



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM
MESTRADO EM ENFERMAGEM

BRENDA MAIA DO NASCIMENTO

**CUSTO-UTILIDADE DA OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA
(ECMO) VENO-VENOSA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA
PROTETORA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM SÍNDROME DO
DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO**

Rio de Janeiro

2023

BRENDA MAIA DO NASCIMENTO

**CUSTO-UTILIDADE DA OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA
(ECMO) VENO-VENOSA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA
PROTETORA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM SÍNDROME DO
DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO**

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (PPGENF), da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de Mestre em Enfermagem

Orientador: Prof. Dr. Roberto Carlos Lyra da Silva

Rio de Janeiro

2023

N244

Nascimento, Brenda Maia do

Custo-utilidade da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) venovenosa associada à ventilação mecânica protetora no tratamento de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo / Brenda Maia do Nascimento. -- Rio de Janeiro, 2023.

103

Orientador: Roberto Carlos Lyra da Silva.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, 2023.

1. COVID-19. 2. Oxigenação por membrana extracorpórea. I. Silva, Roberto Carlos Lyra da, orient. II. Título.

**CUSTO-UTILIDADE DA ECMO VENO-VENOSA ASSOCIADA A VENTILAÇÃO
MECÂNICA PROTETORA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM SÍNDROME
DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO**

Dissertação submetida à avaliação da banca do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Biociências – PPGENFBIO do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador:

Prof.º Dr. Roberto Carlos Lyra da Silva

Aprovada em: ____ de _____ de 2023

BANCA EXAMINADORA:

Prof.º Dr. Roberto Carlos Lyra da Silva.

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – (UNIRIO)

Presidente/Orientador

Prof.ª Dr.ª Andrezza Serpa Franco

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – (UERJ)

1º Examinador

Prof.º Dr. Carlos Roberto Lyra da Silva

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – (UNIRIO)

2º Examinador

Prof.ª Dr.ª Adriana Carla Bridi

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – (UERJ)

1ª Suplente

Prof.º Dr. Elson Santos de Oliveira
Universidade Veiga de Almeida – (UVA)

2ª Suplente

Prof.º Dr. Daniel Aragão Machado
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – (UNIRIO)

3ª Suplente

Rio de Janeiro

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo amparo e iluminação nessa longa jornada acadêmica e na vida.

À minha família, base de amor, apoio e incentivo.

Ao meu orientador, Professor Doutor Roberto Carlos Lyra da Silva pela paciência, competência, rigor científico, encorajamento à oratória, amizade e pelo tempo despendido à confecção desta pesquisa. Muito obrigada professor.

A todos os docentes do Programa de Pós-graduação stricto sensu em Enfermagem da UNIRIO, pelo aprendizado da vida acadêmica.

À banca examinadora pela presença e valiosas contribuições.

Podemos chegar aonde queremos através de muito trabalho e dedicação, sem jamais esquecer de onde viemos.

RESUMO

NASCIMENTO, Brenda Maia. **CUSTO-UTILIDADE DA OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO) VENO-VENOSA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA PROTETORA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO.** 2023. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Enfermagem) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Introdução: com o surgimento da COVID-19 no mundo, houve uma corrida contra o tempo na busca de estudo e informações científicas que validassem o tratamento mais adequado. Com isso, no atendimento aos pacientes portadores da doença que desenvolviam SDRA e evoluíam para um quadro grave com internação em UTI, a necessidade de evidências científicas que norteassem a assistência a esses pacientes era ainda maior. A especulação sobre a efetividade do uso da ECMO para esses pacientes começou a surgir, e com ela, a necessidade de estudos científicos que evidenciassem os custos e benefícios da aquisição dessa tecnologia no SUS. A dissertação que se pretende defender é de que se o uso da ECMO VV associada à ventilação mecânica protetora em pacientes com SDRA é mais custo-efetiva em relação à ventilação mecânica protetora exclusiva. **Objetivo geral:** analisar o custo-efetividade da ECMO veno-venosa no tratamento de pacientes com COVID-19 que evoluem com Insuficiência Respiratória Aguda grave. **Objetivos específicos:** revisar a literatura científica para sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis acerca da segurança e eficácia do uso da ventilação mecânica exclusiva e da ECMO veno-venosa em pacientes com insuficiência respiratória aguda e, estimar os custos associados a ventilação mecânica e ao uso da ECMO veno-venosa. **Método:** Revisão sistemática rápida para uma avaliação econômica completa em saúde baseada em um modelo de Markov para estimar a relação de custo-efetividade incremental da utilização da ECMO veno-venosa associada à ventilação mecânica protetora no tratamento de pacientes com SDRA devido à COVID-19. **Resultados:** a partir dos custos estimados em cada um dos cenários do caso-base e das probabilidades dos efeitos clínicos decorrentes das intervenções, o estudo mostrou que a intervenção ECMO + VMI protetora oferece em torno de 0,295 AVAQ em comparação com 0,2015 AVAQ oferecidos pela VMI protetora exclusiva. O custo incremental de ECMO + VMI protetora é de R\$ 12.519,94 para 0,397 de efetividade em relação a 0,215 de VMI protetora exclusiva (efetividade incremental de 0,182). Para cada ano de vida ganho ajustados a qualidade, teria que ser desembolsado o valor de R\$ 68.902,92. **Conclusão:** os resultados mostraram que tanto a ECMO veno-venosa associada a ventilação mecânica protetora quanto a ventilação mecânica protetora exclusiva podem ser alternativas custo-efetivas para o tratamento de pacientes com SDRA devido à COVID-19 no SUS, a depender da disposição de pagar. Porém em termos de efetividade, a ECMO foi a alternativa com maior efetividade, porém com maior incremento de custo.

Palavras-chave: COVID-19, oxigenação por membrana extracorpórea.

ABSTRACT

Introduction: with the emergence of COVID-19 in the world, there was a race against time in the search for studies and scientific information that validated the most appropriate treatment. As a result, when caring for patients with the disease who developed ARDS and progressed to a severe condition with hospitalization in the ICU, the need for scientific evidence to guide care for these patients was even greater. Speculation about the effectiveness of using ECMO for these patients began to emerge, and with it, the need for scientific studies that would show the costs and benefits of acquiring this technology in the SUS. The dissertation that is intended to be defended is whether the use of VV ECMO associated with protective mechanical ventilation in patients with ARDS is more cost-effective compared to exclusive protective mechanical ventilation. **General objective:** to analyze the cost-effectiveness of veno-venous ECMO in the treatment of patients with COVID-19 who evolve with severe Acute Respiratory Failure. **Specific objectives:** review the scientific literature to summarize the best scientific evidence available on the safety and efficacy of using exclusive mechanical ventilation and venovenous ECMO in patients with acute respiratory failure, and estimate the costs associated with mechanical ventilation and the use of veno-venous ECMO. **Method:** Rapid systematic review for a complete health economic assessment based on a Markov model to estimate the incremental cost-effectiveness of using venovenous ECMO associated with protective mechanical ventilation in the treatment of patients with ARDS due to COVID-19. **Results:** Based on the estimated costs in each of the base case scenarios and the probabilities of the clinical effects resulting from the interventions, the study showed that the ECMO + protective IMV intervention offers around 0.295 AAQA compared to 0.2015 AAQA offered by the exclusive protective VMI. The incremental cost of ECMO + protective IMV is BRL 12,519.94 for 0.397 effectiveness compared to 0.215 exclusive protective IMV (incremental effectiveness of 0.182). For each quality-adjusted year of life gained, the amount of R\$ 68,902.92 would have to be disbursed. **Conclusion:** the results showed that both veno-venous ECMO associated with protective mechanical ventilation and exclusive protective mechanical ventilation can be cost-effective alternatives for the treatment of patients with ARDS due to COVID-19 in the SUS, depending on the willingness to pay. However, in terms of effectiveness, ECMO was the most effective alternative, but with the highest cost increase.

Keywords: COVID-19, extracorporeal membrane oxygenation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fases da hipertensão pulmonar ocasionada pela SDRA após a instalação do quadro	31
Figura 2 – Definições de SRIS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica), sepse, sepse grave e choque séptico.	32
Figura 3 – Representação da curva de fluxo com as fases de cada ciclo respiratório	37
Figura 4 - Circuito de oxigenação por membrana extracorpórea veno-venosa	42
Figura 5 - Circuito de oxigenação por membrana extracorpórea veno-arterial	43
Figura 6 - Algoritmo de seleção dos estudos (PRISMA) do Relatório da Conitec (2021)	45
Figura 7 - Risco de viés dos estudos randomizados segundo RoB2 do Relatório da Conitec (2021)	46
Figura 8 - Risco de viés dos estudos observacionais pareados segundo ROBIN-1 do Relatório da Conitec (2021)	47
Figura 9 - Forest plot com análise para redução da mortalidade do Relatório da Conitec (2021)	47
Figura 10 - Tabela de efeitos indesejáveis com Forest plot para eventos adversos hemorrágicos do Relatório da Conitec (2021)	48
Figura 11 - Fluxograma da seleção dos artigos (<i>Prisma Flow</i>). Rio de Janeiro, Brasil – 2021.	58
Figura 12 - Modelo analítico proposto de Markov. Rio de Janeiro, Brasil - 2023	67
Figura 13 - Diagrama de transição proposto para o modelo analítico de Markov. Rio de Janeiro, Brasil - 2023	68
Figura 14 – Modelo de Markov após <i>Roll Back</i> . Rio de Janeiro, Brasil - 2023	72
Figura 15 – Gráfico de análise de custo-utilidade. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.	73
Figura 16 – Diagrama de Tornado. Rio de Janeiro, Brasil - 2023	75
Figura 17 - Gráfico de curva de aceitabilidade. Rio de Janeiro, Brasil - 2023	77

Figura 18 - Gráfico de dispersão de custo-utilidade. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.....	78
Figura 19 - Gráfico de custo-efetividade incremental. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.....	78

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estudos incluídos na revisão sistemática do PTC do Relatório da Conitec (2021)	45
Quadro 2. Citação bibliográfica das revisões sistemáticas do Relatório da Conitec (2021) ...	48
Quadro 3 - Características do modelo de análise de custo-efetividade. Rio de Janeiro - RJ, 2023	51
Quadro 4. Termos controlados utilizados nas estratégias de busca no Medline, Embase e Cochrane. Rio de Janeiro, Brasil - 2021.	54
Quadro 5. Estratégias de busca por base. Rio de Janeiro, Brasil - 2021.	56
Quadro 6. Características e principais resultados dos estudos selecionados na revisão. Rio de Janeiro, Brasil - 2021.....	59
Quadro 7 - Custos em reais (R\$) de cada procedimento em Unidade de Terapia Intensiva.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis e parâmetros retirados de cada referência explicitada que foram imputados no modelo de Markov.....	70
Tabela 2 – Tabela de custo efetividade incremental. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.	73
Tabela 3 – Variação dos parâmetros de cada variável. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.....	74
Tabela 4 – Distribuição probabilística dos parâmetros de cada variável. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.	76
Tabela 5 - Tabela do gráfico de dispersão Scatterplot de RCEI na comparação entre ECMO+VMI protetora e VMI protetora exclusiva. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

AMIB - Associação de Medicina Intensiva Brasileira

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APACHE - *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*

ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BPS – Banco de Preços em Saúde

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CoVs - Coronavírus

DALY - *disability-adjusted life years*

ECCO 2 R - *Extracorporeal Carbon Dioxide Removal*

ECLS – *Extracorporeal Life Support*

ECR - Estudo Clínico Randomizado

ECMO – *Extracorporeal membrane oxygenation/Oxigenação por Membrana Extracorpórea*

ELSO – *Extracorporeal Life Support Organization*

eYLL - years of life lost

FIO₂ – Fração inspirada de oxigênio

HEPA - *High Efficiency Particulate Arrestance*

HME - *Heat and moisture exchanger*

IMV/SIMV – Ventilação Mandatória Intermitente Sincronizada

IRA – Insuficiência Respiratória Aguda

MMV – Ventilação Minuto-mandatária

NATS – Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAO₂ – Pressão parcial de oxigênio

PAS – Pressão arterial sistólica

PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PCV – Ventilação Controla à Pressão

PEEP – *Positive End-Expiratory Pressure*

PIC – Pressão Intracraniana

PTC – Parecer Técnico Científico

QALY - Quality-Adjusted Life Years/Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

QSOFA - *quick Sequential Organ Failure Assessment Score*

RCEI – Razão de Custo-efetividade Incremental

RDC – Reunião da Direção Colegiada

REBRATS – Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde

RNA – Ácido ribonucleico

SARA – Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SHR - *Subdistribution Hazard Ratio*

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

SRIS - Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SIVEP-Gripe – Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe

SNC – Sistema Nervoso Central

SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*

SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave

SUS – Sistema único de Saúde

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VA – Veno-arterial

VC – Volume Corrente

VCV – Ventilação Controlada à Volume

VM – Ventilação Mecânica

VMI – Ventilação Mecânica Invasiva

VV – Venovenosa

SUMÁRIO

CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	19
INTRODUÇÃO.....	20
1- Questão de pesquisa	24
1.1- Objetivo geral.....	25
1.2- Objetivos Específicos	25
2- REVISÃO DA LITERATURA	25
3.1 Tecnologias em saúde e análises econômicas.....	25
3.2 A doença COVID-19	27
3.3 SARS-CoV-2.....	28
3.4 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA).....	29
3.5 Sepse	31
3.6 Insuficiência Respiratória Aguda (IRA).....	34
3.7 Ventilação Mecânica Invasiva	35
3.8 Ventilação mecânica protetora.....	40
3.9 Oxigenação por Membrana Extracorpórea.....	41
4. Síntese de Evidências do Relatório da Conitec Nº 636 de junho de 2021	44
5. METODOLOGIA	49
O caso-base	50
5.1 População do estudo.....	51
5.2 Perspectiva do Estudo.....	52
5.3 Aspectos éticos	52
5.4 Segurança e eficácia das intervenções: O estado da arte.....	52
5.5 Atualizando as evidências científicas disponíveis.....	53
5.7 Síntese das evidências.....	62

7. RESULTADOS.....	71
7.1 Análise de sensibilidade determinística multivariada	74
7.2 Análise de sensibilidade probabilística	75
8 DISCUSSÃO.....	81
9 CONCLUSÃO	85

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

No ano de 2020, auge da Pandemia, a autora vivenciou a experiência de assistência ao paciente portador de COVID-19 em unidades intensivas através de um programa de residência em enfermagem. A observação e estudo de como oferecer uma assistência efetiva, juntamente com profissionais de outras categorias, além da afinidade pela área de terapia intensiva, foi um facilitador para o desenvolvimento desse estudo.

O coronavírus provoca lesão pulmonar aguda, agravando para um quadro de insuficiência pulmonar (SHEREEN et al., 2020). As mortes ocasionadas pelo agravamento da doença são mensuradas através das taxas de mortalidade e letalidade. A taxa de letalidade estima a proporção de mortes em meio aos casos confirmados identificados, diferentemente da taxa de mortalidade, que estima a proporção de mortes em meio a todos os indivíduos infectados (OPAS, 2020a). Segundo o Painel Coronavírus na data de 03/02/2022, o Brasil apresenta 298.408 novos casos confirmados e 1.041 mortes, com taxa de letalidade de 2,4%.

Estima-se que no Brasil, dos mais de 15 milhões de casos confirmados, de Covid-19, aproximadamente 15% (> 2 milhões) necessitaram de hospitalização, dos quais mais de 50% demandaram cuidados intensivos. Do total de pacientes que foram internados em UTI, cerca de 80% necessitam de Ventilação Mecânica Invasiva (BRASIL, 2021a).

No entanto, a ventilação mecânica invasiva (VMI), por ser um procedimento considerado invasivo, além de apresentar riscos para o paciente, a resposta em termos de efetividade pode variar bastante de indivíduo para indivíduo. Embora o objetivo do procedimento seja melhorar a hipoxemia, de 7% a 10% dos pacientes podem manter esse quadro, mesmo com a continuação da VMI, caracterizando a hipoxemia refratária, que está associada com 30% a 50% dos óbitos que ocorrem nas UTIs (BRASIL, 2021a).

Para os casos de hipoxemia refratária a tratamento convencional, incluindo a VMI, existe a possibilidade de uso da ECMO. Nesse sentido, o uso dos procedimentos avançados já disponíveis, como a ECMO, pode auxiliar a reduzir o número de mortes evitáveis.

Porém, as incertezas quanto a sua segurança, eficácia e custo-efetividade pela carência de estudos de análise que sumarizem um grande apanhado da literatura científica, deixam grande lacuna quanto a uma determinação científica mais embasada sobre o impacto do uso da ECMO em mortes evitáveis e anos de vida ganhos no SUS, um dos motivos pelos quais o procedimento ainda não foi incorporado ao SUS.

Nos dias atuais, depois de mais de seis meses da publicação da decisão final da Conitec (Relatório 636/2021) aprovado na 98ª Reunião Ordinária, no dia 10 de abril de 2021, que deliberou

por maioria simples recomendar a não incorporação da ECMO como terapia para suporte de pacientes com insuficiência respiratória grave e refratária no SUS, parece oportuno revisar a literatura científica a fim de buscar novas evidências científicas disponíveis acerca da segurança e eficácia do uso da ventilação mecânica exclusiva ou associada a ECMO veno-venosa em pacientes com SDRA, assim como estimar os custos atualizados associados a ventilação mecânica e ao uso da ECMO e realizar uma análise de custo-utilidade dessas duas alternativas disponíveis, de modo que possam ajudar a informar decisões quanto a incorporação ou não da ECMO, em um momento no qual os preços dos insumos e equipamentos necessários a implementação desta tecnologia, devido ao arrefecimento da pandemia, já não estão assim tão pressionados como há um ano atrás (BRASIL, 2021a).

INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre casos diferentes de pneumonia na cidade de Wuhan, na República Popular da China. Os casos relatados foram associados a uma nova cepa de coronavírus ainda não identificada em seres humanos, o SARS-CoV-2 causador da doença COVID-19. Iniciava-se uma contaminação em massa, que logo se transformaria em uma Pandemia. Em 30 de janeiro de 2020 a OMS declarou o surto como uma emergência de saúde pública de importância internacional, ou seja, um evento extraordinário com grande risco de saúde pública devido a disseminação internacional de doenças (OPAS, 2020b).

Deu-se início a uma corrida contra o tempo para a ciência compreender os mecanismos do novo vírus, no que diz respeito à transmissibilidade, morbidade, fisiopatologia, fatores de risco associados e mortalidade, além de desenvolvimento e revisões de protocolos clínicos e de diretrizes terapêuticas para a melhor assistência possível aos pacientes internados e para a prevenção da doença. Um trabalho diário envolvendo todos os integrantes da equipe multiprofissional.

A COVID-19 é uma doença respiratória aguda, que pode evoluir para uma síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (OMS, 2020). Segundo Nishiura et al., (2020), o processo fisiopatológico da doença resulta em destruição do parênquima pulmonar, incluindo extensa consolidação e inflamação intersticial, independente de quadro de hipoxemia ou desconforto respiratório, além de coagulopatia intravascular, caracterizada pela ativação difusa da coagulação intravascular, levando à formação e deposição de fibrina na microvasculatura.

Sabemos que os sintomas da COVID-19 podem variar de leves a graves. Esses últimos são observados ou podem caracterizar a SDRA, levando o paciente a um quadro clínico grave, com necessidade de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), e não raramente, suporte

ventilatório mecânico, como medida de suporte avançado de vida, devido aos quadros de insuficiência respiratória aguda que rapidamente se instalam naqueles que desenvolvem a forma grave da doença. Na UTI, portanto, o doente terá a oportunidade de ser assistido por uma equipe multiprofissional especializada, aumentando suas chances de sobrevida diante da gravidade e letalidade da forma grave da doença. A SDRA ocasionada pela COVID-19 acaba por levar o paciente a um quadro de Insuficiência Respiratória Aguda (IRA).

A IRA se caracteriza principalmente pelo comprometimento das trocas gasosas causado por diversas condições clínicas, levando o paciente a uma síndrome potencialmente grave, de forma que se faz necessário a internação deste em uma unidade de terapia intensiva (PINHEIRO et al., 2015). Vale lembrar sempre que a IRA é uma consequência de uma lesão direta ou indireta no pulmão, como a SDRA causada pela COVID-19.

Pacientes com Insuficiência Respiratória Aguda que necessitam de ventilação mecânica (VM) podem se beneficiar dos leitos de UTI, que é sem dúvida o lugar mais apropriado para internação, sobretudo pela necessidade iminente de suporte mecânico ventilatório, inclusive, invasivo, devido a doença que impacta sobremaneira a função respiratória.

Em 2019, antes da Pandemia, o nº de internações por doenças do aparelho respiratório no Brasil foi de 1.190.950, e 98.190 óbitos (BRASIL). Entretanto em 2020, no auge da pandemia, o número de internações foi de 709.755 e 86.387 óbitos (BRASIL). Já em 2021, o número de internações foi de 773.653 e 90.161 óbitos (BRASIL).

No que se refere especificamente às internações de alta complexidade independente da etiologia, em 2019 no Brasil, foram admitidos 931.138 pacientes, e registrados 27.944 óbitos. Em 2020, os números foram de 777.190 internações, e 26.638 óbitos. Já em 2021, os números foram de 831.988 internações de alta complexidade e 28.571 óbitos (BRASIL).

Embora as UTIs possam dispor de recursos humanos e tecnológicos para dar suporte avançado vida avançado para os pacientes que desenvolveram a forma grave da doença e tenham evoluído para insuficiência respiratória aguda, especificamente a ventilação mecânica invasiva (VMI), nem todos os pacientes conseguem se beneficiar desta tecnologia, exigindo a necessidade de outros recursos tecnológicos para garantir a sobrevida dos pacientes que não respondem clinicamente a VMI.

Um estudo de Ranzani et al., (2021) analisou os dados de todos os pacientes com idade igual ou superior a 20 anos, internados em decorrência da COVID-19 no Brasil, no período entre 16/02/2020 e 15/08/2020, registados no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), totalizando 254.288 indivíduos, onde constatou mortalidade em UTIs de 59%

(47.002 / 79.687), e dos indivíduos que receberam ventilação mecânica, 80% (36.046 / 45.205) foram a óbito.

Em relação aos impactos da ventilação mecânica invasiva em pacientes de COVID-19, pode-se considerar o mau uso deste recursos como desencadeador de lesão pulmonar ou acentuação do quadro clínico do paciente, desenvolvendo iatrogenias como o barotrauma, como consequência de fluxos, administração de grandes volumes e pressões inadequadas durante o suporte ventilatório (DONDORP et al., 2020).

Nesse contexto, a Oxigenação por Membrana Extracorpórea, do inglês *Extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) veno-venosa (VV) passou a indicada e utilizada em algumas UTI para pacientes com COVID-19 associada a insuficiência respiratória hipoxêmica refratária como alternativa a ventilação mecânica invasiva (VMI) (URTIGA et al., 2021).

Embora a literatura científica possa sugerir que o uso da ECMO veno-venosa associada a VM protetora resulta em algum benefício clínico para os pacientes com COVID-19 refratários a VMI (URTIGA et al., 2021), os custos da sua utilização são elevados quando comparados aos custos da VM protetora exclusiva.

Diante das incertezas que envolvem não apenas os benefícios clínicos do uso da ECMO veno-venosa para esses pacientes, mas também os custos associados a sua utilização, ainda que em tese essa tecnologia possa ser efetiva para a redução de mortes evitáveis, melhoria da qualidade de vida ou redução das incapacidades provocadas pela forma grave da doença, o Ministério da Saúde (MS), por meio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), baseados em estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário (Relatório de Recomendação da Conitec nº 636 de junho de 2021), avaliou a possibilidade de incorporação da tecnologia.

A pressão exercida por *stakeholders* (termo utilizado em estudos de ATS para se referir às pessoas interessadas), incluindo, a mídia, em um momento muito conturbado e crítico da pandemia, no qual, as notícias de que um ator e humorista brasileiro famoso, com quadro grave de comprometimento respiratório devido as complicações da COVID-19, estava sendo beneficiado por uma “nova” tecnologia que ajudava a manter a oxigenação dos tecidos, ajudou a “popularizar” o procedimento de ECMO fazendo com que o Ministério da Saúde tivesse que se posicionar oficialmente quanto a possibilidade de incorporação e oferta do procedimento, no SUS.

O Parecer Técnico Científico (PTC) do Relatório de Recomendação da Conitec sintetizou evidências científicas proveniente de seis estudos que avaliaram o uso da terapia com VMI exclusiva e ECMO associada ou não a ventilação mecânica ultra-protetora. A metanálise mostrou

um ganho de 33% na sobrevida (RR=0,67; IC95%: 0,57 a 0,79) para os pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) ou Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) grave que receberam suporte com ECMO, tanto no modelo fixo quanto no modelo de efeitos aleatórios, porém as chances de mortalidade não foram significativamente diferentes entre as duas tecnologias (Estimativa= 0,273; IC95%: 0,06 a 1,111; I²= 0%, Q de Cochran, valor de p= 0,57) (BRASIL, 2021a).

Entre os seis estudos incluídos na revisão sistemática para compor o conjunto das evidências do citado Relatório da Conitec, dois foram publicados há mais de dez anos, sendo um em 1994 e outro, em 2009 (MORRIS et al., 1994; PEEK et al., 2009). Considerando a possibilidade de que novas evidências científicas tenham sido produzidas desde a publicação deste relatório, deve-se considerar razoável e muito oportuno o desenvolvimento de uma nova revisão sistemática da literatura, a fim de recuperar as mais recentes evidências científicas disponíveis acerca dos benefícios clínicos da utilização do ECMO para pacientes com COVID, e que possam ser imputados em um modelo matemático nos moldes de um modelo de Markov, para uma nova e mais recente análise de custo-efetividade, agora em um momento mais favorável devido ao arrefecimento da pandemia, no qual os custos relativos à aquisição de equipamentos e insumos provavelmente deverão estar relativamente menores.

Os membros da Conitec entenderam que apesar dos benefícios do tratamento, há uma grande dificuldade de ampliação e cobertura de tratamento para todos os pacientes que porventura iriam necessitar da terapia. O plenário considerou ainda o momento de pandemia como não favorável a incorporação da ECMO, devido a existência de apenas nove centros pertencentes ao SUS cadastrados na *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO), sendo a maioria na região Sudeste, o que acarretaria inequidade do atendimento, além da impossibilidade de criação de novos centros no momento da Pandemia (BRASIL, 2021a).

A ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) é um consórcio internacional sem fins lucrativos que oferece suporte de educação continuada, diretrizes, pesquisas originais, publicações e registro de dados de pacientes em uso de ECMO a instituições de saúde, pesquisadores e parceiros da indústria.

