

Marcelo Park^{1,2}, Pedro Vitale Mendes^{1,2}, Fernando Godinho Zampieri¹, Luciano Cesar Pontes Azevedo^{1,2}, Eduardo Leite Vieira Costa^{2,3}, Fernando Antoniali⁴, Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro⁴, Luiz Fernando Caneio^{5,6}, Luiz Monteiro da Cruz Neto¹, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho³, Evelinda Marramon Trindade⁶, Grupo de investigadores ERICC e grupo de ECMO do Hospital Sírio Libanês e do Hospital das Clínicas de São Paulo

1. Disciplina de Emergências, Unidade de Terapia Intensiva, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Sírio Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
3. Disciplina de Pneumologia, Unidade de Terapia Intensiva, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
4. Disciplina de Cirurgia Cardiovascular, Pontifícia Universidade Católica de Campinas - Campinas (SP), Brasil.
5. Disciplina de Cirurgia Cardiovascular, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
6. Núcleo de Avaliações Tecnológicas, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

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

Conflitos de interesse: O grupo de ECMO do Hospital Sírio Libanês e Hospital das Clínicas de São Paulo recebeu uma doação da MAQUET Cardiovascular do Brasil, em 2010, de sistemas PLS para experimentação e suporte aos pacientes. M Park, LCP Azevedo, ELV Costa, LF Caneio e CRR Carvalho proferiram aulas em cursos sobre insuficiência respiratória financiados pela MAQUET Cardiovascular do Brasil, e NIPRO do Brasil.

Submetido em 12 de dezembro de 2013
Aceito em 5 de maio de 2014

Autor correspondente:

Marcelo Park
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255, 6º andar
CEP: 05403-010 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: marcelo.park@hc.fm.usp.br

Editor responsável: Flávia Ribeiro Machado

DOI: 10.5935/0103-507X.20140036

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

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

RESUMO

Objetivo: Analisar o custo-utilidade do uso da oxigenação extracorpórea para pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda grave no Brasil.

Métodos: Com bancos de dados de estudos previamente publicados, foi construída uma árvore encadeada de decisões. Os custos foram extraídos da média de 3 meses do preço pago pelo Sistema Único de Saúde em 2011. Com 10 milhões de pacientes simulados com desfechos e custos predeterminados, uma análise da relação de incremento de custo e de anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (custo-utilidade) foi realizada com sobrevida de 40 e 60% dos pacientes que usaram oxigenação extracorpórea.

Resultados: A árvore de decisões resultou em 16 desfechos com técnicas diferentes de suporte à vida. Com a sobrevida de 40/60%, respectivamente, o incremento de custos foi de R\$ -301,00/-14,00, com o preço pago de R\$ -30.913,00/-1.752,00 por ano de vida

ganho ajustado pela qualidade para 6 meses e de R\$ -2.386,00/-90,00 por ano de vida ganho ajustado pela qualidade até o fim de vida, quando se analisaram todos os pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda grave. Analisando somente os pacientes com hipoxemia grave (relação da pressão parcial de oxigênio no sangue sobre a fração inspirada de oxigênio <100mmHg), o incremento de custos foi de R\$ -5.714,00/272,00, com preço por ano de vida ganho ajustado pela qualidade em 6 meses de R\$ -9.521,00/293,00, e com o custo de R\$ -280,00/7,00 por ano de vida ganho ajustado pela qualidade.

Conclusão: A relação de custo-utilidade do uso da oxigenação extracorpórea no Brasil foi potencialmente aceitável neste estudo hipotético.

Descritores: Oxigenação por membrana extracorpórea/economia; Custos e análise de custo; Insuficiência respiratória; Respiração artificial; Unidades de terapia intensiva

INTRODUÇÃO

O uso da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para suporte de pacientes com síndrome do desconforto respiratório aguda (SDRA) grave vem crescendo de forma importante nos últimos anos.⁽¹⁻⁷⁾ As evidências mais consistentes sobre a efetividade da ECMO em aumentar a sobrevida dos pacientes com SDRA grave vêm de um estudo randomizado britânico⁽⁴⁾ e de duas casuísticas pareadas com escore de propensão em pacientes vítimas do vírus influenza A H1N1.⁽⁸⁾ Uma meta-análise recente corrobora essa situação exposta, mas com as devidas críticas ao uso do escore de propensão.⁽⁸⁾

O custo adicional do uso da ECMO para o suporte de pacientes com SDRA grave foi apenas analisado de forma adequada no Reino Unido,⁽⁴⁾ onde a incorporação dessa tecnologia foi considerada custo-útil pelo custo de

£128.621,00 para salvar uma vida por 1 ano com qualidade, medida esta ajustada para 6 meses após a internação na unidade de terapia intensiva (UTI). Apesar do uso difundido da ECMO, não há outra avaliação econômica detalhada. No Brasil, alguns centros vêm desenvolvendo a utilização da ECMO para suporte aos pacientes mais graves, tendo seus resultados já publicados.⁽⁹⁻¹⁵⁾ Recentemente, foi publicado o estudo epidemiológico de insuficiência respiratória no Brasil, denominado estudo ERICC,⁽¹⁶⁾ que mapeou por 2 meses os pacientes com insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, explorando os diferentes diagnósticos, gravidades, incidências e desfechos clínicos.

