



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**



ANA GABRIELA PRAZERES OLIVEIRA

**CUSTO-EFETIVIDADE DO ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO
RECÉM-NASCIDO**

Salvador
2021



ANA GABRIELA PRAZERES OLIVEIRA

**CUSTO-EFETIVIDADE DO ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO
RECÉM-NASCIDO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, área de concentração: Avaliação de Tecnologias em Saúde, no Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Fabiana Raynal Floriano

Salvador
2021

Oliveira, Ana Gabriela Prazeres.
O49c Custo-efetividade do óxido nítrico inalatório no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. [Manuscrito] / Ana Gabriela Prazeres Oliveira. - Salvador: UFBA, 2021.
75 f.: 28cm.

Orientadora: Profª Drª. Fabiana Raynal Floriano.
Dissertação de Mestrado (Pós-Graduação)- Universidade Federal da Bahia-Instituto de Saúde Coletiva, 2021.

1.Síndrome da Persistência do Padrão de Circulação Fetal. 2. Recém-Nascido.3.Avaliação de Custo-Efetividade. 4. Óxido Nítrico.
I. Universidade Federal da Bahia-Instituto de Saúde Coletiva. II. Floriano, Fabiana Raynal. III Título.

CDU: 616.12-008.331.4



**Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva – ISC
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva**

Ana Gabriela Prazeres Oliveira

CUSTO-EFETIVIDADE DO ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO.

A Comissão Examinadora abaixo assinada, aprova a Dissertação, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 26 de agosto de 2021

Banca Examinadora:

Fabiana R. Floriano

Profa. Fabiana Raynal Floriano– SCTIE/MS

Ivan R. Zimmermann

Prof. Ivan Ricardo Zimmermann-UNB

Carolina Thê Macêdo

Profa. Carolina Thê Macêdo – MCO/UFBA

Erika Santos de Aragão

Profa. Erika Santos de Aragão – ISC/UFBA

Salvador
2021

À Deus que nunca me deixa desistir.

Aos meus filhos e ao meu marido Rodrigo sempre presentes me apoiando.

Aos meus pais, Lino e Raquel, que sempre acreditaram em meu potencial.

A todos os profissionais de saúde que prestam cuidados aos neonatos e buscam eficiência e excelência do cuidar.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento desta pesquisa contou com a colaboração de diversas pessoas, dentre as quais agradeço:

A minha orientadora Fabiana Raynal Floriano pela paciência e parceria, dando todo o auxílio necessário para a compreensão desta avaliação econômica.

Ao meu marido, Rodrigo Machado, pelo incentivo para não desistir e companheirismo constante.

Aos meus filhos, Rafael e Pedro, pela compreensão da minha ausência.

Aos meus pais por acreditarem em mim.

A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.

(Arthur Schopenhauer)

OLIVEIRA, Ana Gabriela Prazeres. **Custo-efetividade do óxido nítrico inalatório no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.** Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fabiana Raynal Floriano. 2021. 80 f. il. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2021.

RESUMO

A Hipertensão Pulmonar persistente do Recém-nascido (HPPN ou HPPRN) é uma síndrome clínica caracterizada por hipoxemia acentuada, labilidade de oxigenação ao mínimo manuseio e cianose generalizada, definida pela presença de elevada resistência vascular pulmonar e shunt direito-esquerdo pelo canal arterial e/ou forame oval. Esta doença está associada a altos índices de morbidade, sobretudo pelo dano neurológico em 15 a 20% dos casos. O tratamento desta patologia deve ser efetuado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e consiste na diminuição da resistência vascular pulmonar através do uso de vasodilatadores pulmonares, sendo o tratamento padrão ouro o uso do Óxido Nítrico inalatório (iNO), que possui o custo elevado e a possibilidade de falha terapêutica. O objetivo deste estudo foi analisar a relação de custo-efetividade do uso do óxido nítrico inalatório no tratamento da HPPRN comparando ao cuidado padrão ofertado pelo SUS. Realizou-se uma avaliação de custo-efetividade (ACE) através do modelo analítico de árvore de decisão, baseado em dados secundários, e com o auxílio do programa estatístico TreeAge Pro Healthcare foi feito o cálculo da razão de custo-efetividade incremental. Quando realizado o cálculo da RCEI, o tratamento com iNO apresentou um custo de R\$ 13.585,47 por vida salva e um custo de R\$ 240,50 por anos de vida potenciais ganhos comparado ao tratamento sem iNO. Os resultados obtidos demonstram que a terapia com o óxido nítrico em neonatos é mais custo-efetiva.

Palavras-chave: Síndrome da Persistência do Padrão de Circulação Fetal. Recém-Nascido. Avaliação de Custo-Efetividade. Óxido Nítrico.

OLIVEIRA, Ana Gabriela Prazeres. **Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn.** Thesis advisor: Prof. Dr. Fabiana Raynal Floriano. 2021. 80 f. Il. Dissertation (Masters in Public Health) - Institute of Public Health, Federal University of Bahia, Salvador, 2021.

ABSTRACT

Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN or PPHRN) is a clinical syndrome characterized by severe hypoxemia, lability of oxygenation with minimal handling and generalized cyanosis, defined by the presence of high pulmonary vascular resistance and right-to-left shunt through the ductus arteriosus and/ or foramen ovale. This disease is associated with high morbidity rates, mainly due to neurological damage in 15 to 20% of cases. The treatment of this pathology must be carried out in the Neonatal Intensive Care Unit and consists of decreasing pulmonary vascular resistance in the use of pulmonary vasodilators, the gold standard treatment being the use of inhaled nitric oxide (iNO), which has a high cost and the possibility of therapeutic failure. The aim of this study was to analyze the cost-effectiveness of using inhaled nitric oxide in the treatment of PPHN compared to standard care offered by SUS. A cost-effectiveness evaluation (ACE) was carried out in a decision tree analytical model, based on secondary data, and with the help of the statistical program TreeAge Pro Healthcare, the calculation of the incremental cost-effectiveness ratio was performed. When calculating the ICER, treatment with iNO had a cost of R\$13,585.47 per life saved and a cost of R\$240.50 per potential life years gained compared to treatment without iNO. The results obtained demonstrate that nitric oxide therapy in neonates is more cost-effective.

Keywords: Persistent Fetal Circulation Syndrome. Infant. Cost-Effectiveness Evaluation.
Nitric Oxide.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Análise de Custo-Efetividade
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ATS	Avaliação de Tecnologias de Saúde
AVAQ/QALY	Anos de Vida Ajustados por Qualidade / Quality Adjusted Life Years
AVAI/DALY	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade / Disability Adjusted Life Years
CCTI	Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
CHEERS	Consolidated health economic evaluation reporting standards
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CVC	Cateter Venoso Central
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
ECMO	Oxigenação por Membrana Extracorpórea
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
GT/ATS	Grupo Permanente de Trabalho em Avaliação de Tecnologias em Saúde
HPPRN	Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido
HPPN	Hipertensão Pulmonar Persistente do Neonato
IGC	Idade Gestacional Completa
OI	Índice de Oxigenação
NO	Óxido Nítrico/ Nitric Oxide
iNO	Óxido Nítrico Inalatório/ Inhaled Nitric Oxide
NPT	Nutrição Parenteral Total
OEA	Emissões Otoacústicas Evocadas
PaO ₂	Pressão parcial de Oxigênio
PIB	Produto Interno Bruto
PICC	Cateter Venoso Central de Inserção Periférica
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde

PSAP	Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
RR	Risco Relativo
SAM	Síndrome de Aspiração de Mecônio
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos
SUS	Sistema Único de Saúde
UCINCO	Unidade de Cuidados Intermediários Convencionais
USG	Ultrassonografia
USGTF	Ultrassonografia de transfontanela
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Modelo da árvore de decisão utilizada para modelagem e comparação entre as duas estratégias: tratamento com iNO e sem iNO	34
Gráfico 1 - Diagrama de tornado das variáveis de maior impacto nas análises de sensibilidades em via única (Desfecho - vidas salvas)	54
Gráfico 2 - Curva de aceitabilidade dos tratamentos avaliados: com e sem iNO (Desfecho - vidas salvas).....	54
Gráfico 3 - Gráfico de dispersão (scatter plot) das simulações de Monte Carlo do custo-efetividade incremental com iNO versus sem iNO (Desfecho - vidas salvas)	55
Gráfico 4 - Diagrama de tornado das variáveis de maior impacto nas análises de sensibilidades em via única (Desfecho - anos de vida potenciais ganhos)	57
Gráfico 5 - Curva de aceitabilidade dos tratamentos avaliados: com e sem iNO (Desfecho - anos de vida potenciais ganhos)	57
Gráfico 6 - Gráfico de dispersão (scatter plot) das simulações de Monte Carlo do custo-efetividade incremental com iNO versus sem iNO (Desfecho - anos de vida potenciais ganhos)	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros utilizados para o caso-base, mínimo, máximo, segundo estratégia de tratamento, no horizonte temporal de dois meses de vida	35
Tabela 2 - Custo do internamento e tratamento da HPPRN com iNO	44
Tabela 3 - Custo do internamento e tratamento da HPPRN sem iNO	45
Tabela 4 - Custo do internamento e tratamento da HPPRN dos pacientes não respondedores ao iNO	46
Tabela 5 - Custo do internamento e tratamento da HPPRN dos pacientes que foram a óbito	47
Tabela 6 - Custo do equipamento de Óxido Nítrico	47
Tabela 7 - Custo do Óxido Nítrico por m ³	48
Tabela 8 - Descrição dos custos agrupados estimados para o caso-base, mínimos e máximos, segundo tratamento realizado	49
Tabela 9 - Resultado da avaliação de custo-efetividade do caso-base (efetividade – óbito/vida salva)	53
Tabela 10 - Resultado da avaliação de custo-efetividade do caso-base (efetividade - anos de vida potenciais ganhos)	56

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL.....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3	REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1	HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO.....	19
3.2	TERAPÊUTICA COM ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO (iNO)	21
3.3	AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	24
3.3.1	Avaliação de Tecnologias em Saúde no SUS e a Conitec	24
3.3.2	Avaliações econômicas em saúde	26
3.3.3	Análise de custo-efetividade (ACE)	29
4	METODOLOGIA	30
4.1	TIPO DE ESTUDO	30
4.2	PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO.....	30
4.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS	30
4.4	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	31
4.5	PERSPECTIVA DO ESTUDO	31
4.6	TECNOLOGIA AVALIADA E COMPARADOR.....	32
4.7	HORIZONTE TEMPORAL.....	33
4.8	TAXA DE DESCONTO	33
4.9	DEFECOS EM SAÚDE UTILIZADOS	33
4.10	MODELAGEM E PARAMETRIZAÇÃO DO MODELO ANALÍTICO	33
4.10.1	Resposta ao tratamento com iNO	34
4.10.2	Mortalidade	34
4.11	ANÁLISE E COMPOSIÇÃO DOS CUSTOS	35
4.11.1	Custos relacionados ao internamento/tratamento da HPPRN	36
4.11.2	Custo dos exames realizados	38
4.11.3	Custo da nutrição do recém-nascido	39
4.11.4	Custo dos procedimentos	40
4.11.5	Custo dos especialistas	41

4.11.2	Custo do Equipamento.....	41
4.11.2.1	Custo do Monitor de Óxido Nítrico	41
4.11.2.2	Custo do Cilindro do Óxido Nítrico.....	42
4.12	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	51
4.13	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA E PROBABILÍSTICA .	51
4.14	QUESTÕES ÉTICAS.....	52
5	RESULTADOS	53
6	DISCUSSÃO	59
7	CONCLUSÃO.....	63
	REFERÊNCIAS	64
	APÊNDICE A – Quadro resumo dos estudos selecionados.....	71
	APÊNDICE B – Modelo da árvore de decisão do TreeAge utilizada para a avaliação de custo-efetividade.	74

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar persistente neonatal (HPPN ou HPPRN) é uma síndrome clínica caracterizada por hipoxemia acentuada, labilidade de oxigenação ao mínimo manuseio e cianose generalizada, definida pela presença de elevada resistência vascular pulmonar (RVP) e comunicação entre os compartimentos cardíacos (*shunt*) direito-esquerdo pelo canal arterial e/ou forame oval (ARIAS; NARVÁEZ, 2016). A etiologia da HPPRN é considerada múltipla, mas certas condições maternas, tais como obesidade, diabetes, asma, origem afrodescendente ou asiática, e outras neonatais, como pós-maturidade, aspiração de mecônio, sepse e recém-nascido grande para a idade gestacional, estão associadas a uma incidência maior da HPPRN. A condição mais frequentemente associada com HPPRN nos Estados Unidos é a síndrome de aspiração meconial (42%), seguida pela forma idiopática (27%) (CABRAL; BELIK, 2013).

