

Para: Efeito econômico do uso da oxigenação extracorpórea para suporte de pacientes adultos com insuficiência respiratória grave no Brasil: uma análise hipotética

To: The economic effect of extracorporeal membrane oxygenation to support adults with severe respiratory failure in Brazil: a hypothetical analysis

Ao Editor,

Esta carta se refere ao estudo publicado por Park et al.,⁽¹⁾ que mereceu um interessante editorial.⁽²⁾ A iniciativa de avaliação econômica de tecnologia em saúde é de grande importância. Apesar disso, algumas questões referentes a este estudo necessitam ser discutidas adicionalmente.

Os autores do estudo realizaram uma análise de custo-efetividade, comparando o tratamento de adultos com insuficiência respiratória grave, com e sem oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), e encontraram os seguintes surpreendentes resultados: a ECMO, no Brasil, provavelmente seria não apenas custo-efetiva, mas até mesmo levaria a economia de recursos.⁽¹⁾ Contudo, considerando-se um ponto de vista conceitual, uma avaliação econômica deveria ser realizada após uma nova intervenção se comprovar eficaz.

O único estudo randomizado com relação a esse assunto, publicado após a era da ventilação protetora,⁽³⁾ contém diversos problemas metodológicos. Um deles é que os pacientes randomizados para ECMO foram tratados em um único centro especializado, enquanto os controles foram tratados em até 92 centros diferentes, utilizando diferentes protocolos de tratamento. Consequentemente, a sobrevida dos pacientes alocados ao grupo controle (50%) foi muito mais baixa do que a daqueles randomizados para o grupo ECMO, tratados no centro de ECMO sem serem submetidos à ECMO (82%). Outro problema é que, enquanto a ECMO foi melhor do que a estratégia controle com relação à sobrevida ou incapacidade grave (desfecho composto), não houve diferença significante entre os tratamentos em termos de sobrevida, e só foi detectada incapacidade grave em um único paciente do grupo controle.⁽³⁾

Além disso, em metanálise publicada por alguns dos autores responsáveis por essa avaliação econômica, a principal análise não encontrou diferença significativa entre ECMO e tratamento convencional com relação à sobrevida (*odds ratio* = 0,71, intervalo de confiança de 95% = 0,34 - 1,47; *p* = 0,358). Os autores concluíram que as evidências eram insuficientes para recomendar ECMO.⁽⁴⁾

Considerando-se as questões acima mencionadas, entendemos que é muito cedo para realizar uma análise econômica relativa à ECMO e consideramos que os esforços devem ser concentrados em definir se esta é uma opção terapêutica eficaz para a síndrome da angústia respiratória aguda.

Com relação aos resultados da análise brasileira de custo-efetividade,⁽¹⁾ os custos da ECMO foram substancialmente mais baixos do que os apresentados na avaliação econômica realizada por Peek et al.⁽³⁾ Embora algumas diferenças pudessem ser explicadas pelas características específicas de cada país, não

Conflitos de interesse: Nenhum.

Autor correspondente:

Ângelo Zambam de Mattos
Rua Professor Annes Dias, 154/1.103
CEP: 90020-090 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: angmattos@hotmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20150015

é razoável considerar que, enquanto a ECMO se associa a uma razão de custo-efetividade incremental (ICER, sigla do inglês *incremental cost-effectiveness ratio*) de US\$ 31.112,00 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY, sigla do inglês *quality-adjusted life-year*) no Reino Unido,⁽³⁾ pudesse associar-se, no Brasil, com um ICER entre R\$ -280,00 e R\$ 7,00 por QALY.⁽¹⁾ Essa diferença poderia ser explicada pelo fato de o estudo brasileiro não considerar os custos relacionados a honorários médicos e nem os custos relacionados ao transporte dos pacientes para o centro de ECMO. Nesse contexto, seria também interessante compreender por que os pacientes brasileiros

submetidos à ECMO permaneceram menos tempo na unidade de terapia intensiva e no hospital do que os pacientes que não utilizaram ECMO,⁽¹⁾ o que é exatamente o oposto do que ocorreu no Reino Unido.⁽³⁾ Mais ainda: teria sido interessante avaliar na árvore de decisão o papel da estratégia do posicionamento em postura prona, que tem desfechos positivos com baixos custos incrementais.⁽⁵⁾

Assim, os resultados deste estudo de custo-efetividade devem ser interpretados com cautela.