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

MÉTODOS

Este estudo baseou-se em simulações de decisões aleatórias para condução de pacientes hipotéticos distribuídos pelas formas mais comuns de suporte respiratório e renal dado aos pacientes com SDRA grave. Para isso, foi construída uma árvore de distribuições de possibilidades de suporte respiratório e renal (Figura 1), sendo que cada paciente hipotético poderia seguir um caminho diferente da árvore, de acordo com uma probabilidade predeterminada. A árvore levava a 8 possíveis desfechos binários (morte ou sobrevida), sendo que cada um dos 18 caminhos para o desfecho passava por técnicas combinadas de suporte diferentes. Cada um dos 16 desfechos teve seu custo calculado com base nos tempos médios (dias) dos estudos ERICC e da casuística dos pacientes com ECMO, e nos custos de cada procedimento (material eletrônico suplementar - Tabelas 1 a 20), sendo possível, com as devidas ocorrências, o cálculo do custo econômico hipotético ao final das simulações. A sobrevida numérica dos pacientes hipotéticos foi coletada como uma variável e ajustada para sobrevida em ano de vida ganho ajustado pela qualidade (*quality adjusted life year - QALY*).

A árvore de decisões usando as diferentes técnicas de suporte ao paciente grave

A árvore de distribuição de desfechos foi montada como já descrito.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Os estados introduzidos foram os mais comuns na prática clínica de suporte aos pacientes graves com insuficiência respiratória. Para consolidar esses estados e gerar as probabilidades de distribuição pela árvore, foram utilizadas as ocorrências do estudo ERICC,⁽¹⁶⁾ no qual 242

pacientes receberam o diagnóstico de SDRA. A árvore inicial é demonstrada no painel B da figura 1. Foram classificados como pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica grave e persistente aqueles que internaram na UTI com relação da pressão parcial de oxigênio no sangue sobre a fração inspirada de oxigênio (relação P/F) <100mmHg e que faleceram na internação na UTI.

Como a utilização de ECMO para suporte respiratório no Brasil é apenas episódica, consideramos, em uma premissa, que metade dos pacientes com o diagnóstico de hipoxemia grave e persistente receberiam suporte com ECMO nas simulações (Painel C da Figura 1). No grupo que recebeu suporte respiratório com ECMO, as ocorrências foram retiradas da casuística inicial do nosso grupo de suporte respiratório extracorpóreo.⁽²⁰⁾ Nessa publicação, a sobrevida foi de 40% em um grupo de pacientes com mortalidade esperada de 95%. É importante registrar, entretanto, que o grupo de cirurgia cardiovascular de Campinas (SP), do Hospital e Maternidade Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, tem, na atualidade, uma sobrevida de 60%. Dados como esses são consistentes com os da literatura mundial para pacientes em suporte respiratório extracorpóreo.⁽²¹⁾

Com a ideia de uma mortalidade maior no início das atividades de um centro, com posterior aprimoramento, duas simulações foram planejadas. Uma inicial, simulando um centro iniciante, com sobrevida dos pacientes em ECMO de 40%; e uma segunda simulação, de um centro avançado, com sobrevida de 60% (Painéis A e C da Figura 1). Na figura referenciada, a seta negra mostra as ocorrências modificadas para que houvesse o aumento da probabilidade de sobrevida. Essas simulações visaram estudar o impacto econômico hipotético de um centro inicialmente e após adquirir experiência com a metodologia.

Apesar de todos os pacientes que deram origem à probabilidade do diagnóstico de hipoxemia grave e persistente terem morrido no estudo ERICC,⁽¹⁶⁾ consideramos, nesse grupo dentro da árvore, uma sobrevida de 9%, como descrito em estudo canadense para os pacientes com SDRA grave e hipoxemia refratária.⁽²²⁾

O modelo encadeado de Markov possui algumas características a serem lembradas neste momento: (1) as probabilidades são fixas; (2) são excludentes em relação às ocorrências (não é possível tomar dois caminhos distintos o mesmo tempo); e (3) as ocorrências passadas não influenciam as futuras (não possui memória).

As tabelas com as ocorrências, em relação à sobrevida e ao suporte, e os tempos de suporte às disfunções orgânicas, internação na UTI e internação no hospital são mostradas no material eletrônico suplementar - tabelas 1,2 e 20.