No que se refere a taxa de mortalidade da HPPRN, dados encontrados na literatura mostram que até 2007 era em torno de 10 a 20% e que existia associação da doença a altos índices de morbidade, sobretudo pelo dano neurológico em 15 a 20% dos casos (EUGÊNIO; GEORGETTI, 2007). Mas, nos últimos anos, a taxa de mortalidade encontra-se em declínio, sendo inferior a 10%, como resultado de melhorias no atendimento materno e aumento da disponibilidade e condições dos locais de atendimento ao recém-nascido (ARIAS; NARVÁEZ, 2016). Quando a HPPRN é diagnosticada, o tratamento visa manter a pressão arterial sistêmica em níveis adequados, diminuir a resistência vascular pulmonar, garantir liberação de oxigênio para os tecidos e minimizar lesões induzidas pelo oxigênio e pela ventilação. Nestes casos, o neonato deve ser acomodado em um ambiente termorregulado, sedado, submetido a um regime de cuidados intensivos sob manipulação mínima e com suporte de ventilação pulmonar mecânica invasiva (EUGÊNIO; GEORGETTI, 2007). Acrescido a isso, são utilizados agentes inotrópicos e vasopressores com o intuito de manter a pressão arterial em níveis adequados e vasodilatadores pulmonares.

O óxido nítrico inalatório (*Inhaled Nitric Oxide* - iNO) é considerado o vasodilatador pulmonar potente e seletivo, sendo o tratamento de escolha para a HPPRN grave (EUGÊNIO; GEORGETTI, 2007). O seu uso está indicado em pacientes que apresentem idade gestacional superior a 34 semanas e índice de oxigenação (OI) maior do que 25 ou Pressão parcial de Oxigênio (PaO₂) <100mmHg sob FiO₂ de 100% (FINNER; BARRINGTON, 2001; *apud* EUGÊNIO; GEORGETTI, 2007). Uma vez que o óxido nítrico (Nitric Oxide - NO), age quase que exclusivamente sobre os vasos pulmonares, seus efeitos colaterais são mínimos, com praticamente nenhuma interferência sobre a pressão arterial sistêmica. Estudos clínicos

controlados demonstraram que o iNO melhora a oxigenação e diminui a necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (extracorporeal membrane oxygenation - ECMO) e a mortalidade nos recém-nascidos termo e prematuro tardio com HPPRN e com insuficiência respiratória hipóxica (KONDURI; KIM, 2009 *apud* ROCHA, 2011). Porém, outros vasodilatadores pulmonares, não seletivos, têm sido utilizados como coadjuvantes no tratamento dos recém-nascidos com hipertensão pulmonar em associação à assistência ventilatória e à correção dos distúrbios de base. Entretanto, essas terapias vasodilatadoras são de uso limitado por produzirem efeitos sistêmicos indesejáveis (EUGÊNIO; GEORGETTI, 2007). Os principais vasodilatadores pulmonares não seletivos são os inibidores da fosfodiesterase (milrinona e sildenafil), os inibidores da endotelina (Bosentan) e os derivados da prostaciclina (epoprostenol, beraprost e ilaprost), contudo na neonatologia, a utilização destes vasodilatadores ainda necessita de estudos científicos ou estudos que avaliem o risco nesta população (ROCHA, 2011).

Diante da diversidade de novas tecnologias em saúde existentes no país, que continuamente vem sendo comercializadas e com custos cada vez mais elevados, a tomada de decisão por parte dos gestores para fornecer ao usuário a intervenção com evidência científica de eficácia e segurança torna-se cada vez mais importante. Neste contexto, é primordial a avaliação de tecnologias em saúde (ATS), considerada como:

[..] o processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização” (BRASIL, 2010).

A ATS pode contribuir para uma maior eficiência na alocação de recursos, maior sustentabilidade financeira do sistema de saúde e para a geração de equidade no acesso ao serviço de saúde (NOVAES; SOÁREZ, 2016). A avaliação econômica em saúde é uma das análises que podem ser feitas na ATS, sendo definida como técnica analítica formal para comparar diferentes alternativas de ação propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, positivas e negativas (BRASIL, 2009).

No que concerne à utilização do NO para o tratamento da HPPRN, o seu uso está aprovado, desde o ano 2000, pela *US Food and Drug Administration* (ROCHA, 2011). E apesar dessa tecnologia ser considerada na prática clínica como padrão ouro, seu custo elevado e a possibilidade de falha terapêutica limitam a sua difusão nas unidades de terapia intensiva

neonatais do Sistema Único de Saúde (SUS). Dessa forma, realizou-se um estudo comparativo do custo-efetividade ao utilizar o iNO no tratamento da HPPRN comparando ao cuidado padrão sem iNO ofertado pelo SUS. Considerando que não existe estudos similares a esse no Brasil e as limitações de recursos que enfrentam as instituições hospitalares do SUS, essa análise econômica é relevante para a neonatologia e para os gestores do SUS.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o custo-efetividade do iNO com o tratamento habitual sem óxido nítrico para o tratamento da hipertensão pulmonar do RN com idade gestacional ≥ 34 semanas em ventilação mecânica invasiva.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a efetividade do iNO e do tratamento convencional da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido;
- Estimar os custos diretos médicos do tratamento da HPPRN nos recém-nascidos com Idade Gestacional Completa (IGC) ≥ 34 semanas no SUS;
- Determinar o custo-efetividade do iNO no tratamento da HPPRN nos recém-nascidos com IGC ≥ 34 semanas comparado com o cuidado padrão ofertado pelo SUS (razão de custo-efetividade incremental);
- Avaliar a incerteza da análise de custo-efetividade (ACE) por meio da análise de sensibilidade.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO

A HPPRN é uma síndrome que é caracterizada por insuficiência respiratória hipoxêmica, decorrente de elevada resistência vascular pulmonar (RVP) e shunt extrapulmonar direito-esquerdo, através do forame oval e do canal arterial (CABRAL; BELIK, 2013). Resulta, habitualmente, de uma transição anômala da circulação pulmonar após o nascimento (JAYASREE; LAKSHMINRUSIMHA, 2014 *apud* GONÇALVES *et al.*, 2014). Esta síndrome no recém-nascido não é definida por uma pressão específica da circulação pulmonar, se presente shunt direito-esquerdo na ausência de anomalias congênitas do coração, é confirmado o diagnóstico da HPPRN (CABRAL; BELIK, 2013). Ela pode ser classificada em primária, que é a idiopática (usualmente com parênquima pulmonar normal) e secundária podendo ter como causa: sepse, pneumonia, asfixia perinatal, síndrome do desconforto respiratório (SDR), síndrome de aspiração de mecônio (SAM), taquipnéia transitória do recém-nascido, cardiopatias congênitas, hérnia diafragmática congênita e displasia alvéolo-capilar.

A HPPRN foi descrita pela primeira vez por Gersony *et al.* em 1969 e teve a designação de “persistência de circulação fetal” (KONDURI; KIM, 2009 *apud* ARIAS; NARVÁEZ, 2016). Ela afeta principalmente o RN a termo ou prematuro tardio, com uma incidência de aproximadamente 1 a 2 em cada 1000 nados vivos, não havendo predomínio de raça ou gênero em relação a ocorrência desta doença (LUCAS; GINSBERG, 2003 *apud* ROCHA, 2011). Em 2000, um estudo em 12 grandes centros norte-americanos documentou uma prevalência desta síndrome em 1,9/1.000 na população de recém-nascidos a termo com mortalidade de 11% (WALSH-SUKYS *et al.*, 2000 *apud* CABRAL; BELIK, 2013). No Reino Unido, a incidência variou de 0,4-0,68/1.000 nascidos vivos (BODEN; BENNETT, 2007 *apud* CABRAL; BELIK, 2013). Em comparação com estas estatísticas internacionais, entre 2000 e 2005, o Hospital São Luiz, um serviço com 8.000 partos/ano e uma unidade de terapia intensiva neonatal de alta complexidade com 54 leitos, registrou dois casos/1.000 nascidos vivos e mortalidade de 11,6% (CABRAL; BELIK, 2013).

A HPPRN está associada a altos índices de morbidade, sobretudo pelo dano neurológico em 15 a 20% dos casos (EUGÊNIO; GEORGETTI, 2007). Nos últimos anos, a taxa de sobrevivência é cerca de 90%, mas existe considerável diferença na sobrevivência e sequelas a longo prazo na dependência da causa da HPPRN (KONDURI; KIM, 2009 *apud*

ROCHA, 2011). Vários estudos avaliaram o neurodesenvolvimento de sobreviventes de HPPRN aos 18 – 24 meses de vida e identificaram maior risco para deficiência auditiva, bem como outras alterações do neurodesenvolvimento, incluindo: paralisia cerebral, deficiência visual, índice de desenvolvimento mental de Bayley ou índice de desenvolvimento psicomotor inferior a 70 e exame neurológico anormal (ROCHA, 2011).

O neonato apresenta como principais sintomas desta patologia: dessaturação nas pequenas manipulações, taquipnéia, cianose, sinais de dificuldade respiratória com gemido, aleteo nasal, taquicardia, prostração e choque (GONÇALVES *et al.*, 2014). No entanto, muitos desses sinais clínicos podem estar presentes em doentes com cardiopatia congênita cianótica, por isso a importância da diferenciação diagnóstica através do ecocardiograma. Este exame é fundamental para o diagnóstico de hipertensão pulmonar nos recém-nascidos, estratificação da sua gravidade, avaliação terapêutica, exclusão da existência de cardiopatia congênita e seguimento dos doentes. A ecocardiografia com contraste ou ultrassom com doppler nos pacientes com HPPRN permite visualizar o shunt atrial ou ductal no sentido à esquerda ou bidirecional, anomalia no movimento e orientação do septo interventricular, septo interauricular orientado da direita para a esquerda, fluxo turbulento da regurgitação tricúspide e função miocárdica deprimida, bem como é possível estimar a pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) através do jato de regurgitação tricúspide (GONÇALVES *et al.*, 2014).

O tratamento da HPPRN deve ser efetuado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) sendo, inicialmente, tratada a doença base através do uso de antibioticoterapia, na suspeita de quadro infeccioso, ou utilizado surfactante exógeno na presença de doença do parênquima pulmonar (GONÇALVES *et al.*, 2014). Em simultâneo com o tratamento da doença de base, deve ser proporcionado um ambiente com mínimo manuseio; ofertado o suporte de ventilação mecânica invasiva para promover oxigenação adequada; utilizado sedação para facilitar a ventilação; corrigido os desequilíbrios associados como hipovolemia, hipotermia ou hipertermia, hipoglicemia, acidose, policitemia, anemia, pneumotórax, hipotensão sistêmica, hipocalcemia e hipomagnesemia e otimizado a função cardíaca através de agentes inotrópicos e vasopressores (CABRAL; BELIK, 2013). Além desses cuidados gerais, é preciso diminuir a RVP através do uso de vasodilatadores pulmonares.

Existem vasodilatadores pulmonares não específicos (inibidores de fosfodiesterases, antagonistas dos receptores da endotelina e agonistas da prostaciclina) que causam repercussão sistêmica e o vasodilatador pulmonar específico considerado o tratamento padrão que é o NO. Atualmente, o vasodilatador pulmonar não específico mais utilizado, na ausência do NO nos casos de HPPRN é a milrinona por não trazer riscos ao neonato e ser administrado

por via endovenosa, mas existe também o sildenafil que por ser administrado via oral torna difícil sua utilização já que no início da doença não é possível utilizar medicação por esta via de administração.

3.2 TERAPÊUTICA COM ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO (iNO)

O iNO foi um marco na terapêutica vasodilatadora pulmonar (KONDURI; KIM, 2009 *apud* ROCHA, 2011). Estudos clínicos controlados demonstraram que o iNO melhora a oxigenação de uma proporção significativa de recém-nascidos a termo e prematuro tardio (> 34 semanas de gestação) com HPPRN. O seu uso está aprovado, desde o ano 2000, pela *US Food and Drug Administration* (ROCHA, 2011). As vantagens do uso do iNO consistem em diminuir a necessidade de ECMO e reduzir a mortalidade no recém-nascido a termo e prematuro tardio com HPPRN, como pode ser visto no estudo de NINOS (1996) que demonstrou uma vantagem significativa para o grupo tratado com NO de 47% contra 65% dos pacientes não tratados com NO ($p=0,006$, $RR=0,72$). O iNO melhora a oxigenação em cerca de 70% ou mais dos recém-nascidos com HPPRN, sendo as melhores respostas observadas nas formas idiopáticas (CLARK *et al*, 1997 *apud* ROCHA, 2011). A melhoria na oxigenação é geralmente evidente em minutos após iniciar a medicação, o que facilita a oxigenação do doente severamente hipóxico.