No que tange aos aspectos econômicos, o Relatório estimou que os custos da internação com a ventilação mecânica podem chegar a R\$ 78.750,34 para ganhar 0,222±0,024 *Quality-Adjusted Life Years*/Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY) versus R\$ 119.433,62 com a ECMO para se obter 0,646±0,066 QALYs, resultando na diferença incremental de R\$ 40.683,28/0,424±0,042 QALYs. Na relação de custo-efetividade incremental, a Razão de Custo-

Efetividade Incremental (RCEI) foi de R\$ 95.951,13 para se obter 1 ano de vida ganho com qualidade (1 ano de vida sem qualquer incapacidade) (BRASIL, 2021a).

Em termos de impacto orçamentário, o Relatório sugeriu que aproximadamente 99% dos pacientes críticos com COVID-19 responderiam clinicamente de forma satisfatória com ventilação mecânica convencional (VMI) e o restante, 1% seriam refratários e necessitariam de terapia de resgate com ECMO. Sendo assim, para o Brasil, o Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção de ECMO foi estimado em R\$ 15.703.746,08 no 1º. ano e somar R\$ 80.816.036,09 com uma taxa de 1% de desconto nos primeiros cinco anos (BRASIL, 2021a).

Com base nas evidências científicas apresentadas no PTC do Relatório, o Plenário da Conitec deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da ECMO para o suporte de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional no âmbito do SUS (BRASIL, 2021a).

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

A problemática deste estudo parte do pressuposto de que, com a ampliação e consolidação do conhecimento científico acerca da doença, assim como a reestruturação do complexo econômico e industrial da saúde e da cadeia de suprimento, significativamente impactados no auge da pandemia, a recomendação da Conitec poderia ser reconsiderada, caso novas evidências, diante do atual contexto em que se encontra a pandemia, no Brasil e no mundo, sugerissem que o uso da ECMO veno-venosa é custo-efetivo.

Diante do exposto, o objeto de estudo delineado nessa pesquisa é, o uso da ECMO veno-venosa associada a ventilação mecânica protetora como intervenção no tratamento de pacientes com SDRA.

1- Questão de pesquisa

A pergunta de pesquisa nesse estudo ficou assim definida: O uso da ECMO associada a ventilação mecânica protetora em pacientes adultos a partir de 18 anos com SDRA é custo-efetiva

como intervenção para redução da mortalidade comparada a ventilação mecânica protetora exclusiva?

1.1- Objetivo geral

Analisar o custo-efetividade da ECMO veno-venosa associada a ventilação mecânica protetora no tratamento de pacientes com SDRA.

1.2- Objetivos Específicos

Revisar a literatura científica para sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis acerca da segurança e eficácia do uso da ventilação mecânica protetora exclusiva e da ECMO veno-venosa em pacientes SDRA.

Estimar os custos associados a ventilação mecânica e ao uso da ECMO veno-venosa.

Estimar a razão de custo-efetividade incremental e o benefício líquido monetário associado ao uso das intervenções.

2- REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Tecnologias em saúde e análises econômicas

Tecnologias em saúde incluem tanto a parte de insumos como medicamentos e equipamentos, quanto a parte operacionalizada como procedimentos e os sistemas organizacionais e de suporte onde os cuidados com a saúde são oferecidos (BRASIL, 2009). Através da fundamentação baseada em evidências, cria-se o meio seguro e favorável à incorporação de tecnologias e sistemas de saúde. (AMORIM et al, 2010).

A Lei nº 12.401 criada em 28 de abril de 2011, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, e o decreto nº 7.646/2011 dispõem sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). A incorporação de novas tecnologias deve ser baseada em evidências que denotem eficácia e segurança, e em estudos de avaliação econômica de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo benefício.

Segundo Silva et al., (2012), o mais importante é que a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) esclareça se a tecnologia funciona, se é útil, e se vale a pena do ponto de vista sanitário,

social, ético e econômico ser incorporada, sendo possível dessa forma analisar o valor e a contribuição para a melhoria da saúde individual e coletiva.

O processo de análise econômica e de tecnologias em saúde conta com a REBRATS (Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde) que reúne órgãos gestores e instituições de ensino e pesquisa para elaborar estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde, prioritários para o sistema de saúde, e para criar e estabelecer metodologias de padronização de qualidade de pesquisas. As instituições de ensino contam com os NATS (Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde) para a elaboração de estudos.

A análise econômica é imprescindível dentro da avaliação de tecnologias em saúde, sendo realizada com estudos de efetividade (ensaios clínicos e revisões sistemáticas) e finalizada com estudos de impacto orçamentário. Os estudos de análise econômica proporcionam a transparência, a objetividade e a sistematização dos métodos, contribuindo assim para a efetiva avaliação de alternativas, e a sistematização reduz a subjetividade do julgamento por parte do avaliador, e dessa forma permitindo um parecer amplamente técnico baseado nas evidências encontradas, e um relato transparente auxilia na identificação das fontes de viés (DRUMMOND et al., 2009).

Segundo Pacheco et. al. (2018) a análise econômica deve primeiramente ser realizada com base em estudos clínicos que ofereçam claramente informações sobre os efeitos clínicos de determinada intervenção, contendo informações confiáveis sobre os desfechos em saúde e efeitos de tal intervenção, além de seus custos.

Dependendo de como serão mensuradas as consequências que uma tecnologia ou intervenção terá na saúde, pode-se fazer quatro tipos de análise: custo-efetividade, custo-minimização, custo-utilidade e custo-benefício.

Segundo o manual técnico sobre Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde de 2009, as análises de custo-efetividade são utilizadas para identificar a tecnologia ou intervenção que pode produzir o máximo de efetividade pelo menor custo ou fornecer a estimativa do custo extra necessário para se atingir a meta pretendida, fazendo uma comparação de custos em unidades monetárias, e de resultados em unidades quantitativas não monetárias ou naturais como, anos de vida ganhos, número de vidas salvas, eventos clínicos evitados.

As análises que utilizam de unidades não monetárias ou naturais, não levam em consideração somente o custo em si, mas se essas medidas naturais significam mais entre as alternativas de comparação do que somente os custos por si só, ou seja, se vale à pena determinada intervenção mesmo sendo às vezes mais custosa, por conta dos anos de vida ganhos ou número de vidas salvas.

Nas análises de custo-minimização, as alternativas comparadas produzem o mesmo efeito, ou possuem efeitos similares, sendo comparado somente os custos das alternativas. Muito utilizada quando o gestor possui duas ou mais alternativas das quais que produzem o mesmo efeito, sendo necessário apenas analisar os custos de cada uma para a tomada de decisão. (ROBINSON, 1993a).

As análises de custo-utilidade ou custo-*utility* derivam-se da avaliação de custo-efetividade se diferenciando destas pois avaliam alternativas em saúde que possuem desfechos distintos, medindo tais alternativas de forma genérica, com o “ganho”, ou seja, quanto se ganha optando por tal intervenção ou alternativas (ROBINSON 1993b). As medidas genéricas mais usadas incluem: QALY (*quality-adjusted life years*, ou anos de vida ajustados pela qualidade) e DALY (*disability-adjusted life years*, ou anos de vida ajustados pela incapacidade) e YLL (*years of life lost*, anos de vida perdidos) (DRUMMOND et al., 2009).

Por último, a análise de custo-benefício objetiva estimar o quanto vale a pena investir em determinada alternativa em saúde, ou seja, essa análise se baseia exclusivamente em unidades monetárias, considerando somente os custos, para avaliar se o recurso a ser alocado em uma alternativa merece ou não ser ampliado por trazer um retorno financeiro (ROBINSON, 1993c). Segundo Pacheco et al., (2018), é pouco utilizada na área da saúde por “precificar” desfechos clínicos.

Com a Pandemia, os olhares se voltaram ainda mais para o âmbito das tecnologias em saúde. A elevada demanda por ventiladores mecânicos por exemplo, como consequência da necessidade de ventilação e oxigenação tecidual adequados nos pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19, e a necessidade de avaliação de novas tecnologias que possuem indicações clínicas para essas situações como a ECMO, tornou mais evidente a importância da ATS no âmbito do SUS.

3.2 A doença COVID-19

Tudo começou em dezembro de 2019, momento no qual foram feitos os primeiros relatos de uma pneumonia de etiologia não conhecida na cidade de Wuhan (WU et al., 2020), mas somente em março de 2020 foi declarada a Pandemia por COVID 19, marcando 700 000 casos confirmados em todo o mundo em 29 de março de 2020 (NETTO E CORRÊA, 2020).

Segundo Woo et al., (2012); Zhu et al, (2020), os coronavírus pertencem à ordem Nidovirales e família Coronaviridae. O SARS-CoV-2 é um β -coronavírus (subgênero Sarbecovírus, Subfamília Orthocoronavirinae), com material genético RNA de sentido positivo não segmentado que infecta os seres humanos. Segundo Zhao et al (2020), o SARS-CoV-2 tem maior probabilidade de infectar células alveolares do tipo II do pulmão, e esse fato explica o grave dano alveolar causado pela infecção do vírus que leva ao quadro de síndrome respiratória aguda grave.

A transmissão do vírus de pessoa para pessoa ocorre por gotículas do nariz e boca de pessoas infectadas que falam, tosse, espirram ou tocam as superfícies e objetos estando com as mãos contaminadas. O período de incubação do vírus é de 14 dias que podem variar de 4 até 24 dias (BAI et al., 2020). No caso de pacientes sintomáticos, os sintomas surgem em menos de uma semana com apresentação de tosse, congestão nasal, fadiga, podendo também ocorrer náusea, vômito e diarreia (CHAN et al., 2020).

O aparecimento da pneumonia ocorre entre a segunda ou terceira semana de uma infecção sintomática, causando diminuição da saturação de oxigênio, desvios de gases no sangue, alterações visíveis em raios-X de tórax e outras técnicas de imagem, como a tomografia. Os achados laboratoriais incluem linfopenia e marcadores inflamatórios (proteína C reativa e citocinas pró-inflamatórias) elevados (NETTO E CORRÊA, 2020).

Segundo o manual de vigilância genômica do vírus SARS-CoV 2 de 2021 do Ministério da Saúde, é importante ressaltar que nem toda amostra está qualificada para ser sequenciada (BRASIL, 2021b). Por isso é imprescindível que o exame de RT-qPCR tenha detectado o vírus SARS-CoV-2 com *Cycle Threshold* (CT) ≤ 27 .

Até 1º de julho de 2021 ocorreram 8997 mortes por COVID-19 no mundo por dia, sendo 2029 mortes no Brasil segundo fonte do (JHU, 2021).

3.3 SARS-CoV-2

As Coronavíruses (CoVs) são doenças causadas por vírus pertencentes a 4 famílias de vírus: Coronaviridae, Arterivirida, Mesoniviridae e Roniviridae. Em relação às espécies da família Coronaviridae, trata-se de vírus do tipo RNA causadores de doenças respiratórias em animais. Até ao momento pré-pandemia existiam, nessa família, 7 vírus capazes de causar doenças em humanos, porém em 2019 foi descoberto o SARS-CoV-2, um novo membro dessa família que deu origem à “*Coronavirus Disease-2019*” (COVID-19) (ZHOU et al., 2020).

Alphacoronavírus 229E e NL63; Beta coronavírus OC43 e HKU1; SARS-CoV e MERS-CoV são os vírus que infectam seres humanos, e o SARS-CoV-2 é uma variação da família Coronaviridae (BENVENUTO et al., 2020). Após análise da sequência do genoma completo do SARS-CoV-2, ele foi classificado dentro dos Betacoronavirus, sendo divergente do SARS-CoV (causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave) e MERS-CoV (causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio). A união do SARS-CoV-2 com o coronavírus tipo Bat_SARS formam uma linhagem distinta dentro do subgênero do Sarbecovirus (SARS) (ZHU et al., 2020).

O SARS-CoV-2 possui RBD (domínio de ligação ao receptor, do inglês “*receptor-binding domain*”) responsável por viabilizar a conexão com uma molécula ACE2 humana para entrar na

célula. A evolução entre SARS-CoV e SARS-CoV-2 RBDs demonstra a mutação sofrida pelo vírus SARS-CoV-2 e sua alta capacidade de infecção em humanos (LAN et al., 2020).

Desde o início da Pandemia o SARS-CoV-2 vêm sofrendo mutações, o que naturalmente acontece nos vírus para garantir sua existência e capacidade de transmissibilidade e patogenicidade.

Em 14 de dezembro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada pelo Reino Unido sobre uma variante denominada SARS-CoV-2 VOC 202012/01 ou B.1.1.7, ou Alfa (RAMBAUT et. al. 2020). Em 18 de dezembro de 2020, autoridades da África do Sul anunciaram a detecção de uma nova variante do SARSCoV-2 chamada B.1.351 (ou 501Y.V2), a Beta, devido à presença da mutação N501Y (TEGALLY et al., 2020). Em 9 de janeiro de 2021, o Japão notificou a OMS sobre a variante P1 (inicialmente relatado como B.1.1.248), detectado em quatro viajantes do Brasil. Ela tem 12 mutações na proteína S, incluindo três mutações de interesse comum com B.1.351, isto é, K417N / T, E484K e N501Y, o que dá ao vírus vantagens em relação ao maior potencial de transmissibilidade e sucesso na replicação (FREITAS et al., 2021). A mutação E484K provoca uma alteração na região do pico onde imunoglobulinas neutralizantes são acopladas, e dessa forma permitindo que o vírus não seja neutralizado pelo anticorpo e aumente o risco de reinfecção (NELSON et al., 2021).

Após, apresentou-se a variante Delta (B.1.617.2), a qual gerou uma segunda onda mortal de infecções na Índia no ano de 2021, porém identificada pela primeira vez em outubro de 2020, e também se tornou a variante dominante no Reino Unido. Foi identificada em mais de 90 países ao redor do mundo (inclusive o Brasil), com surtos confirmados nos Estados Unidos, China, África, Escandinávia e na região do Pacífico (*BBC NEWS*, 2021).

A variante Ômicron (B.1.1.529) foi relatada pela OMS em 24 de novembro de 2021 na África do Sul. Possui numerosas mutações que aumentam o potencial de transmissibilidade e resistência à terapêutica. Dessa forma, é menos atingida pela imunidade induzida por infecção ou vacina (*CDC*, 2021).

3.4 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

A COVID-19 causa diversos danos no parênquima e células pulmonares. O epitélio que envolve a membrana basal e os pneumócitos tipo I e II é lesionado, culminando com a diminuição e funcionalidade do surfactante secretado principalmente pelos pneumócitos tipo II. Dessa forma, há aumento da tensão superficial dos alvéolos, resultando em atelectasia e diminuição da complacência pulmonar (FONTELA, 2017). Essas alterações indicam a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ocorre devido a um processo inflamatório pulmonar que induz a um quadro de edema pulmonar não hidrostático rico em proteínas, culminando com hipoxemia profunda (GALHARDO E MARTINEZ, 2003).

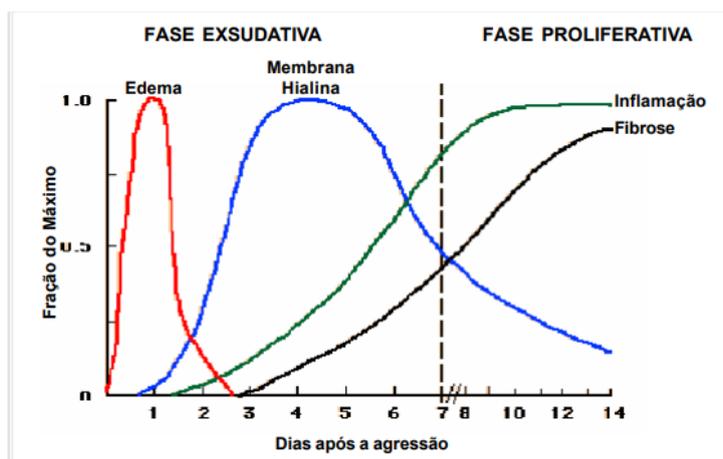
Como consequência ocorre uma insuficiência respiratória súbita que causa um quadro de hipoxemia grave caracterizada por pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FIO_2) < 300 e pressão positiva expiratória final (PEEP) ≥ 5 cmH₂O. Além disso, as opacidades bilaterais ocasionadas por infiltrado pulmonar são importantes achados em exames de imagem, além de possível edema pulmonar (RANIERI et al., 2012). Nesses casos, a ventilação protetora e ventilação em posição prona auxiliam na melhora do quadro de hipoxemia e contribuem para a redução da mortalidade em curto prazo (PAPAZIAN et al., 2010).

A hipertensão pulmonar ocorre secundariamente a hipoxemia, provavelmente pela ação de mediadores inflamatórios circulantes. Esse quadro costuma agravar-se nos indivíduos sob ventilação mecânica com pressão positiva. O padrão da lesão envolve três estágios patológicos distintos, porém nem sempre todas as fases ocorrem nos pacientes. São eles:

- Fase exsudativa: caracteriza-se por edema intersticial e alveolar além de formação de membranas hialinas, ocorrendo na primeira semana de evolução do quadro;
- Fase proliferativa: caracteriza-se pela resolução do edema pulmonar, pela proliferação de pneumócitos do tipo II, infiltração intersticial por miofibroblastos e deposição de colágeno;
- Fase fibrótica: ocorre em pacientes com doença prolongada, caracterizando-se por alteração da arquitetura pulmonar normal, fibrose difusa e formação de cistos (GALHARDO E MARTINEZ, 2003).

Na figura 1 abaixo estão demonstradas as fases exsudativa e proliferativa da hipertensão pulmonar ocasionada pela SDRA.

Figura 1 – Fases da hipertensão pulmonar ocasionada pela SDRA após a instalação do quadro



Fonte: (GALHARDO E MARTINEZ, 2003)

É fundamental identificar os fatores de risco para o desenvolvimento da SDRA, e doenças pulmonares parenquimatosas, difusas, de curso subagudo ou crônico (como sarcoidose ou fibrose pulmonar idiopática) devem ser excluídas, mesmo que possam apresentar alguns elementos que definam a síndrome (GALHARDO E MARTINEZ, 2003). Ou seja, doenças pulmonares de base que produzam os mesmos sintomas da síndrome são identificadas por sua etiologia, e não por SDRA.

A definição de Berlim de 2012 divide a SDRA em três graus de acordo com a gravidade. Leve ($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}^*$ com PEEP ou $\text{CPAP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$), moderada ($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ com $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$) e grave ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ com $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$) (RANIERI et al, 2012).

Os achados laboratoriais são inespecíficos, podendo incluir leucocitose, evidências compatíveis com coagulação intravascular disseminada, acidose láctica, hipoxemia arterial e aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio. A síndrome pode ser acompanhada de manifestações sistêmicas e falência de outros órgãos, incluindo o sistema nervoso central, rins, fígado, sistema hematopoiético e cardiovascular (MATTHAY e WARE, 2012).

3.5 Sepses

A sepsis é a presença de disfunção orgânica ameaçadora a vida devido a resposta desregulada do organismo a presença de infecção, seja ela causada por bactérias, vírus, fungos ou protozoários. A infecção pode estar localizada em apenas um órgão, mas provocar em todo o organismo uma resposta inflamatória na tentativa de combater o agente da infecção. Essa inflamação pode vir a comprometer o funcionamento de vários dos órgãos do paciente. (ILAS, 2019). A figura 2 mostra as definições de SRIS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica), sepsis, sepsis grave e choque séptico.

Figura 2 – Definições de SRIS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica), sepse, sepse grave e choque séptico.

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS)	Presença de pelo menos 2 dos seguintes itens: a) temperatura central > 38,3° C ou < 36° C; b) frequência cardíaca > 90 bpm; c) frequência respiratória > 20 rpm ou PaCO ₂ < 32 mmHg ou necessidade de ventilação mecânica; d) leucócitos totais > 12.000/mm ³ ou < 4.000/mm ³ ou presença de > 10% de formas jovens.
Sepse	SRIS secundária a processo infeccioso confirmado ou suspeito, sem necessidade da identificação do agente infeccioso.
Sepse grave	Presença dos critérios de sepse associada à disfunção orgânica ou sinais de hipoperfusão. Hipoperfusão e anormalidades de perfusão podem incluir, mas não estão limitadas a: hipotensão, hipoxemia, acidose láctica, oligúria e alteração aguda do estado mental.
Choque séptico	Estado de falência circulatória aguda caracterizada pela persistência de hipotensão arterial em paciente séptico, sendo hipotensão definida como pressão arterial sistólica < 90 mmHg, redução de > 40 mmHg da linha de base, ou pressão arterial média < 60 mmHg, a despeito de adequada reposição volêmica, com necessidade de vasopressores, na ausência de outras causas de hipotensão.

Fonte: COREN-SP, 2020

Em relação à fisiopatologia, o organismo humano produz uma resposta inflamatória natural a agentes agressores e uma resposta anti-inflamatória para equilíbrio. Porém o desequilíbrio desses dois processos leva a uma cadeia de eventos que se inicia com alterações celulares e circulatórias, tanto na circulação sistêmica como na microcirculação, com vasodilatação e o aumento de permeabilidade capilar, ambos contribuindo para a hipovolemia relativa e hipotensão. Na microcirculação ocorre a redução de densidade capilar, trombose na microcirculação e alterações de viscosidade e composição das células sanguíneas. Com isso há redução da oferta de oxigênio tecidual, contribuindo para o aumento do metabolismo anaeróbio e hiperlactatemia. Além disso, fazem parte dos mecanismos geradores de disfunção os fenômenos celulares de apoptose e hipoxemia citopática, quando há dificuldade na utilização de oxigênio pelas mitocôndrias (COREN SP, 2020).

Devido a todo esse processo fisiopatológico, o paciente pode entrar em um quadro de choque séptico. Segundo o portal *MSD* (2021), o choque séptico é uma consequência da sepse, que causa uma pressão arterial perigosamente baixa (choque). Com isso, os órgãos internos recebem muito pouco sangue, causando seu mau funcionamento. O diagnóstico é definido quando a pressão arterial permanece baixa apesar de tratamento intensivo, representando uma ameaça à vida.

Em relação aos achados clínicos e laboratoriais, as alterações leucocitárias têm baixa acurácia para diagnosticar infecção em pacientes com SRIS por outras causas. Apesar de também serem limitados na capacidade de fazer essa diferenciação, alguns achados clínicos e laboratoriais podem ser úteis, como edema periférico ou balanço hídrico muito positivo, sugerindo aumento de permeabilidade capilar, níveis aumentados de lactato, níveis aumentados de proteína C-reativa e procalcitonina e hiperglicemia. A redução da oferta de oxigênio e as alterações celulares levam à

disfunção orgânica. As principais disfunções são cardiovascular, respiratória, neurológica, renal, hematológica, intestinal e endócrina (ILAS, 2015).

O escore de maior aplicabilidade é o qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment Score*). Nele, a presença de duas das três variáveis que o compõe, a saber, rebaixamento de nível de consciência, frequência respiratória (FR) acima de 22 ipm e pressão arterial sistólica (PAS) menor que 100 mmHg, indica maior risco de morte (COREN SP, 2020).

Ao falarmos sobre sepse decorrente de infecção pulmonar, nos deparamos com a infecção nosocomial. A pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) é um grande problema nas internações em UTI, sendo indispensável o uso de protocolos e bundles de prevenção.

A mortalidade global nos episódios de pneumonia associada à VM varia de 20 a 60%, refletindo em grande parte a severidade da doença de base destes pacientes. A notificação de pneumonia associada a VM ocorridas nas UTIs brasileiras tornou-se obrigatória a partir do ano de 2017 (ANVISA, 2017).

O estudo de Alves et al., (2021) analisou a incidência de PAV antes e após a Pandemia. a densidade de incidência de PAV no ano de 2017 foi de 8,64/1000 ventilador mecânico/dia (VM/dia), 2018 (5,83/1000 VM/dia), 2019 (9,60/1000 VM/dia), 2020 (1,37/1000 VM/dia) e em 2021 até junho (14,18/1000 VM/dia). Em 2017 foram notificados 24 casos de PAV e uma taxa de uso de ventilador mecânico de 54,37%; 2018, 17 casos de PAV e taxa uso de VM de 59,84%; 2019, 28 casos de PAV e taxa de uso de VM de 61,77%; 2020 cinco (05) casos de PAV e taxa de uso de VM de 67,55%; 2021 até junho 37 casos de PAV e taxa de uso de VM de 76,13%. O estudo observou queda da densidade de incidência e notificações durante a Pandemia, porém sendo altamente superados em 2021.

A pneumonia nosocomial possui relação direta com patógenos oriundos dos equipamentos utilizados no hospital. Outra forma de contaminação é entre pacientes e profissionais de saúde, sendo que esse modo pode ser evitado através de medidas como lavagem e desinfecção das mãos, instituição de protocolos que visem redução de prescrição inadequada de antimicrobianos e vigilância quanto a presença de organismos multirresistentes na unidade hospitalar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA, 2007).

A presença do tubo orotraqueal ou da traqueostomia interferem com a anatomia e fisiologia normais do trato respiratório. Além disso, a redução do nível de consciência dos pacientes prejudica a limpeza voluntária de secreções que se acumulam na orofaringe. A flora bucal normal pode começar a se proliferar e passar ao longo do tubo traqueal, formando um biofilme resistente a

antibióticos que acaba chegando às vias aéreas inferiores, ocasionando a pneumonia associada à ventilação mecânica (MILLER, 2018).

Os custos diretos com o tratamento do paciente séptico bem como os indiretos secundários ao capital humano são elevados. Um caso de sepse nos Estados Unidos tem estimativa de cerca de US\$ 38 mil e na Europa varia entre US\$ 26 mil e US\$ 32 mil. A projeção destes números sugere que entre 20% e 40% do custo total das UTIs resulta de cuidados a pacientes com sepse (COREN SP, 2020).

3.6 Insuficiência Respiratória Aguda (IRA)

A insuficiência respiratória é um distúrbio onde o nível de oxigênio fica muito baixo (hipoxemia) por inabilidade de absorção de O₂ pelo tecido pulmonar, ou o nível de dióxido de carbono fica muito elevado. Uma situação de embolia pulmonar também pode comprometer o fluxo sanguíneo normal nos pulmões, prejudicando a absorção de O₂ pelo tecido pulmonar, e dessa forma ocasionando a IRA. Pacientes com insuficiência respiratória aguda são atendidos em UTI (MSD, 2022). Segundo VIANA RAPP et al., (2020, p. 305), a ventilação mecânica é indicada em casos de insuficiência respiratória grave.

