Figura 2).

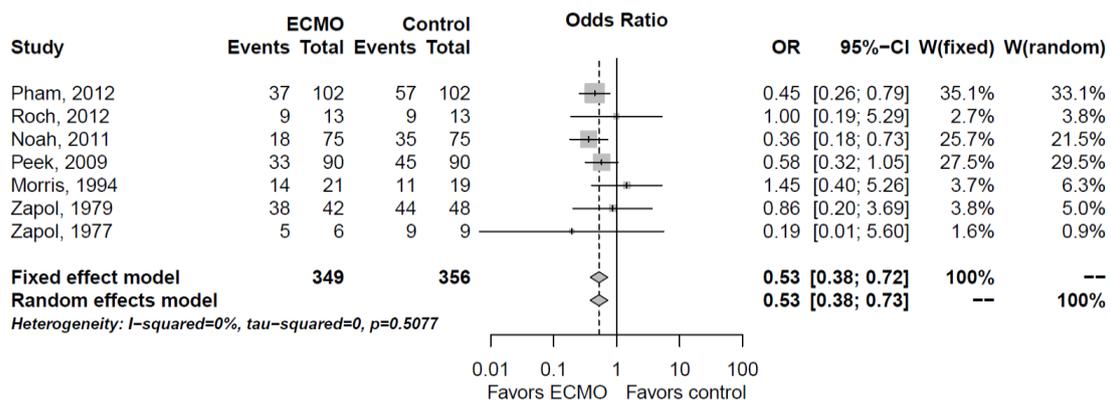
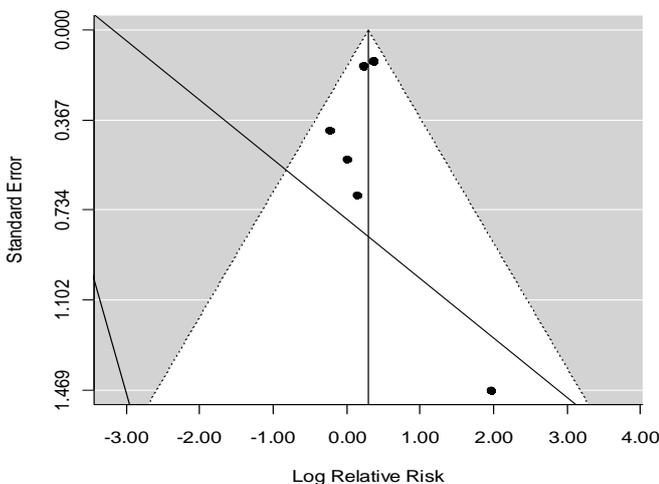


Figura 2: Meta-análise de todos estudos com pareamento adequado, usando ECMO para suporte dos pacientes adultos com hipoxemia grave. Análise feita com efeitos fixos e randômicos.

A figura 3 apresenta o teste de homogeneidade entre os estudos avaliada com o método *Funnel Plot*.



Figura 3: *FunnelPlot* dos estudos com pareamento adequado, mostrando a homogeneidade aceitável entre eles. (avaliação da qualidade da evidência ou discussão X curva de aprendizagem e re-certificação profissional)



Como os três estudos randomizados mais antigos^{1;2;16} não utilizaram ventilação protetora, uma outra análise *pooled* os exclui. Nesta, o *OddsRatio* foi de 0,48 com intervalo de confiança de 95% de 0,34 – 0,68 (modelo com efeitos fixos) a favor da ECMO (P = 0,001, Figura 4). O *FunnelPlot* é apresentado na Figura 5.

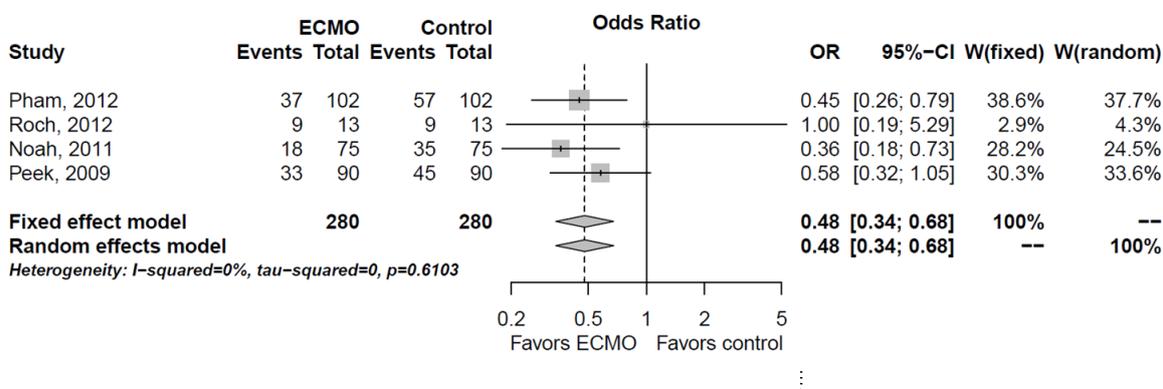
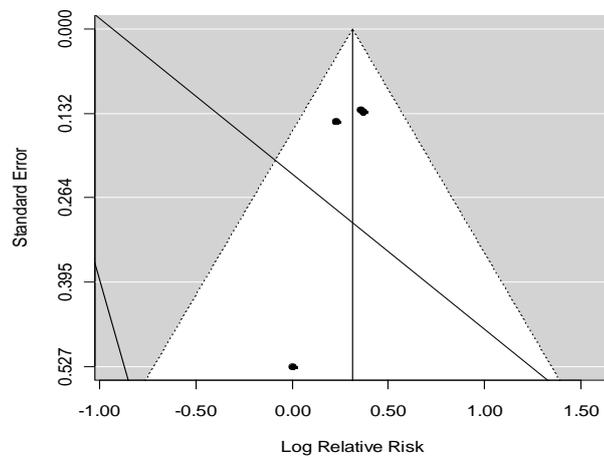


Figura 4: Metanálise de todos estudos com pareamento adequado em adultos e usando uma estratégia ventilatória protetora, com ECMO para suporte dos pacientes com hipoxemia grave. Devido à baixa heterogeneidade, foi usado o modelo de efeitos fixos.



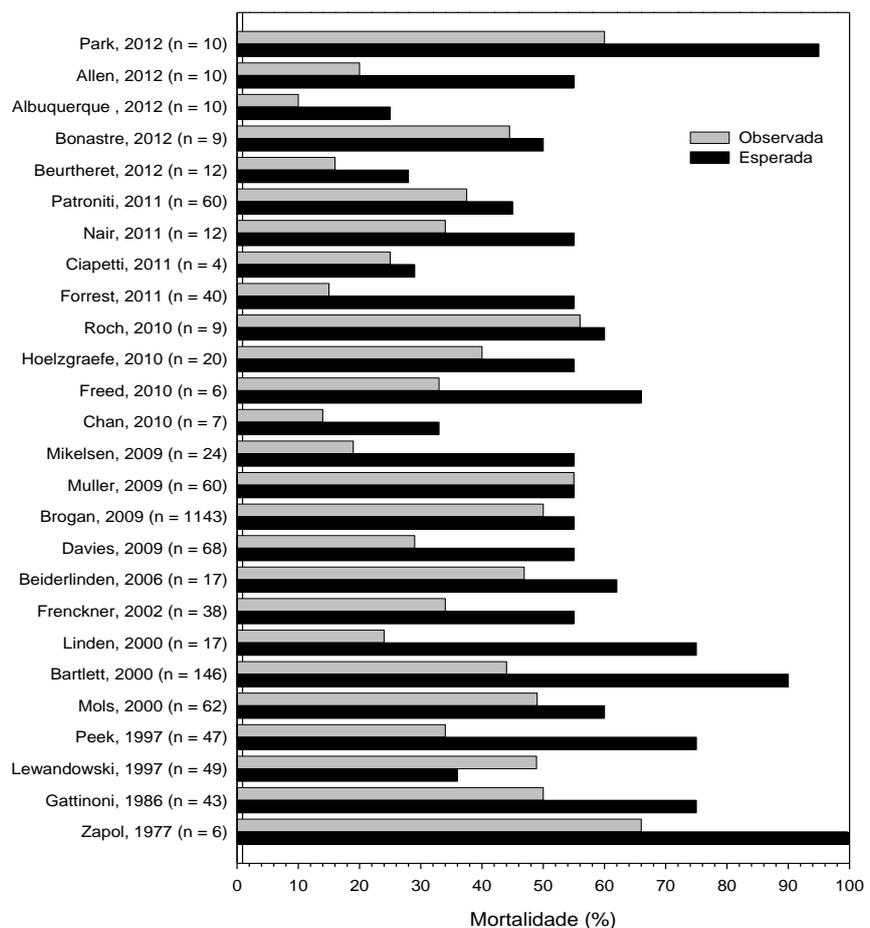
Figura 5: *FunnelPlot* dos estudos com pareamento adequado e ventilação mecânica protetora, mostrando a homogeneidade entre eles.



Os estudos de coortes de pacientes adultos estão descritas no anexo F. Na figura 8 são demonstradas as diferenças entre as mortalidades observadas e esperadas, como calculadas pelos estratos de risco dos pacientes (*SAPS3*, *SAPS2*, *APACHE2* e *Lung Injury Score*). É importante observar que a mortalidade observada foi sistematicamente menor que a mortalidade esperada na figura 6.



Figura 6. Diferenças entre as mortalidades observadas e as respectivas esperadas



Análise sistemática da ECMO em pacientes pediátricos

Nas crianças, os cinco estudos randomizados obtidos foram realizados no período neonatal. Quatro estudos compararam a aplicação da ECMO em relação ao uso exclusivo da ventilação convencional e 1 estudo comparou o uso da ECMO mais precoce ou mais tardiamente. Todos os estudos foram positivos e mostraram uma redução da mortalidade com a introdução da ECMO no tratamento da insuficiência respiratória aguda grave.⁴⁰⁻⁴⁴ O estudo que comparou a utilização de ECMO precoce ou mais tardio obteve melhores resultados com a aplicação da ECMO precocemente. As crianças apresentaram, após um ano de seguimento, índices de desenvolvimento mental superiores, menor comprometimento pulmonar menor necessidade de internações hospitalares.⁴⁴

A metanálise destes estudos em relação a mortalidade hospitalar está descrita na figura 7, sendo o *funnel plot* exibido na figura 8. O *Odds* a favor do uso de ECMO foi de 0,29 com intervalo de confiança de 0,18 – 0,47 (modelos com efeitos fixos).

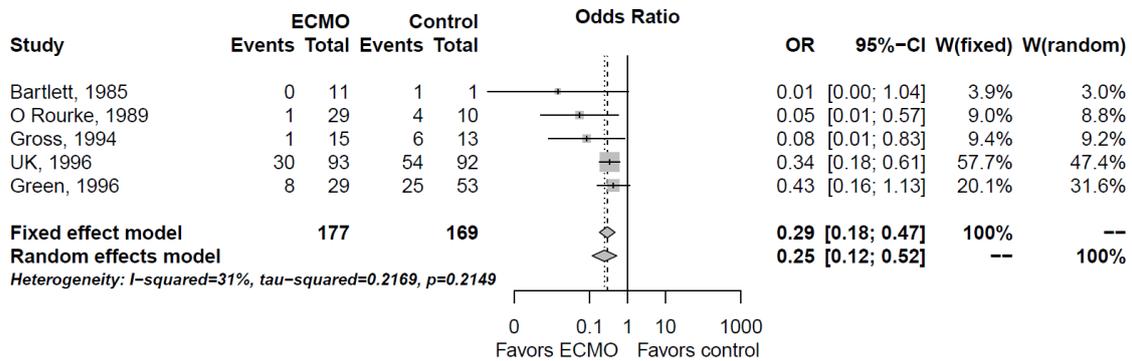
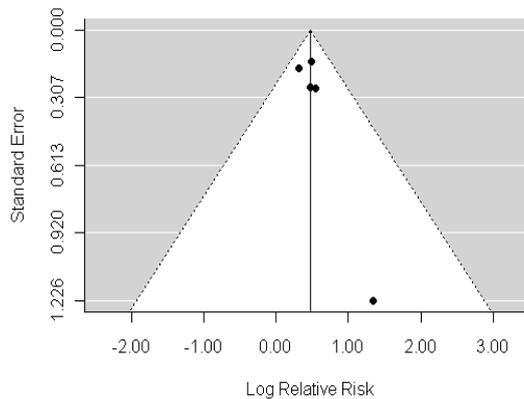


Figura 7: Meta-análise de todos estudos com pareamento adequado, usando ECMO para suporte dos pacientes pediátricos com hipoxemia grave.