Para a administração do óxido inalatório é necessário um monitor que controla o fluxo do gás ofertado porque pode causar danos aos pulmões se houver exposição prolongada à concentrações de NO acima de 100 ppm. A função do monitor NOX500C é apenas de informar as concentrações ao médico responsável. Para a realização da terapia, além do monitor, no tratamento utiliza-se um rotâmetro (fluxômetro), um cilindro de gás NO, um regulador de pressão e um ventilador pulmonar. O iNO é ofertado de forma contínua (e as concentrações controláveis por quimioluminescência) pelo ramo inspiratório do circuito ventilatório, em qualquer modo ventilatório.

As indicações do iNO são:

- insuficiência respiratória hipoxêmica sugestiva de hipertensão pulmonar em RN > 34 semanas de idade gestacional;
- semiologia clínica e ecocardiográfica de hipertensão pulmonar; e
- suporte ventilatório máximo com hipoxemia grave ($IO \geq 25$) e evidências clínicas

e/ou ecocardiográficas de HPPN.

Existem outras aplicações a ponderar o uso do iNO com eventual benefício, tais como:

- certos casos de hérnia diafragmática congênita, sobretudo se após otimização dos volumes pulmonares mantiver resistência pulmonar elevada;

- RN pré-termo < 34 semanas - sem evidência segura e consistente que suporte o uso universal mas com dados que apoiam o seu benefício (como a redução da broncodisplasia pulmonar) em subgrupos de pretermos < 34semanas como os de >1000gr e com doença moderada; e

- Rotura prolongada de membranas, oligo-hidrâmnios e hipoplasia pulmonar.

A contraindicação da utilização do iNO consiste nos casos de cardiopatia com disfunção do ventrículo esquerdo com *shunt* direito-esquerdo ou RVP anômalo e fluxo sistêmico dependente de fluxo pulmonar, como ocorre na estenose aórtica, interrupção do arco aórtico e síndrome do coração esquerdo hipoplásico.

Existem três efeitos adversos potenciais do iNO: (1) meta-hemoglobinemia, gerada pela oxidação da hemoglobina pelo NO (manter < 2%); (2) exposição ao dióxido de nitrogênio gerado pela reação do NO com o oxigênio (manter < 0,5 ppm); e (3) inibição da agregação plaquetária pelo NO. Esses efeitos adversos surgem habitualmente com doses de iNO superiores a 40 ppm (KONDURI; KIM, 2009 *apud* ROCHA, 2011).

A dose inicial geralmente utilizada do NO para o tratamento da HPPRN é 20ppm. Estudos científicos prévios avaliaram esta dose, como o ensaio clínico realizado por Dennis Davidson *et al.* publicado em 1998, com o intuito de avaliar a dose que causa efeito do iNO e o índice de sequelas dessa terapia em bebês a termo com esta doença (HPPRN), observou resultados de eficácia semelhantes entre as doses de iNO, e doses superiores a 20 ppm não demonstraram mais eficácia e associaram-se a mais efeitos adversos, como meta-hemoglobina elevada (DAVIDSON *et al.*, 1998). Dessa forma, nas unidades de terapias intensivas neonatais, devem ser usadas as doses mínimas eficazes de iNO e O₂, de modo a evitar sequelas, exposição excessiva a NO, a metahemoglobinemia e o *stress* oxidativo.

O início do iNO deve ser antes ou logo no começo da insuficiência respiratória, quando se obtêm dois Índices de Oxigenação (IO) igual ou superior a 20 (KONDURI; KIM, 2009 *apud* ROCHA, 2011). A Resposta positiva do iNO produz melhorias agudas na oxigenação dentro de 15 a 30 minutos quando ocorre melhora da oxigenação, ou seja, diminuição do IO em, pelo menos, 15 a 30% do nível de indicação ou estabilização da SpO₂ acima de 90% (KINSELLA *et al.*, 1992 *apud* DAVIDSON, 1998).

Para bebês a termo com HPPRN, o uso do iNO precoce produz uma melhoria aguda e sustentada na oxigenação por 24 horas sem efeitos colaterais de curto prazo (com doses de 5 ppm e 20 ppm) (DAVIDSON, 1998). Tal fato, foi comprovado pelo Grupo Colaborativo Franco-Bélgica que estudou o uso de iNO em crianças a termo com menos de 7 dias com moderada insuficiência respiratória (OI de 15 a 40), ele também verificou uma diminuição do tempo de ventilação mecânica e menor proporção de lactentes que necessitam de oxigênio aos 28 dias quando o iNO foi utilizado (GONZALEZ *et al.*, 2009). Contudo, Davidson *et al* (1998) identificou que 25% dos recém-nascidos que usam iNO tem falha na resposta. Nesses casos, é necessária uma terapia de resgate como ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) e/ou o uso de vasodilatadores pulmonares não específicos, os mais utilizados em neonatos é milrinona e sildenafil. A administração intravenosa de milrinona conduz a uma melhoria na oxigenação e na hemodinâmica pulmonar e sistêmica em RN com resposta sub-ótima ao iNO porque possui efeito inotrópico positivo, induz vasodilatação pulmonar e reduz a sobrecarga ventricular direita e esquerda com melhoria do débito cardíaco. Dessa forma, esta medicação pode ser o vasodilatador pulmonar de eleição na presença de disfunção ventricular esquerda (GONÇALVES, 2004). No entanto, o uso da milrinona ainda é *off-label* uma vez que a eficácia e segurança dessa tecnologia no tratamento da HPPRN ainda não é conhecida por falta de ensaios clínicos randomizados (BASSLER, 2010).

Em duas séries de casos, não controladas, publicadas recentemente, incluindo um total de 13 recém-nascidos, lactentes com HPPRN grave, observou-se a melhora no estado cardiovascular e respiratório dos RN após serem tratados com combinação de iNO e milrinona, uma fosfodiesterase III (BASSLER, 2006; MCNAMARA, 2006). Dessa forma, a milrinona pode ser uma terapêutica adjuvante eficaz no tratamento da melhora da HPPRN como resposta vasodilatadora pulmonar ao iNO e atenuando o efeito rebote observado em algumas crianças com HPPRN após retirada do iNO, porém, são necessários mais estudos sobre essa terapêutica (BASSLER, 2010).

A duração da terapêutica do iNO varia de acordo com a etiologia da HPPRN e estado clínico do doente, mas habitualmente, é inferior a cinco dias (GONÇALVES *et al.*, 2004 *apud* ROCHA, 2011). A dependência prolongada de iNO está associada a anomalias pulmonares subjacentes, como hipoplasia pulmonar ou displasia alvéolo-capilar, dessa forma, a falência da terapêutica ou a não retirada do iNO em cinco dias obriga a uma revisão clínica do doente bem como de toda a estratégia terapêutica (ROCHA, 2011).

O iNO não deve ser suspenso até significativa melhoria clínica e ter sido gradualmente reduzido até 1 ppm. A descontinuação da terapêutica com iNO súbita pode provocar rebote da

vasoconstricção, por isso deve ser iniciada quando estável com $FiO_2 = 0,6$, reduzindo 5 ppm a cada 4 horas até o paciente estabilizar em 5 ppm; em seguida, diminuir 1 ppm a cada 4 horas e suspender com 1 ppm se paciente estável (GONÇALVES *et al.*, 2004 *apud* ROCHA, 2011). Caso ocorra piora clínica (necessidade de aumento da FiO_2 acima de 20% da anterior para manter a SpO_2 acima de 90%) durante o desmame ou após a suspensão do iNO, retornar à dose anterior e mantê-la por 24 horas. Após esse período, tentar retomar o desmame.

A morbidade e mortalidade associadas à persistência da HPPRN são relacionados à gravidade e duração da hipoxemia sistêmica. Por isso, a importância do iNO, visto que proporciona uma ação rápida que dilata seletivamente o pulmão, sem causar hipotensão sistêmica, e aumenta a oxigenação. Além disso, a terapia prolongada com iNO causa melhora duradoura na oxigenação e reduziu a necessidade de ECMO (ROBERTS, 1997). Como pode ser visto NINOS (1996) realizou um estudo randomizado, multicêntrico e controlado para determinar se o iNO reduziria a mortalidade ou o início de ECMO em lactentes com HPPRN e observou que a incidência do desfecho primário (morte, dias de idade ou o início da extracorpórea oxigenação de membrana) foi significativamente menor no grupo do NO do que no grupo controle (47% vs. 65% $RR=0,72$; intervalo de confiança 95%, 0,57 a 0,91; p -valor=0,006 um sinal de diferença significativa dada o ponto de corte Lan – DeMets0,044).

3.3 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

3.3.1 Avaliação de Tecnologias em Saúde no SUS e a Conitec

O SUS é um conjunto de ações e serviços de saúde, prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais, da administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público com o objetivo de garantir o direito universal à saúde para todos os cidadãos brasileiros (BRASIL, 1990). Esse sistema é um grande consumidor de tecnologias em saúde, sendo importante o envolvimento dos diversos interessados, como as indústrias farmacêuticas, profissionais de saúde e a própria sociedade, nas discussões de incorporação de tecnologias emergentes. Antes da institucionalização da ATS no SUS era comum que tecnologias usualmente utilizadas em países desenvolvidos fossem incorporadas em países em desenvolvimento sem uma avaliação formal e robusta do seu benefício clínico em situações reais (efetividade) e segurança. Além disso, a incorporação das tecnologias ocorria a partir de decisões judiciais sem comprovada efetividade e segurança trazendo riscos à saúde e

comprometendo a sustentabilidade do sistema (BRASIL, 2010).

Nas últimas décadas, o aumento da produção e incorporação de novas tecnologias ao mesmo tempo que possibilitou a prevenção, o diagnóstico e o tratamento das doenças, aumentando a qualidade de vida e reduzindo a mortalidade em geral, contribuindo para a transição epidemiológica e populacional pela qual passa o Brasil e conseqüentemente aumentando consideravelmente os custos no setor da saúde (BRASIL, 2005). Estudos mostram um aumento na prevalência das doenças crônico-degenerativas (66,3% da carga de doença no Brasil), a permanência de doenças infecciosas (23,5%) e uma pressão das causas externas, (10,2%) (SCHRAMM *et al.*, 2004). O aumento da população idosa e as demandas, crescentes, de um envelhecimento saudável representam desafios importantes para o SUS e para a forma como o sistema de saúde se organiza para ofertar serviços.

A sustentabilidade de sistemas universais de saúde tornou-se a maior preocupação na segunda década do século XXI, em virtude da necessidade de se manter benefícios em saúde diante do envelhecimento populacional, da coexistência entre as doenças transmissíveis e as doenças crônicas não transmissíveis e da rapidez do avanço tecnológico, em que novos procedimentos e novas técnicas de tratamento são incorporados cumulativamente, e dos custos cada vez mais elevados das tecnologias na área da saúde. Desse modo, para garantir a sustentabilidade de sistemas de saúde e o acesso universal à saúde, se fez necessário uma política de gestão eficiente e um fluxo de incorporação de tecnologias que seja transparente e regulamentado por lei.

No Brasil, a implementação da ATS teve início desde a década de 1980 e tomou impulso após a instituição do Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (CCTI) pelo Ministério da Saúde em 2003. Em 2005, um Grupo Permanente de Trabalho em Avaliação de Tecnologias em Saúde (GT/ ATS), coordenado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), foi criado para desenvolver estudos de ATS e ser responsável pela condução de diretrizes e promoção de avaliações tecnológicas em saúde para incorporação no Sistema Único de Saúde (AMORIM *et al.*, 2010).

A partir de 2008, países como Chile, Costa Rica, Colômbia, Croácia, Estônia, Coréia do Sul, Malásia e Uruguai implementaram agências voltadas para a ATS. No Brasil, após discussões amplas com vários atores, em 2009, foi criada a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS), um instrumento orientador de aprimoramento da capacidade regulatória do Estado e tem como objetivo principal maximizar os benefícios de saúde a serem obtidos com os menores custos, assegurando o acesso da população a tecnologias efetivas e

seguras em condições de equidade (BRASIL, 2010).