Ângelo Zambam de Mattos, Diego Silva Leite Nunes - Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre (RS).

REFERÊNCIAS

1. Park M, Mendes PV, Zampieri FG, Azevedo LC, Costa EL, Antoniali F, Ribeiro GC, Caneo LF, Cruz Neto LM, Carvalho CR, Trindade EM; Grupo de investigadores ERICC; grupo de ECMO do Hospital Sírio Libanês e do Hospital das Clínicas de São Paulo. The economic effect of extracorporeal membrane oxygenation to support adults with severe respiratory failure in Brazil: a hypothetical analysis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(3):253-62.
2. Zigaib R, Noritomi DT. Critical care medicine: extracorporeal oxygenation is feasible in Brazil? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(3):200-2.
3. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration. 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. Erratum in *Lancet*. 2009;374(9698):1330.
4. Zampieri FG, Mendes PV, Ranzani OT, Taniguchi LU, Pontes Azevedo LC, Vieira Costa EL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in adult patients: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *J Crit Care*. 2013;28(6):998-1005.
5. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.

RESPOSTA DOS AUTORES

Agradecemos aos Drs. Matos e Nunes por sua atenta leitura, comentários e preocupações em relação ao nosso estudo.⁽¹⁾ Desde abril de 2011, o Ministério da Saúde criou um sistema dedicado aos cuidados para avaliação de tecnologia em saúde denominado Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). O método para incorporação de tecnologias é positivamente complexo, e abrange uma extensa e detalhada revisão da literatura (análise de eficácia) e o potencial impacto em longo prazo na qualidade da vida (análise de utilidade), análise de custo, análise de custo-utilidade, consulta pública e reanálise de todos os passos citados. Sem dúvida, trata-se de uma etapa para o desenvolvimento da saúde, da economia e da cultura no Brasil, um país de nível médio de renda, em que os custos de saúde e a custo-utilidade são considerados antes que qualquer nova

tecnologia seja incorporada ao sistema público de saúde, pois qualquer tecnologia em saúde tem o potencial de acrescentar custos desnecessários ou desproporcionais, apesar de sua utilidade, resultando em mais desigualdades em nosso país. Esse é um debate aberto e muito importante.

Respondendo às questões dos autores:

1. O estudo em questão⁽¹⁾ baseou-se em dados epidemiológicos reais do Brasil⁽²⁾ e na experiência local com o uso da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO).⁽³⁾ Apesar dos dados representativos, os pressupostos de uma análise de árvore decisória produzem conclusões estimadas; assim, o estudo foi considerado hipotético.
2. O achado de uma proporção de custo-utilidade negativa classifica um procedimento como um

custo aceitável ou com economia de custos; contudo, essa metodologia acrescenta o grau de incerteza em torno da estimativa. Mais ainda, o artigo discute a significância econômica.

3. Com respeito à eficácia da ECMO: os reguladores, europeus, dos Estados Unidos e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aceitaram os estudos publicados como tendo suficientes evidências de eficácia para que o método fosse aprovado para comercialização. Contudo, a efetividade depende da capacidade da equipe.
4. Os autores expressaram preocupações metodológicas com relação ao estudo CESAR.⁽⁴⁾ Gostaríamos de salientar que o estudo CESAR foi um estudo pragmático a respeito da eficácia e da avaliação econômica no Reino Unido.
 - a. Pacientes com síndrome da angústia respiratória do adulto foram transferidos para um centro de referência onde, após um período inicial de observação, o paciente só foi colocado sob ECMO se não fosse observada melhora com as medidas convencionais (e, portanto, era intuitivo que os pacientes hipoxêmicos transferidos que melhoraram sem ECMO, que foram 18% dos estudados, eram, na verdade, pacientes menos graves, explicando a baixa mortalidade neste subgrupo. Além do mais, a história natural dessa doença observada no braço controle dos três estudos randomizados demonstra uma mortalidade por todas as causas de 50% - 92%). Essa estratégia de transferência, observação e, se necessário, suporte com ECMO foi custo-efetiva para essa avaliação de tecnologia em saúde no Reino Unido.⁽⁴⁾
 - b. A análise combinada de óbito e incapacidade grave no estudo CESAR é direta, uma vez que pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) comumente têm graves incapacidades em longo prazo.⁽⁵⁾ Mais ainda, o arcabouço conceitual da análise de custo-utilidade focaliza-se na qualidade de vida ganha durante a vida (QALY).
 - c. Embora os grupos controles fossem de 92 diferentes centros, cada centro foi enfaticamente aconselhado a empregar baixos volumes correntes de 6 - 8mL/kg com uma pressão de