Figura 8: Funnel Plot dos estudos com pareamento adequado e ventilação mecânica protetora em crianças, mostrando a homogeneidade entre eles.



oram identificados quatro estudos que avaliaram a evolução das crianças com insuficiência respiratória grave que participaram dos estudos randomizados e pode ser comparada a evolução no grupo que recebeu terapia convencional com o grupo que recebeu ECMO.⁴⁵⁻⁴⁸ No seguimento de 1 ano das crianças do estudo britânico havia uma mortalidade reduzida no grupo submetido a ECMO (32% vs. 59%) sem aumento de sequelas neurológicas ou pulmonares.⁴⁵ No seguimento dessas crianças com 4 anos de vida o benefício ainda se mantinha no grupo submetido a ECMO em relação ao grupo controle com um RR= 0,64 [0,47 – 0,86].⁴⁶ Na avaliação das mesmas crianças com 7 anos de vida foi observado que a influência benéfica da ECMO ainda estava presente.⁴⁷ Foi ainda realizado um estudo com esse grupo de crianças para



avaliação da função pulmonar.⁴⁸ Esse estudo mostrou que o grupo submetido a ECMO não apresentou piora na função pulmonar, pelo contrário, a função parecia ser melhor em relação as crianças tratadas de forma convencional. Num estudo canadense foi comparada a evolução de crianças com insuficiência respiratória aguda submetidas a ECMO ou ventilação convencional após dois anos do evento. Nesse estudo, não foram observadas diferenças significativas do ponto de vista de desenvolvimento neurológico entre os dois grupos porém, as crianças não foram randomizadas e haviam algumas diferenças entre os grupos. As crianças submetidas a ECMO tinham um índice de oxigenação pior em relação as do grupo controle, sendo portanto, aparentemente mais graves e ainda havia maior número de casos de Hérnia Diafragmática Congênita no grupo submetido a ECMO o que é associado a um pior prognóstico.⁴⁹

Foram encontrados estudos que avaliaram a relação de custo-benefício na utilização da ECMO e todos mostraram resultados que favorecem a utilização da ECMO apesar da percepção inicial de que a introdução dessa tecnologia parece aumentar o custo inicial da internação.⁵⁰

Isto motivou a realização de avaliação econômica que será apresentada na sequência.

5.8 Experiência Observada

No ano de 2011, o grupo de ECMO do Hospital das Clínicas de São Paulo teve uma experiência com dez pacientes com insuficiência respiratória grave que utilizaram ECMO como suporte complementar. A idade mediana foi de 34 anos. Três pacientes foram transportados de outros serviços (dois de ambulância e um de helicóptero), já com a ECMO instalada. Dois deles tinham falência cardiovascular associada, e usaram a configuração veno-arterial. Oitenta por cento destes pacientes necessitaram de diálise. A mortalidade esperada era de 95%, e a observada foi de 60%.^{9;51;52}

6. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

Esta análise foi realizada com base em duas casuísticas brasileiras: 1. no estudo epidemiológico ERICC (“Epidemiology of Respiratory Insufficiency in Critical Care”),⁵³ 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 (Figura 9); 2. na casuística do Hospital das Clínicas de São Paulo, que usou ECMO associada a ventilação mecânica convencional (ECMO + VM) para dez pacientes com insuficiência respiratória e com gravidade extrema (Classificados como moribundos),⁹ que resultou em uma sobrevida em seis meses de 40%. Estes pacientes estão livres de diálise e sem oxigênio suplementar após 6 meses de avaliação.⁹ Após esta casuística novos pacientes já tiveram benefício com o uso da ECMO + VM, no Hospital das Clínicas de São Paulo.⁵⁴

Os custos foram levantados na média de três meses do ano de 2012, na perspectiva do 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.⁵⁵⁻⁵⁷

Os custos unitários foram detalhados no Apêndice 1. Na tabela Apêndice 1.1 podem ser observados os custos descritos para instalação do sistema de ECMO, para um paciente, ressaltando que a ventilação mecânica convencional ainda é utilizada em pacientes com ECMO. Este custo é o mesmo para a configuração veno-venosa e veno-arterial. A tabela Apêndice 1.2 mostra o preço do material de montagem e do material para manutenção da ECMO + VM para cada dia, em um paciente. Nas tabelas Apêndice 1.3 e Apêndice 1.4 podemos avaliar o material e gasto na Terapia de Substituição Renal lenta no primeiro dia e na manutenção respectivamente. As tabelas Apêndice 1.5 e Apêndice 1.6 mostram os gastos e material no primeiro dia de internação na UTI e a cada dia adicional, exceto os gastos se houver necessidade de ECMO associada à terapia de substituição renal. Um resumo geral dos custos unitários está apresentado na **tabela 1** mostrando o panorama geral de gastos contabilizados nas tabelas do Apêndice 1.

O custo adicional, não padronizado pelo SUS, dos pacientes que receberam suporte com ECMO + VM é preenchido pelos descartáveis do sistema de ECMO, e podem ser discriminados da seguinte forma:

1. Sistema de oxigenação extracorpórea montado = R\$ 14940,00 a unidade
2. Cânula de drenagem da sangue = R\$ 2160,00 a unidade
3. Cânula de devolução de sangue = R\$ 2160,00 a unidade



4. Kit para punção, dilatação e introdução das cânulas = R\$ 630,00 a unidade

Os demais custos, são de materiais já existentes na tabela SUS.

Tabela 1: Panorama geral de custos unitários dos recursos necessários para cada paciente com insuficiência respiratória grave.

Momentos e intervenções	Valor
Canulação da ECMO	R\$ 18.164,41
Primeiro dia de IRp grave	R\$ 3.316,89
Dia em VM com IRp grave	R\$ 2.714,51
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

O uso dos recursos depende da evolução clínica do paciente. A fração dos pacientes que necessitaram cada recurso, bem como a intensidade e a duração de seu uso foram resumidos na tabela 2 de acordo como foram contabilizados nos estudos ERICC e relatados na casuística brasileira de suporte respiratório com ECMO + VM. Nesta tabela pode-se observar a evolução clínica e necessidade de suporte renal dos pacientes com SARA.

Tabela 2: Necessidade de suporte, dias de suporte e dias internação de pacientes internados com SARA. Os dados foram extraídos do estudo ERICC⁵³ (242 pacientes) e da casuística Brasileira de suporte respiratório com ECMO⁹ (10 pacientes).

	Com uso de ECMO (N = 10) ⁹		Sem uso de ECMO (N = 242) ⁵³	
	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)
Sub-Total N ^o . Dias na UTI	11 (9 – 13)	10 (4 – 16)	18 (15 – 21)	14 (11 - 17)



Total N°. Dias no hospital	24 (21 – 27)	15 (7 – 22)	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%)

O caso de base pode ser construído a partir da experiência observada e valores médios citados na Tabela 2, como se resume diretamente na Tabela 3. Individualmente, em média, os sobreviventes demonstraram períodos menos prolongados de uso de UTI e requerimentos de dias de internação resultando em custos tendendo a ser menores que aqueles observados com os pacientes sobreviventes que foram mantidos apenas em ventilação mecânica convencional. A média aritmética ponderada entre sobreviventes e os casos que foram a óbito também reflete esta tendência global de menor custo do programa com o uso de ECMO + VM, apesar do custo inicial da instalação representar 30% desta média observada.

Tabela 3: Custos médios dos recursos de suporte e internação de pacientes com SARA, com e sem o uso de ECMO. Os dados foram extraídos do estudo ERICC⁵³ (242 pacientes) e da casuística Brasileira de suporte respiratório com ECMO⁹ (10 pacientes).

Custos Unitários	Com uso de ECMO (N = 10) ⁹		Sem uso de ECMO (N = 242) ⁵³	
	Sobreviventes (N = 4)	Não sobreviventes (N = 10)	Sobreviventes (N = 116)	Não sobreviventes (N = 126)
Dias em ventilação mecânica (VM) R\$3.316,89+ x *R\$2.714,51	7 R\$ 22.318,46	10 R\$ 30.461,99	11 R\$ 33.176,50	11 R\$ 33.176,50
Necessidade CRRT em %	75%	84%	19%	7%
Dias em CRRT R\$878,16+ x *R\$ 718,05	3 R\$ 2.493,77	9 R\$ 6.306,62	3 R\$ 1.287,45	3 R\$ 1.028,95
Dias em ECMO R\$ 18.164,41+ x *R\$ 134,50	5 R\$ 18.836,91	10 R\$ 19.509,41	-----	-----
Dias na UTI sem VM R\$2.200,25	4 R\$ 8.801,00	0	6 R\$ 13.201,50	3 R\$ 6.600,75
Dias na enfermaria para reabilitação R\$ 1.429,44	13 R\$ 18.582,72	0	19 R\$ 27.159,36	8 R\$ 11.435,52
Sub-Total N°. Dias na UTI	11 R\$ 52.450,14	10 R\$ 56.278,02	18 R\$ 47.665,45	14 R\$ 40.806,20
Total N°. Dias no hospital	24 R\$ 18.582,72	10 R\$ 0,00	37 R\$ 27.159,36	22 R\$ 11.435,52



Próxi R\$Total no hospital	R\$ 71.032,86	R\$ 56.278,02	R\$ 74.824,81	R\$ 52.241,72
Pacientes desmamados da ECMO (%)	100	9	-----	-----
Média Aritmética ponderada		R\$ 62.179,96		R\$ 63.066,67

De fato, construindo-se a análise de sensibilidade diretamente onde se aplicam todos os limites inferiores e após todos os superiores dos intervalos de confiança dos números de dias de utilização dos recursos (ver Figura 9.), observa-se que o intervalo possível onde estas médias aritméticas ponderadas podem estar, em 95% das vezes, em intervalos que se encontram superpostos, R\$ 46.681,79 a R\$ 78.040,25 e R\$ 44.713,32 a R\$ 81.420,03, respectivamente para os grupos utilizando ECMO + VM ou apenas ventilação mecânica convencional, denotando diferença que não é estatisticamente significativa.

Esta mesma análise foi reproduzida com o auxílio do software TreeAge™ (v.2013 trial) no modelo simples esquematizado na Figura 10, onde as equações dos cálculos estão reproduzidas nos respectivos braços. Os custos médios ponderados estimados para os pacientes nos grupos utilizando as tecnologias com ECMO + VM ou ventilação mecânica convencional foram, respectivamente, R\$ 61.227,58 e R\$ 62.088,61 (ver Figura 10. e Tabela 4.).

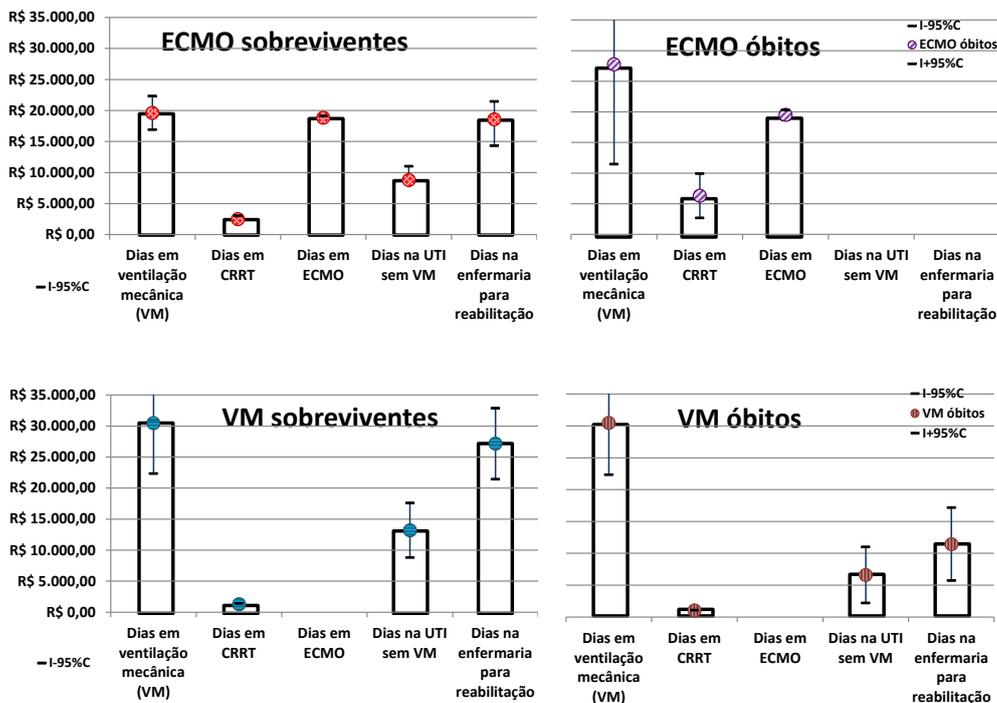




Figura 9. Análise de sensibilidade: Custos dos recursos por grupo de pacientes observados e utilizando os limites inferiores e após todos os superiores dos intervalos de confiança dos números de dias de utilização dos recursos.