Uma das mudanças mais relevantes com o intuito de dispor maior agilidade e transparência ao processo de incorporação de tecnologias em saúde no SUS ocorreu em 28 de abril de 2011 com a publicação da Lei nº 12.401, que promoveu alterações na Lei Orgânica da Saúde (Lei n. 8.080, de 19/09/1990), para dispor sobre a oferta de procedimentos terapêuticos e a dispensação de medicamentos no âmbito do SUS. Com essa Lei foi criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema de Saúde (Conitec) que tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como na constituição ou alteração de protocolo clínico ou diretriz terapêutica (BRASIL, 2011). Com o objetivo de dispor sobre a composição, competências e funcionamento da Conitec, bem como sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, foi publicado o Decreto nº 7.646/2011 (BRASIL, 2011).

A formalização da ATS no SUS como política de estado, garantiu o uso de estudos de eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade, com base em evidências científicas, para a incorporação tecnológica no SUS com foco nas reais necessidades da gestão e na racionalização do uso de novas tecnologias no sistema de saúde. Assim, a ATS busca subsidiar os gestores da área de saúde (secretários, ministros, gestores locais, profissionais de saúde) na tomada de decisão na incorporação/desincorporação da tecnologia em sistemas de saúde, serviços de saúde, hospitais e planos de saúde, considerando a limitação dos recursos disponíveis e a necessidade de maximizar benefícios (BRASIL, 2010). Pode-se considerar que o marco legal sobre o uso sistemático e explícito dos métodos de ATS no SUS tornou mais transparente o processo decisório, minimizando a ocorrência de vieses e distorções, uma vez que o processo de incorporação de tecnologias em saúde está sujeito a pressões diversas, como interesse das indústrias de insumos de saúde em comercializar seus produtos ou de grupos de pacientes interessados na pronta disponibilização de novos tratamentos.

3.3.2 Avaliações econômicas em saúde

As avaliações econômicas em saúde são definidas como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas tecnológicas em saúde, levando em consideração custos dos recursos aplicados e consequências para a saúde, positivas e negativas. Essas análises comparativas ajudam nas tomadas de decisões sobre a priorização de intervenções e a alocação de recursos. Os estudos de avaliação econômica envolvem, frequentemente, estudos de síntese

da informação (como revisão sistemática e/ou metanálise) para a obtenção das melhores estimativas dos desfechos em saúde. Além disso, requerem conhecimentos multidisciplinares, podendo envolver profissionais de disciplinas como epidemiologia, estatística, pesquisa clínica, administração em saúde e economia (BRASIL, 2014).

Existem diferentes abordagens para a análise econômica de tecnologias em saúde, podendo ser avaliações econômicas parciais e completas. As avaliações econômicas parciais contemplam a descrição ou a análise dos custos e pode conter informações sobre o desempenho de uma determinada tecnologia; no entanto, não há comparação dos custos e das consequências para a saúde entre duas ou mais alternativas. Um exemplo de avaliação econômica parcial é o estudo de impacto orçamentário, usado na estimativa do incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação ou retirada de uma tecnologia da saúde pertinente à perspectiva da análise. Por outro lado, as avaliações econômicas completas ou totais, fazem comparações dos custos e de alguma medida de desempenho das alternativas consideradas (BRASIL, 2014)

As avaliações econômicas completas podem ser de: (a) custo-efetividade, quando as tecnologias são comparadas em relação aos custos e as consequências em saúde aferidas em uma unidade natural de benefício clínico; (b) custo-minimização, na qual a efetividade das intervenções comparadas pode ser considerada equivalente, sendo o elemento principal da análise, a determinação de qual das alternativas implicará menores custos; (c) custo-utilidade, por sua vez, a unidade de medida do benefício clínico passa a ser a “utilidade”, que consiste em uma medida combinada de benefícios em tempo de vida e em qualidade de vida. São exemplos de “utilidade” os anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ, na sigla em inglês QALY - quality adjusted life years,) ou os anos de vida ajustados por incapacidade (AVAI, na sigla em inglês DALY - disability-adjusted life years). Por fim, existem os estudos de (d) custo-benefício, para os quais tanto o consumo de recursos quanto o benefício em saúde estão medidos em unidades monetárias, sendo o valor resultante um benefício financeiro líquido (BRASIL, 2014).

Os estudos de avaliação econômica também podem ser classificados quanto à utilização ou não de modelagem computadorizada para projetar as consequências futuras das intervenções comparadas. Assim, são encontrados na literatura dois tipos de estudos: (a) avaliações econômicas empíricas, baseadas exclusivamente em dados primários de consumo de recursos e de desfechos em saúde (dados coletados diretamente de bases de dados administrativas, séries de casos, estudos observacionais ou ensaios clínicos); (b) avaliações econômicas baseadas em modelagem computadorizada, nos quais dados provenientes de

muitas fontes (como dados primários, revisões sistemáticas e estudos de custos) são integrados em modelos (como árvores de decisão, coortes simuladas de Markov, microssimulação de pacientes individuais e simulação de eventos discretos) a fim de oferecer estimativas mais robustas das reais relações de custo-efetividade existentes e do grau de incerteza dos valores obtidos (BRASIL, 2014).

Para a construção da avaliação econômica são utilizadas teorias matemática, estatística e econômica que são unificadas em modelos de decisão que representam um estudo sistemático dos fenômenos clínicos e econômicos, a partir dos dados observados. O modelo de decisão pode ser interpretado como uma representação aproximada da realidade que, aplicada ao contexto da saúde, tenta reproduzir o curso natural da doença e os custos associados à manutenção da saúde. Trata-se de uma estrutura matemática que propõe representar desfechos em saúde e econômicos de pacientes ou populações em diferentes cenários. Os modelos de decisão procuram representar a complexidade do mundo real de forma mais compreensível, simplificando a análise de problemas complexos (SOÁREZ; NOVAES, 2014 *apud* MARQUES, 2018). Os tipos de modelos mais comuns na ATS são: os modelos de árvore de decisão e de transição de estados (cadeia de Markov). Os métodos baseados na árvore de decisão são de interpretação relativamente simples e refletem uma sequência linear de eventos pouco complexos. Em casos de modelos mais complexos com eventos recorrentes, suas transições e características da doença são melhor representadas com o emprego de modelos de transição, como os modelos de Markov (SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014).

Existe uma grande diversidade de métodos para realizar as avaliações econômicas, uma vez que podem variar grandemente dependendo da perspectiva, fonte de dados, inclusão de custos indiretos e intervalo temporal (BRASIL, 2014). Assim, ao desenvolver uma avaliação econômica, é de fundamental importância definir a perspectiva ou ponto de vista a ser avaliado, pois a escolha da perspectiva definirá quais custos deverão ser incluídos, ou seja, se as questões econômicas serão analisadas do ponto de vista do paciente, do provedor da saúde (profissionais da saúde), do financiador, pagador da saúde (governo, sistemas de saúde pública ou privada), ou da sociedade (BRASIL, 2013).

Nos estudos de avaliação econômica em saúde os custos são considerados como todos os recursos econômicos utilizados nos cuidados de saúde e são classificados como: diretos, indiretos e intangíveis. Os custos diretos são aqueles necessários para a intervenção em saúde, ou seja, o custo do tratamento do indivíduo e podem ser categorizados em médicos, quando diretamente relacionado com o uso do serviço de saúde, e não médicos, quando se referem aos

custos do paciente e da família, como por exemplo os custos com as despesas de viagem. Os custos indiretos estão relacionados aos custos devido a consequência do estado de doença ou da intervenção, como por exemplo o absenteísmo no trabalho ou perda de produtividade devido à enfermidade ou tratamento. Os custos intangíveis se referem a qualidade de vida do indivíduo ou às consequências da doença em si, ou seja, são aqueles decorrentes da dor e do sofrimento, mas esta categoria de custos é frequentemente omitida devido à dificuldade de quantificá-la com precisão em termos monetários (BRASIL, 2014).

Dessa forma, um estudo de avaliação econômica, quando realizado no contexto da saúde, depende, indiscutivelmente, de parâmetros, estimativas e valores dos custos obtidos por meio de base de dados, estudos primários, revisões sistemáticas e meta análises, apresentando também algumas incertezas em função da origem dos dados e adaptação para a realidade em questão. (GOODMAN, 2014 *apud* BRASIL, 2014).

3.3.3 Análise de custo-efetividade (ACE)

A Análise Custo-Efetividade (ACE) na saúde surgiu em países desenvolvidos, no final dos anos 70 (SECOLI *et al.*, 2005 *apud* MARQUES, 2018). É considerado um processo que visa determinar, de forma sistemática e objetiva, a relação entre os custos e os benefícios decorrentes de diferentes tecnologias em saúde com o mesmo desfecho que pretendem ser incorporadas no sistema de saúde. Os custos são confrontados com os desfechos clínicos na intenção de entender o impacto das diferentes alternativas, identificando as com melhores efeitos do tratamento, em geral, e que tenham um menor custo quando comparadas entre si, buscando nortear os tomadores de decisão para selecionar a opção mais oportuna dentro do contexto avaliado para atingir a eficiência (SECOLI *et al.*, 2005 *apud* MARQUES, 2018).

Nesse tipo de análise, os custos são medidos em unidades monetárias e os desfechos em unidades clínicas. O resultado da ACE é a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entendida como um quociente, em que o numerador é a diferença dos custos entre as duas tecnologias e o denominador a diferença de efetividade (custo/efetividade) e a finalidade é identificar a alternativa mais custo-efetiva (SECOLI *et al.*, 2010).

Nas ACE também é possível realizar a análise de sensibilidade, que é uma técnica de avaliação da incerteza do modelo que permite comprovar o grau de estabilidade ou robustez da RCEI quando os valores das variáveis que apresentam maiores incertezas são modificados dentro de limites plausíveis (SECOLI *et al.*, 2010).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizada uma avaliação de custo-efetividade (ACE) com modelo analítico de árvore de decisão, baseado em dados secundários, tanto dos custos como da efetividade.

O estudo foi descrito conforme a versão brasileira do CHEERS – Padrões consolidados para o relato de avaliações econômicas em saúde (Consolidated health economic evaluation reporting standards) que consiste em um checklist de 24 itens para orientar os pesquisadores na elaboração dos relatos dos estudos de avaliação econômica (SILVA *et al.*, 2017).

4.2 PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO

A pergunta que norteou a pesquisa foi: Qual terapia é a mais custo-efetiva no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) com IG \geq 34 semanas na perspectiva do SUS, comparando o uso do óxido nítrico inalatório (iNO) e o tratamento sem óxido nítrico?

4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Para a obtenção dos dados secundários foi realizada uma ampla busca na literatura nas seguintes bases de dados: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online /PubMed), o SCIELO, o LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe/BVS – Biblioteca Virtual em Saúde), ClinicalTrials.gov, Cochrane e Centre for Reviews and Dissemination (CRD), utilizando os seguintes descritores de busca com os devidos ajustes para cada base de dados: Persistent Fetal Circulation Syndrome, Infant e Nitric Oxide.

Os estudos elegíveis foram os artigos publicados em português, inglês e espanhol, tais como Ensaio Clínico Randomizado (ECR), estudos observacionais (estudos de caso-controle e estudos de coorte), revisões sistemáticas (com e sem meta-análise) e estudos de custo-efetividade, desde que possuíssem os critérios de acordo com o acrônimo PICO:

População: Recém-nascidos com Idade gestacional (IG) \geq 34 semanas em suporte ventilatório invasivo internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal com o diagnóstico

de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.

- Intervenção: óxido nítrico inalatório por ventilação mecânica invasiva convencional.
- Comparador: Tratamento convencional da HPPRN sem óxido nítrico.
- Desfechos: Mortalidade, resposta ao tratamento com e sem iNO, tempo de internação.

Foram excluídos os estudos cuja população possuía doenças congênitas, como hérnia diafragmática congênita e que tratassem do uso da ECMO, porque não faz parte da realidade da maioria das instituições hospitalares brasileiras, e da ventilação de alta frequência. Contudo, a maioria dos estudos encontrados de alguma forma tratava de alguma dessas tecnologias, o que pode acarretar viés de resultados nesta avaliação econômica.

4.4 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

A população alvo desse estudo são recém-nascidos com idade gestacional ≥ 34 semanas em Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) com hipoxemia persistente e necessitando de fração de oxigênio inspirado $> 60\%$ para manter a saturação de oxigênio $> 90\%$, ou IO > 25 e com evidência ecocardiográfica de HPPRN tratados com ou sem óxido nítrico inalatório (iNO), que não tenham feito uso da ventilação oscilatória de alta frequência concomitante com o iNO.

Os critérios de exclusão da população incluíram a presença de anomalia congênita com risco de vida, suspeita ou confirmada, anormalidade cromossômica, cardiopatia congênita, hérnia diafragmática e outras formas de síndromes de hipoplasia pulmonar.