É importante ressaltar que a IRA é uma consequência de uma disfunção pulmonar, e um exemplo disso é a SDRA (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo). De acordo com RANIERI et al, (2012) e Ferreira et al., (2021) pacientes com SDRA apresentam opacidades bilaterais, edema pulmonar não cardiogênico e hipoxemia, dano alveolar difuso com lesão da membrana hialina, edema pulmonar, fibrose, relação do nível parcial de oxigênio arterial/fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2$) < 300, além de pressão expiratória final positiva (PEEP) \geq 5cmH₂O.

A COVID-19 destrói o parênquima pulmonar ocasionando uma lesão pulmonar com consolidação extensa e inflamação intersticial, mesmo que alguns pacientes não apresentem quadro consistente de hipoxemia ou desconforto respiratório durante o curso da doença (NISHIURA et al., 2020). A infecção pela doença pode resultar em insuficiência renal, disfunção cardíaca aguda e a SDRA (BORGES et al., 2020).

Gattinoni et al., (2020) divide o acometimento pulmonar causado pela COVID-19 em 2 fenótipos “L” e “H”, ou ainda em tipo “1” e tipo “2”. Por análises tomográficas eles indicam que a posição prona é um recurso que deve ser empregado em pacientes com alterações do tipo 2, por apresentarem alto potencial de recrutabilidade alveolar, mas no tipo 1 que é o caso de pacientes com complacência pulmonar normal ou alta, ela somente é utilizada na possibilidade de resgate, facilitando a redistribuição do fluxo sanguíneo e abertura das áreas colapsadas.

Os pacientes com IRA são internados em UTI, e nesses casos é recomendada a posição prona precoce, de preferência nas primeiras 24h perante apresentação de relação PF ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) inferior a 150 mmHg, sendo mantida por pelo menos 16 horas (podendo atingir 20 horas), antes de retornar o paciente para posição supina (GUÉRIN et al., 2013). De acordo com Altinay et al., (2021), a pronação é uma terapia postural utilizada em pacientes com comprometimento do recrutamento nas regiões pulmonares dorsais devido a SDRA com o objetivo de tratar a IRA causada pela pneumonia por SARS-CoV-2 severa, contribuindo para o aumento do volume pulmonar expiratório final, aumento do componente elástico da parede torácica, e diminuição do shunt alveolar. Dessa forma, há melhora significativa do volume corrente. Uma hora antes da manobra de posicionamento em prona, deve-se colher uma gasometria para avaliar se o paciente responderá com o aumento na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 20mmHg ou de 10mmHg na PaO_2 .

Para a correta execução da manobra, faz-se imprescindível a participação de 3 a 5 profissionais. Após posicionado o paciente, os membros superiores devem estar na posição de nadador, com alternância de duas horas para que não haja lesão do plexo braquial e os eletrodos do eletrocardiograma devem estar posicionados no dorso do paciente (BORGES, 2020). Se o paciente não apresentar melhora da resposta mecânica, pode-se considerar colocar novamente o paciente em posição prona, após 4 horas de intervalo (AMIB, 2020a).

3.7 Ventilação Mecânica Invasiva

A respiração é um processo de absorção e transporte de oxigênio para os tecidos e remoção de dióxido de carbono, através da ventilação mecânica com a movimentação do ar entre a atmosfera e o alvéolo, e da difusão do oxigênio e dióxido de carbono entre o ar alveolar e o sangue. Quando os pulmões perdem a capacidade de realizar esses sistemas básicos, muitas vezes faz-se necessário uma intervenção invasiva através da ventilação mecânica como medida terapêutica de resgate do sistema respiratório. Segundo a nota técnica da ANVISA de 22/04/2020 sobre ventiladores pulmonares, a insuficiência das funções ventilatórias se deve não somente a causas pulmonares, mas também neurológicas, neuromusculares ou metabólicas, contudo, sendo as mais comumente observadas, aquelas decorrentes de comprometimento do parênquima pulmonar.

A ventilação mecânica substitui total ou parcialmente a ventilação espontânea sendo indicada na insuficiência respiratória aguda (IRA) ou crônica agudizada para promover melhora das trocas gasosas e diminuição do trabalho respiratório. Seu emprego se dá pela inserção de tubo endotraqueal ou cânula de traqueostomia quando o paciente não mantém valores adequados de O_2 e CO_2 sanguíneos, determinando um gradiente (ou diferença) alvéolo-arterial de O_2 [$(\text{PA-a})\text{O}_2$] e

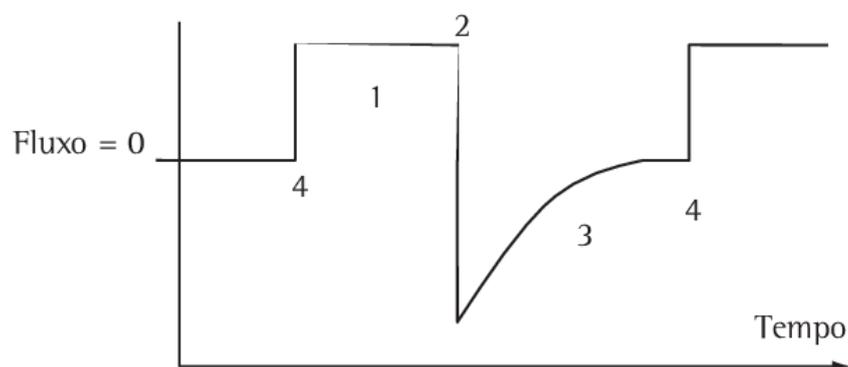
outros indicadores da eficiência das trocas gasosas (por exemplo: relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) alterados (BARBAS et al., 2013).

O ventilador mecânico é um equipamento médico-hospitalar utilizado para fornecer suporte ventilatório artificial para pacientes com insuficiência do sistema respiratório, permitindo assim o descanso dos músculos respiratórios até o resgate da ventilação espontânea pelo paciente (URIBE, 2011). Ele assegura a oferta de oxigênio na medida adequada aos órgãos vitais e remove de forma eficiente o dióxido de carbono, minimizando a toxicidade por oxigênio e limitando as pressões transalveolares de 25 a 30 cmH_2O , correspondendo a pressões platô de 30-35 cmH_2O (MELO et al., 2014). O profissional determina no ventilador os modos e parâmetros ventilatórios de acordo com o quadro clínico e necessidade do paciente.

Existem diferentes tipos de ventiladores mecânicos, cada qual utilizado em situação clínica e ambiental específicas. Tem-se os ventiladores portáteis (de transporte), de uso doméstico (muito utilizados em pacientes portadores de doença crônica sob cuidados domiciliares), ventiladores para anestesia (que operam em circuito fechado) e os ventiladores para cuidados intensivos que dispõem de recursos avançados de ventilação, curvas e painéis demonstrativos dos parâmetros de controle (NOTA ANVISA, 2020).

Os ciclos ventilatórios fornecidos pelo equipamento podem ser espontâneos, quando o paciente é responsável por iniciar e controlar os ciclos ventilatórios. Controlados, quando os ciclos ventilatórios são disparados pelo equipamento, em tempo determinado, impedindo a respiração voluntária do paciente. Assistidos, quando o ventilador monitora o paciente e caso ele tente realizar uma respiração voluntária o equipamento inicia os ciclos, e assistidos-controlados, com a junção do controlado e do assistido, onde o equipamento dispara os ciclos em tempo regulado caso a ventilação assistida não aconteça. (UECHI, 2012). Cada ciclo corresponde a uma fase inspiratória e expiratória completa. No ventilador mecânico o ciclo respiratório se inicia com o disparo e fase inspiratória, pausa inspiratória, ciclagem, e termina com a fase expiratória e pausa expiratória. Finalizada, inicia-se novamente o ciclo através do disparo. Todas as fases estão claramente demonstradas na Figura 3.

Figura 3 – Representação da curva de fluxo com as fases de cada ciclo respiratório



Nota: Ventilação controlada por volume (VCV). Fases do ciclo respiratório. 1- Fase inspiratória, 2- ciclagem, 3- fase expiratória, 4- disparo. Fonte: CARVALHO et al., (2007)

De acordo com Makhamed (2017), o modo de controle do ciclo nada mais é do que, de que modo o ventilador controla ou assiste a ventilação do paciente, podendo ser:

A pressão: regulada pelo equipamento nas vias aéreas.

A volume: o volume fornecido ao paciente é medido e regulado pelo equipamento.

A fluxo: o volume fornecido ao paciente é calculado de acordo com o fluxo estabelecido e mensurado pelo equipamento.

A tempo: o equipamento controla o tempo de inspiração e de expiração.

Em relação às modalidades ventilatórias que podem ser determinadas no ventilador, tem-se seis modalidades principais: Ventilação controlada a pressão ou volume (PCV ou VCV), ventilação assistida, ventilação assistida-controlada, ventilação mandatória intermitente sincronizada (IMV/SIMV), ventilação minuto-mandatória (MMV), ventilação com pressão de suporte ou ciclada a fluxo (pressão assistida).

Na ventilação controlada a pressão ou volume (PCV /VCV), todo o ciclo é controlado em uma determinada frequência respiratória selecionada no ventilador, sem qualquer participação do paciente. O volume/pressão gerado, bem como o fluxo de ar, é programado pelo profissional de saúde (MELO et al., 2014). Já na ventilação assistida, o ventilador monitora a tentativa de respiração do paciente, através da sensibilidade selecionada no equipamento de modo que quando o paciente produz um esforço igual ou maior que a sensibilidade selecionada no equipamento, o ventilador fornece a ventilação (BRASIL, 2002).

A ventilação assistida-controlada é uma junção das duas anteriores. Quando o ciclo assistido não ocorre, ou seja, quando não é iniciado pelo paciente, o ciclo mandatório (controlado) é disparado de acordo com a frequência respiratória programada. Essa ventilação pode ocorrer com

volume controlado ou pressão controlada onde o disparo por tempo é deflagrado, garantindo assim uma respiração mínima (BRASIL, 2002; MELO et al.,2014).

A ventilação mandatória intermitente sincronizada (IMV/SIMV) consiste na utilização de ciclos espontâneos dentro de janelas de ciclos mandatórios permitindo a respiração espontânea pelo paciente. A diferença do assistido-controlado é que o ventilador não tem sensibilidade de detectar a entrada do paciente, e dessa forma, fica somente em modo assistido quando o paciente exerce a respiração, favorecendo melhor sincronismo com o ventilador e menor pressão média das vias aéreas, menor comprometimento hemodinâmico e manutenção da resistência muscular promovida pela respiração espontânea (BRASIL, 2002).

No caso da ventilação minuto-mandatória (MMV), o paciente exerce sua respiração espontânea dentro de um volume-minuto pré-selecionado no ventilador, e caso o paciente não cumpra espontaneamente o volume selecionado, o ventilador entra automaticamente para fornecer o restante do volume pré-determinado. Já na ventilação com pressão de suporte ou ciclada a fluxo (pressão assistida), ao detectar uma respiração espontânea, o ventilador oferece uma pressão positiva nas vias aéreas na fase inspiratória, que termina quando o fluxo cai a 25% do pico máximo no início da inspiração, deixando a cargo do paciente todo o controle do tempo de inspiração (BRASIL, 2002).

A Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 386, de 15 de maio de 2020 da ANVISA definiu especificações consideradas exigências mínimas para o suporte ventilatório de pacientes com COVID-19, seguida pela nota técnica sobre características de aparelhos ventiladores artificiais no suporte ao paciente com COVID-19 da AMIB (2020b), as quais foram:

- Ventilação mecânica invasiva controlada a volume (VCV);
- Ventilação mecânica invasiva controlada e limitada a pressão e ciclada a tempo (PCV);
- Controle de delta de pressão (sobre a PEEP) no modo PCV (de 5 a 30 cmH₂O) e controle de volume corrente inspirado no modo VCV (de 50 a 700 ml);
- Controle de fração inspirada de oxigênio- FiO₂ (21 a 100%);
- Pressão positiva ao final da expiração- PEEP (0 a 20 cm H₂O);
- Controle de tempo inspiratório (no modo PCV) em segundos (0,3 – 2,0 s) e fluxo inspiratório (no modo VCV) – até 70L/min;
- Controle de frequência respiratória – 8 a 40 rpm;
- Medida de pressão de vias aéreas (manômetro analógico ou digital);
- Medida de volume corrente expirado sempre que possível;
- Alarme de pressão máxima em vias aéreas, vazamento e queda de rede de gases;

- Possibilidade de anexar filtro tipo HEPA de alta capacidade (N99 ou N100) no ramo expiratório;
- Bateria com pelo menos 2 horas de capacidade.

Os dois grandes grupos de equipamentos caracterizados como ventiladores de acordo com a Prática Recomendada pela ABNT PR 1003, de maio de 2020, são: ventilador pulmonar para cuidados críticos (atende à Norma ABNT NBR ISO 80601-2-12:2014) e ventilador pulmonar para transporte/emergência (atende à Norma ABNT NBR ISO 10651-3:2014).

Os parâmetros indicativos da necessidade de ventilação mecânica são: Frequência respiratória >35 , PaCO_2 (mmHg) >50 , PaO_2 (mmHg) ($\text{FIO}_2 = 0,21$) <50 , P(A-a) O_2 ($\text{FIO}_2 = 1,0$) >350 e $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <200$. A relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ é utilizada para quantificação da gravidade da lesão pulmonar. O valor normal em ar ambiente é acima de 300, valores abaixo indicam deterioração de trocas e menor do que 200 sugerem extrema gravidade do quadro respiratório. O suporte ventilatório visa melhorar a relação P/F, melhorar o pH através do aumento da ventilação pulmonar, diminuir o trabalho muscular respiratório e consumo de O_2 sistêmico e miocárdico e diminuir a pressão intracraniana (PIC) (CARVALHO et al., 2007).

É sempre importante enfatizar que o que determina benefícios ou malefícios de uma terapia é a dose. Ou seja, em relação a ventilação mecânica, a capacitação dos profissionais de saúde quanto a interpretação e manuseio do ventilador mecânico é determinante para a segurança do paciente. Enfatiza-se portanto a importância do trabalho conjunto de toda a equipe multiprofissional especializada.

Para que a VMI seja realizada com segurança, são necessários circuito fechado para aspiração de via aérea, a umidificação passiva (filtro HME), o filtro de barreira na válvula exalatória (HEPA) nos casos de COVID-19, os inaladores pressurizados dosimetrados com adaptador para administração de broncodilatadores, a pressão do balonete do tubo traqueal entre 25-32cmH₂O, bem como a atenção quanto a checar e zerar vazamentos. É imprescindível, após 30min/1 hora, colher gasometria, medir o índice de oxigenação e fazer radiografia de tórax após intubação oro-traqueal. Quanto aos ajustes iniciais do ventilador, a ventilação mecânica controlada à pressão (PCV) inicia-se com volume corrente (VC) 6mL/kg/peso predito (estimar ou medir altura e usar fórmula ARDSNET), PEEP 5cmH₂O (8cmH₂O se obesidade mórbida), FIO_2 inicial de 60% e rapidamente titulada para uma saturação de O_2 entre 93% a 97%. No modo ventilação controlada a volume (VCV) – alarme de pressão máx 10cmH₂O acima do pico de pressão. Modo PCV – alarme de VC (min e máx) +/- 20% do programado. Medir pressões de platô e de distensão (CAMPOS E COSTA, 2020).

Ná fórmula de ARDSNET o peso corporal seco e os volumes pulmonares normais são previstos através da estatura e sexo do indivíduo, conhecendo-se assim o peso predito do paciente para que se possa calcular o VC que seria ideal durante a VMI (6mL/kg/peso predito). Para pacientes do gênero masculino utiliza-se a fórmula $(50 + 0,91 [\text{altura (cm)} - 152,4])$ e para pacientes do gênero feminino utiliza-se a fórmula $(45,5 + 0,91 [\text{altura (cm)} - 152,4])$ (DETERMANN et al., 2010; BOJMEHRANI et al., 2014).

Segundo a nota técnica da ANVISA de 22/04/2020 sobre ventiladores pulmonares, até 12 de maio de 2020, a Agência dispunha de 96 registros de ventiladores fabricados por 42 empresas distintas. Desses 96 ventiladores, 71 se referem a produtos importados e 25 a produtos nacionais. Das 42 empresas fabricantes, 11 empresas estão localizadas em território nacional, enquanto 31 são estrangeiras. Desde o início da Pandemia, 18 ventiladores foram aprovados, com tempo médio de análise do equipamento de 5,87 dias.

3.8 Ventilação mecânica protetora

A ventilação mecânica protetora consiste no uso de volumes correntes cada vez menores, principalmente em pacientes com lesão pulmonar aguda (Seiberlich et al., 2011). Isso reduz a concentração de mediadores inflamatórios tanto no lavado broncoalveolar quanto na circulação sistêmica (RANIERI et al., 1999).

O estudo ARDS Network comparou o uso de volume corrente baixo (6 mL/kg-1 peso corporal predito) e alto (12 mL/kg-1 peso corporal predito). O uso de VC baixo com uma pressão de platô máxima de 30 cmH₂O resultou em mortalidade intra-hospitalar menor (31% versus 39%) e menos dias na ventilação mecânica. O benefício na sobrevida desses pacientes permaneceu após o acompanhamento por seis meses (Brower et al., 2004).

A ventilação mecânica naturalmente já pode causar lesão pulmonar caracterizada por infiltrado inflamatório, membrana hialina e edema alveolar e intersticial, sendo denominada *ventilator-induced lung injury* (VILI, lesão pulmonar induzida pela VM) (SLUTSKY e RANIERI, 2013). E isso se acentua em pacientes com SDRA, afinal estes já possuem quadro inflamatório no parênquima pulmonar.

Embora esteja bem definido que a VM protetora reduza a mortalidade em pacientes com SDRA, pelos estudos de Needham et al (2015) e Brower et al (2004) seus benefícios entre os pacientes sem essa síndrome ainda permanecem controversos.

3.9 Oxigenação por Membrana Extracorpórea

No âmbito da saúde, a necessidade de criação de novas tecnologias que contemplem de forma mais eficaz as necessidades de saúde dos pacientes é permanente. Novas tecnologias surgem para substituir as já existentes e obsoletas, ou novas tecnologias surgem para oferecer um suporte específico que as existentes não oferecem, sem torná-las obsoletas. Esse é o caso da ECMO em relação ao VM. Uma não anula a outra. A escolha do uso depende de diversos fatores como, quadro clínico e disponibilidade de oferta da tecnologia.

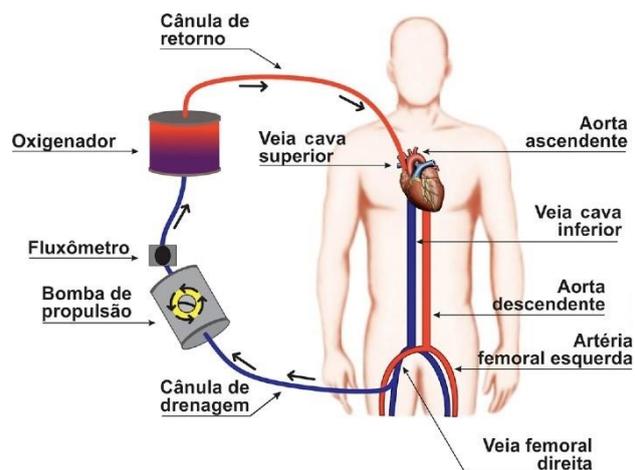
O suporte respiratório com oxigenação por membrana extracorpórea tem sido utilizado desde 1971, com resultados variados (RIBEIRO, 2021). Em 1954 houve o primeiro registro de sucesso no uso de um dispositivo de circulação extracorpórea durante uma cirurgia cardíaca (GIBBON, 1954). No ano de 1972 a ECMO foi utilizada pela primeira vez para caso de falência respiratória (HILL et al., 1972). Sete anos depois foi realizado o primeiro estudo multicêntrico e randomizado que avaliou o emprego da ECMO no contexto de insuficiência respiratória (ZAPOL et al., 1979).

A ECMO é uma técnica de oxigenação extracorpórea por membrana que beneficia pacientes com insuficiência respiratória grave e refratária ao suporte habitual, no caso a ventilação mecânica convencional. A oxigenação do sangue ocorre em fibras ocas de polímero que são responsáveis por levar o O₂ até o sangue (BRASIL, 2021a).

Essa tecnologia faz parte dos mecanismos de suporte de vida extracorporeal, internacionalmente conhecidos por ECLS (*extracorporeal life support*), tendo emergido da tecnologia inerente ao *bypass* cardiopulmonar. Esta técnica consiste no suporte prolongado, embora temporário (geralmente < 30 dias), da função cardíaca ou pulmonar, através da canulação extratorácica. Implica na drenagem de sangue venoso por um circuito de circulação extracorporeal, a remoção de CO₂ e a adição de O₂ através de um pulmão artificial e o retorno do sangue através da canulação de uma veia [modo venovenoso (VV)] ou de uma artéria [modo venoarterial (VA)] (BARTLETT et al, 2000).

Enquanto o sangue circula fora do corpo, a hemoglobina fica totalmente saturada de oxigênio e o CO₂ é removido. A oxigenação é determinada pela taxa de fluxo, e a eliminação de CO₂ pode ser controlada ajustando a taxa do fluxo de gás contracorrente através do oxigenador (SCHMIDT et al., 2013). As figuras 4 e 5 que seguem abaixo demonstram respectivamente os sistemas de circulação por membrana extracorpórea veno-venosa e veno-arterial.

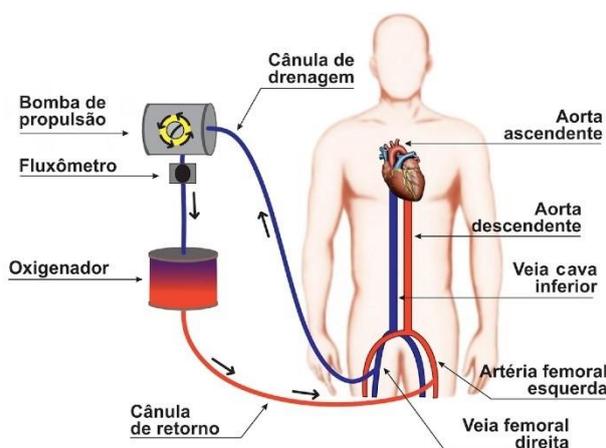
Figura 4 - Circuito de oxigenação por membrana extracorpórea veno-venosa



Nota: O sangue proveniente da veia cava inferior é drenado pela veia femoral direita, passa pela bomba de propulsão e membrana de oxigenação, retornando para o sistema venoso do paciente pela veia jugular interna direita.

Fonte: CHAVES et al., 2019

Figura 5 - Circuito de oxigenação por membrana extracorpórea veno-arterial



Nota: O sangue proveniente da veia cava inferior é drenado pela veia femoral direita, passa pela bomba de propulsão e membrana de oxigenação, retornando para o sistema arterial do paciente pela artéria femoral esquerda.

Fonte: CHAVES et al., 2019

As indicações para uso da ECMO são para resgate da função cardíaca ou pulmonar. De acordo com o relatório da *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) de 2013, a ECMO-VV é preferencialmente indicada para pacientes com função cardíaca preservada ou moderadamente reduzida, sendo a modalidade de escolha em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica e insuficiência respiratória hipercápnica. Já a modalidade ECMO-VA é indicada para pacientes com falência cardíaca, podendo ser necessário ou não o suporte pulmonar em conjunto.

Segundo Barbas et al., (2013), os critérios obrigatórios para indicação de troca gasosa extracorpórea incluem: Intubação traqueal e em ventilação mecânica, pacientes ≥ 18 anos, doença pulmonar de início agudo, possibilidade de reversão da lesão pulmonar, SDRA com $PEEP \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$, realização das técnicas em centro com experiência. Além destes, existem critérios complementares, com necessidade da presença de pelo menos um: relacionado à hipoxemia – relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 80$ com $\text{FiO}_2 \geq 0,8$ por pelo menos 3 horas, apesar da realização de manobras de resgate, relacionado à hipercapnia – hipercapnia com manutenção do $\text{pH} \leq 7,20$ com f de 35rpm e VC entre 4 e 6mL/kg de peso predito, obrigatoriamente com pressão de distensão $\leq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$.

Tanto a VV quanto a VA podem ser usadas como terapia de resgate na insuficiência respiratória aguda sendo que a segunda fornece além de suporte hemodinâmico, também suporte respiratório. A melhora da oxigenação sistêmica com a técnica veno-arterial é muito melhor em comparação com a abordagem veno-venosa onde o sangue oxigenado artificialmente se mistura com o sangue arterial e perfunde diretamente os órgãos distais. (MAKDISI E WANG, 2015).

A capacitação profissional em ECMO se dá pela importância do conhecimento dos profissionais de diferentes áreas da saúde no manuseio dessa tecnologia, objetivando a capacidade de análise e tomada de decisão por parte desses profissionais em determinar as melhores estratégias de tratamento para os pacientes (RIBEIRO, 2021).

De acordo com a resolução COREN-SP, portaria nº 033/2011, a ECMO é uma terapia de alta complexidade, cabendo ao enfermeiro, privativamente, a responsabilidade pela assistência direta ao paciente submetido a esta intervenção.

4. Síntese de Evidências do Relatório da Conitec Nº 636 de junho de 2021

O Parecer Técnico Científico que consta no Relatório de Recomendação da Conitec definiu como pergunta PICO: A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) possui efetividade em reduzir complicações e mortalidade ou em melhorar a qualidade de vida dos pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional em comparação às alternativas terapêuticas para o tratamento da ventilação mecânica convencional isolada?

Onde:

População: Pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional.

Intervenção (tecnologia): Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) associada ou não à ventilação mecânica convencional.

Comparador: Alternativas terapêuticas para o tratamento da ventilação mecânica convencional isolada são técnicas de resgate de suporte respiratório, tais como uso de óxido nítrico, posição prona, ventilação mecânica de alta frequência e manobras de recrutamento alveolar.

Desfechos (Outcomes): Qualidade de vida, mortalidade, complicações.

Toda a literatura foi levantada mediante consulta nas bases bibliográficas PUBMED-MedLine (de 1966 até janeiro de 2021), EMBASE (de 1990 até janeiro de 2021) e COCHRANE *Collaboration Library*. Foram procurados estudos randomizados ou caso-controle, com método de pareamento. Foram selecionados artigos nos idiomas português, espanhol, inglês e francês, considerando a proficiência da equipe. A população dos artigos selecionados limitou-se a seres humanos.