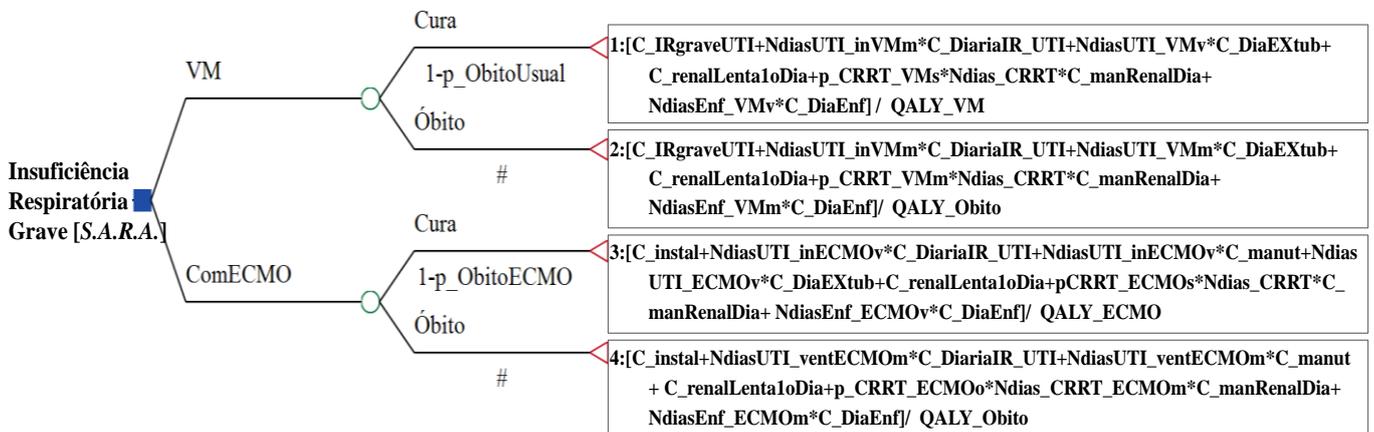


Figura 10: Modelo em árvore de decisão no software TreeAge™ com as equações e variáveis* utilizadas para os cálculos: ■ representa um nó de escolha, ○ representa um nó de chance dependente da probabilidade de ocorrência da condição, e ◁ representa um nó terminal, onde o evento é calculado.

*Estas variáveis estão apresentadas na Tabela 4.

A Tabela 4. apresenta as variáveis e os valores inferiores e superiores utilizados para os cálculos no software TreeAge™.

Tabela 4: Dados utilizados para os cálculos de análise de sensibilidade no software TreeAge™ - Variáveis e valores inferiores e superiores.

Variável	Descrição	Média	Low	High
C_DiaEnf	Custos Diárias de Enfermaria	R\$ 1.429,44	R\$ 1.249,00	R\$ 1.579,44
C_DiaEXTub	Custo-Dia extubado na UTI	R\$ 2.200,25	R\$ 1.980,00	R\$ 2.420,25
C_DiariaIR_graveUTI	Custo_Diária Insuf Resp _grave na UTI	R\$ 2.714,51	R\$ 2.450,00	R\$ 3.014,51
C_instal	Custo de instalação	R\$ 18.164,41	R\$ 17.870,00	R\$ 18.570,00
C_IRgraveUTI	Custo_ 1ºdia_Insufic Resp grave em UTI	R\$ 3.316,89	R\$ 2.918,00	R\$ 4.316,89
C_manut	Custo de manutenção da ECMO em um paciente por dia	R\$ 134,50	R\$ 129,50	R\$ 205,50
C_manutRenalDia	Custo _manutenção Renal Lenta por Dia	R\$ 718,05	R\$ 628,00	R\$ 798,05
C_renalLenta1oDia	Custo_ substituição renal Lenta para o 1o Dia	R\$ 878,16	R\$ 858,00	R\$ 1.078,00
NdiasUTI_inECMOv	Nº. dias_ UTI_emECMO e VM em UTI sobreviventes	5	4	7
NdiasUTI_ECMOvEXTub	Nº. dias_ extubados ECMO sobreviventes na UTI	4	4	5



NdiasEnf_ECMOv	Nº. dias_ Enf_ECMO sobreviventes	13	10	15
NdiasUTI_ventECMOm	Nº. dias_ UTI_emECMO e VM em UTI óbitos	10	4	16
NdiasUTI_ECMOm	Nº. dias_ UTI_ECMO óbitos	5	3	8
Ndias_CRRT_ECMOm	Nº. dias_ renal lenta CRRT óbitos em ECMO	9	3	15
NdiasEnf_ECMOm	Nº. dias_ Enf_ECMO óbitos	0	0	0
Ndias_CRRT	Nº. dias_ renal lenta CRRT em ECMO ou_VM sobreviventes	3	2	4
NdiasUTI_VMv	Nº. dias_ UTI_com VM e sobreviventes	10	8	14
NdiasEnf_VMv	Nº. dias_ Enf_ventilação mecânica sobreviventes	19	15	23
NdiasUTI_VMvEXTub	Nº. dias_ extubado VM sobreviventes na UTI	6	4	8
NdiasUTI_VMm	Nº. dias_ UTI_com VM óbitos	11	8	14
NdiasEnf_VMm	Nº. dias_ Enf_VM óbitos	8	4	12
NdiasUTI_VMmEXTub	Nº. dias_ extubado VM óbitos na UTI	3	1	5
p_CRRT_ECMOm	Probabilidade_ Renal Lenta CRRT_ECMO óbitos	0,84		
p_CRRT_ECMOv	Probabilidade_ Renal Lenta CRRT_ECMO sobreviventes	0,75		
p_CRRT_VMm	Probabilidade_ Renal Lenta CRRT_VM óbitos	0,07		
p_CRRT_VMv	Probabilidade_ Renal Lenta CRRT_VM sobreviventes	0,19		
p_ObitoECMO	Probabilidade_ óbito ECMO	0,4	0,38	0,50
p_ObitoUsual	Probabilidade_ óbito VM convencional	0,53	0,53	0,63
QALY_ECMO	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade após ECMO	1	1	1
QALY_Obito	QALY_ óbito	0,00	0,00	0,00
QALY_VM	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade após _VM	1	1	1

Assumindo portanto, o horizonte temporal de 01 ano, estimou-se que os sobreviventes com o uso de qualquer uma das tecnologias, ECMO + VM ou ventilação mecânica convencional, estariam completamente curados e beneficiariam de 01 ano de vida plena sem restrições de sua qualidade de vida (*Anos de Vida Ajustados pela Qualidade*, $QALY = 1$).

Neste contexto, a efetividade destas tecnologias consiste em corrigir a SARA e evitar mortalidade (*Efeito = 1- Probabilidade_ óbito*), abstraiu-se da literatura as probabilidades médias de mortalidade de pacientes com SARA em ECMO de 0,4^{19;58} (de 0,30^{19;58} a 0,60⁹) e em ventilação mecânica convencional de 0,53⁵³ (de 0,53 a 1)⁵³. Salienta-se que a efetividade de ECMO + VM para evitar mortalidade depende da indicação em momento adequado, critérios de inclusão estritos e treinamento-*expertise* da equipe assistencial⁵².

Considerando-se que os custos médios ponderados estimados no software TreeAge™ para os pacientes nos grupos utilizando as tecnologias com ECMO + VM ou ventilação mecânica



convencional foram, respectivamente, R\$ 61.227,58 e R\$ 62.088,61 (ver Figura 10. e Tabela 4.), o efeito incremental da ECMO + VM sobre a ventilação mecânica convencional e a equação de cálculo da relação de custo-efetividade:

Relação de custo-efetividade	$\frac{\text{custo B} - \text{custo A}}{\text{efetividade B} - \text{efetividade A}}$	=	$\frac{\text{R}\$62.088,61 - \text{R}\$ 61.227,58}{0,47 - 0,60}$

Esta relação pode ser visualizada em gráfico xy de custos *versus* tamanho dos efeitos das tecnologias, em distribuição espacial simples.

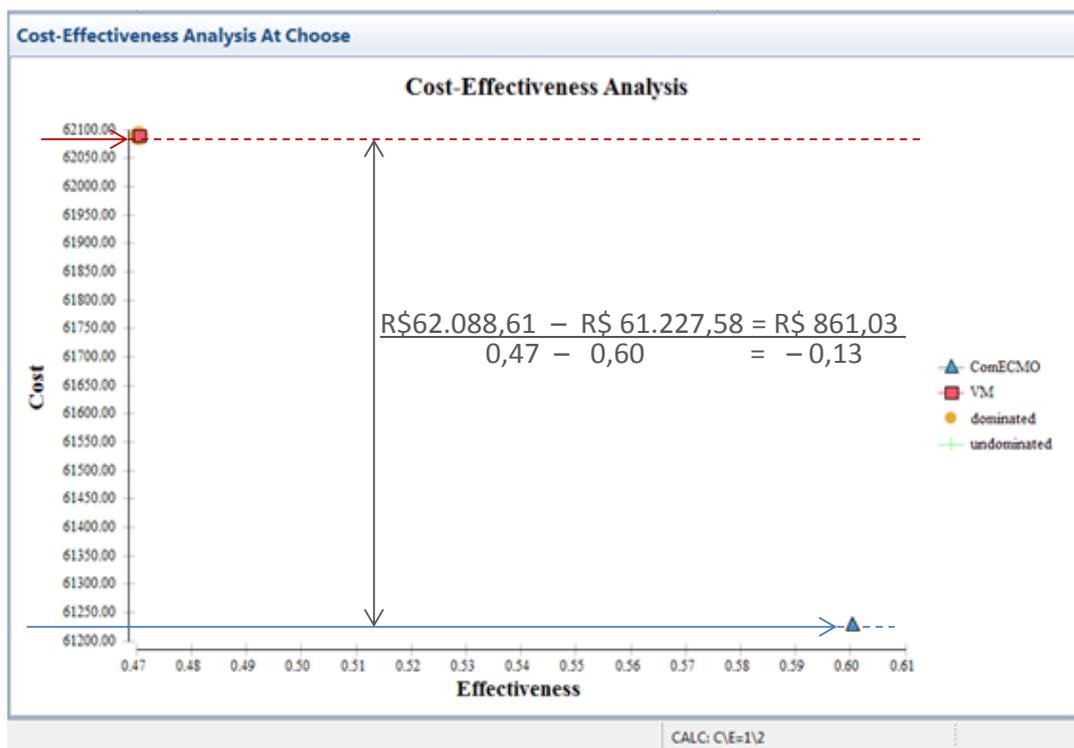


Figura 11: Gráfico de representação da relação de custo-efetividade comparativa entre a ECMO e a ventilação mecânica convencional, considerando as variáveis médias da Tabela 4.

Se observa, assim, que o custo incremental associado à tecnologia ECMO + VM é - R\$ 861,03, menor que o de VM, e com uma taxa 13% menor de mortalidade, efeito incremental, e a relação entre custo/efetividade incremental está associada com uma economia de R\$6.629.97.



Tabela 5: Cálculo da relação de custo-efetividade comparativa entre a ECMO e a ventilação mecânica convencional

Estratégia	<u>Custo</u>	<u>Custo Incremental</u>	<u>Efeito</u>	<u>Efeito Incremental</u>	<u>C/E Incremental (ICER)</u>	<u>C/E</u>
Com ECMO	R\$ 61.227,58		0,60			R\$ 101.977,98
Com VM	R\$ 62.088,61	R\$ 861,03	0,47	-0,13	-R\$ 6.629,97	R\$ 131.954,63

Depois reproduziu-se a análise com o auxílio do software TreeAge™ (v.2013 trial), com a técnica “análise de tornado”, variando todos os limites inferiores e superiores dos intervalos de confiança dos números de dias de utilização e custos dos recursos. Assumindo que o Brasil utilizasse o patamar de disponibilidade de pagar até R\$ 50.000,00, pode-se estimar os “benefícios monetários líquidos”, BML, pela equação a seguir. A ECMO + VM se confirma economizar cerca de R\$1.000,00.

$$\text{BML} = \text{Efeito} * \text{WTP} - \text{Custo}$$

Estratégia	Efeito	R\$50.000,00–Custo	=	BML	Diferença de BML
Com ECMO	0,6	-R\$ 11.227,58	=	-R\$ 6.736,55	R\$ -1054,90
Com VM	0,47	-R\$ 12.088,61	=	-R\$ 5.681,65	

Variações observáveis por influencia de cada variável na “análise de tornado”:

Nesta, é possível visualizar as variáveis que mais impactam a variabilidade dos custos em termos de “benefícios monetários líquidos”, evidenciando-se estratégias de priorização para intervenções ou oportunidades de melhorias.

Esta *análise de tornado* está apresentada na Figura 12 e evidencia que o maior *benefício monetário líquido* da tecnologia advém de evitar dias de internação e que a variação da probabilidade de óbito daqueles submetidos à ECMO + VM faz com que este benefício seja maior



ou perdido em comparação à tecnologia de ventilação convencional. As demais variáveis oscilam relativamente pouco em torno da estimativa média da metade do valor esperado, *Expected Value, EV*, do custo-efetividade por 01 ano de vida com qualidade, *Quality Adjusted Life-Year, QALY*, possuindo baixa influencia na variabilidade dos custos globais assistenciais.