4.5 PERSPECTIVA DO ESTUDO

A perspectiva adotada no estudo é a do Sistema Único de Saúde (SUS) e foram computados os custos diretos.

A tecnologia avaliada foi o uso da ventilação mecânica tratada com óxido nítrico para tratamento da HPPRN, usando a milrinona como terapia resgate do óxido nítrico. O uso do iNO deve ser iniciado com 20 p.p.m. Esta dose inicial deve ser constante por pelo menos 4 horas conforme proposto no estudo de Gonzalez *et al.* (2009).

Foram considerados pacientes não respondedores ao tratamento àqueles que não apresentaram melhora do OI ou não consiga reduzir a FiO₂ da ventilação mecânica nos primeiros 30 minutos ou em até 4 horas de uso do iNO (GONÇALVES *et al.*, 2014). Nesse caso, o tratamento proposto é a milrinona endovenosa de 0,50 (0,3–0,66) µg / kg / minuto conforme utilizado no estudo de James *et al.* (2015).

Vale ressaltar que não há estudos randomizados controlados que avaliem a eficácia e a segurança da milrinona em lactentes com HPPN (BASSLER *et al.*, 2010) e que seu uso ainda não foi testado através de estudos clínicos, sendo utilizado de modo off-label. Observa-se na prática clínica que esta medicação possui efeito inotrópico positivo, induz vasodilatação pulmonar e periférica, e reduz a sobrecarga ventricular direita e esquerda com melhora do débito cardíaco (PUTHIYACHIRAKKAL *et al.*, 2013). Desse modo, a milrinona é principalmente indicada na presença de disfunção ventricular esquerda (JAYASREE; LAKSHMINRUSIMHA, 2014 *apud* GONÇALVES *et al.*, 2014).

O comparador corresponde a ventilação mecânica invasiva sem a utilização do óxido nítrico inalatório (iNO) para o tratamento da HPPRN.

4.6 TECNOLOGIA AVALIADA E COMPARADOR

A tecnologia avaliada foi o uso da ventilação mecânica tratada com óxido nítrico para tratamento da HPPRN, usando a milrinona como terapia resgate do óxido nítrico. O uso do iNO deve ser iniciado com 20 p.p.m. Esta dose inicial deve ser constante por pelo menos 4 horas conforme proposto no estudo de Gonzalez *et al.* (2009).

Foram considerados pacientes não respondedores ao tratamento àqueles que não apresentaram melhora do OI ou não consiga reduzir a FiO₂ da ventilação mecânica nos primeiros 30 minutos ou em até 4 horas de uso do iNO (GONÇALVES *et al.*, 2014). Nesse caso, o tratamento proposto é a milrinona endovenosa de 0,50 (0,3–0,66) µg / kg / minuto conforme utilizado no estudo de James *et al.* (2015).

Vale ressaltar que não há estudos randomizados controlados que avaliem a eficácia e a segurança da milrinona em lactentes com HPPN (BASSLER *et al.*, 2010) e que seu uso ainda não foi testado através de estudos clínicos, sendo utilizado de modo off-label. Observa-se na prática clínica que esta medicação possui efeito inotrópico positivo, induz vasodilatação pulmonar e periférica, e reduz a sobrecarga ventricular direita e esquerda com melhora do débito cardíaco (PUTHIYACHIRAKKAL *et al.*, 2013). Desse modo, a milrinona é

principalmente indicada na presença de disfunção ventricular esquerda (JAYASREE; LAKSHMINRUSIMHA, 2014 *apud* GONÇALVES *et al.*, 2014).

O comparador corresponde a ventilação mecânica invasiva sem a utilização do óxido nítrico inalatório (iNO) para o tratamento da HPPRN.

4.7 HORIZONTE TEMPORAL

O horizonte temporal utilizado foi de dois meses, pois este período foi o tempo máximo de internação para o tratamento de HPPRN considerado neste estudo.

4.8 TAXA DE DESCONTO

Não foi aplicada taxa de desconto ao modelo, dado o horizonte temporal ser limitado a dois meses (BRASIL, 2009). Entretanto, para a medida de efetividade anos de vida ganhos, que se refere a uma medida de ganho no futuro, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% ao ano para considerar seu ganho no presente.

4.9 DESFECHOS EM SAÚDE UTILIZADOS

Os desfechos utilizados nesse estudo foi óbitos evitados (vidas salvas) e os anos de vida potenciais ganhos.

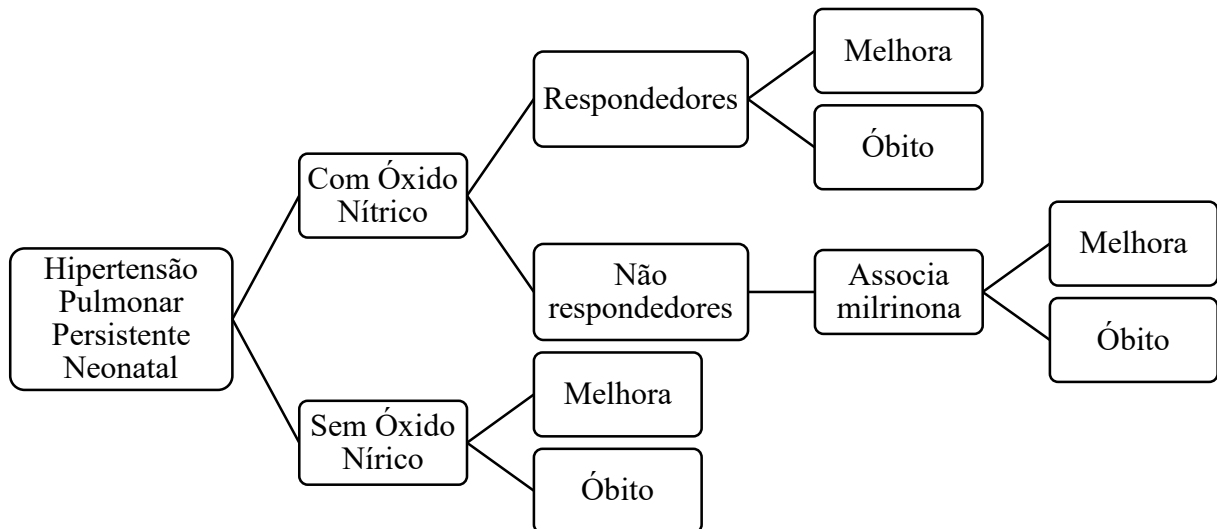
Os anos de vidas potenciais ganhos foi calculado obtendo-se a expectativa de vida da população brasileira em 2019 (IBGE) (76,6 anos aproximado para 77 anos), aplicando-se a taxa de desconto de 5% ao ano para considerar seu ganho no presente, resultando em 56,5 anos de vida potenciais ganhos pelo tratamento.

4.10 MODELAGEM E PARAMETRIZAÇÃO DO MODELO ANALÍTICO

Foi adotado modelagem por árvore de decisão para comparar as duas estratégias que

estão sendo avaliadas (Figura 1).

Figura 1 – Modelo da árvore de decisão utilizada para modelagem e comparação entre as duas estratégias: tratamento com iNO e sem iNO.



Fonte: Da autora (2021).

4.10.1 Resposta ao tratamento com iNO

O paciente ao ser tratado com iNO deve apresentar uma resposta entre 30 minutos até 4 horas (paciente respondedor). Caso essa resposta não ocorra, ou seja, não tenha uma melhora da oxigenação do paciente (paciente não respondedor), neste estudo, considerou-se o uso da milrinona como tratamento de resgate.

A prevalência de paciente respondedor foi considerada em 75% (DAVIDSON *et al.*, 1998) e o valor mínimo para a análise de sensibilidade foi de 54% (NINOS, 1996). O valor máximo foi estimado em 96%, tendo como base a diferença entre o valor do caso-base e o valor mínimo.

4.10.2 Mortalidade

Considerando a dificuldade de encontrar artigos que não tivessem utilizado como terapia de resgate a ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea) e a VOAF (ventilação

oscilatória de alta frequência), a probabilidade de mortalidade do neonato com Hipertensão Pulmonar Persistente nesta avaliação econômica foi calculada considerando a probabilidade de morte ou ECMO. O valor agregando desses dois desfechos seria uma estimativa aproximada da realidade brasileira, que não utiliza amplamente a ECMO nas unidades de terapias intensivas neonatais. Sendo assim, a probabilidade de morte ou ECMO no grupo sem iNO foi de 65% e a probabilidade de morte ou ECMO no grupo com iNO foi de 47% (NINOS, 1996).

Para análise de sensibilidade, foi considerado como valor mínimo para o grupo com iNO 29% e para o grupo controle 39% (DAVIDSON, 1998), e o valor máximo foi estimado tendo como base a diferença entre o valor do caso-base e o valor mínimo, sendo no grupo de iNO 65% e no grupo controle 91%.

A probabilidade de mortalidade nos pacientes que não responderam ao iNO e precisaram da terapia de resgate, fazer uso da milrinona, foi de 12,5% (MCNAMARA, 2006). Considerando a inexistência de estudos com outros valores para essa medida, optou-se por subtrair e acrescentar 10% da medida do caso-base para a obtenção dos valores mínimo e máximo 2,5% e 22,5%, respectivamente.

Os parâmetros utilizados no horizonte temporal de dois meses são apresentados na tabela 1 e foram obtidos dos estudos de ensaio-clínico e epidemiológicos e descritos no Apêndice A.

Tabela 1 – Parâmetros utilizados para o caso-base, mínimo, máximo, segundo estratégia de tratamento, no horizonte temporal de dois meses de vida.

Fonte: Da autora (2021).

Parâmetros utilizados	Caso-base	Mínimo	Máximo	Fonte
Paciente respondedor	75%	54%	96%	DAVIDSON, 1998
Paciente não respondedor	25%	46%	4%	NINOS, 1996
Morte ao tratar com iNO	47%	29%	65%	MCNAMARA, 2006
Morte ao tratar com iNO + milrinona	12,5%	2,5%	22,5%	NINOS, 1996
Morte ao tratar sem iNO	65%	39%	91%	DAVIDSON, 1998

Fonte: Da autora (2021).

4.11 ANÁLISE E COMPOSIÇÃO DOS CUSTOS

Na perspectiva do SUS todos os custos diretos inerentes ao tratamento da HPPRN, pagos pelo sistema, foram computados. A estimativa do custo dos equipamentos foi calculada levando em conta o valor de compra, manutenção e depreciação acumulada.

Os valores dos procedimentos, diárias, exames e consultas foram obtidos na tabela de reembolso do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (órteses, próteses e matérias especiais) do SUS (SIGTAP).

Os valores do NO e do respectivo monitor foram obtidos de editais de pregões eletrônicos do site compras governamentais.

4.11.1 Custos relacionados ao internamento/tratamento da HPPRN

Após a realização do teste de ecocardiograma e confirmado o diagnóstico de HPPRN, devido à complexidade da doença, o neonato em estado grave recebe tratamento internado na UTI neonatal tipo III (UTIN) (BRASIL, 1998). A internação é feita por meio da solicitação de Autorização de Internação Hospitalar (AIH) no SUS utilizando o procedimento código 03.03.06.017-4 - Tratamento de hipertensão pulmonar com valor de R\$ 512,78. Este procedimento inclui o serviço hospitalar e profissional. Quando ocorre melhora do quadro o RN é transferido para a unidade de cuidados intermediários (UCINCO). Conforme o SIGTAP, o valor da diária da UTIN tipo III (procedimento código 08.02.01.013-0) é de R\$ 508,63 e da UCINCO (procedimento código 08.02.01.006-7) R\$ 137,20. Cabe ressaltar que esses valores compreendem todas as ações necessárias à manutenção da vida do paciente grave ou potencialmente grave. O leito deve ser dotado de sistema de monitorização contínua e com o suporte de tratamento intensivo, o que inclui: assistência médica e de enfermagem durante as 24 horas ininterruptas, com recursos humanos especializados, com equipamentos específicos próprios e outras tecnologias destinadas a diagnóstico e tratamento. Sendo assim, os custos com exames laboratoriais, radiografia de tórax, especialistas que acompanham o diagnóstico do internamento, cuidados de enfermagem, custo dos gases e da ventilação mecânica e das medicações utilizadas para o tratamento da HPPRN durante o internamento na UTIN e na UCINCO já estão inclusos nos valores das diárias. Essas medicações são drogas vasoativas, incluindo a milrinona, analgésicos, sedativos, diuréticos e eletrólitos.