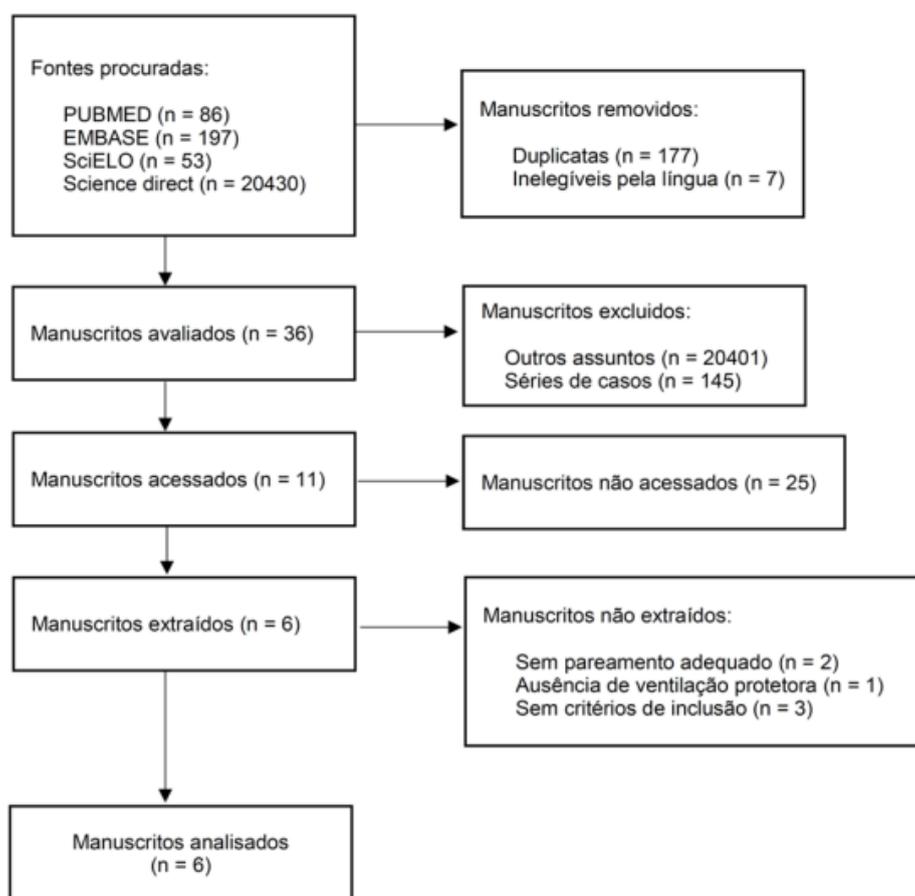
Os critérios de inclusão foram: Estudos randomizados ou com pareamento caso-controle estruturado, comparação de suporte com ECMO associada a ventilação mecânica protetora versus ventilação mecânica exclusiva protetora em pacientes com SARA.

Os critérios de exclusão foram: Pareamento caso-controle não estruturado, ausência de ventilação protetora em qualquer grupo avaliado.

Para as estratégias de busca utilizaram-se os seguintes termos Booleanos: (((ECMO) OR (*extracorporeal membrane oxygenation*)) OR (*extracorporeal life support*)) AND((((ARDS) OR (*respiratory failure*)) OR (*respiratory insufficiency*)) OR (*Acute Respiratory Distress Syndrome*))

A Figura 6 abaixo mostra o processo de seleção dos artigos da revisão sistemática do Relatório da Conitec.

Figura 6 - Algoritmo de seleção dos estudos (PRISMA) do Relatório da Conitec (2021)



Fonte: BRASIL, 2021

Um intervalo de confiança foi gerado para cada manuscrito. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada usando a estatística Q de Cochran e o I^2 de Higgins. Um $P < 0,10$ ou $I^2 > 50\%$ foram considerados sugestivos de heterogeneidade significativa. Abaixo no Quadro 2 estão os 6 estudos selecionados no referido relatório.

Quadro 1 - Estudos incluídos na revisão sistemática do PTC do Relatório da Conitec (2021)

Estudos	Tipo de estudo	Citação Bibliográfica
---------	----------------	-----------------------

Morris – 1994	Randomizado	Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Jr., Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressurecontrolled 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.
Peek – 2009	Randomizado	Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9698):1351-63.
Noah – 2011	Observacional pareado	Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral 460a n Extracorporeal Membrane Oxygenation Center and Mortality Among Patients with Severe 2009 Influenza A(H1N1). JAMA. 2011;306(15):1659 – 68.
Pham – 2013	Observacional pareado	Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A(H1N1) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2012;187(3):276 – 85.
Tsai – 2015	Observacional pareado	Tsai HC, Chang CH, Tsai FC, Fan PC, Juan KC, Lin CY, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome with and Without Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Score Matched Study. Ann Thorac Surg. 2015;100(2):458-64.
Combes – 2018	Randomizado	Combes A, Slutsky AS, Brodie D. ECMO for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(11):1091-2.

Fonte: BRASIL, 2021a.

Os três estudos randomizados foram avaliados quanto ao risco de viés pela ferramenta RoB2 conforme os seguintes critérios: Randomização (D1), desvio da intervenção (D2), perda de dados de desfecho (D3), mensuração do resultado (D4) e seleção do resultado reportado (D5), conforme Figura 7 a seguir.

Figura 7 - Risco de viés dos estudos randomizados segundo RoB2 do Relatório da Conitec (2021)

<u>Autor - ano</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Total</u>	
Morris - 1994	+	+	+	+	+	+	● Baixo risco
Peek - 2009	+	+	+	+	+	+	● Risco intermediário
Combes - 2018	+	+	+	+	+	+	● Alto risco

Fonte: BRASIL, 2021a

Os três estudos observacionais pareados foram avaliados quanto ao risco de viés pela ferramenta ROBIN-1 conforme Figura 8 abaixo retirada do relatório.

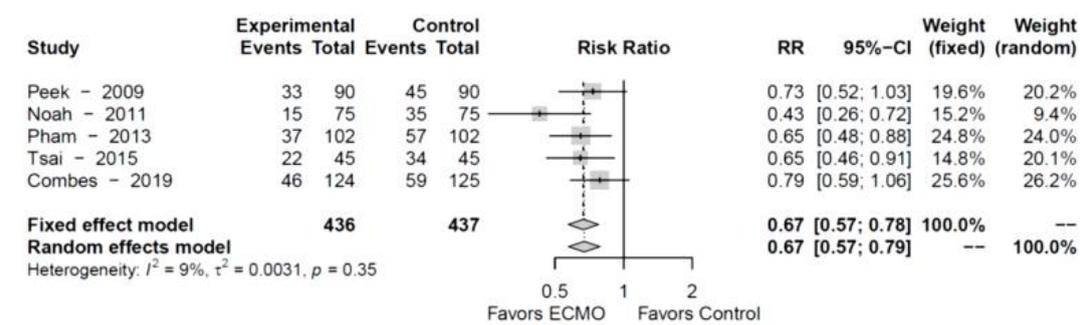
Figura 8 - Risco de viés dos estudos observacionais pareados segundo ROBIN-1 do Relatório da Conitec (2021)

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

Fonte: BRASIL, 2021a

Em relação aos desfechos desejáveis da tecnologia, os estudos primários de alta qualidade, ou seja, exceto o de Morris (1994), apontaram uma vantagem consistente de sobrevida para os pacientes com SRAG ou SARA grave que recebem suporte com ECMO, conforme mostra a Figura 9.

Figura 9 - Forest plot com análise para redução da mortalidade do Relatório da Conitec (2021)



Fonte: BRASIL, 2021a

Os estudos de Peek (2009) e Combes (2019) não apresentaram significância estatística na análise sobre redução da mortalidade, porém o estudo de Peek (2009) utilizou as escalas SF36 (*Short Form (36 items)-health survey*) e EQ-5D (*EuroQol 5 dimensions questionnaire*) para análise da qualidade de vida comparando as duas tecnologias, mostrando uma tendência a favor de ECMO. O questionário padronizado Short Form Health Survey 36 (SF-36) é uma ferramenta importante para avaliação da qualidade de vida constituído por 36 perguntas, onde as pontuações mais altas indicam melhor estado de saúde (LAGUARDIA et al., 2013). E o *EuroQol 5 dimensions questionnaire* (EQ-5D) também é um instrumento utilizado para medir a qualidade de vida relacionada à saúde, muito utilizado em estudos de custo-efetividade (*EUROQOL*).

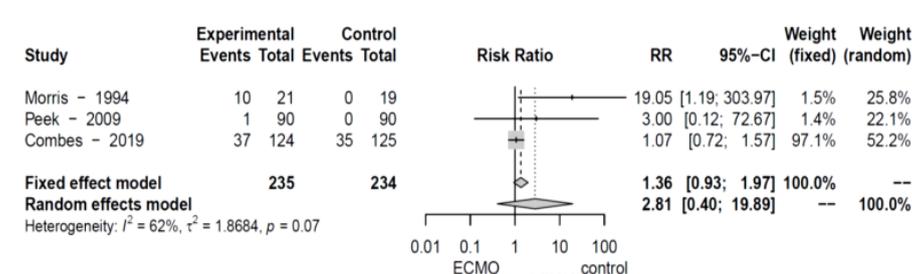
Quanto aos efeitos indesejáveis de ECMO, os seis estudos primários identificaram hemorragia, hemólise e complicações no SNC (sistema nervoso central) tanto para o grupo que

utilizou ECMO quanto para o grupo controle, concluindo que o suporte respiratório com ventilação mecânica em pacientes com SARA grave versus ventilação mecânica ultra - protetora associada à ECMO mostrou uma vantagem consistente de redução da incidência de complicações, embora com magnitude, variabilidade e incerteza diversas entre os estudos, conforme figura 10.

Figura 10 - Tabela de efeitos indesejáveis com Forest plot para eventos adversos hemorrágicos do Relatório da Conitec (2021)

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

Legenda: NR: Não reportado



Fonte: BRASIL, 2021

Além dos estudos selecionados, foram incluídas no relatório da Conitec 2 revisões sistemáticas (Elsayed, 2021 e Zhu, 2021) que tiveram como objetivo estimar o efeito da ECMO VV na mortalidade de pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória e, avaliar os efeitos da ECMO para adultos com SARA grave, classificadas com nível de confiança moderada (Zhu et al., 2021) e baixa (Elsayed et al., 2021). Os itens de critérios de inclusão e fonte de financiamento dos estudos incluídos foram considerados de alto risco nas duas revisões. Além disso, o estudo de Elsayed (2021) apresentou alto risco para extração em duplicata, lista de estudos excluídos com justificativa, e médio risco para descrição adequada dos estudos incluídos. O estudo de Zhu (2021) apresentou alto risco para seleção em duplicata, e médio risco para estratégia de busca abrangente. No Quadro 3 abaixo estão as citações bibliográficas das revisões sistemáticas incluídas no relatório da Conitec.

Quadro 2. Citação bibliográfica das revisões sistemáticas do Relatório da Conitec (2021)

Lista de estudos	Citação bibliográfica
Elsayed - 2021	Elsayed HH, Hassaballa AS, Ahmed TA, Gumaa M, Sharkawy HY. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with severe COVID-19 adult respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. <i>Cardiothorac Surg.</i> 2021;29(1):9. doi: 10.1186/s43057-021-00046-3. Epub 2021 Apr 12. PMID: PMC8047554.

Zhu - 2021	Zhu Y, Zhang M, Zhang R, Ye X, Wei J. Extracorporeal membrane oxygenation versus mechanical ventilation alone in adults with severe acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Clin Pract.</i> 2021 Jan 24; e14046. doi: 10.1111/ijcp.14046. Epub ahead of print. PMID: 33486824.
------------	---

Fonte: BRASIL, 2021a.

Foram incluídos em sua maioria estudos observacionais (Elsayed et al., 2021; Zhu et al., 2021), e apenas uma revisão incluiu dois ensaios clínicos randomizados (Zhu et al., 2021). Os estudos primários foram realizados especialmente na China e França. A amostra variou de 194 pacientes (Elsayed et al., 2021) a 867 pacientes (Zhu et al., 2021), com idade dos pacientes entre 47-71 anos na revisão de Elsayed et al., (2021) e de 36-79 anos na de Zhu et al., (2021).

Elsayed et al., (2021) avaliaram a taxa de mortalidade de pacientes em uso de ECMO em comparação a ventilação mecânica em 4 estudos. A taxa de mortalidade foi de 87,5% nos pacientes com ECMO e 69,2% nos pacientes com terapia convencional. As chances combinadas de mortalidade em ECMO comparada à terapia convencional não foram significativamente diferentes (Estimativa= 0,273, IC95%, 0,06 a 1,111; I²= 0%, Q de Cochran, valor de p= 0,57). A metaregressão mostrou apenas que a idade mais jovem foi preditor de mortalidade (p= 0,02). O viés de publicação foi excluído através da visualização do gráfico de funil de erro padrão, teste de Egger (p= 0,566) e teste de Begg e Mazumdar (p= 0,373).

A revisão de Zhu et al., (2021) incluiu 7 estudos (2 ECR e 5 coortes retrospectivas) considerando os estudos de (Peek, 2009; Combes, 2018; Noah, 2011; Pham, 2013; Tsai, 2015) que também já foram parte da revisão sistemática própria apresentada no relatório, e concluiu que o grupo ECMO teve uma taxa de mortalidade significativamente menor em comparação com o grupo VM isolada em 30, 60 e 90 dias para pacientes com SARA grave.

Ou seja, analisando os dados de todos os estudos, observa-se que a efetividade de ECMO em relação às mortes evitáveis não possui uma diferença considerável em relação à ventilação mecânica exclusiva.

5. METODOLOGIA

Trata-se de estudo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que pode ser definido como um processo de análise das consequências clínicas, econômicas e sociais da utilização das tecnologias em saúde. Entendem-se como tecnologias em saúde desde sistemas organizacionais à procedimentos técnicos e protocolos assistenciais. Com base nessa investigação promovida pelo método de ATS, o resultado fornece subsídios para decisão de incorporação, monitoramento e abandono de tecnologias em uso nos sistemas de saúde (BRASIL, 2014).

Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) tem como principal objetivo prover informações confiáveis aos tomadores de decisão, gestores ou clínicos, proporcionando uma ponte entre a pesquisa e a tomada de decisão e auxiliando na formulação de políticas da saúde, por meio de uma compreensão mais elaborada do desenvolvimento, da difusão e do uso apropriado da tecnologia em saúde (BRASIL, 2009).

Seguindo uma tendência mundial, o Brasil, desde 2009, com a publicação pelo Ministério da Saúde das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica e de Tecnologias em Saúde e com o estabelecimento da Lei n. 12.401 de 28 de abril de 2011, que trata do processo de incorporação de novas tecnologias no SUS, passou também a se apropriar das ferramentas de apoio à tomada de decisão para gestão do Sistema Único de Saúde – SUS (BRASIL, 2014).

Sendo assim, a proposta deste estudo é de uma análise de custo-utilidade, sendo a medida de efetividade os anos de vida ganho utilizando-se de um modelo dinâmico do tipo cadeia de Markov para analisar a médio e longo prazos os custos e as consequências do uso da ECMO associada a VM protetora ou da VM protetora exclusiva como medida de suporte avançado de vida em pacientes com SDRA por COVID-19.

O caso-base

No modelo proposto, a problemática do estudo inicia-se com a necessidade de se adotar medidas para a promoção da oxigenação tecidual e correção da hipoxemia grave em pacientes adultos com SDRA, portadores da forma grave de COVID-19, internados em unidades de cuidados intensivos.

Nesse contexto, o caso-base para análise no modelo considera, portanto, dois possíveis cenários denominados como cenários alternativo e de referência.

No primeiro cenário (alternativo), os pacientes são submetidos a oxigenação por membrana extracorpórea associada a ventilação mecânica como recurso terapêutico para tratar a insuficiência respiratória, enquanto, no cenário de referência, os pacientes são tratados através de ventilação mecânica invasiva.

A necessidade premente de incorporação de novas tecnologias na assistência à saúde diante de cenários de escassez de recursos financeiros e acentuada incerteza tem estimulado os gestores e profissionais de saúde a cada vez mais buscar nas melhores evidências científicas disponíveis e nos resultados de estudos de análise econômica, uma alternativa científica para adequar a incorporação e o uso das novas tecnologias aos recursos financeiros limitados.

Optamos pela análise de custo-utilidade, tendo em vista que o objetivo do estudo é comparar duas alternativas para a promoção de cuidados críticos, cujos custos são expressos em unidades monetárias, e os efeitos, em unidades clínico-epidemiológicas, representados por anos de vida ganhos, o que pode ser considerado no modelo como benefícios em saúde.

No quadro 3 abaixo são apresentadas as características do modelo de análise de custo-efetividade.

Quadro 3 - Características do modelo de análise de custo-efetividade. Rio de Janeiro - RJ, 2023

Antecedentes e objetivos	O objetivo desta análise econômica de custo-utilidade, baseada em um modelo de Markov, é avaliar se é custo-efetiva a utilização da ECMO junto à ventilação mecânica protetora, para o tratamento de SDRA no SUS em comparação com a ventilação mecânica protetora exclusiva.
População-alvo	Pacientes adultos de ambos os sexos portadores de SDRA.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	ECMO + ventilação mecânica protetora
Horizonte temporal	2 meses com dois ciclos markovianos com duração de 30 dias.
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Anos de vidas ajustados pela qualidade (AVAQ)
Estimativa de custos	Apenas custos médicos diretos
Moeda	Real (\$)
Modelo escolhido	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística (diagrama de Tornado) e probabilística (simulação de Monte Carlo)

Fonte: A autora, 2023

5.1 População do estudo

O modelo será povoado por uma coorte de pacientes adultos de ambos os sexos, diagnosticados com SDRA por COVID-19, que necessitam de assistência ventilatória, ou por meio de oxigenação por membrana extracorpórea através de ECMO veno-venosa associada à ventilação mecânica protetora ou por meio de ventilação mecânica protetora exclusiva.

A coorte de pacientes foi assim delimitada pelo fato de a SDRA ser a consequência da forma grave da COVID-19. A quantificação de pacientes portadores da SDRA foi retirada dos estudos incluídos nesse revisão, sendo a média delimitada pela variação de menor e maior valor.

5.2 Perspectiva do Estudo

A análise foi realizada na perspectiva do SUS em nível federal, razão pela qual, somente os custos diretos serão estimados, a partir da técnica de micro custeio. Serão considerados apenas os custos médicos diretos, relativos aos custos com os procedimentos e os insumos, os custos com eventuais exames realizados e os custos associados às diárias em UTI.

As estimativas de custos foram retiradas do site do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP¹) e do Relatório da Conitec nº 636.

5.3 Aspectos éticos

Como se trata de uma modelagem matemática realizada a partir de dados secundários, extraídos da literatura científica, sem a participação de seres humanos, foi solicitado dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) em cumprimento da resolução 510/16, que trata das normas éticas destinadas às pesquisas envolvendo seres humanos da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

5.4 Segurança e eficácia das intervenções: O estado da arte

Para compor o conjunto das evidências científicas acerca da segurança e eficácia das intervenções analisadas nesse estudo, considerou-se aquelas já produzidas e apresentadas no Relatório da Conitec nº 636 de junho de 2021, complementadas pelos estudos recuperados de uma revisão sistemática rápida realizada em outubro de 2021, que consultou as bases Medline, via PubMed, Embase, via Rede Cafe e Cochrane.

O objetivo da revisão foi complementar as evidências científicas já disponíveis no referido Relatório da Conitec, com estudos primários e secundários da mais alta qualidade disponíveis, incluindo os estudos randomizados ou com pareamento caso-controle estruturado, coortes prospectivas e mesmo, retrospectivas, além de revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, incluindo meta-análises em rede.

As estratégias de buscas foram orientadas pela seguinte questão estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, desfecho – *outcome* e tipo de estudos – *study*):

População: Pacientes adultos a partir de 18 anos com SDRA devido a COVID-19, refratária à ventilação mecânica protetora exclusiva.

¹ <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

Intervenção: Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) associada à ventilação mecânica protetora.

Comparador: Ventilação mecânica protetora exclusiva.

Desfechos (*Outcomes*): Mortalidade e sepse.

5.5 Atualizando as evidências científicas disponíveis

Além das evidências do relatório da Conitec, para esta dissertação foi realizada uma revisão sistemática rápida para atualizar o estado da arte e procurar por novas evidências científicas que pudessem ser úteis na modelagem econômica (TRICCO et al., 2017). Nessa revisão foram considerados estudos randomizados ou não, revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, inclusive em rede (meta-análise de comparação indireta), estudos observacionais, incluindo caso-controle com método de pareamento.

Os termos controlados MeSH e Emtree utilizados para as estratégias de busca são apresentados no Quadro 4.

As estratégias de busca foram elaboradas de modo a serem sensíveis e específicas o suficiente para recuperarem o maior número possível de documentos que respondam a questão de pesquisa. Nesse sentido, além das limitações referentes ao tipo de estudo e a idade dos indivíduos (≥ 18 anos de idade), as buscas foram limitadas aos estudos nos idiomas inglês, português e espanhol, disponíveis em textos completos, publicados nos últimos 10 anos. O comparador e os desfechos não foram considerados nas estratégias de modo a torná-las mais sensíveis. A busca no Medline considerou o filtro “tratamento” do PubMed Clinical Queries para refinar a busca.

Na Cochrane, a busca foi feita utilizando o recurso PICO Beta, considerando apenas a população (MeSH COVID-19) e a intervenção (MeSH *Extracorporeal Membrane Oxygenation*), que foram combinados pelo operador Boleano AND.

Os termos controlados utilizados nas estratégias de busca no Medline, Embase e Cochrane são apresentados no Quadro 4. As estratégias de busca por base consultada são apresentadas no Quadro 5.

Quadro 4. Termos controlados utilizados nas estratégias de busca no Medline, Embase e Cochrane. Rio de Janeiro, Brasil - 2021.

	MeSH	Emtree
População	<p><i>COVID-19 OR COVID 19 OR COVID-19 Virus Disease OR COVID 19 Virus Disease OR COVID-19 Virus Diseases OR Disease, COVID-19 Virus OR Virus Disease, COVID-19 OR COVID-19 Virus Infection OR COVID 19 Virus Infection OR COVID-19 Virus Infections OR Infection, COVID-19 Virus OR Virus Infection, COVID-19 OR 2019-nCoV Infection OR 2019 nCoV Infection OR 2019-nCoV Infections OR Infection, 2019-nCoV OR Coronavirus Disease-19 OR Coronavirus Disease 19 OR 2019 Novel Coronavirus Disease OR 2019 Novel Coronavirus Infection OR 2019-nCoV Disease OR 2019 nCoV Disease OR 2019-nCoV Diseases OR Disease, 2019-nCoV OR COVID19 OR Coronavirus Disease 2019 OR Disease 2019, Coronavirus OR SARS Coronavirus 2 Infection OR SARS-CoV-2 Infection OR Infection, SARS-CoV-2 OR SARS CoV 2 Infection OR SARS-CoV-2 Infections OR COVID-19 Pandemic OR COVID 19 Pandemic OR COVID-19 Pandemics OR Pandemic, COVID-19</i></p>	<p><i>coronavirus disease 2019 OR 2019 novel coronavirus disease OR 2019 novel coronavirus epidemic OR 2019 novel coronavirus infection OR 2019-nCoV disease OR 2019-nCoV infection OR coronavirus disease 2 OR coronavirus disease 2010 OR coronavirus disease 2019 pneumonia OR coronavirus disease-19 OR coronavirus infection 2019 OR COVID OR COVID 19 OR COVID 19 induced pneumonia OR COVID 2019 OR COVID-10 OR COVID-19 OR COVID-19 induced pneumonia OR COVID-19 pneumonia OR COVID19 OR nCoV 2019 disease OR nCoV 2019 infection OR new coronavirus pneumonia OR novel coronavirus 2019 disease OR novel coronavirus 2019 infection OR novel coronavirus disease 2019 OR novel coronavirus infected pneumonia OR novel coronavirus infection 2019 OR novel coronavirus pneumonia OR paucisymptomatic coronavirus disease 2019 OR SARS coronavirus 2 infection OR SARS coronavirus 2 pneumonia OR SARS-CoV-2 disease OR SARS-CoV-2 infection OR SARS-CoV-2 pneumonia OR SARS-CoV2 disease OR SARS-CoV2 infection OR SARSCoV2 disease OR SARSCoV2 infection OR severe acute respiratory syndrome 2 OR severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection OR severe acute respiratory syndrome CoV-2 infection OR Wuhan coronavirus disease OR Wuhan coronavirus infection</i></p>

Intervenção	<p><i>Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Extracorporeal Membrane Oxygenations OR Membrane Oxygenation, Extracorporeal OR Oxygenation, Extracorporeal Membrane OR ECMO Treatment OR ECMO Treatments OR Treatment, ECMO OR ECLS Treatment OR ECLS Treatments OR Treatment, ECLS OR ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Extracorporeal Life Support OR Extracorporeal Life Supports OR Life Support, Extracorporeal OR Venoarterial ECMO OR ECMO, Venoarterial OR Venoarterial ECMOs OR Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Venovenous ECMO OR ECMO, Venovenous OR Venovenous ECMOs OR Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation</i></p>	<p><i>extracorporeal membrane oxygenation device OR CardioHelp OR extracorporeal membrane oxygenation circuit OR extracorporeal membrane oxygenator OR Minimax (extracorporeal membrane oxygenation device) OR Minimax Plus OR Primo2x OR Prolung (device) OR Quadrox PLS Oxygenator OR Rotaflow RF 32 OR veno-venous ECMO OR veno venous extracorporeal life support OR veno venous extracorporeal membrane oxygenation OR veno venous extracorporeal oxygenation OR venovenous ECMO OR venovenous extracorporeal life support OR venovenous extracorporeal membrane oxygenation OR venovenous extracorporeal oxygenation OR VV-ECLS OR VV-ECMO OR vvECLS OR vvECMO</i></p>
-------------	--	--

Fonte: A autora, 2021

Quadro 5. Estratégias de busca por base. Rio de Janeiro, Brasil - 2021.