De fato, na análise de sensibilidade simples da variável «probabilidade de óbito daqueles submetidos à ECMO + VM » na Figura 13, se pode observar que a cada 0,1 aumento (10%) desta probabilidade, os custos esperados variam de cerca R\$ 4.000,00 a mais. Isto enfatiza o valor-chave do treinamento adequado das equipes em centros especializados e da indicação sob critérios rigorosos, visando se obter os melhores resultados, salvando o maior número possível de pacientes.

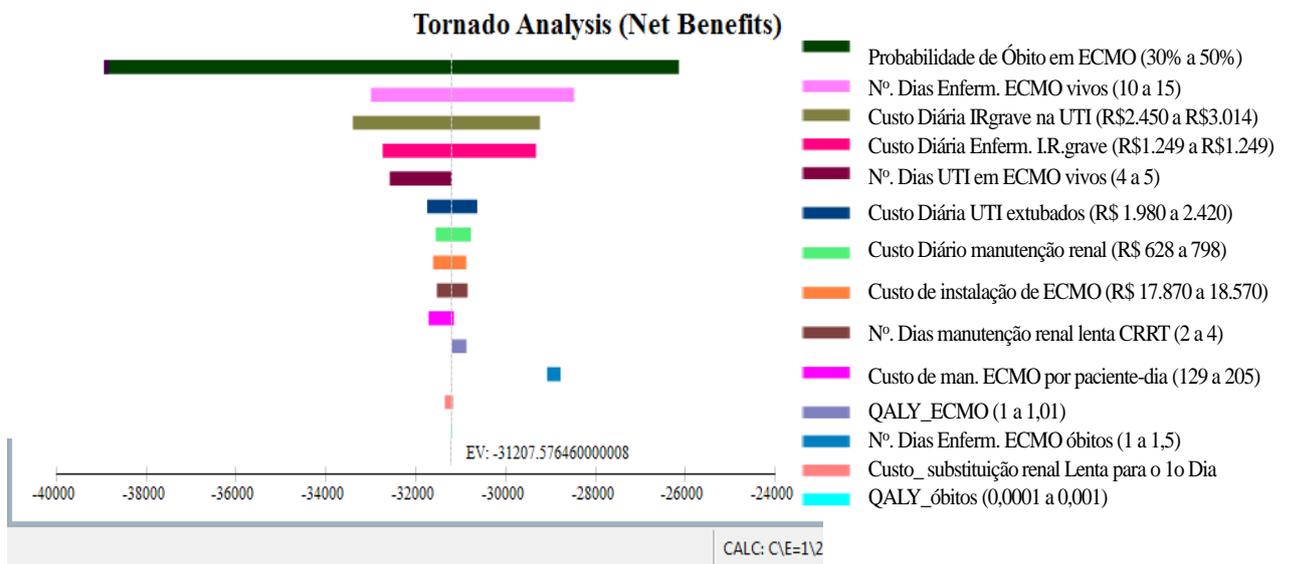


Figura 12: Análise de sensibilidade – gráfico de tornado evidenciando o *benefício monetário líquido* da ECMO em comparação à tecnologia de ventilação convencional.

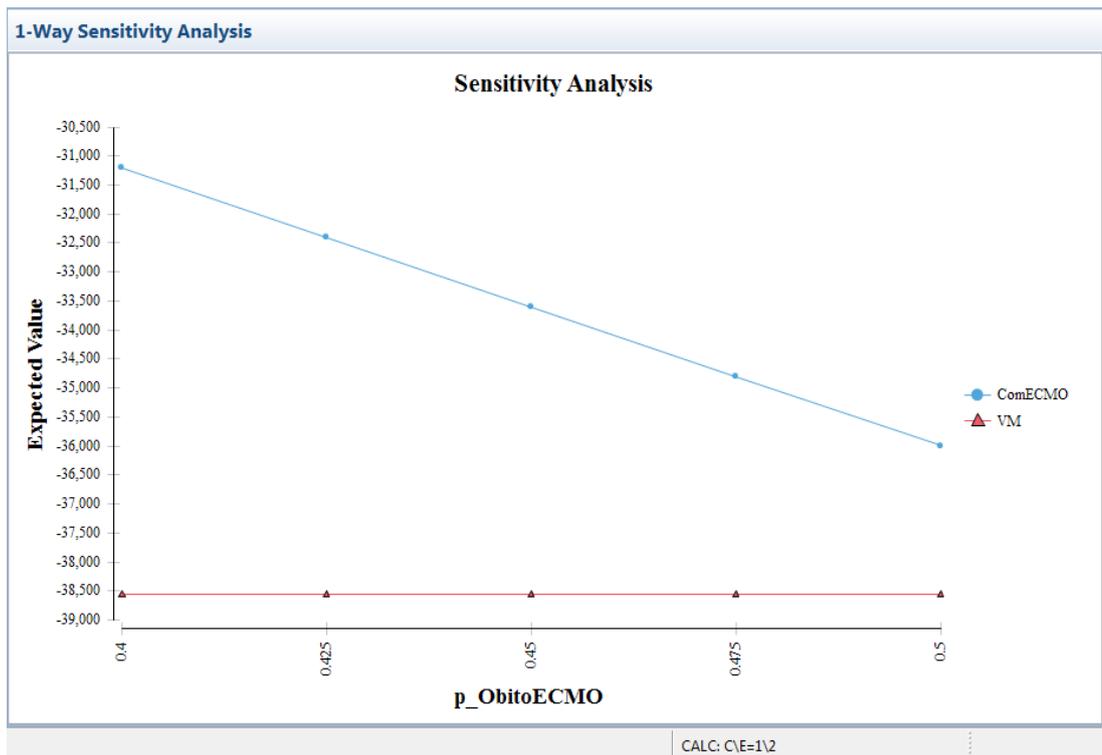


Figura 13: Análise de sensibilidade – one way – da «probabilidade de óbito daqueles submetidos à ECMO».

Nas páginas a seguir, uma análise de cenários que ocorreram de acordo com os estudos realizados em nosso meio está apresentada com base nas médias das tabelas precedentes. O fluxo relatado dos pacientes no estudo ERICC⁵³ com SARA está demonstrado na Figura 14, com seus desfechos e o custo cumulativo do programa.

Na Figura 15, um fluxo com o uso de ECMO + VM é estimado. Neste, os pacientes que morreram na UTI no estudo ERICC, e tinham a relação P/F < 100, foram tratados em relação aos custos como usando a ECMO + VM. Os cálculos foram realizados com base na sobrevivência de 40% dos pacientes que usaram ECMO + VM da casuística brasileira.

Desta forma, dos 43 pacientes que morreram na UTI, vinte e seis (60%) apresentaram uma relação P/F < 100 mmHg na admissão e de forma contínua por 24 horas. Isto representa 26/242 (11%) dos pacientes com SARA, 26/1.865 (1%) dos pacientes ventilados e 26/7.465 (0,3%) dos pacientes admitidos nas 45 UTIs estudadas neste período de dois meses. Devido à limitação do banco de dados, esta análise não contempla pacientes que pioraram e tiveram hipoxemia grave



durante a evolução.⁵³ Estes pacientes com relação P/F < 100 mmHg, de acordo com os critérios de inclusão, são aqueles que poderiam obter benefício do suporte com ECMO + VM. Assim, pelas características dos pacientes que receberam suporte com ECMO + VM no Brasil, no ano de 2011⁹, quarenta por cento deles sobreviveriam e 80% deles necessitaram de terapia de substituição renal⁹. Embora este resultado esteja aquém da literatura moderna, existe a tendência de melhora com o ganho de experiência no uso e a adequação do momento de indicação da ECMO + VM.^{8;19;58} Assim, no panorama mais provável teríamos a situação demonstrada na Figura 14.

Entretanto, à medida que equipes de referência especializadas sejam devidamente treinadas para fazer face à estas emergências, programa de *emergency preparedness*, e de segurança do paciente, o panorama da literatura com $\geq 60\%$ dos pacientes sobrevivendo, também deve ser reprodutível no Brasil (Ver Figura 16.).

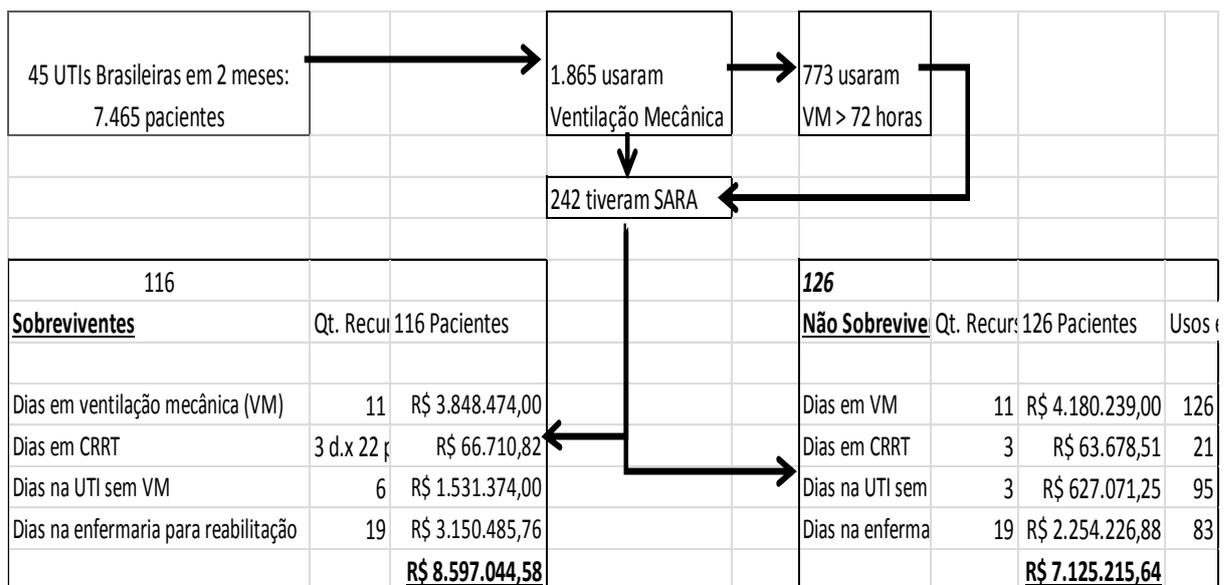


Figura 14: Estimativa de gastos em 2 meses em 45 UTIs Brasileiras, sendo o foco, 242 pacientes com insuficiência respiratória grave (Síndrome do desconforto respiratório agudo – SARA), sem o uso de oxigenação extracorpórea com membrana⁵³.

Observar o valor de **R\$ 15.722.260,22** em dois meses, com uma mortalidade de **126** pacientes (**53%**), em contraste com o cenário a seguir (Figura 14.), com o valor de **R\$ 15.936.106,78** em dois meses, com uma mortalidade estimada de **114** pacientes (**47%**).

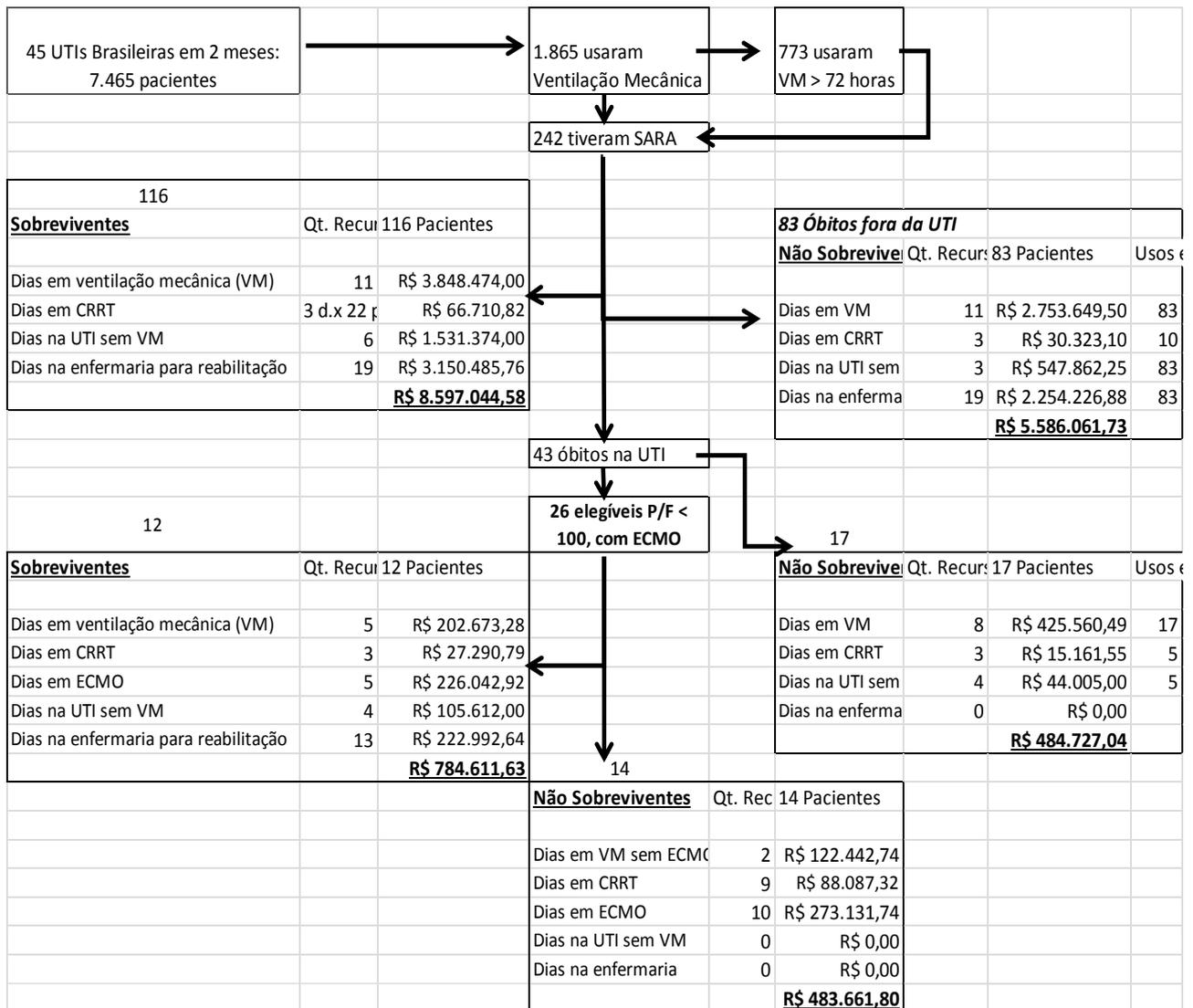


Figura 15: Cenário 2 de custos em 2 meses em 45 UTIs Brasileiras, se 26/242 pacientes com insuficiência respiratória grave (SARA) usassem oxigenação extracorpórea com membrana. Valor do programa de R\$ 15.936.106,78 nos dois meses, evitaria mais 9% de mortalidade: mortalidade total de 47%.