Para a parametrização dos custos das diárias de internamento para o tratamento com

iNO e sem iNO, foram considerados os dados descritos no estudo multicêntrico de Ferreira (2019), realizado no Brasil. O estudo foi uma coorte, com controle histórico em duas eras, que acompanhou 24 RNs em VMI com insuficiência respiratória hipoxêmica e ECO com HPPRN, sendo que 12 Rns utilizaram iNO e 12 RNs eram do grupo controle, sem iNO. O tempo de internação total no grupo com iNO foi de 37 dias (± 16 , $p=0,03$), sendo 21 dias (± 11) $p=0,09$ na UTIN. O tempo de internação total no grupo sem iNO foi de 23 dias (± 9 , $p=0,03$), sendo 13 dias (± 5 , $p=0,09$) na UTIN. Assim, o custo relacionado às diárias de internamento foi estimado pela multiplicação do valor da diária na UTIN pelos dias de permanência, totalizando R\$ 10.681,23 e R\$ 6.612,19 para o tratamento com iNO e sem iNO respectivamente (Tabela 2 e 3). O desvio padrão foi utilizado para estimar os valores mínimos e máximos, respectivamente, 10 e 32 dias de UTIN para o tratamento com iNO e 8 e 18 dias sem iNO e, conseqüentemente, o custo mínimo e máximo atribuídos a permanência na UTIN foi de R\$ 5.594,93 e R\$ 16.276,16 para o tratamento com iNO e de R\$ 4.069,04 e R\$ 9.155,34 sem iNO (Tabela 2, 3 e 8).

O tempo de internação dos pacientes não respondedores ao iNO que utilizaram milrinona foi obtido a partir do estudo de James *et al.* (2015) cujo tempo médio de permanência hospitalar na UTIN foi de 12 (11–16) dias. Contudo, este estudo só traz o tempo de permanência na UTIN, dessa forma o tempo na UCINCO para este grupo foi estimado conforme o que usaram apenas óxido nítrico, uma vez que os artigos localizados apenas trazem o tempo de permanência na UTIN.

Assim, utilizando-se o mesmo padrão de cálculo descrito para a parametrização dos custos das diárias de internamento na UTIN para o tratamento com iNO e sem iNO, os custos relacionados às diárias de internamento na UTIN para os pacientes não respondedores ao iNO referentes ao caso-base, mínimo e máximo foram de R\$ 6.103,56; R\$ 5.594,93 e R\$ 8.138,08, respectivamente (Tabela 4 e 8).

Visto que não houve referência do tempo de permanência na UCINCO para o tratamento com iNO e sem iNO, estes dados (medida pontual ou do caso-base, valores mínimo e máximo) foram estimados subtraindo do tempo de internação total, o tempo de permanência na UTIN e foi considerando que todos os RN tiveram alta hospitalar diretamente da UCINCO. Foi assumido que o tempo de permanência na UCINCO para os pacientes não respondedores ao iNO, foi igual aos dos RN em tratamento com iNO. Assim, utilizando-se o mesmo padrão de cálculo descrito para a parametrização dos custos das diárias de internamento na UTIN, os custos relacionados às diárias de internamento na UCINCO para os pacientes tratados com iNO e não respondedores ao iNO referentes ao caso-base, mínimo e máximo foram de R\$

2.195,20; R\$ 1.509,20 e R\$ 2.881,20, e para os pacientes sem iNO foi de R\$ 1.372,00; R\$ 823,20 e R\$ 1.920,80, respectivamente (Tabela 2, 3, 4 e 8).

Para a parametrização dos custos das diárias de internamento dos pacientes que não melhoraram e foram a óbito, foi assumido que todos os RN permaneceram pelo mesmo tempo internados na UTIN tipo 3 e foram a óbito, independentemente do tipo de tratamento recebido. O tempo de permanência na UTIN desses pacientes foi de 10 dias (\pm 9 dias) (DAVIDSON *et al.*, 1998). Considerando a mesma lógica de cálculo descrito para os custos das diárias dos internamentos anteriores, os valores do custo das diárias de internamento dos pacientes que foram a óbito, em todos os tipos de tratamento, referentes ao caso-base, mínimo e máximo foram de R\$ 5.086,30; R\$ 508,63 e R\$ 9.663,97, respectivamente (Tabela 5 e 8).

4.11.2 Custo dos exames realizados

Durante o período de internamento são realizados os seguintes exames de rotina: ultrassonografia de transfontanela (USGTF), ecocardiograma, teste da orelhinha (OEA), teste do coraçãozinho, teste do pezinho, exames laboratoriais, dosagem de meta-hemoglobina, hemogasometria, fundoscopia e radiografia do tórax. Deve-se ressaltar que a realização desses exames independe do tratamento realizado exceto a dosagem de meta-hemoglobina que é realizado apenas no tratamento com iNO.

Em relação aos custos desses exames, a maioria deles já estão incluídos no valor da diária ou no valor pago pelo procedimento (tratamento de hipertensão pulmonar). São realizados pagamentos apenas para os seguintes exames: USGTF que é realizado duas vezes, uma com 72 horas do diagnóstico e repetido com 07 dias; ecocardiograma realizado três vezes, um na suspeita da doença, outro com 72 horas e o último após melhora clínica; e o teste da orelhinha (emissões otoacústicas -OEA) realizado apenas uma vez conforme os Princípios e Diretrizes para Programas de Detecção e Intervenção Auditiva Precoce de 2007. Cabe ressaltar que o teste da orelhinha é realizado apenas nos pacientes que não estão em estado grave, ou seja, quando o internamento é feito na UCINCO. Assim, este teste não foi realizado nos pacientes que foram a óbito.

Conforme o SIGTAP, o valor da USGTF (procedimento código 02.05.02.017-8) é de R\$ 24,20, do ecocardiograma (procedimento código 02.02.01.003-2) é de R\$ 39,94 e do teste da orelhinha (emissões otoacústicas) (procedimento código 02.11.07.014-9) de R\$ 13,51. O custo dos exames foi estimado multiplicando o valor do exame pela quantidade de vezes que foi realizado, totalizando R\$ 181,73 para o tratamento com iNO, sem iNO e não respondedores

ao iNO (Tabela 2, 3 e 4). Visto que o tempo de permanência na UTIN dos pacientes que foram a óbito foi de 10 dias (± 9 dias) (Davidson *et al.*, 1998), foram realizados apenas os dois exames de USGTF e dois exames de ecocardiograma, um na suspeita da doença e outro com 72 horas. Assim, o custo dos pacientes que foram a óbito em todos os tipos de tratamento foi de R\$ 128,28 (Tabela 5).

Variação em + 1, margem permitida pelo SIGTAP, foi utilizada para determinar o valor máximo do custo estimado e o custo mínimo foi considerado igual ao valor do caso-base. O custo máximo atribuído a realização dos exames foi de R\$ 259,38 para o tratamento com iNO, sem iNO e não respondedores ao iNO, e o valor máximo de exames R\$ 192,42 para os pacientes que foram a óbito (Tabela 8).

4.11.3 Custo da nutrição do recém-nascido

Os recém-nascidos com HPPRN, devido à gravidade da doença, permanecem em dieta zero nos primeiros dias de vida e utilizam nutrição parenteral (NPT) a partir do primeiro dia de vida. E quando iniciada a dieta gástrica geralmente é usado o leite materno cujo custo não foi considerado.

O tempo de uso da nutrição parenteral durante a UTIN foi obtido do estudo da evolução nutricional de recém-nascidos internados em hospital pediátrico terciário do nordeste do Brasil (GOIS, 2013) cujo tempo médio de uso de NPT foi de 13 dias (± 8 dias). Nos casos que o tempo de internação na UTI parametrizado foi inferior ao determinado por este estudo, utilizou o tempo de permanência na UTI.

Conforme o SIGTAP, o valor da NPT (procedimento código 03.09.01.008-0) é de R\$ 18,00, assim, o custo foi estimado multiplicando esse valor pelo tempo médio de uso, totalizando para o caso-base, mínimo e máximo o valor de R\$ 234,00 (13 dias), R\$ 90,00 (5 dias) e R\$ 378,00 (21 dias) para o tratamento com iNO, de R\$ 234,00 (13 dias), R\$ 90,00 (5 dias) e R\$ 324,00 (18 dias) sem iNO e de R\$ 216,00 (12 dias), R\$ 90,00 (5 dias) e R\$ 288,00 (16 dias) para os pacientes não respondedores ao iNO respectivamente (Tabela 2, 3, 4 e 8).

Visto que o tempo de permanência na UTIN dos pacientes que foram a óbito foi de 10 dias (± 9 dias) (DAVIDSON *et al.*, 1998), foi utilizada NPT considerando esse período. Assim, os custos referentes ao caso-base, mínimo e máximo, relacionados a NPT dos pacientes que foram a óbito em todos os tipos de tratamento, foram de R\$ 180,00; R\$ 18,00 e R\$ 342,00, respectivamente (Tabela 5 e 8).

4.11.4 Custo dos procedimentos

Durante a internação são considerados como procedimentos: os cuidados de enfermagem, tais como administração de medicamentos, aferição de sinais vitais, passagem de sonda vesical e de sonda gástrica e punção periférica; implante de cateter venoso central de inserção periférica de longa permanência (PICC) ou de cateter venoso central de duplo lúmen (CVC); fisioterapia e fonoaudiológico. Em relação aos custos desses procedimentos, todos já estão incluídos no valor da diária ou no valor pago pelo procedimento (tratamento de hipertensão pulmonar), exceto o procedimento de fisioterapia.

Durante o período de internamento do paciente na UTIN é indicado dois procedimentos de fisioterapia, atendimento fisioterapêutico em pacientes com transtorno respiratório com complicações sistêmicas realizado na UTIN, código 03.02.04.001-3 e atendimento fisioterapêutico em paciente neonato prematuro e/ou de alto risco realizado na UTIN, código 03.02.01.003-3, sendo realizado quatro vezes ao dia e cujo valor é de R\$ 6,35 cada. O atendimento fisioterapêutico em paciente neonato prematuro e/ou de alto risco realizado na UTIN tem como objetivo maximizar o gasto energético do RN, minimizar os transtornos hemodinâmicos, visando a melhoria da expansibilidade torácica na ventilação pulmonar e favorecendo a plasticidade neuro-sensório-motora. O custo desses procedimentos foi estimado multiplicando seu valor pelo número de vezes realizados por dia, durante o período de internação, totalizando para o caso-base, mínimo e máximo o valor de R\$ 533,40, R\$ 254,00 e R\$ 812,80 para o tratamento com iNO, de R\$ 330,20, R\$ 203,20 e R\$ 457,20 sem iNO e de R\$ 304,80, R\$ 279,40 e R\$ 406,40 para os pacientes não respondedores ao iNO respectivamente, para cada procedimento (Tabela 2, 3, 4 e 8).

Utilizou-se a mesma lógica de cálculo descrito para o custo do procedimento fisioterapêutico para os pacientes em tratamento, para determinar os valores do custo desse procedimento para os pacientes que foram a óbito, em todos os tipos de tratamento. Assim, os valores referentes ao caso-base, mínimo e máximo foram de R\$ 254,00; R\$ 25,40 e R\$ 482,60, respectivamente, para cada procedimento (Tabela 5 e 8).

Durante o período de internamento do paciente na UCINCO é indicado a realização de dois procedimentos diários de atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório sem complicações sistêmicas realizado na UCINCO, código 03.02.04.002-1, cujo valor é R\$ 4,67 por procedimento. Considerando o internamento na UCINCO, o valor referente ao caso-base, mínimo e máximo do atendimento fisioterapêutico realizado na UCINCO foi de R\$ 149,44, R\$ 102,74 e R\$ 196,14 para o tratamento com iNO, de R\$ 93,40,

R\$ 56,04 e R\$ 130,76 sem iNO e de R\$ 149,44, R\$ 102,74 e R\$ 196,14 para os pacientes não respondedores ao iNO respectivamente (Tabela 2, 3, 4 e 8). Esse procedimento não é realizado nos casos de óbitos, pois os pacientes que foram a óbito só ficaram internados na UTIN.