MedLine/Pubmed	Cochrane	Embase/Rede Cafe
<p><i>(((COVID-19 OR COVID 19 OR COVID-19 Virus Disease OR COVID 19 Virus Disease OR COVID-19 Virus Diseases OR Disease, COVID-19 Virus OR Virus Disease, COVID-19 OR COVID-19 Virus Infection OR COVID 19 Virus Infection OR COVID-19 Virus Infections OR Infection, COVID-19 Virus OR Virus Infection, COVID-19 OR 2019-nCoV Infection OR 2019 nCoV Infection OR 2019-nCoV Infections OR Infection, 2019-nCoV OR Coronavirus Disease-19 OR Coronavirus Disease 19 OR 2019 Novel Coronavirus Disease OR 2019 Novel Coronavirus Infection OR 2019-nCoV Disease OR 2019 nCoV Disease OR 2019-nCoV Diseases OR Disease, 2019-nCoV OR COVID19 OR Coronavirus Disease 2019 OR Disease 2019, Coronavirus OR SARS Coronavirus 2 Infection OR SARS-CoV-2 Infection OR Infection, SARS-CoV-2 OR SARS CoV 2 Infection OR SARS-CoV-2 Infections OR COVID-19 Pandemic OR COVID 19 Pandemic OR COVID-19 Pandemics OR Pandemic, COVID-19) and (Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Extracorporeal Membrane Oxygenations OR Membrane Oxygenation, Extracorporeal OR Oxygenation, Extracorporeal Membrane OR ECMO Treatment OR ECMO Treatments OR Treatment, ECMO OR ECLS Treatment OR ECLS Treatments OR Treatment, ECLS OR ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Extracorporeal Life Support OR Extracorporeal Life Supports OR Life Support, Extracorporeal OR Venoarterial ECMO OR ECMO, Venoarterial OR Venoarterial ECMOs OR</i></p>	<p><i>Covid-19 AND Extracorporeal Membrane Oxygenation</i></p>	<p><i>(((coronavirus AND disease AND 2019 OR 2019) AND novel AND coronavirus AND disease OR 2019) AND novel AND coronavirus AND epidemic OR 2019) AND novel AND coronavirus AND infection OR '2019 ncov') AND disease OR '2019 ncov') AND infection OR coronavirus) AND disease AND 2 OR coronavirus) AND disease AND 2010 OR coronavirus) AND disease AND 2019 AND pneumonia OR coronavirus) AND 'disease 19' OR coronavirus) AND infection AND 2019 OR covid) AND 19 OR covid) AND 19 AND induced AND pneumonia OR covid) AND 2019 OR 'covid 10' OR 'covid 19') AND induced AND pneumonia OR 'covid 19') AND pneumonia OR covid19 OR ncov) AND 2019 AND disease OR ncov) AND 2019 AND infection OR new) AND coronavirus AND pneumonia OR novel) AND coronavirus AND 2019 AND disease OR novel) AND coronavirus AND 2019 AND infection OR novel) AND coronavirus AND disease AND 2019 OR novel) AND coronavirus AND infected AND pneumonia OR novel) AND coronavirus AND infection AND 2019 OR novel) AND coronavirus AND pneumonia OR paucisymptomatic) AND coronavirus AND disease AND 2019 OR sars) AND coronavirus AND 2 AND infection OR sars) AND coronavirus AND 2 AND pneumonia OR 'sars cov 2') AND disease OR 'sars cov 2') AND infection OR 'sars cov 2') AND pneumonia OR 'sars cov2') AND disease OR 'sars cov2') AND infection OR sarscov2) AND disease OR sarscov2) AND infection OR severe) AND acute AND respiratory AND syndrome AND 2 OR severe) AND acute AND respiratory AND syndrome AND 2 AND pneumonia OR severe) AND acute AND respiratory AND syndrome AND coronavirus AND 2 AND infection OR severe) AND acute AND respiratory AND syndrome AND coronavirus AND 2019 AND infection OR severe) AND acute AND respiratory AND syndrome AND 'cov 2' AND infection OR wuhan) AND coronavirus AND disease OR wuhan) AND coronavirus AND</i></p>

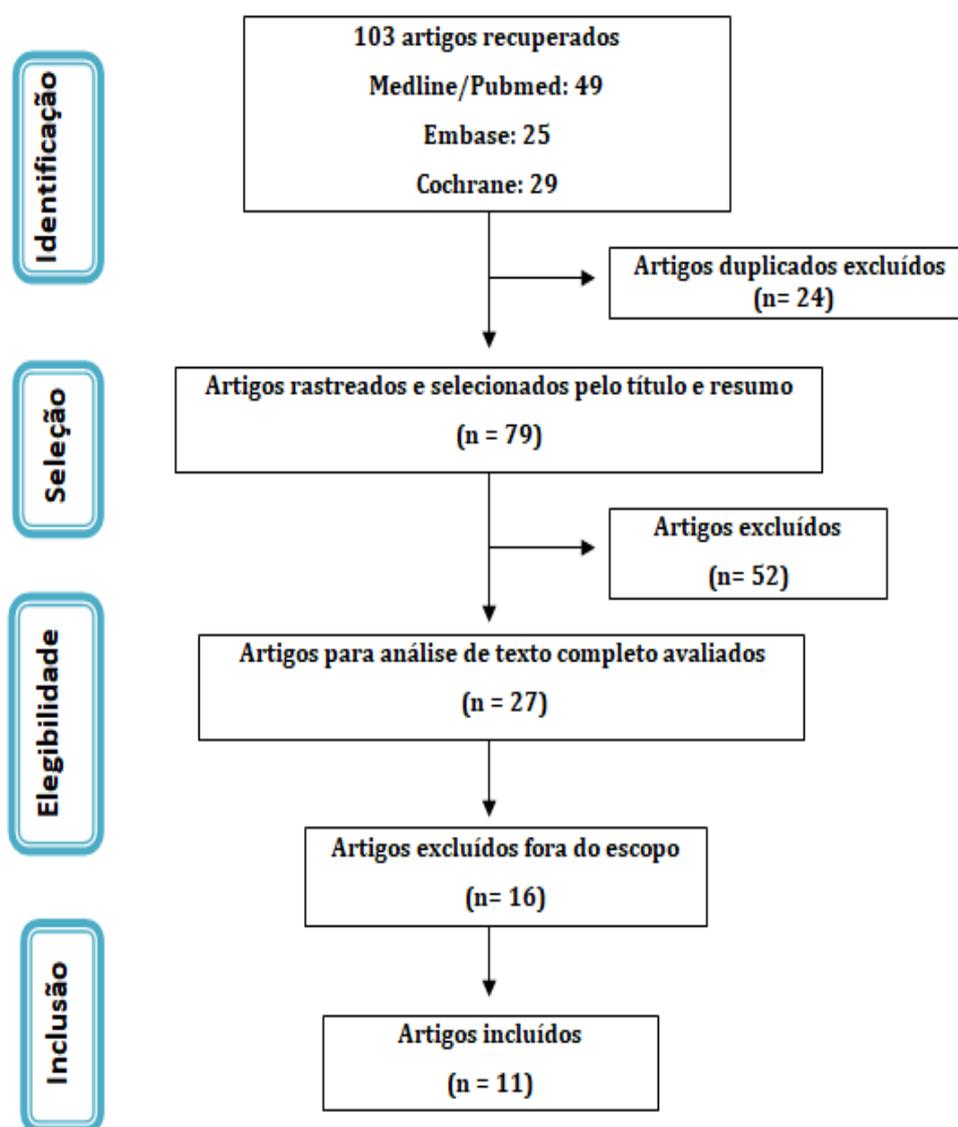
<p><i>Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation OR Venovenous ECMO OR ECMO, Venovenous OR Venovenous ECMOs OR Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation)) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter]))) AND (Therapy/Broad[filter])) AND (Therapy/Broad[filter])</i></p>		<p><i>infection AND (((((((((((((((extracorporeal AND membrane AND oxygenation AND device OR cardiohelp OR extracorporeal) AND membrane AND oxygenation AND circuit OR extracorporeal) AND membrane AND oxygenator OR minimax) AND extracorporeal AND membrane AND oxygenation AND device OR minimax) AND plus OR primo2x OR prolong) AND device OR quadrox) AND pls AND oxygenator OR rotaflow) AND rf AND 32 OR 'veno venous') AND ecmo OR veno) AND venous AND extracorporeal AND life AND support OR veno) AND venous AND extracorporeal AND membrane AND oxygenation OR veno) AND venous AND extracorporeal AND oxygenation OR venovenous) AND ecmo OR venovenous) AND extracorporeal AND life AND support OR venovenous) AND extracorporeal AND membrane AND oxygenation OR venovenous) AND extracorporeal AND oxygenation OR 'vv ecl' OR 'vv ecmo' OR vvecls OR vvecmo) AND (2020:py OR 2021:py) AND ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)</i></p>
---	--	---

Fonte: A autora, 2021

As buscas retornaram um total de 103 documentos, sendo 49 recuperados no Medline, 25 no Embase e 29 na Cochrane. O desfecho de interesse foram a mortalidade e SEPSE.

Os artigos foram lidos e avaliados pelo próprio autor da pesquisa no que se refere aos critérios de elegibilidade, para inclusão ou não dos estudos, em duas etapas: na primeira, apenas título e resumo foram lidos e na segunda, os estudos incluídos foram lidos em texto completo. Ao final, 15 artigos foram incluídos para a síntese de evidências. O fluxograma Prisma, descrevendo o processo de recuperação da informação, desde a identificação até a inclusão dos estudos é apresentado na Figura 11.

Figura 11 - Fluxograma da seleção dos artigos (*Prisma Flow*). Rio de Janeiro, Brasil – 2021.



Fonte: A autora, 2021

As características dos estudos selecionados bem como seus principais resultados estão descritos abaixo, no Quadro 6.

Quadro 6. Características e principais resultados dos estudos selecionados na revisão. Rio de Janeiro, Brasil - 2021.

Ref.	Estudo/Desenho /Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
1	Ramanathan et al, 2021 Inglaterra Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes adultos com COVID-19 que desenvolveram SDRA em uso de ECMO. Seguimento de dois anos.	ECMO em adultos com SDRA por COVID-19	Primário: Mortalidade hospitalar. Secundários: duração da terapia com ECMO e ventilação mecânica, taxa de desmame da ECMO e complicações durante a ECMO.	A taxa de pacientes que evoluíram para óbito em ECMO VV foi de 35,7% (IC 95% 30,7–40,7%, alta certeza).
2	Serafim et al, 2021 Brasil Revisão sistemática sem meta-análise	Pacientes com COVID-19 internados na UTI. A pesquisa bibliográfica foi realizada de 1º de dezembro de 2019 a 20 de agosto de 2020.	Nenhuma.	Incidência de SDRA, necessidade de VM e TSR, uso de vasopressores, óbito na UTI/hospital e tempo de permanência hospitalar/UTI.	Na VMI, 59% evoluíram para óbito. No ECMO, 90%.
3	Domecq et al, 2021 Estudo observacional transversal	Pacientes com COVID-19 que precisaram e não precisaram de vários tipos e combinações de suporte de órgãos (VM, TSR, vasopressores e ECMO). Seguimento em 9 meses.	Nenhuma.	O desfecho primário foi a mortalidade hospitalar. Os desfechos secundários foram alta hospitalar com ou sem assistência e tempo de internação hospitalar.	A mortalidade foi de 40,8% entre os pacientes que receberam apenas VMI. A mortalidade foi de 39% para os pacientes que receberam ECMO.
4	Giraud et al, 2021 Suíça Estudo observacional retrospectivo	Pacientes adultos com SDRA grave relacionada à pneumonia por COVID-19 internados em UTI apoiados por ECMO VV. Seguimento de 2 meses.	Nenhuma.	Indicação de TSR, parâmetros e duração do suporte de ECMO, tempo de permanência na UTI e tempo de internação hospitalar.	Taxa de mortalidade de 60% para VMI. O estudo não conseguiu demonstrar uma diferença na mortalidade em 60 dias de 20% e não conseguiu mostrar uma melhora significativa na mortalidade (35% vs. 46%; risco relativo [RR] 0,76; 95 % intervalo de confiança [IC] 0,55–1,04, p = 0,09).
5	Yu et al, 2020 China	Pacientes adultos com COVID-19 recebidos em	Nenhuma.	Resultados e complicações dos pacientes com COVID-19 e a intensidade dos tratamentos que	SDRA ocorreu em 71,2% dos pacientes, 37,6% receberam VMI, sendo 6,2%

	Estudo observacional prospectivo	UTI. Seguimento 24 horas.		esses pacientes receberam.	tratados com ECMO ao mesmo tempo. Mortalidade para VMI foi de 38,5%. Choque séptico ocorreu em 15%.
6	Durak et al, 2021 Alemanha Estudo observacional retrospectivo	Pacientes com COVID-19 que desenvolveram SDRA necessitando de ECMO. Seguimento de 1 mês.	ECMO	Tromboembolismo	53% foram desmamados com sucesso da ECMO e receberam alta hospitalar e 47% morreram.
7	Alhumaid et al, 2021 Arábia Saudita Estudo observacional prospectivo	Pacientes adultos com SARS-CoV-2 admitidos em UTI. Seguimento de 6 meses.	ECMO	Efeito da terapia de resgate com ECMO	SDRA ocorreu em 86,5%. Todos os pacientes do grupo ECMO foram intubados e colocados em ventilação mecânica em comparação com 52% no grupo não ECMO (p = 0,005). No grupo ECMO, o modo VV foi 93,5%, e 48,9% morreram. No grupo ECMO, 55,4% receberam alta, 48,9% foram a óbito. Choque séptico em 19,6% e falência múltipla de órgãos em 10,9%.
8	Yang et al, 2020 Canadá Estudo de coorte retrospectivo	Pacientes adultos com pneumonia por COVID-19 internados em UTI. Seguimento de 5 meses.	Nenhuma.	Características, resultados e manejo de pacientes críticos com pneumonia por COVID-19.	61,3% entraram em VMI. Nenhum paciente necessitou de ECMO. A mortalidade na UTI em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica foi de 18,5%.
9	Lebreton et al, 2021 França Estudo de coorte retrospectivo	Pacientes adultos com SDRA grave por COVID-19 com necessidade de ECMO internados em UTI. Seguimento de 3 meses.	ECMO	Complicações relacionadas à UTI e ECMO, duração da ECMO e permanência na UTI, status de sobrevida em 90 dias após o início da ECMO e causas de morte.	95% foram submetidos a ECMO VV, onde 96% sobreviveram e 95% foram a óbito (p = 0,44). Em 16% houve choque séptico e todos morreram (29%). Falha de múltiplos órgãos foi de 18% e todos morreram (32%)
10	Yang et al, 2021 China Estudo de coorte retrospectivo	Pacientes adultos infectados por SARS-CoV-2 que foram tratados com ECMO. Seguimento de 3 meses.	ECMO	Duração da ECMO, complicações e estado de vida.	A ECMO VV foi a configuração iniciada em todos os pacientes. Durante o período do estudo, dos 73 pacientes, 59 morreram, 14 sobreviveram e 7 (9,6%) pacientes receberam alta hospitalar.
11	Biancari et al, 2021 França, Alemanha, Itália, Suécia e	Pacientes adultos com SDRA confirmada relacionada ao COVID-19	ECMO VV ou VA.	Mortalidade por todas as causas aos seis meses do início da terapia com ECMO, mortalidade na ECMO, mortalidade na UTI, mortalidade	A ECMO VV foi usada em 92,4% de pacientes. Desses 96,8% sobreviveram e 88,6% morreram em 1ª execução, 6,5%

	Reino Unido Estudo de coorte retrospectivo	submetidos a ECMO de qualquer configuração. Seguimento de 6 meses.		hospitalar, complicações pulmonares ou pleurais com necessidade de cirurgia torácica, AVC, LRA, TSR, transfusão de hemoderivados, infecção de corrente sanguínea, embolia pulmonar confirmada ou suspeita, duração da cirurgia invasiva, ventilação mecânica e tempo de internação na UTI e no hospital.	sobreviveram e 2,9% morreram em 2ª execução, e 1,4% morreram em 3ª execução. Infecção da corrente sanguínea foi de 31,8%
--	---	--	--	--	--

Fonte: A autora, 2021

5.7 Síntese das evidências

Mortalidade

Ramanathan et al., (2021) analisou mortalidade intra-hospitalar em pacientes com ECMO em sua revisão sistemática com meta-análise. Foram incluídos 22 estudos observacionais retrospectivos com 1.896 pacientes. No total, 89 doentes necessitaram de configuração VV ou VA, porém a VV foi a técnica predominante (98,6%). A mortalidade hospitalar combinada de pacientes com COVID-19 que receberam ECMO VA ou VV (22 estudos, 1.896 pacientes) foi de 37,1% (IC 95% 32,3–42,0%, alta certeza). A proporção de não sobreviventes em ECMO VV (17 estudos, 1.737 pacientes) foi de 35,7% (IC 95% 30,7–40,7%, alta certeza).

Serafim et al. (2021) em sua revisão sistemática sem meta-análise incluiu 32 artigos, um total de 69.093 pacientes que foram internados em UTI e avaliados. A taxa de mortalidade entre os pacientes na UTI com COVID-19 foi de 30,6%. Quando considerando apenas os pacientes ventilados mecanicamente, a mortalidade foi excepcionalmente elevada (59% em seis estudos), especialmente em pacientes com SDRA (até 93%), que é mais do que a taxa de mortalidade típica da SDRA de cerca de 35-45%. A taxa de mortalidade de pacientes em ECMO foi de 90% descrita em 3 estudos.

Domecq et al. (2021) através de estudo observacional transversal com uma coorte de 20.608 pacientes fez análise de dados contínuos resumidos como média (sd) ou mediana (intervalo interquartil [IQR], 25–75%) e as variáveis categóricas como n (%). A mortalidade associada à VMI foi de 49,8% (n = 2.494) e variou de 40,8% (n = 714) entre os pacientes que receberam apenas ventilação mecânica a 71,6% (n = 469) entre os pacientes que receberam VMI associada a drogas vasoativas e TSR. Nos pacientes que receberam ECMO, a mortalidade foi de 35% (n = 136).

O estudo observacional e retrospectivo de Giraud et al. (2020) incluiu 137 pacientes dos quais apenas 10 receberam ECMO VV. O objetivo do estudo foi descrever o manejo da ECMO nesses pacientes, assim como variáveis clínicas. As variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil ou como média \pm desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas em porcentagens. As variáveis contínuas foram comparadas por meio do teste U de *Mann-Whitney* ou teste t de *Student* e as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de *Fisher*.

Dos 10 pacientes, 6 que receberam mais de 7 dias de ventilação mecânica antes da aplicação da ECMO foram à óbito. A taxa de mortalidade para pacientes em ECMO foi de 60%. O estudo foi interrompido por motivos de futilidade (não conseguiu demonstrar uma diferença na mortalidade em 60 dias de 20%) e não conseguiu mostrar uma melhora significativa na mortalidade (35% vs.

46%; risco relativo [RR] 0,76; 95 % intervalo de confiança [IC] 0,55–1,04, $p = 0,09$), mas confirmou que a pneumonia por COVID-19 que causa SDRA grave que requer ECMO VV é uma patologia grave com alta taxa de mortalidade (60% nesta coorte) em comparação com a mortalidade da SDRA clássica.

No estudo observacional prospectivo multicêntrico de Yu et al. (2020) que transcorreu durante as 24h do dia 27 de fevereiro de 2020, 226 pacientes foram incluídos. Desses, 85 (37,6%) estavam sendo tratados com VMI, incluindo 14 (6,2%) em ECMO ao mesmo tempo.

A análise dos dados demonstrou que ao final do estudo, 204 (90,3%) pacientes permaneceram nas UTIs, 13 (5,7%) receberam alta e 9 (4%) morreram durante o período de observação. Até 9 de abril de 2020, entre os 226 pacientes incluídos, 87 (38,5%) haviam falecido e 15 (6,7%) ainda estavam internados. Dos 87 que faleceram até 9 de abril, 79 (35%) estavam continuamente em VMI.

Alhumaid et al. (2021) incluiu 1491 pacientes em um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico que teve por objetivo descrever o efeito da terapia de resgate com ECMO. O grupo ECMO ($n = 92$) incluiu pacientes que foram admitidos na UTI e em VMI, e receberam ECMO conforme atenderam as indicações e o grupo controle ($n = 1389$) incluiu pacientes que foram admitidos na UTI e alguns receberam VMI, mas nunca necessitaram de ECMO. Todos os pacientes do grupo ECMO foram intubados e colocados em ventilação mecânica em comparação com 52% no grupo não ECMO ($p = 0,005$). No grupo ECMO, o modo VV foi utilizado em 86 pacientes (93,5%). Dos 92 pacientes com ECMO 45 (48,9%) morreram. As principais causas de óbito em pacientes com ECMO foram: choque séptico (19,6%), falência múltipla de órgãos (10,9%), parada cardíaca (4,3%) e ordem de não ressuscitar (4,3%).

No estudo de Yang et al. (2020) foi realizada uma revisão retrospectiva dos prontuários de 461 (23%) pacientes internados por COVID-19, dos quais 106 foram admitidos na UTI, e desses, 65 (61,3%) necessitaram de intubação endotraqueal e nenhum precisou de ECMO. A mortalidade dos pacientes em VMI na UTI foi de 18,5% (12 dos 65 intubados).

Lebreton et al. (2021) em estudo de coorte retrospectivo incluiu 302 pacientes adultos com COVID-19 e SDRA grave submetidos à ECMO (venovenosa, venoarterial ou venoarterial-venosa). Os resultados foram expressos como odds ratio com IC de 95% e os valores de p de um teste de *Wald*. Dos 302 pacientes, 288 receberam inicialmente ECMO VV, 11 inicialmente receberam ECMO VA e três pacientes inicialmente tiveram ECMO VAV. Todos receberam VMI concomitante à ECMO. Para aumentar a proteção contra lesões pulmonares induzidas pelo ventilador, a ventilação pulmonar ultra protetora combinando uma redução do volume corrente, frequência respiratória e pressão das vias aéreas e de condução na ECMO foi incentivada. Dos 288

(95%) pacientes submetidos a ECMO VV, 133 (96%) sobreviveram e 155 (95%) foram a óbito (valor p 0,44). Em relação ao desfecho sobrevida em 90 dias após ECMO, independentemente do tipo de ECMO, 138 pacientes (46%) estavam vivos 90 dias após a ECMO e 164 morreram.

Yang et al. (2021) analisou dados de tratamento com ECMO, assim como complicações e estado de vida. O estudo retrospectivo incluiu 73 pacientes infectados por SARS-CoV-2 e tratados com ECMO. Devido ao pequeno número de pacientes tratados com ECMO que estavam vivos, nenhuma comparação foi realizada entre os sobreviventes e não sobreviventes. Todos os pacientes fizeram uso de ECMO VV. Dos 73 pacientes, 59 morreram, 14 sobreviveram e desses, 7 pacientes receberam alta hospitalar para casa e 3 foram transferidos para enfermarias gerais até o final do estudo.

Biancari et al., (2021) fizeram um estudo retrospectivo analisando a sobrevivência pelo período de 6 meses de pacientes com SDRA grave relacionada à COVID-19 que fizeram uso de ECMO VV ou VA. O acompanhamento de seis meses foi completo para todos, exceto quatro pacientes, cujo acompanhamento variou de 3,0 a 5,2 meses. Do total de 132 pacientes do estudo, 122 (92,4%) iniciaram em ECMO VV e 10 (7,6%) em ECMO VA. Durante o período do estudo, 70 pacientes tiveram morte hospitalar e 63 morreram especificamente em uso de ECMO, independentemente do tipo de configuração.

Sepse

Dados completos sobre sepse não foram encontrados nos estudos da revisão, sendo a análise dessa dissertação baseada no estudo de Allyn (2018) e Costa (2019).

No estudo de Yu et al. (2020), a pontuação de avaliação sequencial de falência de órgãos (SOFA) foi 4. Danos na função orgânica ocorreram na maioria dos pacientes. Choque séptico ocorreu em 15% dos pacientes.

A revisão de Alhumaid et al. (2021) destacou que as principais causas de óbito em pacientes com ECMO foram: choque séptico (19,6%) e falência múltipla de órgãos (10,9%).

No estudo de Lebreton et al. (2021), as causas mais comuns de óbito foram falência de múltiplos órgãos e choque séptico, sendo do total, 47 pacientes (16%) tiveram choque séptico e todos morreram (29%). Falha de múltiplos órgãos em 53 pacientes (18%) e todos morreram (32%).

Biancari et al., (2021) destacou dentre as complicações mais frequentes que ocorreram durante ou imediatamente após a terapia com ECMO a infecção da corrente sanguínea que foi de 31,8%.

5.8 Estimativa de custos das intervenções

Foram considerados apenas os custos médicos diretos referentes à internação em leito de UTI e uso de VMI protetora exclusiva ou associada à ECMO. Os custos foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos - SIGTAP, do Ministério da Saúde exceto aqueles referentes ao ECMO e VMI, cujos valores foram extraídos do Conitec nº 636 (Tabela 1).

Quadro 7 - Custos em reais (R\$) de cada procedimento em Unidade de Terapia Intensiva

Código	Procedimento	Valor
08.02.01.009-1	Diária de Unidade de Terapia Intensiva adulto (UTI III)	R\$ 700,00
08.02.02.001-1	Monitoramento de circulação extracorpórea	R\$ 60,00
03.09.06.001-0	Instalação de cateter duplo lúmen por punção/ procedimento	R\$ 112,48
Relatório da Conitec nº 636	VMI protetora exclusiva/ 14 dias	R\$ 144.984,36
Relatório da Conitec nº 636	ECMO + VMI protetora/ 14 dias	R\$ 157.504,30

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos - SIGTAP, 2022.

Nota: Dados de ECMO e VMI retirados do Relatório da Conitec nº 636.

6. O modelo analítico proposto

A proposta é de um modelo analítico dinâmico, baseado em um modelo de Markov. Diferentemente de modelos de avaliação econômica baseados em árvores de decisão, os modelos do tipo Markov considera os estados de saúde cujos pacientes poderão se encontrar em determinado momento no tempo. Nesse modelo, o fator “tempo” desenrolar-se de acordo com a probabilidade de o paciente ocupar determinados estados em uma série de períodos discretos, conhecidos como ciclos Markovianos. Ou seja, a doença está dividida em estados distintos e são assinaladas probabilidades de transição entre esses estados ao final de cada ciclo (DRUMMOND, 2005).

As durações desses ciclos podem variar de acordo com a doença e/ou intervenções que estão sendo avaliadas no caso-base, podendo ser semanais, mensais ou anuais, por exemplo. Do ponto de vista da avaliação econômica, cada ciclo possui um custo associado, a não ser nos estudos de custo-utilidade, nos quais o valor é a utilidade associada a cada ciclo. O tempo que em média determinado pela duração do ciclo Markoviano no qual um paciente pode ocupar nos vários estados do modelo, é, então, ponderado por seu custo ou utilidade, que serão utilizados para calcular os custos esperados e os resultados. A velocidade com que os pacientes se movem entre os estados do modelo é determinada pela probabilidade das transições. Assim, ao assinalar o uso dos recursos e os resultados em saúde, é possível avaliar esses fatores associados à doença e à intervenção que está sendo utilizada (DRUMMOND, 2005).