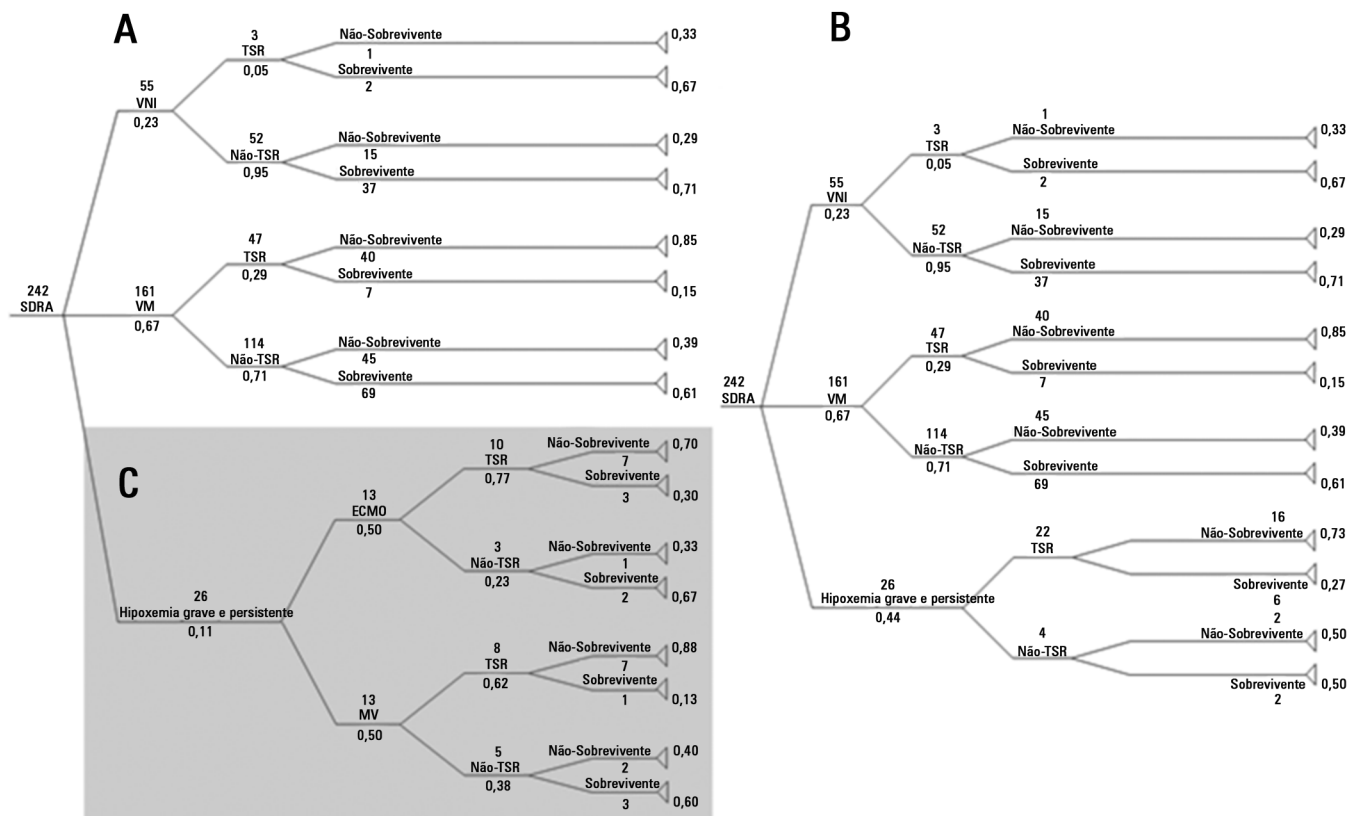


Figura 1 - Árvores de decisões gerais usadas nas simulações. Painel (A): estrutura da árvore da estratégia que contempla o uso da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para o suporte dos pacientes com insuficiência respiratória. Painel (B): estrutura da árvore da estratégia que não contempla o uso da oxigenação por membrana extracorpórea ECMO para o suporte dos pacientes com insuficiência respiratória. Subpainel (C): região que foi estudada para análise de sensibilidade entre o uso e não uso de ECMO para o suporte do subgrupo de pacientes com insuficiência respiratória mais grave (com hipoxemia grave e persistente na chegada à unidade de terapia intensiva). Os números acima das classificações representam o número de pacientes de acordo com o estudo ERICC e a casuística brasileira de pacientes que receberam suporte respiratório com ECMO. Os demais números (com casas decimais) representam as probabilidades de ocorrência da via em questão (de acordo com números citados). Os pacientes que receberam ECMO também receberam ventilação mecânica convencional. A seta preta mostra a região alterada para a análise com a probabilidade de sobrevivência de 60% dos pacientes em ECMO. Na análise com 60% de sobrevivência, nesse ponto, o número de sobreviventes foi elevado para seis e o de não sobreviventes reduzido para quatro. SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo; VNI - ventilação não invasiva; VM - ventilação mecânica convencional; TSR - terapia substitutiva renal.

Cálculo de custos por paciente

Os preços usados para a análise foram levantados de acordo com a média de 3 meses do ano de 2012 paga pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para os insumos necessários, sem contabilizar o custo do profissional médico. Esse levantamento foi realizado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto do Coração e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, membro da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde. Os valores são demonstrados no material eletrônico suplementar - tabelas 12 a 20.

No levantamento de custos, cada suporte, contabilizadas a iniciação e a manutenção (com preço por dia), foi avaliado (material eletrônico suplementar - tabela 3). Cada um dos 16 desfechos teve um cenário avaliado economicamente de

forma isolada, totalizando um preço individual para cada um dos 16 caminhos em relação ao suporte.

O custo de cada paciente, em cada desfecho, foi calculado somando-se os custos individuais dos itens usados em seu suporte (material eletrônico suplementar - tabelas 4 a 9 e 12 a 19), de acordo com o suporte e o número de dias de suporte recebido.

Ajuste de sobrevivência numérica para QALY

O resultado numérico de sobrevivência foi ajustado para o tempo de sobrevivência com boa qualidade de vida dos pacientes. Para isso, foi usado o conceito do QALY, sendo que o valor atribuído de QALY pode ser negativo, variando de -1 a 1, com 1 equivalendo à condição de vida perfeita. Um paciente pode estar vivo, mas em situação deplorável de condição de vida, sendo atribuído um valor negativo de QALY.⁽²³⁾

Neste manuscrito, em relação aos QALYs, foram realizadas duas subanálises, uma com foco nos QALYs 6 meses após a internação do paciente na UTI (principal análise), e a outra considerando o tempo de vida em boas condições obtidos pelo paciente até sua morte natural. O tempo de 6 meses foi escolhido para análise principal, pois a única mensuração existente na literatura de custo-utilidade da ECMO é uma análise do Reino Unido, no estudo CESAR,⁽⁴⁾ no qual a avaliação de custo-utilidade foi ajustada para 6 meses. Dessa forma, temos um ponto de comparação econômica.

Como a literatura brasileira sobre qualidade de vida pós-SDRA é escassa, tomamos como base três manuscritos para recuperar a qualidade de vida dos pacientes que evoluíram com hipoxemia grave e persistente, sem e com ECMO. Dois dos estudos citados são brasileiros^(20,24) e o terceiro é australiano.⁽²⁵⁾ Dois estudos (pós-uso de ECMO) avaliaram predominantemente pacientes jovens após a fase aguda da influenza A H1N1.^(24,25) Para os demais pacientes, casuísticas de seguimento pós-SDRA norte-americanas⁽²⁶⁻²⁸⁾ e canadenses^(29,30) foram tomadas como base.