4.11.5 Custo dos especialistas

Durante o período de internamento na UTIN ocorre a realização de consultas especializadas com cardiologista, neurologista e oftalmologista. A consulta com o cardiologista já está incluída no valor pago pelo procedimento (tratamento de hipertensão pulmonar), entretanto as consultas com neurologista e oftalmologista são consideradas como outro procedimento. Estimou-se a realização de duas consultas por cada profissional, podendo haver uma variação de uma consulta para mais ou para menos, durante todo o período de internamento na UTIN, para todos os tratamentos. Para os pacientes que foram a óbito, só foram realizadas consultas com neurologista, uma vez que, devido à gravidade do RN não é solicitado consulta com oftalmologista. Conforme o SIGTAP, o valor de cada consulta médica em atenção especializada, código 03.01.01.007-2, é de R\$ 10,00. Sendo assim, o valor referente ao caso-base, mínimo e máximo das consultas com neurologista e oftalmologista realizadas na UTIN foi de R\$ 20,00, R\$ 10,00 e R\$ 30,00 para todos os tratamentos (com iNO, sem iNO e para os pacientes não respondedores ao iNO), respectivamente, para cada especialidade (Tabela 2, 3, 4 e 8). Para os pacientes que foram a óbito, o valor referente ao caso-base, mínimo e máximo das consultas com neurologista realizadas na UTIN foi de R\$ 20,00, R\$ 10,00 e R\$ 30,00, respectivamente (Tabela 5 e 8).

4.11.2 Custo do Equipamento

4.11.2.1 Custo do Monitor de Óxido Nítrico

Para calcular o custo total do equipamento de Óxido Nítrico (NO) somou-se o valor de aquisição, acrescido do custo de manutenção e da taxa de depreciação anual, não foram considerados os custos dos filtros e do circuito do monitor. O valor da aquisição do monitor de NO utilizado foi o do *site* de compras governamentais (<http://comprasnet.gov.br>) de R\$ 54.798,87. O custo de manutenção e a taxa de depreciação anual foram estimadas como sendo 10% do valor de aquisição do aparelho, ao ano (Tabela 6). Considerou-se que este equipamento tem um tempo de vida de 10 anos (87.600 horas) e uma disponibilidade prática

estimada de 90% (78.840 horas) visto que o uso do equipamento é intermitente (NASCIMENTO, 2008). Assim, o custo do uso do monitor de óxido nítrico por hora corresponde ao seu valor total (R\$ 65.758,65) dividido pelo total de horas de uso possível, R\$ 0,8341 por hora.

O uso do equipamento de óxido nítrico inalatório para o tratamento da HPPRN é feito durante o internamento na UTIN e os pacientes que receberam o tratamento sem iNO não fazem uso desse equipamento, eles permanecem apenas com a ventilação mecânica invasiva.

O tempo previsto de uso do equipamento de óxido nítrico inalatório para o tratamento com iNO foi de 72,2 horas/mês (DAVIDSON *et al.*, 1998), sendo o tempo mínimo de 48 horas/mês (ROBERTS *et al.*, 1997) e o máximo de 144 horas/mês (FERREIRA, 2019). Para o tratamento dos pacientes não respondedores ao iNO, no qual foi associado a milrinona como terapia de resgate após falha do iNO, o tempo previsto de uso do equipamento foi de 72 horas/mês (JAMES *et al.*, 2015), sendo o tempo mínimo de 48 horas/mês (ROBERTS *et al.*, 1997) e o máximo de 80 horas/mês (MCNAMARA *et al.*, 2006). Visto que, antes da terapia de resgate, o paciente fez uso do iNO, acrescentou-se 4 horas/mês a todos esses parâmetros, para contabilizar o tempo do uso do iNO.

Nos casos dos pacientes que utilizaram iNO e foram a óbito, o tempo do uso do iNO foi de 68 horas (± 51) (DAVIDSON *et al.*, 1998). O custo do uso do monitor de óxido nítrico por tipo de tratamento foi estimado multiplicando o valor do uso possível por hora pelas horas de uso durante o período de internação, totalizando para o caso-base, mínimo e máximo o valor de R\$ 60,22, R\$ 40,04 e R\$ 120,11 para o tratamento com iNO, de R\$ 63,39, R\$ 43,37 e R\$ 70,06 para os pacientes não respondedores ao iNO e de R\$ 56,72, R\$ 14,18 e R\$ 99,26 para os pacientes que receberam esses dois tratamentos e foram a óbito, respectivamente (Tabela 2, 4, 5 e 8).

4.11.2.2 Custo do Cilindro do Óxido Nítrico

O valor estimado para o custo do NO por m³ foi de R\$ 463,15, considerando a média aritmética dos valores encontrados nos Termo de Referência de Pregões Eletrônicos (Tabela 7). Dessa forma o custo de um cilindro de 4 m³ que contém 4.000 litros foi de R\$ 1.852,60, sendo o custo do valor por litro igual a R\$ 0,46.

Um cilindro tem uma quantidade de 500ppm de NO e um fluxo respiratório de 6L/min, sendo prescrito a quantidade de 20ppm para o tratamento da HPPRN. Para calcular a quantidade de litros de NO dispensado pelo sistema (monitor e circuito) para um paciente em

tratamento, multiplica-se o fluxo respiratório pela quantidade prescrita de NO (6L/min X 20ppm) e divide pela diferença entre a quantidade total do cilindro e a quantidade prescrita (500ppm – 20 ppm), conforme Manual de Instrução do Monitor NO X 500C. Assim, para o tratamento da HPPRN a quantidade de litros de NO dispensado foram de 0,25L/min, controlado pelo fluxo de rotâmetro (fluxômetro).

A quantidade de litros de NO utilizado pelo paciente durante o tratamento foi estimada multiplicando a quantidade de litros de NO dispensado (0,25L/min), pelo tempo de uso, em minutos, do equipamento de óxido nítrico inalatório. E o custo do óxido nítrico por tipo de tratamento foi estimado multiplicando a quantidade de litros de NO utilizado pelo paciente, pelo valor do litro de NO (R\$ 0,46), totalizando para o caso-base, mínimo e máximo o valor de R\$ 498,18, R\$ 331,20 e R\$ 993,60 para o tratamento com iNO, de R\$ 524,40, R\$ 358,80 e R\$ 579,60 para os pacientes não respondedores ao iNO e de R\$ 469,20, R\$ 117,30 e R\$ 821,10 para os pacientes que receberam esses dois tratamentos e foram a óbito, respectivamente (Tabela 2, 4, 5 e 8).

Os dados agrupados dos custos estimados relacionados ao internamento, tratamento e equipamento por tipo de estratégia estão descritos nas tabelas 2, 3, 4, 5 e 8.

Tabela 2 - Custo do internamento e tratamento da HPPRN com iNO.

Custo do tratamento da HPPRN com iNO	Qd	Valor Unitário	Valor Total
Tratamento de hipertensão pulmonar (código 03.03.06.017-4)	1	R\$ 512,78	R\$ 512,78
Diária da UTIN tipo III (08.02.01.013-0)	21	R\$ 508,63	R\$ 10.681,23
Diária da UCINCO (08.02.01.006-7)	16	R\$ 137,20	R\$ 2.195,20
USGTF (02.05.02.017-8)	2	R\$ 24,20	R\$ 48,40
Ecocardiograma (02.05.01.003-2)	3	R\$ 39,94	R\$ 119,82
Teste da orelhinha (02.11.07.014-9)	1	R\$ 13,51	R\$ 13,51
NPT (03.09.01.005-5)	13	R\$ 18,00	R\$ 234,00
Atendimento fisioterapêutico em pacientes com transtorno respiratório com complicações sistêmicas (UTIN) (código 03.02.04.001-3)	84	R\$ 6,35	R\$ 533,40
Atendimento fisioterapêutico em paciente neonato prematuro e/ou de alto risco (UTIN) (código 03.02.01.003-3)	84	R\$ 6,35	R\$ 533,40
Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório sem complicações sistêmicas (UCINCO) (código 03.02.04.002-1)	32	R\$ 4,67	R\$ 149,44
Consulta médica em atenção especializada - neurologista (código 03.01.01.007-2)	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00
Consulta médica em atenção especializada - oftalmologista (código 03.01.01.007-2)	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00
Monitor de Óxido Nítrico	72,2 (horas/mês)	R\$ 0,8341	R\$ 60,22
Óxido Nítrico	0,25L/min	R\$ 0,46	R\$ 498,18
Total			R\$ 15.619,58

Fonte: Da autora (2021).

Tabela 3 - Custo do internamento e tratamento da HPPRN sem iNO.

Custo do tratamento da HPPRN sem iNO	Qd	Valor Unitário	Valor Total
Tratamento de hipertensão pulmonar (código 03.03.06.017-4)	1	R\$ 512,78	R\$ 512,78
Diária da UTIN tipo III (código 08.02.01.013-0)	13	R\$ 508,63	R\$ 6.612,19
Diária da UCINCO (código 08.02.01.006-7)	10	R\$ 137,20	R\$ 1.372,00
USGTF (02.05.02.017-8)	2	R\$ 24,20	R\$ 48,40
Ecocardiograma (02.05.01.003-2)	3	R\$ 39,94	R\$ 119,82
Teste da orelhinha (02.11.07.014-9)	1	R\$ 13,51	R\$ 13,51
NPT (03.09.01.005-5)	13	R\$ 18,00	R\$ 234,00
Atendimento fisioterapêutico em pacientes com transtorno respiratório com complicações sistêmicas (UTIN) (código 03.02.04.001-3)	52	R\$ 6,35	R\$ 330,20
Atendimento fisioterapêutico em paciente neonato prematuro e/ou de alto risco (UTIN) (código 03.02.01.003-3)	52	R\$ 6,35	R\$ 330,20
Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório sem complicações sistêmicas (UCINCO) (código 03.02.04.002-1)	20	R\$ 4,67	R\$ 93,40
Consulta médica em atenção especializada - neurologista (código 03.01.01.007-2)	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00
Consulta médica em atenção especializada - oftalmologista (código 03.01.01.007-2)	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00
Total			R\$ 9.706,50

Fonte: Da autora (2021).

Tabela 4 - Custo do internamento e tratamento da HPPRN dos pacientes não respondedores ao iNO.

Custo do tratamento da HPPRN dos pacientes não respondedores ao iNO	Qd	Valor Unitário	Valor Total
Tratamento de hipertensão pulmonar (código 03.03.06.017-4)	1	R\$ 512,78	R\$ 512,78
Diária da UTIN tipo III (código 08.02.01.013-0)	12	R\$ 508,63	R\$ 6.103,56
Diária da UCINCO (código 08.02.01.006-7)	16	R\$ 137,20	R\$ 2.195,20
USGTF (02.05.02.017-8)	2	R\$ 24,20	R\$ 48,40
Ecocardiograma (02.05.01.003-2)	3	R\$ 39,94	R\$ 119,82
Teste da orelhinha (02.11.07.014-9)	1	R\$ 13,51	R\$ 13,51
NPT (03.09.01.005-5)	12	R\$ 18,00	R\$ 216,00
Atendimento fisioterapêutico em pacientes com transtorno respiratório com complicações sistêmicas (UTIN) (código 03.02.04.001-3)	48	R\$ 6,35	R\$ 304,80
Atendimento fisioterapêutico em paciente neonato prematuro e/ou de alto risco (UTIN) (código 03.02.01.003-3)	48	R\$ 6,35	R\$ 304,80
Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório sem complicações sistêmicas (UCINCO) (código 03.02.04.002-1)	32	R\$ 4,67	R\$ 112,08
Consulta médica em atenção especializada - neurologista (código 03.01.01.007-2)	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00
Consulta médica em atenção especializada - oftalmologista (código 03.01.01.007-2)	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00
Monitor de Óxido Nítrico	76 (horas/mês)	R\$ 0,8341	R\$ 63,39
Óxido Nítrico	0,25L/min	R\$ 0,46	R\$ 524,40
Total			R\$ 10.596,10

Fonte: Da autora (2021).

Tabela 5 - Custo do internamento e tratamento da HPPRN dos pacientes que foram a óbito.

Custo do tratamento da HPPRN dos pacientes que foram a óbito	Qd	Valor Unitário	Valor Total
Tratamento de hipertensão pulmonar (código 03.03.06.017-4)	1	R\$ 512,78	R\$ 512,78
Diária da UTIN tipo III (código 08.02.01.013-0)	10	R\$ 508,63	R\$ 5.086,30
USGTF (02.05.02.017-8)	2	R\$ 24,20	R\$ 48,40
Ecocardiograma (02.05.01.003-2)	2	R\$ 39,94	R\$ 79,88
NPT (03.09.01.005-5)	10	R\$ 18,00	R\$ 180,00
Atendimento fisioterapêutico em pacientes com transtorno respiratório com complicações sistêmicas (UTIN) (código 03.02.04.001-3)	40	R\$ 6,35	R\$ 254,00
Atendimento fisioterapêutico em paciente neonato prematuro e/ou de alto risco (UTIN) (código 03.02.01.003-3)	40	R\$ 6,35	R\$ 254,00
Consulta médica em atenção especializada - neurologista (código 03.01.01.007-2)	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00
Monitor de Óxido Nítrico	68 (horas/mês)	R\$ 0,8341	R\$ 56,72
Óxido Nítrico*	0,25L/min	R\$ 0,46	R\$ 469,20
Total (com iNO e não respondedores)			R\$ 6.961,28
Total (sem iNO)*			R\$ 6.435,36

*não inclui o monitor de óxido nítrico e o óxido nítrico.