Na construção de um modelo do tipo Markov, primeiramente deve-se definir a doença, no caso, a COVID-19, em seus diferentes possíveis estados, os quais devem representar tanto clínica quanto economicamente os importantes efeitos produzidos pela doença, que devem ser incluídos no modelo. Uma importante consideração é que esses estados da doença são mutuamente excludentes, impossibilitando que o paciente possa estar em mais de um estado ao mesmo tempo. Os modelos de Markov são ferramentas importantes para o planejamento de programas de saúde.

Nessa dissertação, o primeiro estado de saúde dos pacientes com COVID-19 foi definido como “SDRA”, indicando que o paciente possui uma complicação associada a doença, e que, portanto, está vivenciando suas consequências e por isso, possuindo algum maior risco de morte do que um sujeito sem a doença e suas complicações.

6.1 Pressupostos assumidos no modelo

Os seguintes pressupostos foram assumidos no Modelo:

- 1- SEPSE foi a única complicação possível;

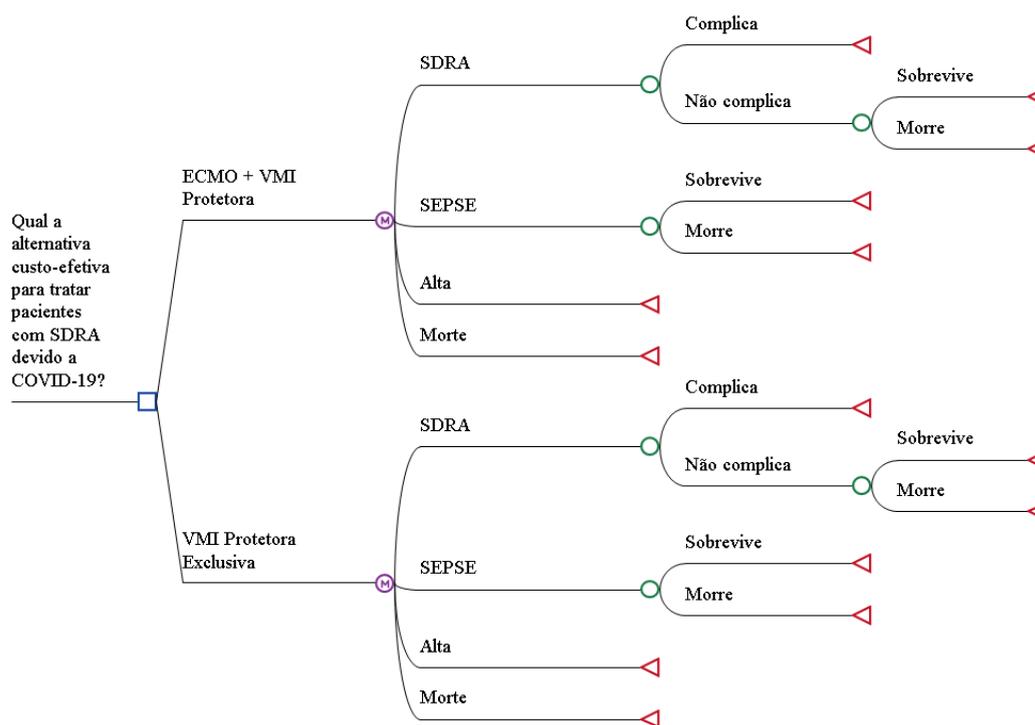
- 2- Após a alta os pacientes deixaram de ser seguidos e por isso, esse estado de saúde foi também considerado como absorvedor;
- 3- Os ciclos markovianos tem duração de 30 dias (horizonte temporal de 2 meses com dois ciclos);]

6.2 A estrutura do modelo

Os pacientes entram no modelo de Markov (figura 11), depois de diagnosticados com quadros de insuficiência respiratória aguda grave e são submetidos ou a ventilação mecânica invasiva exclusiva ou associada a ECMO.

Partindo do estado da doença “SDRA”, o paciente pode transicionar para o estado “SEPSE”, “alta” ou “morte”. Do estado “SEPSE” poderá progredir para os estados “alta” ou “morte”. Na progressão da doença o paciente passa a vivenciar sua condição deficitária de saúde com um aumento do risco de morte causado pelo resultado direto da doença ou de suas complicações sobre todas as outras causas de mortalidade. Abaixo, na figura 12 temos o modelo analítico proposto.

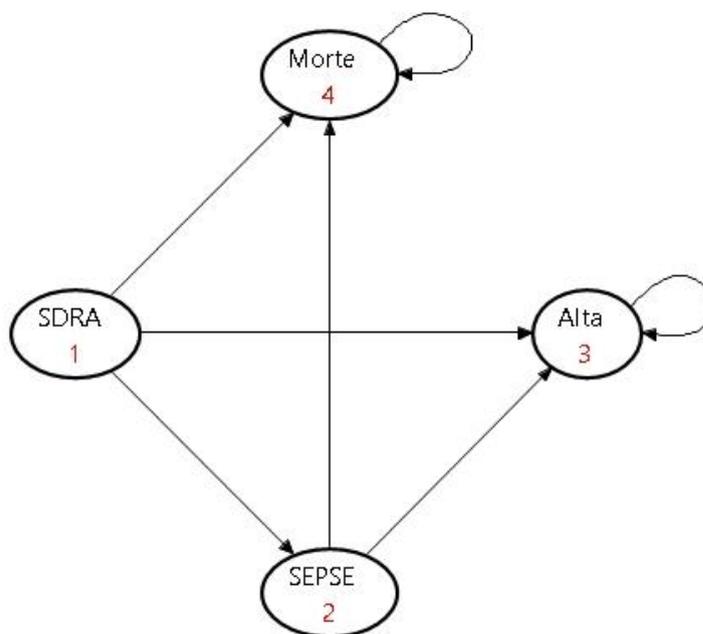
Figura 12 - Modelo analítico proposto de Markov. Rio de Janeiro, Brasil - 2023



Fonte: A autora, 2023

Todas as transições possíveis para essa análise estão representadas no modelo pelo diagrama de transição abaixo (Figura 13).

Figura 13 - Diagrama de transição proposto para o modelo analítico de Markov. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.



Fonte: A autora, 2023

Os estados no modelo dos quais é impossível sair são tecnicamente conhecidos como “*absorbing states*” (estados absorvedores) ; um exemplo disso, no modelo, é a morte, embora outros estado de saúde no modelo também possam ser considerados absorvedores, não necessariamente pela impossibilidade dos pacientes saírem dele, mas eventualmente por conta do fato de não ser possível conhecer qual o desfecho que poderá acontecer depois que o paciente chega a esses estados de saúde. No modelo proposto, como o modelo não se preocupou em saber o que acontece com o paciente depois que ele tem alta, o estado de saúde associado a essa condição, foi considerado também como absorvedor, à exemplo da morte.

As setas que retrocedem representam a possibilidade de o paciente permanecer no estado de saúde no qual se encontra, ou conforme o modelo é possível incluir melhorias nas condições clínicas do paciente, como nos casos de remissão das doenças, por exemplo, o que não é o caso admitido para o modelo analítico porposto.

As probabilidades de transição são consideradas em cada ciclo do modelo, e podem ser representadas em uma matriz do tipo “ $n \times n$ ”. A soma das probabilidades de transição de cada ciclo deve somar 1 (um), pois existe apenas um estado a cada momento discreto de tempo. Assim, a probabilidade de permanecer no mesmo estado é dada por um menos a probabilidade de transição.

A atribuição de pesos ao modelo é necessária para que os custos e desfechos sejam estimados. Cada vez mais essa predição tem sido feita nas análises econômicas em saúde, em termos de *Quality-Adjusted Life- Years* (QALY) do português anos de vida ajustados por qualidade

(AVAQ) e também, em termos de Anos de Vida Ganhos (AVG), embora nem todos os modelos possam utilizá-los. Nessa dissertação, optamos tanto pelo AVAQ quanto pelo AVG.

A principal vantagem reside na ponderação da extensão de tempo em um estado de saúde particular representado pela qualidade de vida nesse estado de saúde ou pelos anos de vida efetivamente ganhos. Isso torna o QALY ou o AVG adequados para uso nos modelos de Markov.

O uso do custo segue a mesma metodologia, atribuindo gastos associados a cada ciclo, sendo os custos obtidos pela soma de todos os ciclos. Uma consideração é a possibilidade de atribuir custos não somente aos estados, mas também às transições, que podem representar tratamentos pontuais, conferindo maior robustez ao modelo.

Mas como todo modelo matemático, o modelo de Markov têm pontos forte e pontos fracos. Os pontos fortes desse tipo de modelagem são as constantes probabilidades de transição que podem ser resolvidas por meio da álgebra matricial, considerando a matriz de transição com o tempo gasto em cada estado e valor esperado de cada resultado de maneira precisa. Entretanto, o ponto fraco dessa modelagem é também essa probabilidade estática. Conforme mencionado inicialmente, o uso desses modelos tem sido difundido pela maior capacidade de processamento dos computadores, que são capazes de superar a limitação estática da análise matricial.

Foram imputadas no modelo de Markov variáveis referentes à probabilidade de morrer por sepse ou por SDRA, além dos custos relacionados às tecnologias, tanto no cenário ECMO+VM protetora quanto no cenário VM protetora exclusiva conforme mostra a tabela 1 abaixo.

Tabela 1 - Variáveis e parâmetros retirados de cada referência explicitada que foram imputados no modelo de Markov

Nome da Variável	Descrição	Média	Mínimo	Máximo	Referência
Custo_SEPSE	Custo total do tratamento da sepse	40873,7	28611,59	53135,81	Conde et al, 2013
Custo_VMeECMO	Custo da ECMO + Ventilação mecânica	146998,415	131448,48	162508,35	Relatório Conitec nº 636
Custo_VMExc	Custos com uso de ventilação mecânica exclusiva	121372,24	105526,05	137218,43	Relatório Conitec nº 636
P_M_ECMO	Probabilidade de morrer em ECMO	0,35	0,245	0,455	Domecq, 2021
P_M_VM	Probabilidade de morrer em VM	0,408	0,2856	0,5304	Domecq, 2021
P_S_ECMO	Probabilidade sobreviver em ECMO	0,412	0,2884	0,5356	Domecq, 2021
P_S_VM	Probabilidade de sobreviver em ventilação mecânica	0,298	0,2086	0,3874	Domecq, 2021
P_SEPSE_ECMO	Probabilidade de fazer sepse em ECMO	0,448	0,3136	0,5824	Allyn 2018
P_SEPSE_ECMO_M	Probabilidade de fazer sepse em ECMO e morrer	0,262	0,1834	0,3406	Allyn 2018
P_SEPSE_ECMO_S	Probabilidade de fazer sepse em ECMO sobreviver	0,186	0,1302	0,2418	Allyn 2018
P_SEPSE_VM	Probabilidade de fazer sepse em ventilação mecânica	0,82165	0,6433	1	Costa, 2019
P_SEPSE_VM_M	Probabilidade de fazer sepse em ventilação mecânica e morrer	0,5	0,35	0,65	Costa, 2019
U_COVID_ALTA	Utilidade COVID pós alta	0,663	0	0,663	Relatório Conitec nº 636

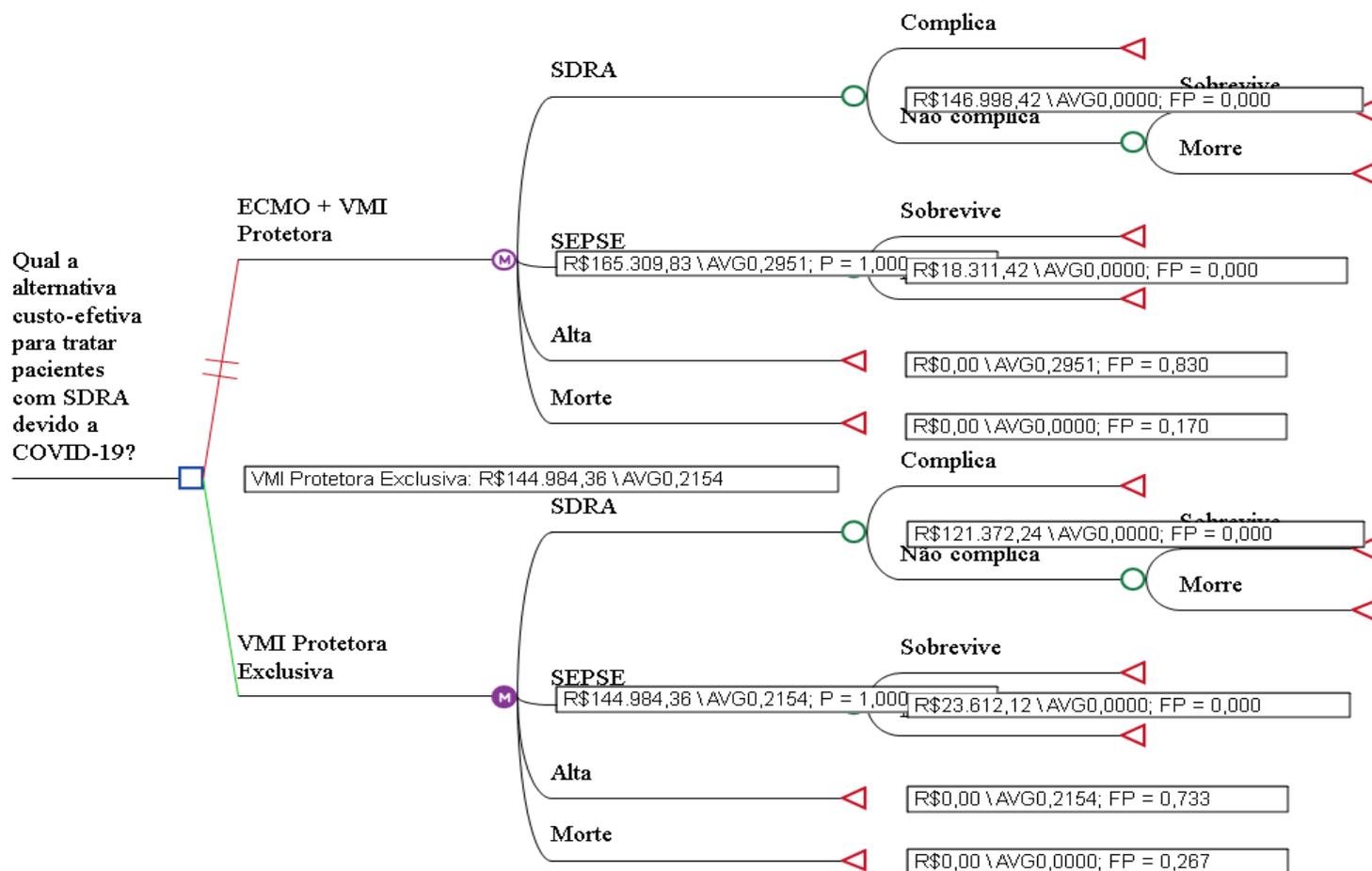
Fonte: A autora, 2023. Nota: Apenas um estudo da revisão, o de Domecq (2021), apresentou dados completos que pudessem ser imputados em algumas variáveis. O restante precisou ser extraído de estudos fora da revisão.

Em 2022 a Conitec através da 112ª Reunião Ordinária, no dia 31 de agosto aprovou uma proposta sobre limiares de custo-efetividade (LCE) nas decisões em saúde e recomendou o valor de 1 PIB per capita (R\$ 40.000,00 por QALY) como limiar, além da flexibilização desse limiar em situações como doenças pediátricas, doenças raras e na atenção às pessoas em vulnerabilidade social, sendo três vezes o valor padrão do limiar proposto. Nesse estudo foi adotada, portanto, a disposição de pagar no valor de 3 PIB per capita (R\$ 120.000,00).

7. RESULTADOS

O modelo analítico proposto sugere que, em um ano, a ventilação mecânica invasiva exclusiva pode representar menor custo (R\$ 144.984,36) embora possa resultar em menor efetividade (0,215 AVAQ) quando comparado ao ECMO + ventilação mecânica invasiva protetora, que pode representar maior custo (R\$ 157.504,30), e também maior efetividade (0,295 AVAQ), como sugere o modelo analítico após *Roll Back* (Figura 14).

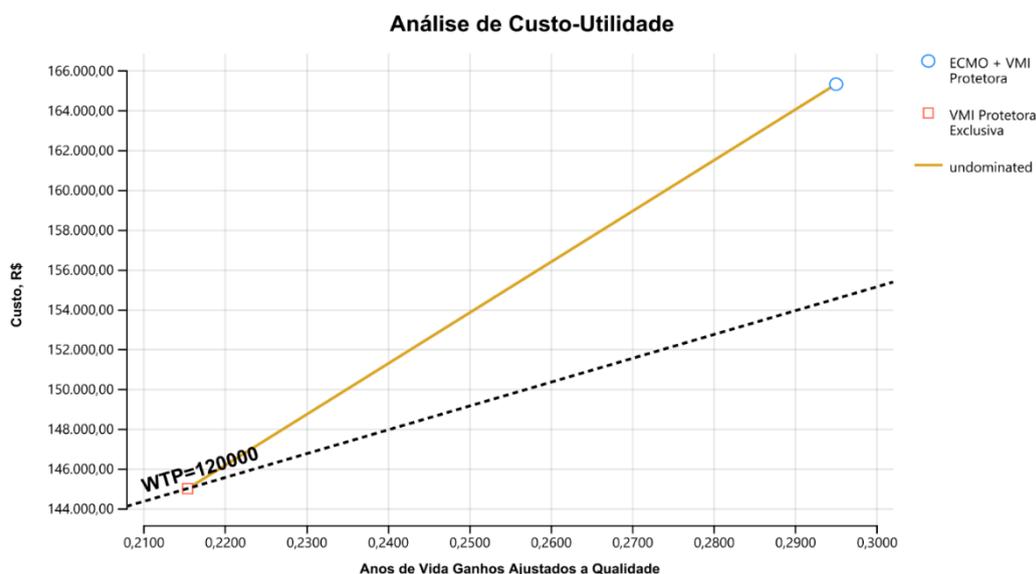
Figura 14 – Modelo de Markov após *Roll Back*. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.



Fonte: A autora, 2023

O gráfico de análise de custo-utilidade (figura 15), considerando o limiar de disposição de pagar de R\$ 120.000,00, mostra que a intervenção ECMO + VMI protetora pode oferecer em torno de 0,295 AVAQ em comparação com 0,215 AVAQ oferecidos pela VMI protetora exclusiva.

Figura 15 – Gráfico de análise de custo-utilidade. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.



O custo incremental de ECMO + VMI protetora é de R\$ 12.519,94 para 0,397 de efetividade em relação a 0,215 de VMI protetora exclusiva (efetividade incremental de 0,182). Para cada ano de vida ganho ajustados a qualidade, teria que ser desembolsado o valor de R\$ 68.902,92 (ICER) como mostra a tabela 2 abaixo.

Tabela 2 – Tabela de custo efetividade incremental. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.

Estratégia	Custo	Custo Incr	Efe	Efe Incr	ICER	NMB
VMI Protetora Exclusiva	R\$ 144.984,36		0,215			-R\$ 144.984,36
ECMO + VMI Protetora	R\$ 157.504,30	R\$ 12.519,94	0,397	0,182	R\$ 68.902,92	-R\$ 157.504,30

NMB: benefício líquido monetário. Fonte: A autora, 2023

7.1 Análise de sensibilidade determinística multivariada

A análise determinística

No modelo analítico proposto, a robustez foi avaliada a partir de análises de sensibilidade determinística multivariada. Essa análise considera a variação dos parâmetros de cada variável, sendo utilizada para identificar entre as variáveis imputadas no modelo, aquela que mais poderia afetar os resultados da análise.

Foi plotado um gráfico de Tornado, considerando-se como limiar de disposição a pagar (LDP) o valor de R\$ 120.000,00. A distribuição dos parâmetros de cada variável é apresentada na tabela 3 abaixo.

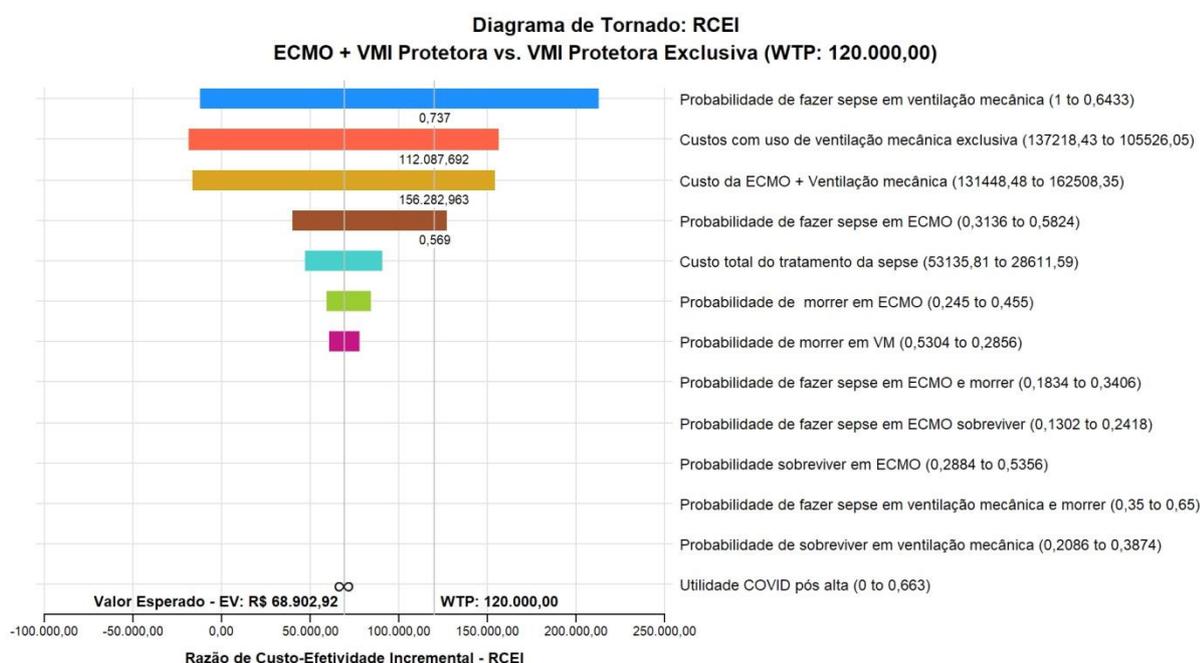
Tabela 3 – Variação dos parâmetros de cada variável. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.

Nome	Descrição	Média	Menor	Maior
Custo_SEPSE	Custo total do tratamento da sepse	40873,7	28611,59	53135,81
Custo_VMeECMO	Custo da ECMO + Ventilação mecânica	146998,415	131448,48	162508,35
Custo_VMExc	Custos com uso de ventilação mecânica exclusiva	121372,24	105526,05	137218,43
P_M_ECMO	Probabilidade de morrer em ECMO	0,35	0,245	0,455
P_M_VM	Probabilidade de morrer em VM	0,408	0,2856	0,5304
P_S_ECMO	Probabilidade sobreviver em ECMO	0,412	0,2884	0,5356
P_S_VM	Probabilidade de sobreviver em ventilação mecânica	0,298	0,2086	0,3874
P_SEPSE_ECMO	Probabilidade de fazer sepse em ECMO	0,448	0,3136	0,5824
P_SEPSE_ECMO_M	Probabilidade de fazer sepse em ECMO e morrer	0,262	0,1834	0,3406
P_SEPSE_ECMO_S	Probabilidade de fazer sepse em ECMO sobreviver	0,186	0,1302	0,2418
P_SEPSE_VM	Probabilidade de fazer sepse em ventilação mecânica	0,82165	0,6433	1
P_SEPSE_VM_M	Probabilidade de fazer sepse em ventilação mecânica e morrer	0,5	0,35	0,65
U_COVID_ALTA	Utilidade COVID pós alta	0,663	0	0,663

Fonte: A autora, 2023

No diagrama de Tornado abaixo (figura 16) podemos observar que sendo definido um valor de R\$ 120.000,00 de disposição a pagar, ainda assim, quatro variáveis cruzam a linha que representa esse limiar. Quanto menor for a probabilidade de fazer sepse com VM, maior será o ICER (RCEI) e, portanto, menos custo-efetivo será a ECMO. O mesmo acontece em relação ao custo da VM. Quanto menor, maior será o ICER e, portanto, menos custo-efetivo será a ECMO. Contrariamente, observa-se no diagrama de Tornado que, quanto maior o custo da ECMO, maior será o ICER e, mais uma vez, menos custo-efetivo ela será. O mesmo ocorre em relação à probabilidade de fazer sepse em ECMO. O custo com ECMO + VMI aumenta assim como a probabilidade de fazer sepse em ECMO. Ou seja, o resultado é desfavorável para ECMO.

Figura 16 – Diagrama de Tornado. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.



Fonte: A autora, 2023

7.2 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística (PSA, probabilistic sensitivity analysis) foi realizada através de 10.000 simulações de Monte Carlo, a fim de analisar probabilisticamente, os impactos da variação dos parâmetros do modelo sobre os resultados do ICER. Foram gerados os seguintes gráficos: Gráfico de dispersão de custo utilidade, gráfico de dispersão de Custo Efetividade Incremental do ECMO + VMI protetora x VMI protetora exclusiva e o gráfico de curva de aceitabilidade. As distribuições atribuídas às variáveis são apresentadas na tabela 4 a seguir.

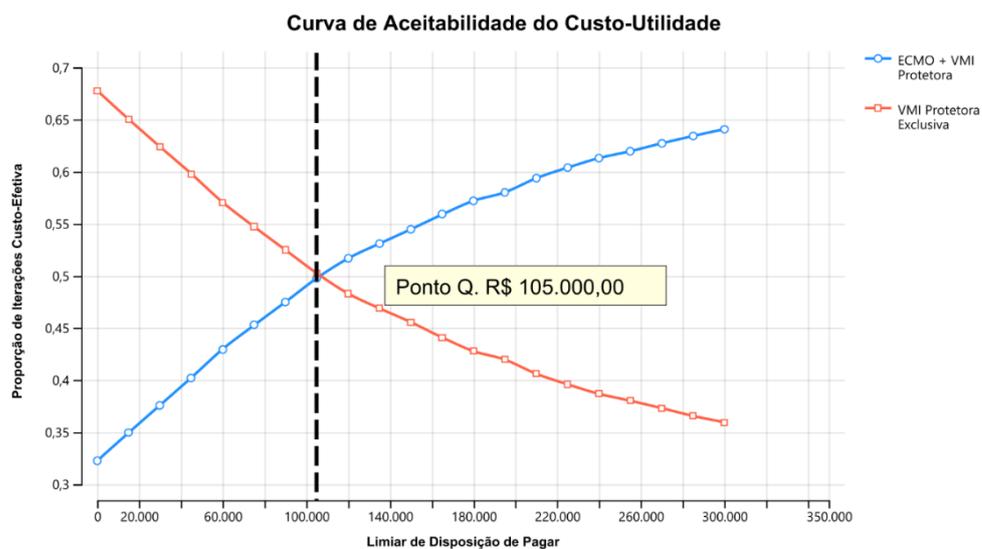
Tabela 4 – Distribuição probabilística dos parâmetros de cada variável. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.