As condições de vida para a pontuação dos QALYs foram avaliadas com base no questionário de qualidade de vida EQ-5D, como sugerido pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE).⁽³¹⁾ Em cada dimensão do EQ-5D, se os valores verificados nas casuísticas de seguimento dos pacientes pós-SDRA supracitadas fossem maiores ou iguais aos da população normal, era atribuído o valor 1; se o valor observado fosse $\geq 50\%$ e menor do que o valor normal, era atribuído o valor 2; se o valor observado fosse $< 50\%$ do normal, era então atribuído o valor 3 no questionário do EQ-5D. A Escala Analógica Visual do EQ-5D não foi utilizada. Para cada um dos três estados de cada dimensão do EQ-5D, foi utilizado um peso, como previamente descrito.⁽³²⁾ Para o tempo de vida estimado após a alta do hospital, usamos as Tábuas de Sobrevida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de acesso livre pela internet.⁽³³⁾ Usamos a idade média do estudo ERICC, que foi de 62 anos de idade, o que resultou em 21 anos de sobrevida restante para nossos pacientes em média.

Avaliação econômica

Para a avaliação econômica nos cenários simulados, utilizamos a diferença de custo por paciente em cada uma das situações desenhadas, e o conceito de custo-efetividade e custo-utilidade.^(18,23)

Dessa forma, os cálculos utilizados foram: razão de incremento de custo-efetividade = (diferença de custo com ECMO - sem ECMO)/número de vidas salvas; razão de incremento de custo-utilidade = (diferença de custo com

ECMO - sem ECMO)/(diferença no número QALYs com ECMO - sem ECMO).

Simulações de fluxo na árvore

Nas 45 UTIs envolvidas no estudo ERICC,⁽¹⁶⁾ 242 pacientes foram internados com diagnóstico de SDRA nos 2 meses de coleta de dados. Dessa forma, contabilizando que as internações devido à SDRA sofrem variações por vários motivos, como, por exemplo, pela sazonalidade, mil simulações foram realizadas para copiar o movimento dessas UTIs em 1 ano. Essas mil internações tiveram uma distribuição aleatória pelas árvores encadeadas de Markov apresentadas na figura 1. As simulações foram realizadas em uma planilha do *Excel* 2013, usando o comando aleatório () como motor do acaso. Para as simulações, foi utilizada uma taxa de desconto de 1%.

Com a prerrogativa de que vários anos consecutivos teriam um movimento similar de suporte ao das disfunções orgânicas, em termos de probabilidade, dez mil entradas de mil internações (ou seja, no total 10 milhões de repetições de entrada na árvore) foram realizadas para gerar 16 possíveis desfechos com suportes diferentes. Cada nova entrada na árvore gerava, em paralelo, uma via pela árvore do painel A e uma via pelo painel B, ambos na figura 1. O painel C da figura 1, em cinza, também teve uma avaliação independente, pois representa a via dos pacientes que cursaram com hipoxemia grave e persistente, e que receberam ECMO no suporte ou apenas ventilação convencional. Essa mesma simulação foi repetida duas vezes, com sobrevidas diferentes (40 e 60%) do grupo que recebeu ECMO, como já descrito.

Análise estatística

Os dados gerados foram testados para normalidade com o modelo de *goodness-of-fit* de Kolmogorov-Smirnov. Após a confirmação da normalidade, a apresentação foi realizada com médias \pm desvio padrão para os dados quantitativos, e número de ocorrências para os dados qualitativos. Para os diferentes grupos, as médias foram testadas com teste *t* de *Student* não pareado. Gráficos estilo *scatter-plot* foram construídos para demonstrar a diferença de custo *versus* a diferença de tempo com boa qualidade de vida, ajustada para os 6 primeiros meses após a internação na UTI. Os gráficos e análises estatísticas foram feitos com o *R-free source statistical package*.⁽³⁴⁾

RESULTADOS

Na tabela 1, são exibidos os resultados das 10 mil simulações que avaliaram o impacto econômico do uso

da ECMO em 1 ano (mil pacientes), realizadas com 40% de probabilidade de sobrevida. Considerando a maior relevância clínica do uso de ECMO do estrato com hipoxemia grave e persistente, foi estimado o impacto econômico para esses pacientes (Subpainel C da Figura 1). Observou-se, então, um ganho de 7% (4/54 pacientes) de vidas. Um valor de 3,019 QALYs se correlacionou com custo diferencial aceitável. Os resultados da simulação, com a probabilidade de sobrevida de 60% dos pacientes que receberam o suporte com ECMO, estão apresentados na tabela 2, para esses pacientes (Subpainel C da Figura 1). Neste caso, o ganho de 29% (16/54 pacientes) de vidas representou 7,098 QALYs, que se correlacionou com um incremento médio de 0,4% de custos.

No material eletrônico suplementar - tabelas 10 e 11, podemos encontrar os resultados da simulação do impacto econômico do suporte respiratório com ECMO em todos os pacientes com SDRA, ou seja, na estratégia global. Nessa estratégia global, os pacientes receberam ventilação não invasiva e mecânica convencional (Painéis A e B da Figura 1). Da mesma forma, nessa estratégia global, o material eletrônico suplementar - tabela 10 mostra a simulação com 40% de probabilidade de sobrevida dos pacientes com suporte da ECMO. No material eletrônico suplementar - tabela 11, apresentamos a simulação com 60% de probabilidade de sobrevida dos pacientes que receberam suporte com a ECMO, com incremento discreto nos custos.