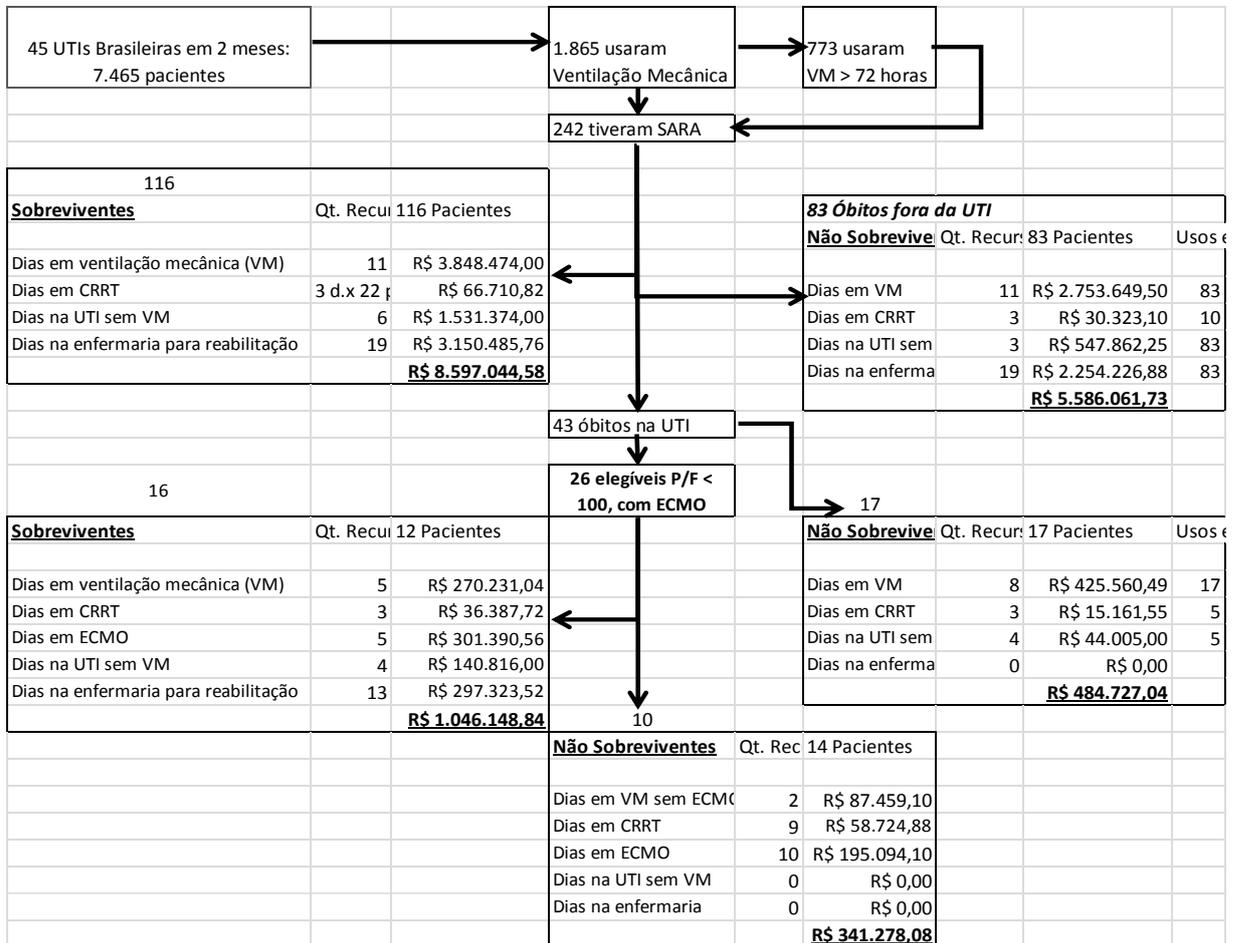


Figura 16: Cenário 3 - custos em 2 meses em 45 UTIs Brasileiras, se 26/242 pacientes com insuficiência respiratória grave (SARA) usassem oxigenação extracorpórea com membrana. Valor do programa após treinamento centros de referência = de R\$ 16.055.260,27 nos dois meses, evitaria mais 12% de mortalidade: mortalidade total de 45%.

Variabilidade de custos

Usando os dados extraídos do estudo ERICC⁵³ e da casuística brasileira de ECMO⁹, podemos extrapolar a variabilidade de custos em 2 meses, como é demonstrado na Tabela 6. Salienta-se que as figuras 14 e 15 mostram os custos a partir dos tempos médios das tabelas 2 e 3.



Tabela 6: Resumo da variabilidade dos custos globais do programa assistencial no estudo ERICC⁵³

	Sem uso de ECMO	Com uso de ECMO
Cenário atual (figura14)	R\$ 15.722.260,22	
Cenário médio (usado nas figura 15)		R\$ 15.936.106,78
Melhor cenário (programa superior, figura 16)		R\$ 16.055.260,27

Custos individuais no contexto atual

A partir da consistência entre os valores obtidos das tabelas 2 e 3 e da prospecção destes no modelo com TreeAge™, se pode resumir os seguintes custos hospitalares individuais:

- O custo individual de um paciente com SARA grave que sobreviva sem uso de ECMO, e sem complicações na internação, é estimado no contexto atual em R\$ 74.824,81, com 36 dias de internação, sendo 17 dias na UTI.
- O custo individual de um paciente com SARA grave que não sobreviva sem uso de ECMO, e sem substituição renal na internação, é estimado no contexto atual em R\$ 52.241,72, com 22 dias de internação, sendo 14 dias na UTI.
- Portanto, custo médio de um paciente com SARA grave em uso de ECMO seria estimado a R\$ 63.533,26.
- O custo individual de um paciente com SARA grave que sobreviva com uso de ECMO, e sem complicações na internação, é estimado no contexto atual em R\$ 71.032,86, com 24 dias de internação, sendo 11 dias na UTI.
- O custo individual de um paciente com SARA grave que não sobreviva com uso de ECMO, e sem substituição renal na internação, é estimado no contexto atual em R\$ 56.278,02 com 10 dias de internação, todos na UTI.
- Portanto, custo médio de um paciente com SARA grave com uso de ECMO é estimado a R\$ 62.126,96.



O impacto orçamentário incremental individual nos dois meses avaliados.

Levando em conta os 26 pacientes que morreram com hipoxemia grave, e o cálculo sugerido pelo Ministério da Saúde para o impacto orçamentário incremental (http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf):

$$\text{Impacto Orçamentário Incremental} = (\text{NiNt} \times \text{CtNt}) - (\text{NtA} \times \text{CttA})$$

Onde: NiNt => Número de indivíduos usando a nova tecnologia.

CtNt => Custo total do novo tratamento

NtA => Número de indivíduos tratados na forma padrão

CttA => Custo total usando a metodologia padrão

Assim se os pacientes tratados com ECMO sobrevivessem todos:

$$\text{Impacto Orçamentário Incremental} = (26 \times \text{R\$}71.032,86) - (26 \times \text{R\$}74.824,81)$$

$$\text{Impacto Orçamentário Incremental} = \text{R\$-98.590,70}$$

Ou seja, uma economia de R\$ **98.590,70** nos 2 meses avaliados.

Se os pacientes tratados com ECMO + VM morressem todos:

$$\text{Impacto Orçamentário Incremental} = (26 \times \text{R\$}56.278,02) - (26 \times \text{R\$}52.241,72)$$

$$\text{Impacto Orçamentário Incremental} = \text{R\$}104.943,80$$

Ou seja, um gasto de R\$ **104.943,80** nos 2 meses avaliados.



Se os pacientes tratados com ECMO + VM sobrevivessem em 40% (12 pacientes):

Impacto Orçamentário Incremental = $((12 \times \text{R}\$71.032,86) + (14 \times \text{R}\$56.278,02)) - (26 \times \text{R}\$ 63.066,67)$

Impacto Orçamentário Incremental = **R\$553,18**

Ou seja, um gasto de R\$ **553,18** nos 2 meses avaliados, com a sobrevivência de mais 12 pacientes.

Com o ganho de experiência no uso e indicação apropriada da ECMO, se chegarmos à sobrevivência descrita de 70%^{19;58}, teríamos o seguinte cenário:

Se os pacientes tratados com ECMO + VM chegarem a uma sobrevivência de 70%^{19;58} (18 pacientes):

Impacto Orçamentário Incremental = $((18 \times \text{R}\$71.032,86) + (8 \times \text{R}\$56.278,02)) - (26 \times \text{R}\$ 63.066,67)$

Impacto Orçamentário Incremental = **R\$89.082,22**

Ou seja, um gasto em excesso de R\$ **89.082,22** nos 2 meses avaliados, com a sobrevivência de mais 18 pacientes.

Pesquisa mercadológica

O estudo econômico apresentado no PTC teve como base de preços um levantamento médio de três meses do ano de 2012 para os insumos da ECMO (canulação da ECMO = R\$ 18.164,41) utilizado também para outras análises de custo-efetividade⁵⁵⁻⁵⁷.

No sentido de buscar informações mais atuais sobre os preços praticados para o sistema de ECMO no País, bem como obter uma melhor compreensão sobre o modelo de negócio estabelecido no mercado, o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias



em Saúde (DGITS) realizou uma pesquisa mercadológica complementar, tendo como ponto de partida os fornecedores da ECMO encontrados na base de dados de produtos para saúde registrados da ANVISA.

Em pesquisa à base da ANVISA (setembro/2014), foram encontradas as seguintes empresas com registros vigentes para sistemas de ECMO aptos para comercialização no país.

Tabela 7: Relação de fornecedores para ECMOS encontradas na base de dados ANVISA

Empresa	Fabricante	Produto/ Modelo	Nº Registro	Vencimento
NIPRO MEDICAL LTDA	NIPRO CORPORATION ODATE PLANT - JAPÃO	BIOCUBE - OXIGENADOR COM FIBRA DE PMP PARA SUPORTE PULMONAR E ECMO	10324860074	23/06/2015
MEDSOR COMERCIAL LTDA	MEDOS MEDIZINTECHNIK AG - ALEMANHA	TUBO PRÉ-MONTADO ADULTO ECMO SYSTEM DP3	80453810006	30/12/2018
VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA	SORIN GROUP ITALIA S.R.L. - ITÁLIA	OXIGENADOR ECMO D902 Liliput2 ECMO Ph.s.i.o/ D905 EOS ECMO Ph.s.i.o	80102510891	20/12/2015
MAQUET CARDIOPULMONARY DO BRASIL INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA	MAQUET CARDIOPULMONARY AG - ALEMANHA	SISTEMA DE SUPORTE VITAL PERMANENTE COM REVESTIMENTO BIOLINE	10390690039	06/07/2019

As empresas foram consultadas para responderem algumas questões relacionadas à composição mínima do sistema e os insumos necessários para a aplicação da ECMO; o modelo de negócio estabelecido, se por meio da venda pontual do equipamento e insumos ou via comodato; a exigência de quantidades mínimas de kits para aquisição em comodato; as coberturas em garantia e necessidades de assistência técnica, e os preços para aquisição conforme o modelo de negócio.