Tipo	Descrição	Parâmetro 1	Parâmetro 2
Gama	Distribuição do custo com SEPSE	$((40873,7)^2)/((17341,24)^2)$	$(40873,7)/((17341,24)^2)$
Gama	Distribuição do custo de VM-ECMO	$((146998,415)^2)/((21934,36)^2)$	$(146998,415)/((21934,36)^2)$
Gama	Distribuição de custos com VM exclusiva	$((121372,24)^2)/((22409,9)^2)$	$(121372,24)/((22409,9)^2)$
Beta	Distribuição da probabilidade de morrer em ECMO	$((0,35)^2 * (1 - (0,35)) / ((0,148492)^2 - (0,35)))$	$((1 - (0,35)) * ((1 - (0,35)) * (0,35)) / ((0,148492)^2 - 1))$
Beta	Distribuição da probabilidade de sobreviver em ECMO	$((0,412)^2 * (1 - (0,412)) / ((0,174797)^2 - (0,412)))$	$((1 - (0,412)) * ((1 - (0,412)) * (0,412)) / ((0,174797)^2 - 1))$
Beta	Distribuição da probabilidade de fazer sepse em ECMO	$((0,448)^2 * (1 - (0,448)) / ((0,19007)^2 - (0,448)))$	$((1 - (0,448)) * ((1 - (0,448)) * (0,448)) / ((0,19007)^2 - 1))$
Beta	Distribuição da probabilidade de fazer sepse em ECMO e morrer	$((0,262)^2 * (1 - (0,262)) / ((0,111157)^2 - (0,262)))$	$((1 - (0,262)) * ((1 - (0,262)) * (0,262)) / ((0,111157)^2 - 1))$
Beta	Distribuição da probabilidade de fazer sepse em ECMO e sobreviver	$((0,186)^2 * (1 - (0,186)) / ((0,078913)^2 - (0,186)))$	$((1 - (0,186)) * ((1 - (0,186)) * (0,186)) / ((0,078913)^2 - 1))$
Beta	Distribuição da probabilidade de fazer sepse em ventilação mecânica	$((0,82165)^2 * (1 - (0,82165)) / ((0,25)^2 - (0,82165)))$	$((1 - (0,82165)) * ((1 - (0,82165)) * (0,82165)) / ((0,25)^2 - 1))$
Beta	Distribuição da probabilidade de fazer sepse em ventilação mecânica e morrer	$((0,5)^2 * (1 - (0,5)) / ((0,212132)^2 - (0,5)))$	$((1 - (0,5)) * ((1 - (0,5)) * (0,5)) / ((0,212132)^2 - 1))$
Beta	Distribuição da probabilidade de sobreviver em ventilação mecânica	$((0,298)^2 * (1 - (0,298)) / ((0,126431)^2 - (0,298)))$	$((1 - (0,298)) * ((1 - (0,298)) * (0,298)) / ((0,126431)^2 - 1))$
Beta	Distribuição da probabilidade de morrer em ventilação mecânica	$((0,408)^2 * (1 - (0,408)) / ((0,1731)^2 - (0,408)))$	$((1 - (0,408)) * ((1 - (0,408)) * (0,408)) / ((0,1731)^2 - 1))$
Normal	Distribuição da utilidade na COVID pós alta	0,663	0,192333

A autora (2023). Nota: Distribuição Gama: parâmetro 1= alfa e 2= lambda ; Distribuição Beta: parâmetro 1= alfa e 2= beta

A curva de aceitabilidade apresentada na figura 17 sugere que, a partir de uma disposição de R\$ 105.000,00, o uso de ECMO + VMI protetora apresenta maior probabilidade de ser custo-efetiva. Abaixo deste valor, o uso da VMI protetora exclusiva passa a ser a alternativa com maior probabilidade de ser custo-efetiva. Na medida em que se eleva a disposição de pagar, o uso de ECMO+VMI pode chegar a 65% de probabilidade de ser a alternativa mais custo-efetiva.

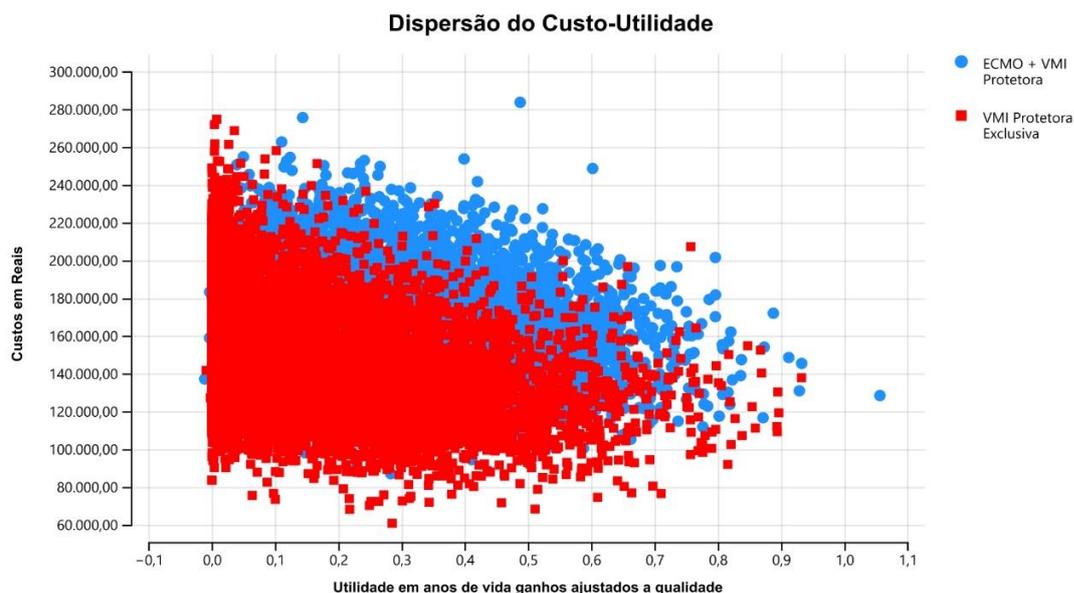
Figura 17 - Gráfico de curva de aceitabilidade. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.



Fonte: A autora, 2023

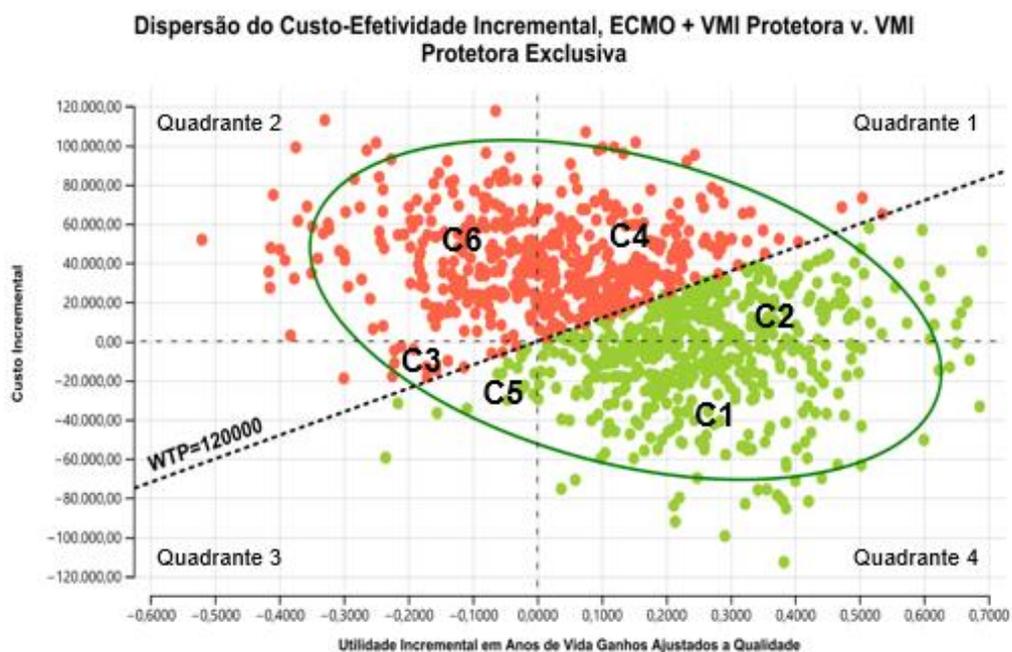
O gráfico de dispersão do custo-utilidade (figura 18) sugere maior dispersão dos custos com o uso de ECMO+VMI protetora em relação a VMI protetora exclusiva. Parece não haver tanta diferença em relação a dispersão dos parâmetros de utilidade. Maior dispersão sugere maior incerteza em torno dos parâmetros, tendo em vista tratar-se de maior imprecisão quanto as estimativas.

Figura 18 - Gráfico de dispersão de custo-utilidade. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.



A partir das distribuições atribuídas aos parâmetros das variáveis do modelo (Tabela 4), e as proporções de iterações em cada componente dos quadrantes, um gráfico de dispersão do ICE foi plotado (Figura 19).

Figura 19 - Gráfico de custo-efetividade incremental. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.



No gráfico, a distribuição das iterações entre os quadrantes dever ser interpretada da seguinte forma:

- 1- As iterações que caíram no componente 1/quadrante IV representam maior incremento de efetividade e menor incremento de custo e uma RCEI abaixo de R\$ 120.000,00;
- 2- As iterações que caíram no componente 2/quadrante I representam maior incremento de efetividade e maior incremento de custo, com uma RCEI menor que R\$ 120.000,00;
- 3- As iterações que caíram no componente 3/quadrante III representam menor incremento de efetividade e menor incremento de custo, com um ICER maior que R\$ 120.000,00;
- 4- As iterações que caíram no componente 4/quadrante I representa maior incremento de efetividade e maior incremento de custo, com um ICER maior que R\$ 120.000,00;
- 5- As iterações que caíram no componente 5/quadrante III oferece menor incremento de efetividade e menor incremento de custo, com uma RCEI menor que R\$ 120.000,00;
- 6- As iterações que caíram no componente 6/quadrante II oferece menor incremento de efetividade e maior incremento de custo, com uma RCEI maior que R\$ 120.000,00.

As 10.000 simulações de Monte Carlo mostram que, pelo menos 50% das iterações são favoráveis ao ECMO, considerando a disposição de pagar de R\$ 120.000,00. O resumo das proporções de interações nos quadrantes e respectivos componentes é apresentado na tabela 5 a seguir.

Tabela 5 - Tabela do gráfico de dispersão Scatterplot de RCEI na comparação entre ECMO+VMI protetora e VMI protetora exclusiva. Rio de Janeiro, Brasil - 2023.

Componente	Quadrante	Efe Incr	Custo Incr	Incr RCEI	Frequência	Proporção
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	2908	0,2908
C2	I	IE>0	IC>0	ICER<120000.0	2040	0,204
C3	III	IE<0	IC<0	ICER>120000.0	171	0,0171
C4	I	IE>0	IC>0	ICER>120000.0	2764	0,2764
C5	III	IE<0	IC<0	ICER<120000.0	149	0,0149
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	1968	0,1968

Nota: Incr= incremental; Efe= efetividade. Fonte: A autora, 2023

8 DISCUSSÃO

Este estudo objetivou realizar uma análise de custo-efetividade da ECMO VV associada à VM protetora no tratamento de pacientes com SDRA, sendo a medida de efetividade os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), através de um estudo de custo-utilidade. No Brasil a recomendação foi desfavorável para o uso da ECMO no SUS, devido ao momento conturbado da Pandemia, além do país ter apenas 9 centros de ECMO cadastrados na ELSO sendo a maioria na região Sudeste, o que acarretaria inequidade no atendimento à população.

A VM consiste em oferecer suporte ventilatório através do tubo orotraqueal. No caso de pacientes com SDRA, a VM protetora é a preconizada por oferecer baixo volume corrente e pressão de platô máxima de 30 cmH₂O, reduzindo o risco de lesão pulmonar. Já a ECMO consiste em levar aporte de O₂ para o paciente através do sistema circulatório (circulação extracorpórea). O sangue venoso é drenado e oxigenado na membrana de circulação extracorpórea, e devolvido ao paciente rico em O₂.

Esta dissertação poderá ser favorável como base para decisão dos gestores em um momento fora da pressão política, diante dos aprendizados da COVID-19, maior utilização da ECMO, aumento da curva de aprendizagem e um número maior de pessoas utilizando a tecnologia.

Os estudos da revisão não avaliaram os custos e os benefícios das referidas tecnologias, portanto, esses dados foram extraídos do relatório da Conitec, que segundo ele, o custo médio com o tratamento de VM associada a ECMO foi de R\$ 146.998,41 enquanto para VM protetora exclusiva foi de R\$ 121.372,24 ambos em 14 dias.

O modelo analítico proposto para análise dos cenários no caso-base sugeriu que a ECMO associada à VMI protetora no SUS, pode resultar em um incremento de custo por AVAQ (unidade de efetividade) adicional de R\$ 12.519,94 (tabela 03). Uma vez que o limiar de disposição de pagar foi de aproximadamente R\$ 120.000,00, decidir pela incorporação da ECMO ao invés da VMI protetora exclusiva está amparada no argumento de que, quanto maior a disposição de pagar, maior a efetividade de ECMO. De acordo com o gráfico de curva de aceitabilidade (figura 19), até o limite de R\$ 105.000,00 a VMI protetora exclusiva é a alternativa com maior probabilidade de ser mais custo-efetiva. E na medida em que se eleva a disposição de pagar, ou seja, acima de R\$ 105.000,00, a ECMO associada à VMI protetora

passa a ser a alternativa com maior probabilidade de ser mais custo-efetiva, considerando um horizonte temporal de 2 meses com dois ciclos markovianos com duração de 30 dias.

Nesta dissertação foi possível demonstrar que, tanto a ventilação mecânica protetora exclusiva, quanto a ECMO associada à ventilação mecânica protetora podem ser alternativas custo-efetivas para o tratamento da SDRA, a depender da disposição de pagar.

Os debates acerca do uso da ECMO em pacientes com SDRA ocorreram em grande escala durante o período da Pandemia, com pressão exercida por parte da mídia e da sociedade na aquisição da tecnologia no SUS para esses casos, visto a propagação de informações referentes aos benefícios do seu uso. Porém toda a aquisição de novas tecnologias deve seguir uma rigorosa análise econômica e fim de se avaliar se é custo-efetiva ao SUS. Ou seja, não podem ser considerados somente os possíveis benefícios, mas também o custo. No caso da ECMO, se é vantajoso não só para a população, mas também para o SUS sua aquisição considerando seu custo adicional pelos AVAQ com seu uso.

A SDRA causada pela COVID-19 causa uma inflamação do parênquima pulmonar dificultando a oxigenação e levando o paciente a um quadro de hipoxemia. Nessa situação, há duas possíveis alternativas de terapias de resgate/tratamento, sendo elas a ventilação mecânica invasiva exclusiva e a oxigenação por membrana extracorpórea associada à ventilação mecânica. Um dos critérios para a contra-indicação da ECMO é o risco de sangramento por heparinização. Portanto, a escolha do tratamento depende de diversos fatores clínicos que precisam ser avaliados criteriosamente pela equipe médica.

A efetividade da ECMO no tratamento de pacientes com COVID-19 foi muito questionada por parte dos gestores em saúde. O estudo de Peek (2009), incluso no Relatório da Conitec, apontou que a mortalidade de pacientes em VM em menos de 6 meses ou antes da alta hospitalar foi de 45% enquanto em ECMO foi de 37%, sugerindo uma sobrevida em ECMO de 63%. A maioria das mortes de pacientes em VM foi devido à insuficiência respiratória enquanto a ECMO foi por falência de múltiplos órgãos além de deixar os pacientes por mais tempo em cuidados intensivos.

A ventilação mecânica protetora, também analisada nesse estudo, consiste no uso de volumes correntes cada vez menores, principalmente em pacientes com lesão pulmonar aguda (SEIBERLICH et al., 2011). Isso reduz a concentração de mediadores inflamatórios tanto no lavado broncoalveolar quanto na circulação sistêmica (RANIERI et al., 1999). E

diferentemente do relatório da Conitec, que avaliou a ventilação mecânica convencional, avaliamos nesse estudo a ventilação mecânica protetora, visto que ela é preconizada para pacientes com SDRA devido a inflamação pulmonar que possuem. A VM convencional é deletéria nesses casos.

O relatório apontou que a taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19 foi de 87,5% nos pacientes com ECMO e 69,2% nos pacientes com terapia convencional. As chances combinadas de mortalidade em ECMO comparada à terapia convencional não foram significativamente diferentes (Estimativa= 0,273, IC95%, 0,06 a 1,111; I²= 0%, Q de Cochran, valor de p= 0,57). Além disso, pelo fato dos preços dos equipamentos e insumos estarem mais elevados durante a Pandemia, e de haver poucos centros de tratamento com ECMO no Brasil, não era um momento oportuno para a inclusão da tecnologia no SUS.

Na revisão de literatura desta dissertação, os 11 estudos encontrados avaliaram a mortalidade em pacientes com SDRA por COVID-19 tratados com VM e ECMO, porém com alta heterogeneidade. De acordo com o estudo de Domecq (2021), a probabilidade de um paciente morrer em VM foi de 0,408 (41%) enquanto em ECMO foi de 0,35 (35%). Valores parecidos foram encontrados na metanálise de Ramanathan (2021), que evidenciou morte de pacientes em ECMO de 35,7%. Esses resultados contrastam com a revisão de Serafim (2021) que apontou mortalidade em ECMO de 93%.

Segundo Vaquer et al., (2017), mais de 60% dos pacientes com SDRA refratária que recebem ECMO venovenosa sobrevivem à alta hospitalar, apesar da alta gravidade inicial da doença. Esse estudo conseguiu identificar uma associação entre a duração da VM antes do suporte extracorpóreo e a mortalidade. Uma instauração tardia da ECMO e uma VM prolongada antes do tratamento (> 7 dias) têm efeitos deletérios no resultado, justificando o início da ECMO veno-venosa em pacientes com SDRA refratária nos primeiros dias após a admissão, antes que a lesão pulmonar irreversível se estabeleça.

Um dos efeitos indesejados de ambas as tecnologias que pode ocorrer é a sepse, afinal, tanto VM quanto ECMO são invasivas, sendo uma para o aparelho pulmonar (VM) e a outra para o aparelho circulatório (ECMO). No estudo de Contrin et al., 2013, que avaliou a qualidade de vida de pacientes que sobreviveram a sepse, a taxa de mortalidade foi maior em pacientes com sepse que receberam alta hospitalar em um ano, em comparação com aqueles criticamente enfermos, porém, sem sepse. Observou-se também prevalência

significativamente maior de problemas em pacientes mais velhos acima de 60 anos com sepse.

As Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são associadas à sepse em UTIs devido a utilização de procedimentos invasivos, como a ventilação mecânica e a ECMO. Essas invasões expõem o paciente a infecções devido ao rompimento das barreiras de defesa naturais do corpo permitindo entrada de diversos micro-organismos da microbiota do paciente, podendo ocasionar sepse (BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016).

Nessa dissertação foram analisados os riscos para desenvolver sepse e morrer por sepse em ambas as tecnologias. De acordo com o estudo de Costa (2019), o qual foi utilizado para extração de dados para as variáveis desse estudo, a probabilidade de um paciente fazer sepse em VM foi de 0,821 (82%) e morrer por sepse foi de 0,5 (50%). Já no estudo de Allyn (2018), a probabilidade de um paciente fazer sepse em ECMO foi de 0,448 (44%) e morrer por sepse foi de 0,262 (26%). Os custos com o tratamento da sepse foram retirados do estudo de Conde (2013), que evidenciou uma média de R\$ 40.873,70 para 10 dias de tratamento.

Sobre a qualidade de vida, o relatório apontou uma tendência a favor de ECMO. No estudo de Nandasena (2022), pacientes com idade avançada, aqueles com comorbidades, os internados na UTI, os que permaneceram muito tempo na UTI e os que foram ventilados mecanicamente tiveram maior risco de má qualidade de vida após a COVID-19. O relatório apontou que a utilidade da doença foi de 0,663.

Os profissionais de saúde envolvidos nesse contexto precisam ter conhecimento dos métodos de avaliação econômica e de tecnologias em saúde como ferramenta de gestão dessas tecnologias, de modo que seja possível identificar, dentre as alternativas disponíveis, o tratamento que apresenta melhor custo-efetividade.

Os resultados desta dissertação mostraram que não houve dominância absoluta de uma tecnologia em relação à outra, uma vez que, a partir dos custos estimados nos cenários do caso-base, bem como das probabilidades dos efeitos clínicos decorrentes das intervenções e de transição no modelo analítico proposto, os resultados da análise de custo-utilidade (figura 15) mostraram que tanto a VMI protetora exclusiva quanto a ECMO associada à VMI protetora poderão ser custo-efetivas. Nessa perspectiva, considerando a condição econômica e financeira do gestor do SUS, pensa-se em um limiar de disposição de pagar como critério para

decidir qual a melhor alternativa. Nesse estudo, foi considerado como limiar de disposição de pagar o valor de R\$ 120.000,00.

O modelo parece robusto. A confiança nos seus resultados foi atestada pela análise de sensibilidade multivariada determinística e pela análise de sensibilidade probabilística, por meio das 10.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem, a partir da curva de aceitabilidade e do Scatterplot do custo-efetividade incremental, que levou em consideração as incertezas dos valores (parâmetros), demonstrando dispersão tanto do custo quanto da efetividade para cada uma das intervenções avaliadas.

Limitações

O modelo proposto não se preocupou em saber o que acontece com o paciente depois que ele tem alta, ou seja, o estado de saúde associado a essa condição foi considerado também como absorvedor, assim como a morte, o que poderia impactar nos resultados encontrados. Outra limitação foi em relação às variáveis dos custos, sendo estes retirados do próprio relatório por não haver dados de custos mais compatíveis com a realidade do SUS. Deve-se considerar também como limitação, o fato da estimativa de utilidade da SDRA ter sido extrapolado da população canadense, diante da ausência de estudos que tivessem reportado a utilidade da doença no Brasil.

9 CONCLUSÃO

O modelo analítico sugeriu que a ECMO associada à ventilação mecânica protetora tem maior probabilidade de ser a alternativa mais custo-efetiva para o tratamento de pacientes com SDRA devido a COVID-19 no SUS, a depender da disposição de pagar. Ou seja, se o gestor estiver disposto a pagar para que esses pacientes possam ganhar mais um ano de vida ajustado a qualidade, uma quantia de R\$ 68.902,92 (sessenta e oito mil, novecentos e dois reais e noventa e dois centavos), a ECMO passa a ser mais custo-efetiva, ampliando a vantagem em relação à ventilação mecânica protetora exclusiva em termos de probabilidade de ser custo-efetiva, quanto maior for a disposição de pagar, a partir de R\$ 120.000,00 (cento e vinte mil reais).

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Caderno 4. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, 2017. Disponível em: [file:///C:/Users/maian/Downloads/Caderno%204%20-%20Medidas%20de%20Preven%C3%A7%C3%A3o%20de%20Infec%C3%A7%C3%A3o%20Relacionada%20%C3%A0%20Assist%C3%Aancia%20%C3%A0%20Sa%C3%BAde%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/maian/Downloads/Caderno%204%20-%20Medidas%20de%20Preven%C3%A7%C3%A3o%20de%20Infec%C3%A7%C3%A3o%20Relacionada%20%C3%A0%20Assist%C3%Aancia%20%C3%A0%20Sa%C3%BAde%20(1).pdf). Acesso em: 08 fev. 2022.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota Técnica sobre Ventiladores Pulmonares. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/467json-file-1>. Acesso em: 08 fev. 2022.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 386, de 15 de maio de 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2020/RDC_386_2020_.pdf. Acesso em: 08 fev. 2022.

ALHUMAID, S.; ABBAS, A. M.; AIGHAZAL, H. A. *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation support for SARS-CoV-2: a multi-centered, prospective, observational study in critically ill 92 patients in Saudi Arabia. *Eur J Med Res, Ásia*, v. 26, n. 1 p. 2-28, dec. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8655085/>. Acesso em: 16 out. 2021.

ALLYN, J.; FERDYNUS, C.; LO PINTO, H. *et al.* Complication patterns in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in intensive care unit: Multiple correspondence analysis and hierarchical ascendant classification. *PLoS One, França*, v. 13, n. 9, p. 1-9, sep. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6133279/>. Acesso em: 15 dez. 2022.

ALTINAY, M.; SAVAN, I.; TURK, H. S. *et al.* Effect of early awake prone positioning application on prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 pneumonia: a retrospective observational study. *Braz J Anesthesiol, Brasil*, v. 72, n. 2, p. 194-199, jul. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8366049/>. Acesso em: 14 mar. 2022.

ALVES, V.O.; SOUZA, G. M.; FRAGOSO, L. V. C. *et al.* Incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica em um hospital de ensino antes e após a pandemia da

COVID-19. Revista Encontros Universitários da UFC, Fortaleza, v.6, n. 11, p. 5048–5058, 2021. Disponível em: [file:///C:/Users/maian/Downloads/73597-Texto%20do%20artigo-273771-1-2-20211202%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/maian/Downloads/73597-Texto%20do%20artigo-273771-1-2-20211202%20(2).pdf). Acesso em: 14 mar. 2022.

AMORIM, F. F.; JUNIOR, P. N. F.; FARIA, E. R. et al. Avaliação de Tecnologias em Saúde: Contexto Histórico e Perspectivas. Comunicação em Ciências da Saúde, Brasília, v. 21, n. 4, p. 343-347, nov. 2010. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/artigos/avaliacao_tecnologias_saude.pdf. Acesso em: 08 fev. 2022.

ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA (AMIB). Recomendações da Associação de Medicina Intensiva Brasileira para a abordagem do COVID-19 em medicina intensiva, São Paulo, p. 1-73, 16 abr. 2020a. Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/13/Recomendaco__es_A_MIB-atual.-16.04.pdf. Acesso em: 08 fev. 2022.

ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA (AMIB). Nota técnica sobre características de aparelhos ventiladores artificiais no suporte ao paciente com COVID-19, São Paulo, 2020b. Disponível em: <https://www.amib.org.br/diretrizes/>. Acesso em: 08 fev. 2022.