Tabela 1 - Avaliação comparativa de pacientes que evoluíram com hipoxemia grave persistente, sem e com uso de oxigenação por membrana extracorpórea. A sobrevida esperada dos pacientes em uso de oxigenação por membrana extracorpórea foi de 40%

Características	Sem ECMO	Com ECMO	Valor de p
Pacientes avaliados (N/ano)	54±7	54±7	-
Valor médio gasto/paciente (R\$/ano)	57.044±1.868	51.334±1.734	<0,001
QALYs/paciente ajustado para 6 meses	0,111±0,012	0,226±0,034	<0,001
QALYs	9,35±1,02	12,37±1,924	<0,001
Sobreviventes (N)	17±4	21±4	<0,001
Ganho de vidas (N/ano)		4±6	
QALYs ajustado para 6 meses		0,115±0,033	
Ganho de QALYs		3,019±1,918	
Incremento de custo (R\$)		-5.714±2.545	
Razão de custo utilidade (R\$/QALYs ajustado para 6 meses)		-59.521±2.545	
Razão de custo utilidade (R\$/QALYs)		-280±235192	
Custo por vida ganha (R\$/vida)		-340±2821	

ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; QALY - ano de vida ganho ajustado pela qualidade.

Tabela 2 - Avaliação comparativa de pacientes que evoluíram com hipoxemia grave persistente, sem e com uso de oxigenação por membrana extracorpórea. Com sobrevida esperada de 60% dos pacientes em uso de oxigenação por membrana extracorpórea

Características	Sem ECMO	Com ECMO	Valor de p
Pacientes avaliados (N/ano)	54±7	54±7	-
Valor médio gasto/paciente (R\$/ano)	57.024±1.880	57.296±1.797	<0,001
QALYs/paciente ajustado para 6 meses	0,111±0,012	0,323±0,033	<0,001
QALYs	9,34±1,02	16,44±1,88	<0,001
Sobreviventes (N)	17±4	33±6	<0,001
Ganho de vidas (N/ano)		16±7	
QALYs ajustado para 6 meses		0,212±0,033	
Ganho de QALYs		7,098±1,880	
Incremento de custo (R\$)		272±2612	
Razão de custo utilidade (R\$/QALYs ajustado para 6 meses)		293±13038	
Razão de custo utilidade (R\$/QALYs)		7±439	
Custo por vida ganha (R\$/vida)		-56±470	

ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; QALY - ano de vida ganho ajustado pela qualidade.

Analisando a dispersão do incremento de custos pelo QALYs, quando ajustado para 6 meses, o QALYs também se correlacionou com impacto aceitável no custo com a sobrevivência de 40% (Figura 2), tanto na estratégia global quanto nos pacientes com hipoxemia grave e persistente. O QALYs em 6 meses, com 60% de probabilidade de sobrevivência, produziu discreto incremento dos custos. Esses mesmos resultados são observados na simulação com horizonte do tempo de vida (Figura 3), com as duas probabilidades de sobrevivência, quer no estrato com hipoxemia grave e persistente, como na estratégia global.

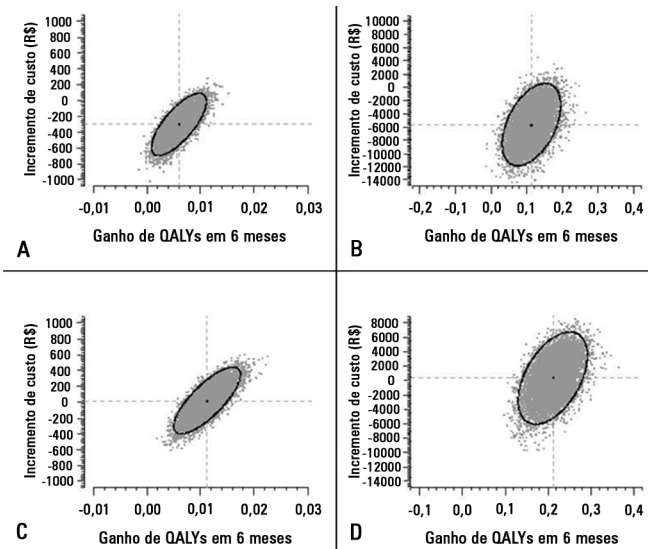


Figura 2 - Gráficos de correlação entre o incremento do custo por paciente e o ganho de vidas com boa qualidade, usando-se a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Painel (A): correlação quando é avaliado o gasto total com mil pacientes (1 ano) na estratégia geral, e a sobrevivência é de 40% dos pacientes que utilizaram a ECMO. Painel (B): correlação quando se avaliam apenas os pacientes que evoluíram com hipoxemia grave e persistente, também com uma sobrevivência de 40% dos pacientes que utilizaram a ECMO. Painel (C): correlação quando é avaliado o gasto total com mil pacientes (1 ano) na estratégia geral, e a sobrevivência é de 60% dos pacientes que utilizaram a ECMO. Painel (D): correlação quando se avaliam apenas os pacientes que evoluíram com hipoxemia grave e persistente, e a sobrevivência é de 60% dos pacientes que utilizaram a ECMO. Os gráficos foram construídos com 10 mil anos hipotéticos replicados com a aleatorização. QALY, do inglês *quality-adjusted life years*, denota anos ganhos com boa qualidade de vida. As elipses representam o intervalo de confiança de 95%. Os pontos pretos centrais representam o cruzamento da média do incremento de custo com a média do QALY.