A compilação das informações obtidas a partir das respostas das empresas é apresentada a seguir, ressaltando que apenas a empresa Medsor não respondeu aos questionamentos enviados.



Composição Mínima do Sistema e Insumos para a ECMO

Em um procedimento de ECMO, diversos insumos e equipamentos são utilizados. O conjunto completo de equipamentos e insumos para a ECMO é constituído de:

Equipamentos: bomba centrífuga (console, monitor, sensor de fluxo, unidade motora), trocador de calor (para aquecimento/resfriamento do paciente), misturador de gases com fluxômetro (Oxigênio e Ar Comprimido) e unidade de alimentação elétrica.

Insumos/Descartáveis: circuito/sistema descartável de circulação extracorpórea prolongada (Oxigenador de polimentilpenteno + conjunto de tubos de PVC + bomba centrífuga) com tratamento biocompatível e validado para procedimentos de longa duração (14 dias). Cânulas de acesso (02) e kits introdutores (arterial e venoso).

Modelo de Negócio Estabelecido para a ECMO

Na maioria dos países onde a ECMO é uma prática comum, o modelo de negócio inclui a utilização dos equipamentos como propriedade do prestador de serviço, ou seja, os equipamentos são adquiridos pelo hospital que se responsabiliza também pela manutenção ao longo de sua vida útil. A compra dos kits de insumos ocorre em função da necessidade e demanda.

No Brasil, a prática mais comum é o comodato onde o equipamento é cedido pela empresa fornecedora ao prestador de serviço que deverá adquirir os descartáveis numa determinada quantidade mínima estabelecida em contrato. Neste modelo, a empresa fornecedora assume a manutenção dos equipamentos cedidos por todo o período em que o contrato de comodato for mantido. Os custos associados à cessão do equipamento e à sua respectiva garantia e manutenção são embutidos no custo dos insumos.

Existem casos em que o fornecimento do equipamento e dos kits ocorre de forma pontual, sem um contrato prévio ou uma previsibilidade mínima de utilização. Pode-se considerar esse modelo um tipo de locação do equipamento que é pago através da aquisição dos kits de insumos. Esse modelo envolve um risco associado, pois depende totalmente da disponibilidade da empresa em possuir um número suficiente de equipamentos para serem fornecidos aos hospitais quando ocorrem as demandas. Não raro, a empresa fornecedora tem



que escolher para qual cliente fornecer o equipamento disponível, podendo privilegiar um hospital privado em detrimento de um hospital público pela possibilidade de uma rentabilidade melhor. Além disso, existem questões logísticas associadas que também podem dificultar a entrega e a instalação do sistema em tempo hábil para o tratamento do paciente.

Baseado nestes aspectos, é recomendável que o hospital habilitado para o procedimento de ECMO possua o equipamento sempre à disposição, seja adquirindo-o ou fazendo algum tipo de contrato com a empresa fornecedora, definindo previamente os preços, quantidades e prazos necessários para a realização efetiva do procedimento. Centros de referência tradicionais como o Instituto do Coração (InCOR), Hospital do Coração (HCor), Hospital Sírio Libanês e Hospital Albert Einstein optaram por adquirir o equipamento.

Quantidades Mínimas de Kits para Comodato

O prestador de serviço deve manter uma quantidade mínima de kits para assegurar a realização do procedimento. Essa quantidade mínima deverá ser calculada em função do número de equipamentos disponibilizados/ adquiridos pela instituição.

Uma das empresas sugere que o hospital deva manter 1 máquina para cada 5 leitos de alta complexidade existentes em suas instalações. Entretanto, essa proporção pode ser considerada um tanto elevada, considerando que essa é a mesma proporção estabelecida pela RDC 07/2010 da ANVISA para equipamentos de desfibrilação/ cardioversão e equipamentos de aferição de glicemia capilar em pacientes de UTIs, que em tese, são bem mais solicitados e utilizados do que a ECMO no dia a dia destes serviços.

Considerando que o Oxigenador de membrana da ECMO (confeccionado em polimentilpenteno) tem durabilidade certificada para ao menos 14 dias de utilização, a quantidade mínima deverá ser estabelecida de acordo com o número de equipamentos, o número de casos previstos para a ECMO e a duração estimada do procedimento para cada paciente.

Algumas empresas oferecem aos hospitais que adquirem o equipamento a possibilidade de manter os kits de insumos em consignação. Neste modelo, os kits são pagos à empresa apenas quando consumidos.



Garantia e Assistência Técnica

O equipamento, quando adquirido, possui garantia de fábrica de no mínimo 1 ano, podendo o hospital negociar uma garantia estendida, pagando evidentemente um custo adicional por isso.

Em caso de comodato, a prestação dos serviços de manutenção (preventiva e corretiva) é cobertas pelo contrato estabelecido que deverá incluir a cobertura de todas as partes e peças, calibrações e até a eventual substituição imediata do equipamento em caso de falhas, sem ônus adicional para o hospital contratante.

A vida útil do equipamento é estimada em aproximadamente 10 anos e durante seu ciclo de vida deverá passar por revisões criteriosas ao menos a cada 6 meses ou 500 horas de utilização. O custo estimado para um contrato de manutenção preventiva, incluindo a troca de mangueiras e baterias internas, é de aproximadamente R\$ 800,00 ao mês.

Preços de referência

As empresas que responderam à pesquisa realizada, apontaram que a faixa de preços de venda dos kits de insumos varia de acordo com o perfil da instituição prestadora de serviços e com a existência ou não um contrato pré-estabelecido.

Clientes que fazem a solicitação de locação do equipamento com a compra dos kits apenas sob demandas pontuais pagam normalmente um preço mais elevado do que aqueles que adquirem o equipamento em definitivo ou fazem um contrato de comodato.

No modelo em Comodato, o kit de insumos, constituído basicamente de: 01 Oxigenador de polimentilpenteno, 01 conjunto de tubos de PVC, 01 bomba centrifuga, 02 cânulas de acesso e 02 kits introdutores; teve um preço médio informado de R\$ 40 mil.

Um ponto importante que impacta no preço final do kit de insumos é se o fornecimento ocorre diretamente das empresas fabricantes/importadoras ou através de distribuidores autorizados que funcionam como entrepostos. No caso do fornecimento através de distribuidores, o preço informado do kit foi aproximadamente 35% mais elevado do que o preço de aquisição direta em comodato dos fabricantes/importadores.



No modelo de compra do equipamento: O preço de aquisição do equipamento já nacionalizado (com todas as despesas de importação e frete incluídas) é estimado em R\$ 230 mil. O equipamento é constituído basicamente por 01 console de comando, 01 driver, 01 aquecedor, 01 blender (misturador de gases), 01 conjunto de tubos para abastecimento de água, 01 conjunto de mangueiras para Oxigênio e Ar Comprimido e 01 stand móvel com haste e fixadores.

Quando o hospital é proprietário do equipamento, o preço do kit de insumos informado foi de aproximadamente R\$ 20 mil, ou 50% menos que o preço médio informado no modelo por comodato. Considerando os valores médios apurados de R\$ 40 mil (comodato) e R\$ 20 mil (equipamento próprio); um consumo estimado de 02 kits de insumos ao mês e um investimento inicial de R\$ 230 mil para a compra do equipamento; ao final de 12 meses a economia a favor da aquisição do equipamento próprio é de R\$ 250 mil. O *payback* do investimento inicial pela aquisição da máquina ocorreria ainda nos primeiros meses de utilização (figura 17).

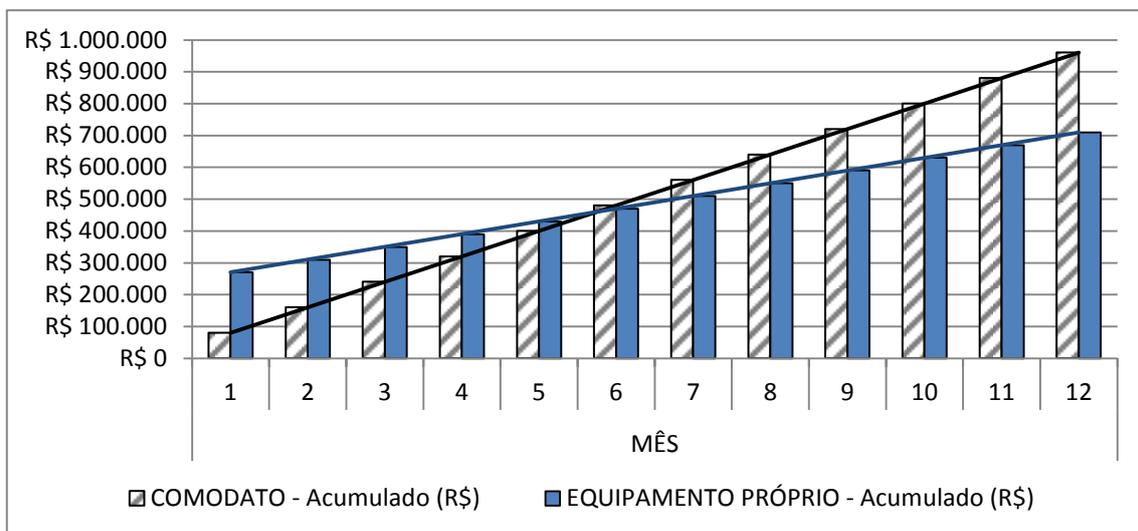


Figura 17 – Gastos acumulados para aquisição em comodato e com próprio equipamento

Para os anos seguintes de uso, essa economia teria apenas uma redução de aproximadamente R\$ 10.000,00 ao ano em função da necessidade do contrato de manutenção preventiva e corretiva fora do período de garantia.

Como os prestadores de serviços do SUS são instituições públicas ou privadas sem fins lucrativos, essa economia demonstrada em favor da aquisição do equipamento pode ser maior



ainda, considerando que há a possibilidade de se realizar a importação direta do equipamento com isenção de tarifas, com redução significativa do preço final de aquisição. A título de informação e comparação, o preço “porta de fábrica” do equipamento de um dos fabricantes é de US\$ 45 mil (Incoterm Ex-Works).

Conclusões sobre a análise econômica

A taxa de mortalidade menor com o uso da ECMO+VM em comparação à ventilação mecânica convencional compensaria o elevado custo da tecnologia ECMO, representando assim uma economia por ano de vida ganho.

No programa de assistência com mortalidade média de 40% os custos hospitalares se equivalem, ou seja, um gasto de R\$ 553,18 nos 2 meses avaliados, com a sobrevivência de mais 60% dos pacientes. Mesmo em um programa de assistência com otimização e baixa mortalidade, os gastos hospitalares incrementais por paciente não excedem R\$ 4.036,30, salvando 70% dos pacientes. Dois prováveis fatores explanatórios contribuem em paralelo para esta situação: 1. O alto custo da aparelhagem repercute no início do suporte na UTI, mas não acrescenta custos excessivos no dia a dia; 2. Os pacientes com insuficiência respiratória grave que necessitam de ECMO, mas não fazem uso desta, tem alto custo no dia a dia, acrescido de uma internação prolongada.

Os preços de referência apurados na pesquisa mercadológica realizada pelo DGITS foram diretamente reproduzidos no relatório sem qualquer tipo de negociação ou verificação de possíveis descontos com as empresas fornecedoras. Considerando que o estudo econômico abordado neste relatório foi baseado em preços dos insumos da ECMO do ano de 2012 a R\$ 18.164,41 e que o preço apurado na pesquisa para fornecimento dos insumos a hospitais que possuem equipamento próprio foi de R\$ 20.000,00, pode-se dizer que essa diferença de aproximadamente 10% é uma margem perfeitamente negociável com os fabricantes, ainda mais se forem levados em consideração aspectos relacionados ao ganho em escala e a possibilidade de parcerias de desenvolvimento produtivo que possuem maiores margens de negociação.

Desta forma, a maneira mais econômica para disponibilizar essa tecnologia aos usuários parece ser disponibilizar o equipamento para ECMO na Relação Nacional de Equipamentos e Materiais permanentes financiáveis para o SUS (RENEM), para que as



instituições prestadoras de serviço habilitadas possam solicitar seu financiamento junto ao Ministério da Saúde; e inserir o kit de insumos para ECMO na tabela de materiais especiais do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) com preço baseado no modelo de negócio baseado na propriedade do equipamento pela instituição (não comodatário).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Interpretação e discussão dos resultados

Em pacientes adultos, o uso da ECMO para propiciar uma ventilação mecânica protetora para os pulmões é associado a uma menor mortalidade em casos de pacientes com hipoxemia ou hipercapnia grave refratários a ventilação mecânica convencional. Os eventos adversos são pequenos e a qualidade de vida dos pacientes sobreviventes em seis meses é boa. A experiência das equipes e a estruturação de centros de referência são importantes para obter os melhores resultados no uso desta tecnologia. Assim, uso da ECMO é de grande valor em casos bem selecionados, com critérios rígidos de inclusão e exclusão, nestes gastos incrementais podem resultar na melhor eficiência.