BAI, Y.; YAO, L.; WEI, T. *et al.* Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA, China, v. 323, n. 14 p. 1406-1407, feb. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042844/>. Acesso em: 14 mar. 2022.

BARBAS, C. S.; ÍSOLA, A. M.; FARIAS, A. M. *et al.* Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. Rev Bras Ter Intensiva, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 89-121, abr./jun. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4103936/>. Acesso em: 22 mai. 2022.

BARROS, L. L. S.; MAIA, C. S. F.; MONTEIRO, M. C. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. Cadernos Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 388-396, dez. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/6jjwztkSJGxnM9vKdgd5Cjf/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 14 mar. 2022.

BARTLETT, R. H.; ROLOFF, D. W.; CUSTER, J. R. et al. Extracorporeal life support: the University of Michigan experience. JAMA, Michigan, v. 383, n. 7, p. 904-908, feb.

2000. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/192408>. Acesso em: 14 mar. 2022.

BBC News Brasil. Delta, Gama, Beta: quais são as principais variantes da covid e quanta proteção as vacinas oferecem. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-57695556>. Acesso em: 19 Sep. 2021.

BENVENUTO, D.; GIOVANETTI, M.; CICCOCZZI, A. et al. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol*, Itália, v. 92, p. 455-459, jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166400/pdf/JMV-92-455.pdf>. Acesso em: 08 fev. 2022.

BIANCARI, F.; MARISCALCO, G.; DALÉN, M. *et al.* Six-Month Survival After Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe COVID-19. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, Europa, v. 35, n. 7, p. 1999-2006, jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7816613/pdf/main.pdf>. Acesso em: 08 fev. 2022.

BOJMEHRANI, A.; BERGERON, D. M.; BOUCHARD, C. *et al.* Comparison of usual and alternative methods to measure height in mechanically ventilated patients: potential impact on protective ventilation. *Respiratory Care*, Canadá, v. 59, n. 7, p. 1025–1033, jul. 2014. Disponível em: <https://rc.rcjournal.com/content/59/7/1025/tab-pdf>. Acesso em: 08 fev. 2022.

BORGES, D.; RAPELLO, G.; ANDRADE, F. Posição prona no tratamento da insuficiência respiratória aguda na covid-19. *Assobrafir Ciência*, Brasil, v. 11, n. 1, p. 111-120, ago. 2020. Disponível em: <https://assobrafirciencia.org/article/10.47066/2177-9333.AC20.covid19.011/pdf/assobrafir-11-Suplemento+1-111.pdf>. Acesso em: 19 mai. 2022.

BRASIL. Avaliação de Tecnologias de Saúde. Ferramentas para gestão do SUS. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_tecnologias_saude_ferramentas_gestao.pdf. Acesso em: 19 set. 2021.

BRASILa. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 636. Oxigenação extracorpórea (ECMO) para apoiar pacientes com insuficiência respiratória grave e refratária. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em:

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/ecmo_insuficienciarespiratoriagraveerefrataria.pdf. Acesso em: 19 set. 2021.

BRASILb. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância genômica do vírus SARS-CoV-2 sob o SVS/ Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/vigilancia-genomica-do-virus-sars-cov-2>. Acesso em: 19 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de avaliação econômica. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf. Acesso em: 19 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão de Investimentos em Saúde. Projeto REFORSUS Equipamentos Médico-Hospitalares e o Gerenciamento da Manutenção: capacitação a distância Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/equipamentos_gerenciamento1.pdf. Acesso em: 19 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 08 fev.2022.

BROWER, R. G.; LANKEN, P. N.; MACINTYRE, N. *et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, v. 351, n. 4, p. 327-336, jul. 2004. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa032193?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 14 mar. 2022.

CAMPOS, N. G.; COSTA, R. F. Pulmonary changes caused by the new Coronavirus (COVID-19) and the use of invasive mechanical ventilation. *J Health Biol Sci*, Fortaleza, v. 8, n. 1, p. 1-3, abr. 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/maian/Downloads/3185-11377-4-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/maian/Downloads/3185-11377-4-PB%20(1).pdf). Acesso em: 14 mar. 2022.

CARVALHO, C. R. R.; JUNIOR, C. T.; FRANCA, S. A. Mechanical ventilation: principles, graphic analysis and ventilatory modalities. *J. bras. Pneumol*, Brasília, v. 33, n.

2, p. 54-70, jul. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/4y7hFzHCx3HwdWpjpD9yNQJ/?lang=pt>. Acesso em: 14 mar. 2022.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA. Resumo científico: variante do Omicron (B.1.1.529). Atlanta, GA: CDC, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-omicron-variant.html>. Acesso em: 2 dez. 2021.

CHAN, J. F., YUAN, S.; KOK, K. H. *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 514-523, feb. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159286/>. Acesso em: 29 nov. 2022.

CHAVES, R. C. F.; FILHO, R. R.; TIMENETSKY, K. T. *et al.* Oxigenação por membrana extracorpórea: revisão da literature. *Rev. bras. ter. Intensive*, São Paulo, v. 31, n. 3, p. 410 – 424, set. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/6gjmt6ZPFwV6SnKWKgJthTn/?lang=pt>. Acesso em: 14 mar. 2022.

COMBES, A.; SLUTSKY, A. S.; BRODIE, D. ECMO for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, v. 378, p. 1965-1975, may. 2018. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800385?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 14 mar. 2022.

CONDE, K. A. P.; SILVA, E.; SILVA, C. O. *et al.* Differences in Sepsis Treatment and Outcomes between Public and Private Hospitals in Brazil: A Multicenter Observational Study. *PLoS ONE*, Brasil, v. 8, n. 6, p. 1-11, jun. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3675193/pdf/pone.0064790.pdf>. Acesso em: 24 set. 2022.

CONTRIN, L. M.; PASCHOAL, V. D.; BECCARIA, L. M. *et al.* Qualidade de vida de sobreviventes de sepse grave após alta hospitalar. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 1-8, mai./jun. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/czzGxS8mj7RScDVvvgB4n5f/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 24 set. 2022.

COREN. Parecer COREN SP 033/2011, dispõe sobre a assistência de enfermagem ao paciente em ECMO. Disponível em: https://portal.coren-sp.gov.br/wp-content/uploads/2013/07/parecer_coren_sp_2011_33.pdf. Acesso em: 22 abr. 2022.

COREN. Sepsis um problema de saúde pública. A atuação e colaboração da Enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença. São Paulo, 2020. Disponível em: <https://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/livro-sepsis-um-problema-de-saude-publica-coren-ilas.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2022.

COSTA, M. B. V.; PONTE, K. M. A.; FROTA, K. C. et al. Características epidemiológicas de pacientes com sepsis em unidade de terapia intensiva. *Journal Of Epidemiology And Infection Control*, Aracajú, v. 9, n. 4, p.1-12, out. 2019. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/13442>. Acesso em: 14 mar. 2022.

DETERMANN, R. M.; ROYAKKERS, A.; WOLTHUIS, E. K. *et al.* Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care*, Holanda, v. 14, p. 2-14, jan. 2010. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc8230>. Acesso em: 22 abr. 2016.

DOMECQ, J. P.; LAL, A.; SHELDRIK, C. R. *et al.* Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry Investigator Group. Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 Receiving Organ Support Therapies: The International Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study Registry. *Crit Care Med*, v. 49, n. 3, p. 437-448, mar. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9520995/pdf/nihms-1798098.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2016.

DONDORP, A. M.; HAYAT, M.; ARYAL, D. et al. Respiratory Support in COVID-19 Patients, with a Focus on Resource-Limited Settings. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 102, n. 6, p. 1191–1197, apr. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253105/pdf/tpmd200283.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2022.

DRUMMOND, M.; BRIXNER, D.; GOLD, M. Toward a Consensus on the QALY. *Value in Health*, v. 12, n.1, p. 31-35, feb. 2009. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301510600514>. Acesso em: 22 abr. 2022.

DURAK, K.; KERSTEN, A.; GROTTKE, O. *et al.* Thromboembolic and Bleeding Events in COVID-19 Patients receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Thorac Cardiovasc Surg*, Alemanha, v. 69, n. 6, p. 526-536, sep. 2021. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0041-1725180>. Acesso em: 22 abr. 2022.

ELSAYED, H. H.; HASSABALLA, A. S.; AHMED, T. A. *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with severe COVID-19 adult respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cardiothorac Surg*, Egito, v. 29, n. 9, p. 1-11, apr. 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8047554/pdf/43057_2021_Article_46.pdf. Acesso em: 22 abr. 2022.

EQ-5D. Como o EQ-5D pode ser usado. Disponível em: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/how-can-eq-5d-be-used/>. Acesso em: 22 abr. 2022.

EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT ORGANIZATION (ELSO). Guidelines for Adult Cardiac Failure. Supplement to the ELSO General Guidelines, 2013. Disponível em:

<https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/e76ef78eabcusersshyerdocumentselsoguidelinesforadultcardiacfailure1.3.pdf>. Acesso em 18 fev. 2022.

FERREIRA, T. G. S.; LIMA, E. L. N.; MORAIS, G. K. F. *et al.* A Atuação da Fisioterapia Respiratória Em Pacientes Com Covid-19: Uma Revisão Da Literatura. *SEMPESq - Semana De Pesquisa Da Unit*, Alagoas, n. 9, p. 1-5, nov. 2021. Disponível em: https://eventos.set.edu.br/al_sempesq/article/view/15116/6836. Acesso em: 14 mar. 2022.

FONTELA, P. C. Efeitos a curto prazo da ventilação mecânica com dois níveis de PEEP (BIPEEP) em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda. 2017. 80p. Dissertação (Mestrado em ciências Pneumológicas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade federal do Rio Grande do Sul, 2017. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/159154>. Acesso em: 14 mar. 2022.

FREITAS, A. R. B.; GIOVANETTI, M.; ALCANTARA, L. C. J. Emerging variants of SARS-CoV-2 and its public health implications. *Interamerican Journal of Medicine and Health, Brasil*, v. 4, p. 1-8, feb. 2021. Disponível em: <https://iajmh.com/iajmh/article/view/181/206>. Acesso em: 14 mar. 2022.

GALHARDO, F. P. L.; MARTINEZ, J. A. B. Acute respiratory distress syndrome. *Medicina, Ribeirão Preto, São Paulo*, v. 36, n. 2, p. 248-256, apr./dec. 2003. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1331420457SDRA.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2022.

GATTINONI, L.; CHIUMELLO, D.; CAIRONI, P. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med, Alemanha*, v. 46, p. 1099-1102, jun. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154064/pdf/134_2020_Article_6033.pdf. Acesso em: 14 mar. 2022.

GIBBON, J. H. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*, v. 37, n. 3, p. 171-185, mar. 1954. Acesso em: 14 mar. 2022.

GIRAUD, R.; LEGOUIS, D.; ASSOULINE, B. et al. Timing of VV-ECMO therapy implementation influences prognosis of COVID-19 patients. *Physiol Rep, Geneva*, v. 9, p. 1-11, dec. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851435/pdf/PHY2-9-e14715.pdf>. Acesso em: 24 out. 2021.

GUÉRIN, C.; REIGNIER, J.; RICHARD, J. C. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med, França*, v. 368, n. 23, p. 2159-2168, jun. 2013. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1214103?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 14 mar. 2022.

HILL, J. D.; O'BRIEN, T. G.; MURRAY, J. J. et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med*, v. 286, n. 12, p. 629-634, mar. 1972.

ILAS. Sepsis: um problema de saúde pública. Brasília, 2015. Disponível em: <https://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/livro-sepsis-um-problema-de-saude-publica-cfm-ilas.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2022.

ILAS. Instituto Latino-Americano de Sepsis. Roteiro de Implementação de Protocolo Assistencial Gerenciado de Sepsis. Programa de melhoria de qualidade. A linha de cuidado: da admissão aos cuidados após a alta hospitalar. São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/roteiro-de-implementacao.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2022.

JHU - Johns Hopkins University e Medicine. Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Estados Unidos, EUA: JHU, 2021. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 14 mar. 2022.

LAN, J.; GE, J.; YU, J. *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, China, v. 581, p. 215-220, mar. 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/maian/Downloads/s41586-020-2180-5%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/maian/Downloads/s41586-020-2180-5%20(1).pdf). Acesso em: 14 mar. 2022.

LANGUARDIA, J.; CAMPOS, M. R.; TRAVASSOS, C. *et al.* Dados normativos brasileiros do questionário Short Form-36 versão 2. *Rev. bras. Epidemiol*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 4, p. 889-897, dez. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/jKQdkPHXVmGFvgLghfbrq4P/?lang=pt>. Acesso em: 14 mar. 2022.

LEBRETON, G.; SCHMIDT, M.; PONNAIAH, M. *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. *Lancet*, França, n. 9, p. 851-862, apr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8055207/pdf/main.pdf>. Acesso em: 24 out. 2021.

MSD - Merck Sharp e Dohme. Sepsis e choque séptico. Estados Unidos, EUA: MSD, 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/bacteremia-sepsis-e-choque-s%C3%A9ptico/sepsis-e-choque-s%C3%A9ptico>. Acesso em: 22 out. 2021.

MSD - Merck Sharp e Dohme. Insuficiência Respiratória. Estados Unidos, EUA: MSD, 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%B3rbios-pulmonares-e-das-vias-respirat%C3%B3rias/fal%C3%A2ncia-respirat%C3%B3ria-e-s%C3%AAdndrome-da-ang%C3%B3stia-respirat%C3%B3ria-aguda/insufici%C3%A2ncia-respirat%C3%B3ria>. Acesso em: 23 abr. 2022.

MAKDISI, G.; WANG, I. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *Journal of Thoracic Disease*, Estados Unidos, v. 7, n. 7, p. 166-176, jul. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522501/pdf/jtd-07-07-E166.pdf>. Acesso em: 9 out. 2022.

MAKHAMED, P. S. M. Análise do Processo de Calibração de um Ventilador Pulmonar. 2017. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Engenharia Biomédica) – curso de Engenharia Biomédica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Rio Grande do Norte, 2017. Disponível em: <https://eb.ct.ufrn.br/wp-content/uploads/2019/03/Pedro-Makhamed.pdf>. Acesso em: 9 out. 2021.

MATTHAY, M. A.; WARE, L. B. The acute respiratory distress syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, Estados Unidos, v. 122, n. 8, p. 2731-2740, aug. 2012. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/60331/pdf>. Acesso em: 9 out. 2021.

MELO, A. S.; MURTA, R.; Almeida, S. The mechanics of mechanical ventilation. *Revista Médica de Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 24, n. 8, p. 43–48, 2014. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/1679>. Acesso em: 28 set. 2021.

MILLER, F. Pneumonia associada à Ventilação Mecânica. *Anaesthesia Tutorial of the week*, Reino Unido, n. 382, jun. 2018. Disponível em: https://www.sbahq.org/wp-content/uploads/2018/07/382_portugues.pdf. Acesso em: 9 jul. 2021.

MORRIS, A. H.; WALLACE, C. J.; MENLOVE, R. L. *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*, v. 149, p. 295-305, 1994. Acesso em: 9 fev. 2021.

NANDASENA, H. M. R. K. G.; PATHIRATHNA, M. L.; ATAPATTU, A. M. M. P. *et al.* Quality of life of COVID 19 patients after discharge: Systematic review. *PLoS ONE*, Qatar, v. 14, n. 2, p. 1-12, feb. 2022. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8849513/pdf/pone.0263941.pdf>. Acesso em: 9 out. 2021.

NEEDHAM, D. M.; YANG, T.; DINGLAS, V. D. *et al.* Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit 19 mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 191, n. 2, p. 177-185, jan. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4347437/pdf/rccm.201409-1598OC.pdf>. Acesso em: 22 out. 2021.

NELSON, G.; BUZKO, O.; SPILMAN, P. *et al.* Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the 1 combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y.V2 variant) induces conformational 2 change greater than N501Y mutant alone, potentially resulting in an escape mutant 3 4. *BioRxiv*, jan. 2021. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.13.426558v1.full.pdf+html>. Acesso em: 30 abr. 2022.

NETTO, R. G. F.; CORRÊA, J. W. N. Epidemiology Of Coronavirus Disease Outbreak (COVID-19). *Revista Desafios, Manaus*, v. 7, p. 18-25, apr. 2020. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/desafios/article/view/8710/16715>. Acesso em: 30 abr. 2022.

NISHIURA, H.; JUNG, S. M.; LINTON, N. M. *et al.* The Extent of Transmission of Novel Coronavirus in Wuhan, China, 2020. *Journal of Clinical Medicine, China*, v. 9, n. 2, p. 2-5, jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073674/pdf/jcm-09-00330.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2022.

NOAH, M. A.; PEEK, G. J.; FINNEY, S. J. *et al.* Referral to an Extracorporeal Membrane Oxygenation Center and Mortality Among Patients With Severe 2009 Influenza A(H1N1). *Journal of the American Medical Association, Inglaterra*, v. 306, n. 15, p. 1659-1668, oct. 2011. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1104507>. Acesso em: 22 out. 2021.

OMS – Organização Mundial da Saúde. Doença de coronavírus (COVID-19), 2020. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1. Acesso em: 19 set. 2021.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. Como estimar a mortalidade pela doença do novo coronavírus (COVID-19), 4 ago. 2020a. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52650/OPASWBRACOV-1920110_por%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 19-set. 2021.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus, 30 jan. 2020b. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>. Acesso em: 19 set. 2021.

PACHECO, R. L.; OLIVEIRA, R. A.; LATORRACA, C. O. C. et al. Análises econômicas em saúde. Estudo descritivo / Economic analysis in health. Descriptive study. *Medicina Baseada em Evidências*, v. 23, n. 2, p. 61-65, jun. 2018. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/904904/rdt_v23n2_61-65.pdf. Acesso em: 30 jun. 2022.

PAPAZIAN, L.; FOREL, J. M.; GACOUIN, A. *et al.* Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, França, v. 363, n. 12, p. 1107-1116, sep. 2010. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1005372>. Acesso em: 01 mai. 2022.

PEEK, G. J.; MUGFORD, M.; TIRUVOIPATI, R. 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*, Reino Unido, v. 374, n. 9698, p. 1351-1363, oct. 2009. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61069-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61069-2/fulltext). Acesso em: 09 out. 2021.

PHAM, T.; COMBES, A.; ROZÉ, H. et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A(H1N1) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, França, v. 187, n. 3, p. 276-285, feb. 2012. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201205-0815OC?url_ver=Z39.88-

2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 18 set. 2021.

PINHEIRO, B. V.; PINHEIRO, G. S. M.; MENDES, M. M. Understanding Acute Respiratory Failure Better. *Revista Pulmão RJ, Juiz de Fora*, v. 24, n. 3, p. 3-8, 2015. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2015/n_03/04.pdf. Acesso em: 15 dez. 2021.

Prática Recomendada pela ABNT PR 1003. Ventiladores pulmonares para cuidados críticos. Requisitos e orientações aplicáveis à segurança e desempenho para projeto, fabricação e aquisição. 2020. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2021-01/NO_35_FABRICACAO_DE_VENTILADORES_PULMONARES_V3.pdf. Acesso em: 22 fev. 2022.

RAMANATHAN, K.; SHEKAR, K.; LING, R. R. *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, v. 25, n. 211, p. 1-11, jun. 2021. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03634-1>. Acesso em: 22 out. 2021.

RAMBAUT, A.; LOMAN, N.; PYBUS, O. *et al.* Caracterização genômica preliminar de uma linhagem emergente de SARS-CoV-2 no Reino Unido definida por um novo conjunto de mutações de pico, dezembro, 2020. Disponível em: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>. Acesso em: 20 nov. 2021.

RANIERI, V. M.; SUTER, P. M.; TORTORELLA, C. *et al.* Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*, v. 282, n. 1, p. 54-61, jul. 1999. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/190583>. Acesso em: 15 dez. 2021.

RANIERI, V. M.; RUBENFELD, G. D.; THOMPSON, B. T. *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. ARDS Definition Task Force. *JAMA*, v. 307, n.

23, p. 2526-2533, jun. 2012. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1160659>. Acesso em: 15 dez. 2021.

RANZANI, O. T.; BASTOS, L. S. L.; GELLI, J. G. M. *et al.* Characterization of the first 250 000 hospital admissions for covid-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The lancet respiratory medicine*, v. 9, n. 4, p. 407-418, jan. 2021. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30560-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30560-9/fulltext). Acesso em: 15 dez. 2021.

RIBEIRO, A. P. R. ECMO A Terapia Que Salva Vidas: Revisão Sistemática. *Revista Multidisciplinar e de Psicologia*, v. 14, n. 54, p. 341-356, feb. 2021. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/2974/4653>. Acesso em: 15 dez. 2021.

ROBINSON, R. Costs and cost-minimization analysis. *BMJ*, v. 307, p. 726-728, 1993a. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1678700/pdf/bmj00039-0038.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2021.

ROBINSON, R. Cost-benefit analysis. *BMJ*, v. 307, p. 924-926, 1993b. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1679054/pdf/bmj00042-0048.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2021.

ROBINSON, R. Cost-utility analysis. *BMJ*, n. 307, p. 859-862, 1993c. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1678861/pdf/bmj00041-0053.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2021.

SCHMIDT, M.; TACHON, G.; DEVLIIERS, C. *et al.* Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med*, Paris, v. 39, p. 838-846, may. 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-012-2785-8>. Acesso em: 18 set. 2021.

SEIBERLICH, E.; SANTANA, J. A.; CHAVES, R. A. *et al.* Ventilação Mecânica Protetora, Por Que Utilizar? *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Minas Gerais, v. 61, n. 5, p. 659-667, sep./oct. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/XBpzqJgHMj3S49wS5T5DcDn/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 18 set. 2021.

SERAFIM, R. B.; PÓVOA, P.; SOUZA, D. V. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*, v. 27, n. 1, p. 47-54, jan. 2021. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30648-0/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30648-0/fulltext). Acesso em: 18 set. 2021.

SHEREEN, M. A.; KHAN, S.; KAZMI, A. et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research, China*, v. 24, p. 91-98, mar. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540?via%3Dihub>. Acesso em: 18 set. 2021.

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Brasil, BR: SIGTAP, 2022. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

SILVA, H. P.; PETRAMALE, C. A.; ELIAS, F. T. S. Avanços e desafios da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. *Rev Saúde Pública, Brasília*, v. 46, n. 1, p. 83-90, jul. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/Yj8SgwpXqJ47QmyMhM37VTN/?lang=pt>. Acesso em: 18 set. 2021.

SLUTSKY, A. S.; RANIERI, V. M. Ventilator-induced lung injury. *New Engl J Med*, v. 369, p. 2126-2136, nov. 2013. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1208707>. Acesso em: 18 set. 2021.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica. *J Bras Pneumol*, v. 33, n. 1, p. 1-30, 2007. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/details-suppl/44>. Acesso em: 18 set. 2021.

TEGALLY, H.; WILKINSON, E.; GIOVANETTI, M. *et al.* Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARSCoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *MedRxiv*, p.1-19, dec. 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.21.20248640v1.full.pdf>. Acesso em: 18 set. 2021.

TRICCO, A. C.; LANGLOIS, E. V.; STRAUS, S. E. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide. World Health Organization, Geneva, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258698/9789241512763-eng.pdf>. Acesso em: 18 set. 2021.

TSAI, H. C.; CHANG, C. H.; TSAI, F. C. *et al.* Acute Respiratory Distress Syndrome With and Without Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Score Matched Study. *Ann Thorac Surg*, v. 100, n. 2, p. 458-464, aug. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003497515005822>. Acesso em: 18 set. 2021.

UECHI, C. A. S. Confiabilidade metrológica de ventiladores pulmonares para cuidados críticos. 2012. 154p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade de Brasília, Brasília, 2012. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/11730>. Acesso em: 18 jan. 2022.

Uribe, j. R. L. Desempenho de ventiladores mecânicos em centros de terapia intensiva: considerações metrológicas. 2011. 187p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: http://www.peb.ufrj.br/teses/Tese0149_2011_10_11.pdf. Acesso em: 18-jan. 2022.

URTIGA, L. M. P. C.; VALENTINE, A. P.; ALMEIDA, K. Y. *et al.* Uso da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em pacientes com COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 4, n. 6, p. 24883–24888, nov./dez. 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/39513/pdf>. Acesso em: 11 jan. 2022.

VAQUER, S.; HARO, C.; PERUGA, P. *et al.* Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*, v. 7, n. 51, p. 1-13, dec. 2017. Disponível em: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-017-0275-4>. Acesso em: 22 out. 2021.

VIANA, R. A. P. P.; WHITAKER, I. Y.; ZANEI, S. S. V. *Enfermagem em Terapia Intensiva*. 2 ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2020. 572p.

WOO, P. C.; LAU, S. K.; LAM, C. S. *et al.* Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Journal of Virology*, v. 86, n. 7, p. 3995-4008, jan. 2012. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.06540-11?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 18 jan. 2022.

WU, F.; ZHAO, S.; YU, B. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature, China*, v. 579, p. 265-269, feb. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3>. Acesso em: 10 jun. 2021.

YANG, S. S.; LIPES, J.; DIAL, S. *et al.* Outcomes and clinical practice in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit in Montréal, Canada: a descriptive analysis. *CMAJ Open, Canadá*, v. 8, n. 4, p. 788-795, nov. 2020. Disponível em: <https://www.cmajopen.ca/content/8/4/E788>. Acesso em: 10 jun. 2021.

YANG, X.; HU, M.; YU, Y. *et al.* Extracorporeal Membrane Oxygenation for SARS-CoV-2 Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Study From Hubei, China. *Front Med (Lausanne), China*, v. 7, p. 1-8, jan. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.611460/full>. Acesso em: 10 jun. 2021.

YU, Y.; XU, D.; FU, S. *et al.* Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care, China*, v. 24, n. 219, p. 1-10, may. 2020. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02939-x>. Acesso em: 18 set. 2021.

ZAPOL, W. M.; SNIDER, M. T.; HILL, J. D. *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA.*, v. 242, n. 20, p. 2193-2196, 1979.

ZHAO, Y.; ZHAO, Z.; WANG, Y. *et al.* Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *J Respir Crit Care Med*, v. 202, n. 5, p. 756-759, sep. 2020. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202001-0179LE?url_ver=Z39.88-

2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 22 out. 2021.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet, China*, v. 395, p. 1054-1062, mar. 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext). Acesso em: 16 out. 2021.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med, China*, v. 382, p. 727-733, feb. 2020. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 16 out. 2021.

ZHU, Y.; ZHANG, M.; ZHANG, R. *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation versus mechanical ventilation alone in adults with severe acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*, v. 75, n. 9, p. 499-505, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486824/>. Acesso em: 22 out. 2021.