No material eletrônico suplementar - tabela 20, podemos observar um fato interessante. Nos pacientes que usaram ECMO e morreram, isso aconteceu, em média, em 5 dias, *versus* 12 dias de UTI dentre os pacientes que não sobreviveram e usaram apenas a ventilação mecânica convencional.

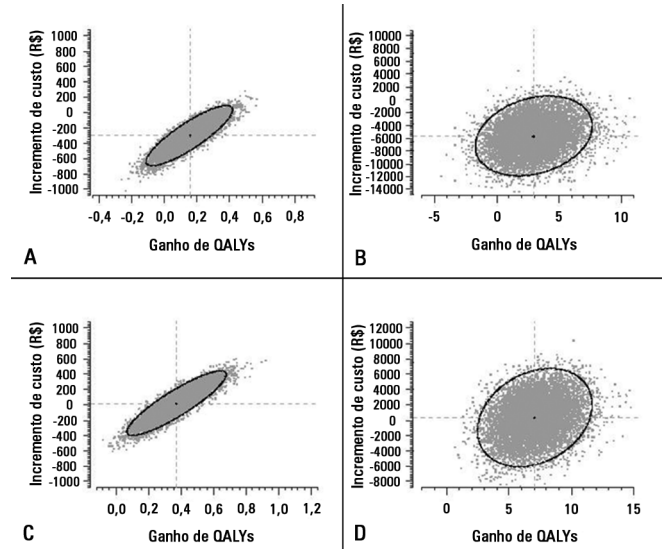


Figura 3 - Gráficos de correlação entre o incremento do custo por paciente e o ganho de vidas com boa qualidade, usando-se a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Os gráficos foram construídos com mil pacientes (1 ano), replicados 10 mil vezes, ou seja, 10 mil anos. Painel (A): correlação quando é avaliado o gasto total na estratégia total de suporte respiratório. A sobrevivência é de 40% dos pacientes que utilizaram a ECMO. Painel (B): correlação quando se avaliam apenas os pacientes que evoluíram com hipoxemia grave e persistente, também com uma sobrevivência de 40% dos pacientes que utilizaram a ECMO. Painel (C): correlação quando é avaliado o gasto total com mil pacientes (1 ano) na estratégia geral, e a sobrevivência é de 60% dos pacientes que utilizaram a ECMO. Painel (D): correlação quando se avaliam apenas os pacientes que evoluíram com hipoxemia grave e persistente, e a sobrevivência é de 60% dos pacientes que utilizaram a ECMO. Os gráficos foram construídos com 10 mil anos hipotéticos replicados com a aleatorização. QALY, do inglês *quality-adjusted life years*, denota anos ganhos com boa qualidade de vida. As elipses representam o intervalo de confiança de 95%.

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram o valor protetor da razão de custo-utilidade quando a sobrevivência dos pacientes em ECMO foi de 40%. Corroborando essa ideia, a apresentação gráfica da dispersão do valor de incremento de custo a cada QALY também resulta em uma média protetora (Figuras 2 e 3). Já quando a sobrevivência dos pacientes foi computada em 60%, a razão de custo-utilidade dos pacientes que evoluíram com hipoxemia grave e persistente tornou-se positiva, tanto ajustada para 6 meses como global. Esse fato também ocorre no gráfico de dispersão da variação dos custos pelo QALY (Figuras 2 e 3).

Todos os pacientes que internaram nas UTIs relacionadas ao estudo ERICC com relação P/F <100mmHg e que morreram na UTI foram considerados no grupo de hipoxemia grave e persistente. Esse fato, por si só, não garante que, fora de uma simulação, esses pacientes receberiam o suporte com ECMO, mesmo em um centro capacitado.

Devido a tal fato, escolhemos arbitrariamente que a metade desses pacientes receberia suporte com ECMO. Em uma situação real, acreditamos que um número menor de pacientes seriam reais candidatos. Esse número elevado (50% de pacientes para receber ECMO na simulação) pode elevar o custo do uso da ECMO nos pacientes com SDRA grave, mas, em contrapartida, pode expressar, de forma mais consistente, a efetividade da metodologia. Ressaltamos que os citados 50% de pacientes que usaram ECMO fazem parte dos 11% que evoluíram com hipoxemia grave e persistente.

O critério hipoxemia grave persistente, para considerar indicação da ECMO, pode ser considerado tardio. Quando a metodologia foi testada só para recuperar a hipoxemia nos pacientes com SDRA grave, não se obteve um efeito satisfatório na mortalidade dos pacientes.⁽³⁵⁾ Mas, quando a ECMO começou a ser usada para permitir uma ventilação mecânica ultraprotetora (com volumes correntes entre 1 e 2mL/kg e baixíssimas pressões em vias aéreas),^(36,37) a mortalidade dos pacientes mais graves, que receberam suporte respiratório com ECMO, consistentemente caiu,⁽⁴⁾ ao ponto de atingir, hoje, números tão baixos como 14% na Austrália.⁽²⁵⁾

Em nossos resultados, encontramos um incremento de custos negativo, então, quando a sobrevivência dos pacientes que receberam suporte com ECMO foi de 40%, a relação de custo por QALY apresenta-se negativa. Esse achado negativo não tem grande significado econômico real, sendo que podemos interpretá-lo apenas como um sinal de que o custo não é proibitivo. Este resultado deriva da economia de tempo de estadia na UTI mediante o uso da ECMO. Em relação à mortalidade esperada de 95% e à observada de 60% na casuística do nosso grupo,⁽¹⁰⁾ os valores podem parecer desproporcionais, mas são similares aos descritos na literatura.⁽³⁸⁾ Quando a sobrevida dos pacientes foi aumentada para 60%, houve incremento real de custo. É importante ressaltar que o ganho de experiência é associado à melhora dos resultados, como já descrito na literatura.⁽³⁹⁾ A melhora de resultados, no mapa do estudo ERICC, é associada a mais dias de permanência de mais sobreviventes, resultando, assim, no aumento de custo. Apesar do aumento de custo, o custo pelo QALY é bem menor do que o considerado ideal e aceitável no Reino Unido.⁽⁴⁾