Vários estudos de coorte e série de casos pediátricos⁵⁹⁻⁶² mostram o benefício da introdução da ECMO em reduzir a mortalidade estimada para crianças com insuficiência respiratória aguda grave. Assim, a ECMO já é amplamente usada em crianças em todo o mundo e, dificilmente, se conseguirá realizar novos estudos randomizados, uma vez que seriam necessários múltiplos centros participando para se conseguir um número de crianças com características e patologias semelhantes que pudessem ser comparadas.

No complexo hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo há uma UTI pediátrica com capacidade potencial para 18 leitos além de múltiplas crianças no hospital central e no centro de oncologia do Itací. Existem ainda 2 UTIs neonatais no HC-FMUSP, uma com capacidade potencial para cerca de 18 leitos e a outra com 15 leitos disponíveis. O HC-FMUSP é referência nacional para o tratamento de casos graves de insuficiência respiratória aguda pelo vírus Influenza A H1N1 e para outros casos complexos, como por exemplo de Hérnia Diafragmática Congênita, bem como para casos de



transplantes cardíacos (adulto e pediátrico), pulmonares, renais, hepáticos e de medula óssea. O Complexo HC-FMUSP atende regularmente a crianças que poderiam se beneficiar desse tipo de tecnologia.

Além do HC-FMUSP outros serviços podem ser estruturados e treinados no país para servir como referência para a utilização de ECMO em crianças e neonatos com falência respiratória. A utilização de ECMO para o tratamento de falência respiratória em crianças pode melhorar as taxas de mortalidade infantil como já demonstrado em centros norte-americanos.

Recomendações

Recomenda-se a adoção restrita da ECMO em centros especializados com equipes, estrutura e processos de trabalho validados capazes de indicar a tecnologia e realizar o procedimento bem como dispor de sistema de avaliação e monitoramento dos resultados imediatos e em médio prazo, de modo a relatar aos gestores do SUS sobre a evolução da segurança e efetividade da tecnologia aplicada aos pacientes tratados no Brasil. As estimativas analisadas denotaram diferença significativa de mortalidade entre os pacientes com insuficiência respiratória grave, refratária a ventilação mecânica convencional, que usaram a ECMO como suporte de resgate.

Na prática clínica, no Brasil ainda não há centros credenciados com especialização em ECMO respiratória para adultos. Pela ELSO – Extracorporeal Life Support Organization – há três centros credenciados no Brasil como especializados em ECMO cardiovascular. Um centro em Porto Alegre – RS que está em estruturação e dois centros no Estado de São Paulo, já em atividade, sendo um na cidade de Campinas e outro no INCOR-HC-FMUSP. A tecnologia ECMO permite o transporte inter-hospitalar com segurança, possibilitando o referenciamento para centro de reconhecida expertise no atendimento dos pacientes que necessitem desses tratamentos.

A experiência foi capaz de mostrar que o treinamento teórico e prático com animais foi muito importante para aplicação prática. Assim sendo, uma vez estruturados centros referências autorizados pelo SUS, a técnica poderá ser replicada para outros centros em nosso país.



No Complexo Hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi feita uma estimativa de demanda que apresentou 20 casos que necessitariam de ECMO por ano.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 28ª reunião ordinária, realizada nos dias 03 e 04 de setembro de 2014, recomendou a incorporação do uso da oxigenação extracorpórea (ECMO) no suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave, conforme critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada no mês de Dezembro de 2014. As contribuições estão expostas de forma organizada abaixo.

9.1 **Origem:** Foram oferecidas 21 contribuições à Consulta Pública, 62% de profissionais da saúde e 20% oriundas da população (pacientes, familiares ou amigos). No restante houve apenas 01 contribuição nas categorias listadas a seguir.

Tipo de Contribuinte	Contribuições
Secretaria Municipal de Saúde	1
Instituição de saúde / hospital	1
Associação de pacientes	1
Instituição de ensino	1
Paciente/usuário	2
Familiar ou amigo de paciente/usuário	2
Profissional de Saúde	13
Total	21



9.2 Conteúdo:

9.2.1 Favorecem o uso da ECMO:

A ECMO foi favorecida em todas as contribuições, exceto uma. As contribuições incluem publicações adicionais, casos de benefício para pacientes com sucesso de sobrevida dentro e fora do Brasil, relatados por profissionais e pacientes ou familiares.

9.2.2 Desfavorecem o uso da ECMO:

A ECMO foi não recomendada, ou recomendada de forma crítica e tutelada para pacientes adultos, em uma contribuição, proveniente da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) da Gerência de Regulação de Serviços de Saúde (GRSS) – Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre – RS – Brasil, comentários do Dr. ÂNGELO ZAMBAM DE MATTOS, médico Gastroenterologista da Santa Casa de Porto Alegre. O texto das próximas linhas estrutura as considerações sobre cada tópico argumentado neste parecer pelo Dr. Zambam de Mattos. Lembrando que a indicação para faixa pediátrica não foi questionada pela sua força de embasamento.

CONSIDERAÇÕES POR TÓPICOS:

PONTO NÚMERO 1 – ESTUDOS RANDOMIZADOS SOBRE A EFICÁCIA DO USO RESPIRATÓRIO DA ECMO.

O Dr. Mattos em busca estruturada na literatura sobre a ECMO para suporte respiratório recuperou, de forma semelhante a do PTC sobre a ECMO, três estudos randomizados, que são o estudo do Dr. Warren Zapol, o estudo do Dr. Allan Morris, e o estudo do Dr. Gilles Peek.

Os dois primeiros estudos são criticados pela falta de experiência, pela configuração veno-arterial e pelo material usado, que foi baseado em uma membrana de oxigenação de silicone, com baixa biocompatibilidade. Adicionalmente, o primeiro estudo do Dr. Zapol, foi



realizado em 1979 com o racional de que os pacientes com SARA grave morriam de hipoxemia e hipercapnia, então a ECMO era instalada para corrigir estes dois distúrbios, mas a ventilação mecânica tradicional com pressões elevadas sobre a via aérea era mantida e foi igual nos grupos controle e intervenção.

Em 1986, já com o conceito de que o ventilador poderia acrescentar lesão aos pulmões e talvez aumentar a chance de morte, o Dr. Luciano Gattinoni publicou sua casuística, onde 43 pacientes com a expectativa *a priori* de 90% de chance de morte, usaram a ECMO para permitir uma ventilação mecânica com a frequência respiratória menor, entre 4 – 6 inspirações por minuto, e seu resultado foi de uma sobrevivência de 50%. Usando este conceito, em 1994 o Dr. Alan Morris obteve financiamento do NIH e tentou reproduzir os resultados do Dr. Gattinoni em outro estudo randomizado. Este foi permeado por altos níveis de sangramento e onde a ventilação mecânica caracterizou-se por pressões de via aérea que excediam 50 cmH₂O. Desta forma, perderam-se os potenciais benefícios da baixa frequência e resultou neste estudo negativo.

Em 1997 o Britânico Dr. Gilles Peek publicou sua casuística de 50 pacientes com insuficiência respiratória grave que utilizaram ECMO para suporte respiratório. Com o propósito de permitir uma ventilação mecânica protetora, os pacientes eram ventilados com frequência respiratória de 10 inspirações por minuto, uma PEEP de 10 cmH₂O e uma pressão de pico de 20 cmH₂O, caracterizando uma ventilação extremamente protetora que respeitou a capacidade e complacência dos pulmões. Assim, 66% dos pacientes sobreviveram. Em 2000 o Dr. Viveka Linden do Instituto Karolinska em Estocolmo, publicou sua primeira casuística com 17 pacientes. Estes receberam suporte com ECMO, com sedação mínima e ventilação mecânica com PEEP de cinco cmH₂O, e um volume corrente de 1 – 2 mL/kg, resultando na sobrevida de 77% destes pacientes.

Nesse contexto, o sistema Britânico de Avaliação de Tecnologias da Saúde financiou a avaliação de custo e eficácia da ECMO, que foi o estudo CESAR, publicado em 2009 pelo Dr. Giles Peek. O estudo CESAR foi um estudo pragmático que avaliou o custo e a eficácia de uma estratégia onde pacientes com SARA grave eram transferidos para um centro de referência com capacidade de realizar ECMO, onde após um período de observação inicial do paciente, este só era colocado em ECMO caso não fosse observada a melhora usando o suporte convencional. (Portanto, de fato, alguns pacientes com lesão pulmonar de rápida reversão,



apesar de gravemente hipoxêmicos, melhoraram.) A sobrevida do grupo tratado com ECMO foi de 82%, em comparação com a sobrevida nos grupos controle dos estudos randomizados acima descritos variando entre 8% a 50%.

Nesta Avaliação de Tecnologias da Saúde do Reino Unido, esta estratégia de transferência, observação, e, se necessário, suporte com ECMO foi considerada custo-efetiva e factível desde que indicada/aplicada apenas aos pacientes que respondessem aos critérios de seleção específicos.

Mais uma consideração do Dr. Mattos foi a de que o estudo CESAR apresentou como desfecho final sobrevida sem sequelas graves. Levando em conta que os pacientes com SARA grave geralmente têm sequelas graves em médio e longo prazo (altamente incapacitantes), a análise final do estudo CESAR também apresentou apropriadamente a análise combinada de morte e incapacidade grave. Além disto, o conceito fundamental da análise de custo-utilidade se concentra no tempo de vida ganha com qualidade, QALY. Por outro lado, embora os pacientes do grupo controle do estudo CESAR foram tratados em 92 centros diferentes, entre estes houve um padrão da prática. Este padrão aconselhou fortemente cada centro a aplicar baixos volumes correntes (6 - 8 ml/kg) com uma pressão de platô inferior a 30 cmH₂O. Por fim, o resultado final do estudo CESAR mostra baixo número de casos com incapacidade grave demonstrando que «o melhor suporte» foi efetivamente oferecido para pacientes de ambos os grupos no estudo CESAR.

As atuais diretrizes Brasileiras de ventilação mecânica e o estudo ARMA – ARDS network seguem de acordo com este mesmo padrão de prática.

O Dr. Mattos fez uma consideração sobre alguns pacientes apresentados na metanálise (em relação as duas casuísticas do Dr. Zapol), pois estes poderiam ter sido apresentado em duplicata. Em 1977, o Dr. Warren Zapol publicou na revista *Anesthesiology* uma revisão sobre a metodologia da ECMO, onde cita outro pequeno estudo randomizado realizado no *Massachusetts General Hospital*, que contemplava nove pacientes no grupo controle e seis pacientes no grupo ECMO. Essa pequena casuística, apesar de citada em um texto de revisão, não havia sido incluída em nenhum outro estudo, e sim foi utilizada como piloto para o desenho do primeiro estudo financiado pelo NIH. Assim, sendo estudo randomizado, este foi abrangido na metanálise apresentada no PTC. E na análise final, devido



aos motivos previamente citados, esta casuística não foi incluída. Sendo o resultado positivo na análise final e na análise preliminar.

PONTO NÚMERO 2 – ESTUDOS NÃO – RANDOMIZADOS, QUASE – EXPERIMENTAIS E METANÁLISES SOBRE A EFICÁCIA DO USO RESPIRATÓRIO DA ECMO.

O Dr. Mattos cita e questiona a respeito dos resultados de uma recente revisão sistemática e meta-análise brasileira sobre o uso da ECMO respiratória para pacientes adultos. Esta metanálise, originalmente foi realizada com os três estudos randomizados citados conforme é apresentado no parecer técnico científico e no centro PROSPERO de metanálises. Durante o processo de “Peer-review”, os revisores solicitaram a retirada dos dois primeiros estudos, o que não modificou o resultado final. Dois dos estudos da metanálise foram com pacientes com pneumonia por influenza A (H1N1) realizados na França e no Reino Unido. Estes dois estudos foram coletados prospectivamente, mas o grupo controle foi pareado mediante escore de propensão. Ambos os estudos foram positivos quando foram analisados todos os pacientes que receberam suporte com ECMO. No entanto, devido à gravidade extrema dos pacientes do grupo ECMO, houve ausência de pares com tal gravidade no grupo de controle. Desta forma alguns pacientes do grupo controle foram replicados na análise principal. Quando estas replicações foram excluídas da análise, o resultado final dessa metanálise não favoreceu o uso de ECMO. Entretanto, é importante ressaltar que na análise sem as replicações, tanto pacientes grávidas e quanto pacientes mais graves do grupo ECMO foram excluídos. É importante ressaltar ainda que os critérios de seleção para o uso da ECMO incluíram pacientes mais graves e gestantes. Portanto, tais resultados nessa metanálise são sensíveis aos critérios de seleção e à técnica de análise para *pooling*.

PONTO NÚMERO 3 – A AVALIAÇÃO ECONÔMICA PARA O BRASIL.

A análise econômica deste presente parecer, citada pelo Dr. Mattos foi baseada em dados epidemiológicos da vida real no Brasil, e em uma experiência local com ECMO respiratória. Apesar dos dados serem representativos, os pressupostos de uma análise de árvore de decisão modelada produzem conclusões estimadas. Portanto, o estudo foi intitulado como hipotético em recente publicação.