platô inferior a 30cmH₂O, segundo as diretrizes da rede de SARA e grupo do estudo.⁽⁶⁾ Os baixos números resultantes de eventos de incapacidade grave mostram que foi oferecido o melhor suporte para os pacientes inscritos em ambos os grupos.

5. Os autores da carta também mencionam a falta de evidência de eficácia da ECMO, que foi citada em uma recente revisão sistemática e metanálise brasileira⁽⁷⁾ com relação a pacientes adultos, envolvendo três estudos. Dois destes estudos avaliaram pacientes com pneumonite grave por influenza A (H1N1) na França⁽⁸⁾ e no Reino Unido.⁽⁹⁾ Esses estudos tinham análise de dados retrospectivos, com combinação de escore de propensão. Contudo, devido à extrema gravidade do grupo ECMO e à ausência de pareamento com a mesma gravidade no grupo controle, alguns pacientes no grupo controle foram replicados. Quando foram excluídas as replicações, os resultados finais desta metanálise não favoreceram o uso de ECMO. Além disso, as pacientes grávidas e os pacientes mais graves do grupo utilizando suporte com ECMO foram excluídos da análise negativa.⁽⁸⁾ É notável que os critérios de seleção para ECMO incluem os pacientes mais graves e mulheres grávidas. Assim, estes resultados são sensíveis à análise.

Em resumo, o primeiro estudo brasileiro de análise da tecnologia ECMO necessitava de uma análise hipotética; contudo, a análise dos dados encontra-se em andamento em ambiente brasileiro. A melhor evidência atualmente disponível demonstra que a ECMO é um tratamento de resgate para pacientes selecionados. Ocorreram exemplos durante a epidemia de influenza A H1N1, e em Porto Alegre (RS), e após o desastre da Boate Kiss, em Santa Maria (RS), quando a equipe canadense de assistência ofereceu suporte com ECMO para pacientes sobreviventes. O modelo dos centros de referência de ECMO foi e está sendo adotado internacionalmente. A ECMO é uma tecnologia complexa que demanda profundo treinamento. É válido avaliar pacientes gravemente enfermos,^(4,9) que podem ajudar a responder esta questão para os cidadãos brasileiros.

Marcelo Park, Pedro Vitale Mendes, e Evelinda Marramon Trindade, em nome dos autores - Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP).

REFERÊNCIAS

1. Park M, Mendes PV, Zampieri FG, Azevedo LC, Costa EL, Antoniali F, et al. The economic effect of extracorporeal membrane oxygenation to support adults with severe respiratory failure in Brazil: a hypothetical analysis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(3):253-62.
2. Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, Oliveira MC, Tierno PF, Dal-Pizzol F, Silva UV, Knibel M, Nassar AP Jr, Alves RA, Ferreira JC, Teixeira C, Rezende V, Martinez A, Luciano PM, Schettino G, Soares M; The ERICC (Epidemiology of Respiratory Insufficiency in Critical Care) investigators. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R63.
3. Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1157-63.
4. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63.
5. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Cook D, Slutsky AS, Cheung AM; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293-304.
6. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
7. Zampieri FG, Mendes PV, Ranzani OT, Taniguchi LU, Pontes Azevedo LC, Vieira Costa EL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in adult patients: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *J Crit Care*. 2013;28(6):998-1005.
8. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, Mourvillier B, Ara-Somohano C, Bastien O, Zogheib E, Clavel M, Constan A, Marie Richard JC, Brun-Buisson C, Brochard L; REVA Research Network. 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*. 2013;187(3):276-85.
9. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011;306(15):1659-68.