O custo de um QALY de 6 meses do Reino Unido de £ 128.621,00 é um valor bastante alto para nossa economia, mas esse valor incluiu o transporte de 62 de 90 (69%) pacientes por via aérea, ainda sem o uso da ECMO. Já no Brasil, transportamos pacientes em uso de ECMO pelas vias terrestre^(15,20) e aérea,^(13,20) mas esse custo não foi adicionado nesta análise.

Como já comentado, a experiência do centro realizador do suporte respiratório com ECMO é bastante importante para os resultados.⁽³⁹⁾ No Brasil, em nossa atualidade, é difícil encontrar algum grupo com grande experiência, pois não há fonte financiadora certa para o procedimento, assim, os escassos centros também possuem um movimento limitado. Ressaltam-se os resultados do centro de Campinas, que possui uma das maiores experiências dentro de nosso país, com apoio financeiro municipal. A ECMO envolve uma técnica que é simples, mas que requer treinamento e atenção aos pacientes, pois envolve altos fluxos de sangue no circuito extracorpóreo (2.000 a 5.000mL/minuto). Esse alto fluxo pode provocar hemólise, coagulopatias por quebra de fatores de coagulação, e qualquer vazamento pode ser fatal. O grupo responsável pelo suporte extracorpóreo deve ter bem claro o racional para o suporte respiratório com a ECMO, que é conseguir proteger os pulmões gravemente lesados do ventilador mecânico, e não só recuperar a hipoxemia e a acidemia respiratória dos pacientes.

Mais um fato interessante é que a idade média de nossos pacientes foi de 62 anos e, segundo as Tábuas de Sobrevida brasileira do IBGE, resultou em uma sobrevida média de 21 anos. Podemos, então, esperar que pacientes mais jovens terão maior QALY.

Na atualidade, as análises econômicas recebem inúmeras críticas pela escassez de recursos em suas metodologias.⁽⁴⁰⁾ Mas o desejo de se realizarem decisões médicas de forma mais racional traz a necessidade de algum embasamento econômico.^(19,40) Nesse sentido, no Reino Unido, foi criado o programa de acesso a tecnologia (*Health Technology Assessment - HTA*), que é responsável pela análise de alto impacto em termos de custo, utilidade e impacto na incorporação tecnológica local. As pesquisas do HTA têm alto poder de influência no NICE. Atualmente, no Brasil, a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde, órgão ao qual esse material foi submetido, subsidia a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS, do Ministério da Saúde.

Este estudo tem várias limitações. A primeira é o baixo grau de liberdade em relação às possíveis variações regionais, dependentes do tempo (e experiência) e sazonalidade.⁽⁴⁰⁾ Os dados de base derivaram de um grupo de 252 pacientes, no qual poucos receberam suporte respiratório com ECMO, e a receberam durante a curva de aprendizado. Trata-se de uma análise hipotética, não servindo para base de estruturação econômica. Apesar dos dados de fluxo, em termos de suporte na UTI, serem baseados em dados reais, a análise foi realizada como uma

extrapolação de uma amostra para uma “população”. A visão de que 50% dos pacientes com insuficiência respiratória grave e refratária é otimista; na hipótese do estudo, essa visão aumentaria os custos, entretanto, como a redução de custos foi um resultado não esperado, esse número otimista de 50% pode ser responsável por uma redução de custos que não será real na prática. Os custos de suporte de outras disfunções orgânicas e os custos pós-alta hospitalar não foram computados na análise.

CONCLUSÕES

Em uma análise hipotética sobre o impacto econômico do uso da oxigenação extracorpórea no Brasil, mostramos que os custos podem ser aceitáveis. Entretanto, a ausência de dados mais robustos sobre a morbimortalidade desses pacientes e de seus custos reais no nosso país pode ter comprometido essa avaliação. É necessário um planejamento estruturado para incorporação tecnológica e uso da oxigenação extracorpórea no nosso país.

ABSTRACT

Objective: To analyze the cost-utility of using extracorporeal oxygenation for patients with severe acute respiratory distress syndrome in Brazil.

Methods: A decision tree was constructed using databases from previously published studies. Costs were taken from the average price paid by the Brazilian Unified Health System (*Sistema Único de Saúde*; SUS) over three months in 2011. Using the data of 10,000,000 simulated patients with predetermined outcomes and costs, an analysis was performed of the ratio between cost increase and years of life gained, adjusted for quality (cost-utility), with survival rates of 40 and 60% for patients using extracorporeal membrane oxygenation.

Results: The decision tree resulted in 16 outcomes with different life support techniques. With survival rates of 40 and 60%, respectively, the increased costs were R\$=-301.00/-14.00,

with a cost of R\$=-30,913.00/-1,752.00 paid per six-month quality-adjusted life-year gained and R\$=-2,386.00/-90.00 per quality-adjusted life-year gained until the end of life, when all patients with severe ARDS were analyzed. Analyzing only patients with severe hypoxemia (i.e., a ratio of partial oxygen pressure in the blood to the fraction of inspired oxygen <100mmHg), the increased cost was R\$=-5,714.00/272.00, with a cost per six-month quality-adjusted life-year gained of R\$=-9,521.00/293.00 and a cost of R\$=-280.00/7.00 per quality-adjusted life-year gained.