O achado de uma relação de custo-utilidade negativa faz classificar um procedimento como um custo aceitável ou como uma de redução de custos. Portanto, cabe considerar o grau



de incerteza em relação à estimativa. Além disso, o manuscrito discute a relevância da relação custo-utilidade negativa.

FATOS PRESENTES E PROPOSTA DO PTC

(i) Sobre a eficácia da ECMO: as autoridades reguladoras Europeias (EMA), Norte-americana (FDA), e a brasileira (ANVISA), aceitaram esses ensaios publicados como evidência de eficácia suficiente para permitir a aprovação da ECMO no mercado.

(ii) A eficiência, no entanto, depende da habilidade da equipe. Os custos devem ser analisados de forma controlada, para que não exista possibilidade de gastos desnecessários.

(iii) O modelo de centros de referência em ECMO foi e está sendo adotado internacionalmente. Assim, a exemplo do Reino Unido, onde a eficácia e os custos do referenciamento foram demonstrados ser de interesse para o NHS, o presente PTC propôs a existência de centros referenciados para o Brasil. Esta proposta também se reforça por outros exemplos internacionais, como o que ocorre na Austrália, Suécia, Alemanha e Chile e Colômbia, onde o sistema de transporte de forma estruturada para esses centros especialistas referenciados disponibiliza o acesso ao suporte com ECMO e está obtendo resultados de decrescente número de casos com incapacidade grave e cada vez maior sobrevida.

(iv) ECMO é uma tecnologia complexa que exige uma formação aprofundada. Conforme os exemplos internacionais citados, para que esta iniciativa tenha elevada chance de sucesso, o PTC sugere o processo de educação continuada e a construção do banco de dados/ Registry comum aos centros especialistas referenciados, com avaliação e discussão periódica dos resultados obtidos para os pacientes.

Uma semente desta avaliação continuada está em andamento com o patrocínio da rede dos Hospitais – *de l'Assistance Publique* – de Paris, o NCT01470703 [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01470703>, IDRCB 2009-A01026-51], e auxílio de uma das empresas fabricantes. O estudo EOLIA é uma parte da REVA [*Network for Mechanical Ventilation program*]. EOLIA está recrutando 250 adultos com SARA grave em 23 centros para testar, de maneira randomizada aberta, o impacto na redução de morbi-mortalidade e uso de recursos assistenciais da indicação de ECMO em casos que não melhorarem após o período de



3 a 6 horas com suporte convencional com o padrão otimizado. EOLIA deve acrescentar dados para incrementar melhorias mediante o suporte com ECMO em pacientes com SARA grave.

CONCLUINDO AS RESPOSTAS SOBRE A CONSULTA PÚBLICA

Em resumo, esta primeira análise modelada e hipotética sobre os custos da tecnologia da ECMO no Brasil se fez necessária. Entretanto, a análise prospectiva dos casos também continua em curso no ambiente brasileiro.

A melhor evidência disponível mostra que ECMO é uma terapia de resgate apropriada para pacientes selecionados.

Exemplos atuais no Brasil ocorreram na epidemia da gripe A H1N1 e em Porto Alegre, após a tragédia da Boate KISS em Santa Maria, quando uma equipe Canadense trouxe apoio com ECMO que beneficiaram três pacientes e que sobreviveram.

O modelo de centros de referência em ECMO foi e está sendo adotado internacionalmente. ECMO é uma tecnologia complexa que exige uma formação aprofundada. O estudo EOLIA em andamento deve acrescentar dados para incrementar melhorias mediante o suporte com ECMO em pacientes com SARA grave.

10. RECOMENDAÇÃO FINAL

Após apresentação das contribuições recebidas na consulta pública sobre o tema na 32ª reunião da CONITEC, o plenário da CONITEC decidiu solicitar a elaboração de protocolo de pesquisa do ECMO. Os estudos serão implementados pela equipe da Estado da Saúde de São Paulo. Assim, os membros da CONITEC presentes, diante do desenvolvimento de protocolo de pesquisa sobre o tema, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da oxigenação extracorpórea no suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave. Foi assinado o Registro de Deliberação nº118/2015. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.



11. DECISÃO

PORTARIA Nº 31, DE 30 DE JUNHO DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar a oxigenação por membrana extracorpórea no suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporada a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) no suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JÚNIOR

Publicação no DOU nº 143 de 1º de julho de 2015, pág. 49.



12. REFERÊNCIAS

1. 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):2193-2196.
2. Zapol WM, Snider MT, Schneider RC. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1977; 46(4):272-285.
3. 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):637-645.
4. Mercat A, Richard JC, Vielle 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):646-655.
5. Schout D, Hajjar LA, Galas FR, Uip DE, Levin AS, Caiiffa Filho HH et al. Epidemiology of human infection with the novel virus influenza A (H1N1) in the Hospital das Clinicas, Sao Paulo, Brazil--June-September 2009. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(10):1025-1030.
6. 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):1888-1895.
7. 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.
8. 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):1351-1363.
9. 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):1157-1163.
10. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1986; 256(7):881-886.
11. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345(8):568-573.



12. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K, Jr. et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(13):1603-1609.
13. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory disease in adults: Part 1--overview of extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23(6):886-892.
14. Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Steyerberg EW. The quality of the evidence base for clinical pathway effectiveness: room for improvement in the design of evaluation trials. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12:80.
15. R Development Core Team (Viena - Austria). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing 2009.
16. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2 Pt 1):295-305.
17. Mitchell MD, Mikkelsen ME, Umscheid CA, Lee I, Fuchs BD, Halpern SD. A systematic review to inform institutional decisions about the use of extracorporeal membrane oxygenation during the H1N1 influenza pandemic. *Crit Care Med* 2010; 38(6):1398-1404.
18. Chalwin RP, Moran JL, Graham PL. The role of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of the adult respiratory distress syndrome: review and quantitative analysis. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36(2):152-161.
19. 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):1630-1637.
20. Linden V, Palmer K, Reinhard J, Westman R, Ehren H, Granholm T et al. Inter-hospital transportation of patients with severe acute respiratory failure on extracorporeal membrane oxygenation--national and international experience. *Intensive Care Med* 2001; 27(10):1643-1648.
21. Frenckner B, Palmer P, Linden V. Extracorporeal respiratory support and minimally invasive ventilation in severe ARDS. *Minerva Anesthesiol* 2002; 68(5):381-386.
22. Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, Younger JG, Hirschl RB. Extracorporeal life support: the University of Michigan experience. *JAMA* 2000; 283(7):904-908.
23. Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, Breitfeld C, Peters J. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange. *Intensive Care Med* 2006; 32(10):1627-1631.



24. Mols G, Loop T, Geiger K, Farthmann E, Benzing A. Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg* 2000; 180(2):144-154.
25. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 1997; 23(8):819-835.
26. Beurtheret S, Mastroianni C, Pozzi M, D'Alessandro C, Luyt CE, Combes A et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: single-centre experience with 1-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(3):691-695.
27. Ciapetti M, Cianchi G, Zagli G, Greco C, Pasquini A, Spina R et al. Feasibility of inter-hospital transportation using extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) support of patients affected by severe swine-flu(H1N1)-related ARDS. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011; 19:32.
28. Cianchi G, Bonizzoli M, Pasquini A, Bonacchi M, Zagli G, Ciapetti M et al. Ventilatory and ECMO treatment of H1N1-induced severe respiratory failure: results of an Italian referral ECMO center. *BMC Pulm Med* 2011; 11:2.
29. Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, Guerrero JE, Torres A, Rodriguez A et al. [Extracorporeal lung support in patients with severe respiratory failure secondary to the 2010-2011 winter seasonal outbreak of influenza A (H1N1) in Spain]. *Med Intensiva* 2012; 36(3):193-199.
30. Forrest P, Cheong JY, Vallely MP, Torzillo PJ, Hendel PN, Wilson MK et al. International retrieval of adults on extracorporeal membrane oxygenation support. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39(6):1082-1085.
31. Chan KK, Lee KL, Lam PK, Law KI, Joynt GM, Yan WW. Hong Kong's experience on the use of extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of influenza A (H1N1). *Hong Kong Med J* 2010; 16(6):447-454.
32. Freed DH, Henzler D, White CW, Fowler R, Zarychanski R, Hutchison J et al. Extracorporeal lung support for patients who had severe respiratory failure secondary to influenza A (H1N1) 2009 infection in Canada. *Can J Anaesth* 2010; 57(3):240-247.
33. Holzgraefe B, Broome M, Kalzen H, Konrad D, Palmer K, Frenckner B. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76(12):1043-1051.
34. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med* 2009; 35(12):2105-2114.
35. Muller T, Philipp A, Luchner A, Karagiannidis C, Bein T, Hilker M et al. A new miniaturized system for extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure. *Crit Care* 2009; 13(6):R205.



36. Mikkelsen ME, Woo YJ, Sager JS, Fuchs BD, Christie JD. Outcomes using extracorporeal life support for adult respiratory failure due to status asthmaticus. *ASAIO J* 2009; 55(1):47-52.
37. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med* 2011; 37(9):1447-1457.
38. Pham T, Combes A, Roze 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.
39. Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Bessereau J, Brissy O, Castanier M et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med* 2010; 36(11):1899-1905.
40. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trial Group. *Lancet* 1996; 348(9020):75-82.
41. Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG, Andrews AF, Dillon PW, Zwischenberger JB. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study. *Pediatrics* 1985; 76(4):479-487.
42. O'Rourke PP, Lillehei CW, Crone RK, Vacanti JP. The effect of extracorporeal membrane oxygenation on the survival of neonates with high-risk congenital diaphragmatic hernia: 45 cases from a single institution. *J Pediatr Surg* 1991; 26(2):147-152.
43. Elbourne D, Field D, Mugford M. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001340.
44. Schumacher RE, Roloff DW, Chapman R, Snedecor S, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation in term newborns. A prospective cost-benefit analysis. *ASAIO J* 1993; 39(4):873-879.
45. The collaborative UK ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) trial: follow-up to 1 year of age. *Pediatrics* 1998; 101(4):E1.
46. Bennett CC, Johnson A, Field DJ, Elbourne D. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 4 years. *Lancet* 2001; 357(9262):1094-1096.
47. McNally H, Bennett CC, Elbourne D, Field DJ. United Kingdom collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 7 years. *Pediatrics* 2006; 117(5):e845-e854.
48. Beardsmore C, Dundas I, Poole K, Enock K, Stocks J. Respiratory function in survivors of the United Kingdom Extracorporeal Membrane Oxygenation Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1129-1135.



49. Robertson CM, Finer NN, Sauve RS, Whitfield MF, Belgaumkar TK, Synnes AR et al. Neurodevelopmental outcome after neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *CMAJ* 1995; 152(12):1981-1988.
50. Petrou S, Edwards L. Cost effectiveness analysis of neonatal extracorporeal membrane oxygenation based on four year results from the UK Collaborative ECMO Trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(3):F263-F268.
51. 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.
52. 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):1659-1661.
53. 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.
54. Pego-Fernandes PM, Hajjar LA, Galas FR, Samano MN, Ribeiro AK, Park M et al. Respiratory failure after lung transplantation: extra-corporeal membrane oxygenation as a rescue treatment. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67(12):1529-1532.
55. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: The economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol* 2013.
56. Cerci JJ, Trindade E, Buccheri V, Fanti S, Coutinho AM, Zanoni L et al. Consistency of FDG-PET accuracy and cost-effectiveness in initial staging of patients with Hodgkin lymphoma across jurisdictions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11(4):314-320.
57. Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, Pitella FA, Linardi CC, Soares J, Jr. et al. Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(8):1415-1421.
58. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest* 1997; 112(3):759-764.
59. Green TP, Timmons OD, Fackler JC, Moler FW, Thompson AE, Sweeney MF. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on survival in pediatric patients with acute respiratory failure. *Pediatric Critical Care Study Group. Crit Care Med* 1996; 24(2):323-329.



60. Askegard-Giesmann JR, Besner GE, Fabia R, Caniano DA, Preston T, Kenney BD. Extracorporeal membrane oxygenation as a lifesaving modality in the treatment of pediatric patients with burns and respiratory failure. *J Pediatr Surg* 2010; 45(6):1330-1335.
61. Kattan J, Gonzalez A, Becker P, Rodriguez JI, Estay A, Faunes M et al. [Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): consolidation of a neonatal-pediatric program in Chile and report of three cases]. *Rev Med Chil* 2005; 133(9):1065-1070.
62. Kolovos NS, Schuerer DJ, Moler FW, Bratton SL, Swaniker F, Bartlett RH et al. Extracorporeal life support for pulmonary hemorrhage in children: a case series. *Crit Care Med* 2002; 30(3):577-580.
63. Extracorporeal life support organization (ELSO). Extracorporeal life support bed status map: checked on 03/04/2012. [HTTP://www.elsemed.umich.edu/Maps.html](http://www.elsemed.umich.edu/Maps.html) 2012.