Conclusion: The cost-utility ratio associated with the use of extracorporeal membrane oxygenation in Brazil is potentially acceptable according to this hypothetical study.

Keywords: Extracorporeal membrane oxygenation/economy; Costs and cost analysis; Respiratory insufficiency; Respiration, artificial; Intensive care units

REFERÊNCIAS

1. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-95.
2. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011;306(15):1659-68.
3. 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.
4. 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.
5. Combes A, Bacchetta M, Brodie D, Müller T, Pellegrino V. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(1):99-104. Review.
6. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2011;15(6):243. Review.
7. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Towards ultraprotective mechanical ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(2):141-7.
8. Zampieri FG, Mendes PV, Ranzani OT, Taniguchi LU, Pontes Azevedo LC, Vieira Costa EL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in adult patients: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *J Crit Care*. 2013;28(6):998-1005.
9. Colafranceschi AS, Monteiro AJ, Canale LS, Campos LA, Montera MW, Silva PR, et al. Adult extracorporeal life support: a failed or forgotten concept? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(1):34-41.
10. Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. *Clinics (São Paulo)*. 2012;67(10):1157-63.
11. Bassi E, Azevedo LC, Costa EL, Maciel AT, Vasconcelos E, Ferreira CB, et al. Hemodynamic and respiratory support using venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in a polytrauma patient. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):374-9.

12. Park M, Costa EL, Azevedo LC, Afonso Junior JE, Samano MN, Carvalho CR; ECMO Group. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation in Brazil: are we ready to embark upon this new age? *Clinics (São Paulo)*. 2011;66(9):1659-61.
13. Mendes PV, Moura E, Barbosa EV, Hirota AS, Scordamaglio PR, Ajjar FM, Costa EL, Azevedo LC, Park M; ECMO Group. Challenges in patients supported with extracorporeal membrane oxygenation in Brazil. *Clinics (São Paulo)*. 2012;67(12):1511-5.
14. Maksoud-Filho JG, Diniz EM, Ceccon ME, Galvani AL, Chamelian MD, Pinho ML, et al. Circulação extracorpórea por membrana (ECMO) em recém-nascido com insuficiência respiratória por síndrome de aspiração meconial: efeitos da administração de surfactante exógeno. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(3):243-8.
15. Azevedo LC, Park M, Costa EL, Santos EV, Hirota A, Taniguchi LU, Schettino Gde P, Amato MB, Carvalho CR; Extracorporeal Support Study Group. Extracorporeal membrane oxygenation in severe hypoxemia: time for reappraisal? *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):7-12.
16. 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.
17. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322-38.
18. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(4):397-409.
19. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):479-500.
20. Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. *Clinics (São Paulo)*. 2012;67(10):1157-63.
21. Extracorporeal Life Support Organization - ECLS Registry Report 2014. Available from: http://www.else.org/index.php?option=com_content&view=article&id=85&Itemid=653.
22. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-45.
23. Siegel JE, Torrance GW, Russell LB, Luce BR, Weinstein MC, Gold MR. Guidelines for pharmacoeconomic studies. Recommendations from the panel on cost effectiveness in health and medicine. Panel on cost Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics*. 1997;11(2):159-68.
24. Toufen C Jr, Costa EL, Hirota AS, Li HY, Amato MB, Carvalho CR. Follow-up after acute respiratory distress syndrome caused by influenza A (H1N1) virus infection. *Clinics (São Paulo)*. 2011;66(6):933-7.
25. Hodgson CL, Hayes K, Everard T, Nichol A, Davies AR, Bailey MJ, et al. Long-term quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxaemia. *Crit Care*. 2012;16(5):R202.
26. Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, Jackson JC, Hough CL, Mendez-Tellez PA, Wozniak AW, Colantuoni E, Ely EW, Rice TW, Hopkins RO; NIH NHLBI ARDS Network. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):567-76.
27. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(12):1307-15.
28. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF Jr. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):340-7.
29. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS; Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(8):683-93.
30. 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.
31. Baker R, Bateman I, Donaldson C, Jones-Lee M, Lancsar E, Loomes G, Mason H, Odejar M, Pinto Prades JL, Robinson A, Ryan M, Shackley P, Smith R, Sugden R, Wildman J; SVQ Research Team. Weighting and valuing quality-adjusted life-years using stated preference methods: preliminary results from the Social Value of a QALY Project. *Health Technol Assess*. 2010;14(27):1-162.
32. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-108.
33. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - Diretoria de pesquisas. Tabela de expectativa de sobrevivência no Brasil - Ambos os sexos 2012 [Internet]. [citado 2014 Mai 20]. Disponível em: <http://www010.dataprev.gov.br/cws/contexto/conrmi/tabES.htm>.
34. Team RDC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing; 2009.
35. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979;242(20):2193-6.
36. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest*. 1997;112(3):759-64.
37. Lindén V, Palmér K, Reinhard J, Westman R, Ehrén H, Granholm T, et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med*. 2000;26(11):1630-7.
38. 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.
39. Karamlou T, Vafaeezadeh M, Parrish AM, Cohen GA, Welke KF, Permut L, et al. Increased extracorporeal membrane oxygenation center case volume is associated with improved extracorporeal membrane oxygenation survival among pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(2):470-5.
40. Williams I, McIver S, Moore D, Bryan S. The use of economic evaluations in NHS decision-making: a review and empirical investigation. *Health Technol Assess*. 2008;12(7):iii, ix-x, 1-175.

AGRADECIMENTOS

Os autores são gratos aos seguintes grupos:

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

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

Grupo de investigadores ERICC

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