Fonte: Da autora (2021).

Tabela 6 - Custo do equipamento de Óxido Nítrico.

Custo do equipamento de Óxido Nítrico	Valor (R\$)
Aquisição do monitor	54.798,87
Manutenção do monitor	5.479,89
Taxa de depreciação	5.479,89
Total	R\$ 65.758,65

Fonte: Da autora (2021).

Tabela 7 - Custo do Óxido Nítrico por m³.

Item	Valor (R\$)	Fonte
NO/m3	850,15/m3	Termo de Referência Pregão Eletrônico 1048/2019.Processo n° 23102006400/2018-13
NO/m3	284,55/m3	Termo de Referência Pregão Eletrônico 21/2019.Processo n° 23005000925/2019-24
NO/m3	183,21/m3	Termo de Referência Pregão Eletrônico 15/2019.Processo n° 33409.111902/2018-74
NO/m3	534,67/m3	Edital do Pregão Eletrônico n° 35-2019.
Valor Total Médio	R\$ 463,145	

Fonte: Da autora (2021).

Tabela 8 – Descrição dos custos agrupados estimados para o caso-base, mínimos e máximos, segundo tratamento realizado.

Parâmetros de custo agrupado	Tratamento com iNO			Tratamento não respondedor			Tratamento sem iNO			Óbito com iNO e não respondedor		
	Caso-base	Mínimo	Máximo	Caso-base	Mínimo	Máximo	Caso-base	Mínimo	Máximo	Caso-base	Mínimo	Máximo
Tratamento de hipertensão pulmonar	R\$ 512,78	R\$ 512,78	R\$ 512,78	R\$ 512,78	R\$ 512,78	R\$ 512,78	R\$ 512,78	R\$ 512,78	R\$ 512,78	R\$ 512,78	R\$ 512,78	R\$ 512,78
Diária da UTIN tipo III pulmonar	R\$ 10.681,23	R\$ 5.086,30	R\$ 16.276,16	R\$ 6.103,56	R\$ 5.594,93	R\$ 8.138,08	R\$ 6.612,19	R\$ 4.069,04	R\$ 9.155,34	R\$ 5.086,30	R\$ 508,63	R\$ 9.663,97
Diária da UCINCO pulmonar	R\$ 2.195,20	R\$ 1.509,20	R\$ 2.881,20	R\$ 2.195,20	R\$ 1.509,20	R\$ 2.881,20	R\$ 1.372,00	R\$ 823,20	R\$ 1.920,80	-	-	-
Exames	R\$ 181,73	R\$ 181,73	R\$ 259,38	R\$ 181,73	R\$ 181,73	R\$ 259,38	R\$ 181,73	R\$ 181,73	R\$ 259,38	R\$ 128,28	R\$ 128,28	R\$ 192,42
NPT	R\$ 234,00	R\$ 90,00	R\$ 378,00	R\$ 216,00	R\$ 90,00	R\$ 288,00	R\$ 234,00	R\$ 90,00	R\$ 324,00	R\$ 180,00	R\$ 18,00	R\$ 342,00
Fisioterapia respiratória (UTIN)	R\$ 533,40	R\$ 254,00	R\$ 812,80	R\$ 304,80	R\$ 279,40	R\$ 406,40	R\$ 330,20	R\$ 203,20	R\$ 457,20	R\$ 254,00	R\$ 25,40	R\$ 482,60
Fisioterapia prematuro (UTIN)	R\$ 533,40	R\$ 254,00	R\$ 812,80	R\$ 304,80	R\$ 279,40	R\$ 406,40	R\$ 330,20	R\$ 203,20	R\$ 457,20	R\$ 254,00	R\$ 25,40	R\$ 482,60
Fisioterapia respiratória (UCINCO)	R\$ 149,44	R\$ 102,74	R\$ 196,14	R\$ 149,44	R\$ 102,74	R\$ 196,14	R\$ 93,4	R\$ 56,04	R\$ 130,76	-	-	-
Consulta Neurologista	R\$ 20,00	R\$ 10,00	R\$ 30,00	R\$ 20,00	R\$ 10,00	R\$ 30,00	R\$ 20,00	R\$ 10,00	R\$ 30,00	R\$ 20,00	R\$ 10,00	R\$ 30,00
Consulta Oftalmologista	R\$ 20,00	R\$ 10,00	R\$ 30,00	R\$ 20,00	R\$ 10,00	R\$ 30,00	R\$ 20,00	R\$ 10,00	R\$ 30,00	-	-	-

Monitor de Óxido Nítrico	R\$ 60,22	R\$ 40,04	R\$ 120,11	R\$ 63,39	R\$ 43,37	R\$ 70,06	-	-	-	R\$ 56,72	R\$ 14,18	R\$ 99,26
Óxido Nítrico	R\$ 498,18	R\$ 331,20	R\$ 993,60	R\$ 524,40	R\$ 358,80	R\$ 579,60	-	-	-	R\$ 469,20	R\$ 117,30	R\$ 821,10
TOTAL	R\$ 15.619,58	R\$ 8.689,28	R\$ 23.302,97	R\$ 10.596,10	R\$ 8.972,35	R\$ 13.798,04	R\$ 9.706,50	R\$ 6.159,19	R\$ 13.277,46	R\$ 6.961,28*	R\$ 1.359,97*	R\$ 12.626,73*
TOTAL SEM iNO**										R\$ 6.435,36	R\$ 1.228,49	R\$ 11.706,37

*Óbito com iNO e não respondedor

** não inclui o monitor de óxido nítrico e o óxido nítrico

Fonte: Da autora (2021).

4.12 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Para a análise de custo-efetividade foram comparados os custos em unidades monetárias (Reais – R\$) com o tratamento com iNO (custo total do tratamento da HPPRN com iNO e com terapia de resgate-milrinona) e tratamento sem iNO (custo total do tratamento da HPPRN sem iNO) e a consequência em saúde – óbitos evitados (vidas salvas) e os anos de vida potenciais ganhos. A medida de resultado utilizada na análise de custo-efetividade foi a RCEI, que consiste na diferença dos custos entre as duas alternativas (com óxido nítrico e sem óxido nítrico) dividido pela diferença da efetividade das terapêuticas. Para o cálculo da RCEI foi utilizado o programa estatístico TreeAge Pro Healthcare e adotado o modelo analítico de árvore de decisão para comparar as duas estratégias avaliadas, devido as características da doença (Figura 1 e apêndice B).

4.13 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA E PROBABILÍSTICA

Os estudos de custo-efetividade são baseados em informações que possuem variado grau de incertezas devido ao uso de inúmeros parâmetros relacionados ao efeito e aos custos do tratamento provenientes de diferentes fontes. Dessa forma, as incertezas relacionadas aos parâmetros do modelo foram avaliadas através da análise de sensibilidade determinística univariada, Diagrama de Tornado, e da análise de sensibilidade probabilística, por simulações de Monte Carlo (SECOLI *et al*, 2014). Os intervalos utilizados para as análises de sensibilidade foram estabelecidos conforme descritos anteriormente.

A análise de sensibilidade determinística foi realizada para mostrar o efeito da variação isolada de cada parâmetro na RCEI considerando os valores extremos possíveis, enquanto que a análise de sensibilidade probabilística possibilitou a variação simultânea de todos os parâmetros do modelo, avaliando o impacto da incerteza conjunta de todos os parâmetro no resultado final (RCEI). Assim, foi possível estabelecer a confiança nas conclusões do modelo, relatando a proporção de interações que favoreceram uma estratégia em detrimento de outra.

Na análise probabilística, a distribuição Beta foi utilizada para as medidas de efetividade, pois são probabilidades binomiais enquanto a distribuição Uniforme foi utilizada para os custos (EDLIN, 2015). Foi executada uma análise de Monte Carlo com mil simulações de segunda ordem, produzindo curvas de aceitabilidade que estimaram a probabilidade de cada estratégia de tratamento ser custo-efetivo para um determinado limiar de disponibilidade a pagar (willingness to pay) por vida salva e por anos de vida potenciais ganhos.

No Brasil não existe um valor definido de limiar de custo-efetividade para o SUS (BRASIL, 2014). Entretanto, dois estudos, um realizado pelo Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS; Argentina) e outro por Pesquisadores da Universidade de York, sugeriram faixas de limiar de custo-efetividade para o Brasil inferiores a um 1 PIB per capita, (\$PPP 8.885 – \$PPP 11.401/QALY) e (\$PPP 3.210 – \$PPP10.122) respectivamente. (SOAREZ; NOVAES, 2017). Dessa forma, foi utilizado como limiar de disponibilidade a pagar o valor de 1 PIB per capita do ano 2020 (IBGE), o que equivale a R\$ 35.172,00.

4.14 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo utilizou dados secundários, públicos e desidentificados, não sendo necessário submeter à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

5 RESULTADOS

Considerando a medida de efetividade óbito evitado, ou seja, vida salva, o custo médio do tratamento com iNO foi R\$ 11.198,07 enquanto o custo do tratamento sem iNO foi de R\$ 7.580,26. A efetividade (óbito/vida salva) para cada ramo foi estimada em 0,38 e 0,65 para o tratamento com iNO e sem iNO, respectivamente. O custo incremental por vida salva foi estimado em R\$ 3.617,81. Quando realizado o cálculo da RCEI, o tratamento com iNO apresentou um custo de R\$ 13.585,47 por vida salva, comparado ao tratamento sem iNO (Tabela 9)

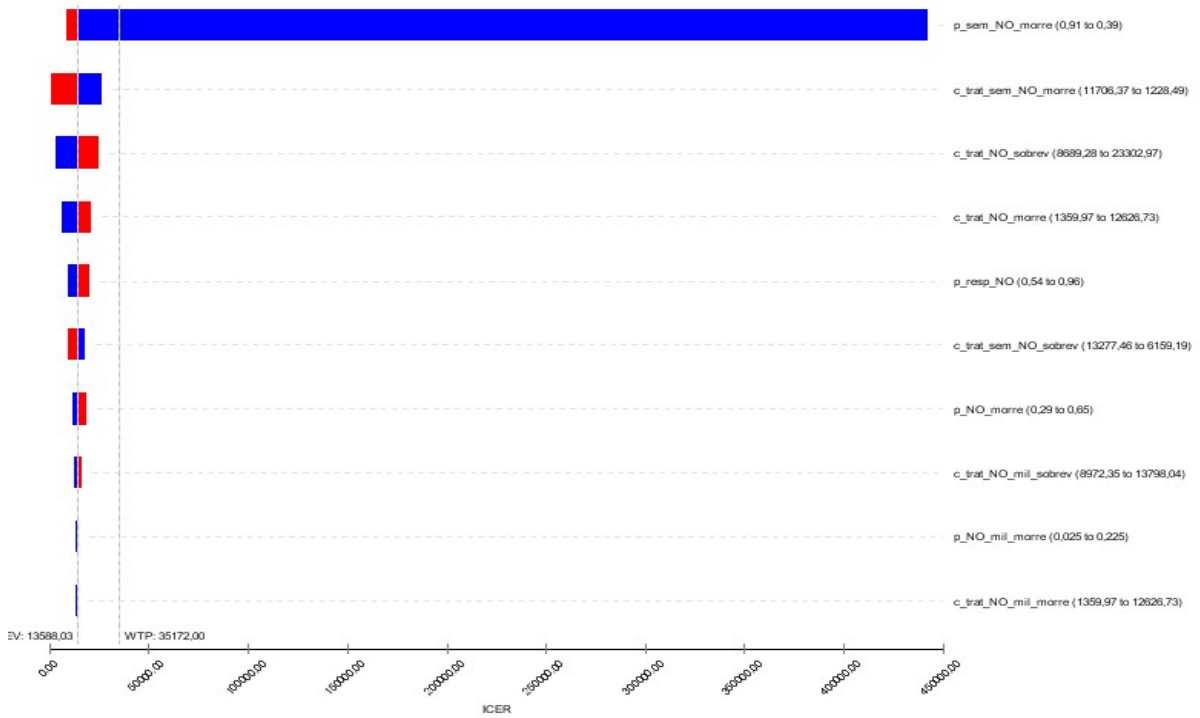
Tabela 9 – Resultado da avaliação de custo-efetividade do caso-base (efetividade – óbito/vida salva).

Resultado	Tratamento com iNO	Tratamento sem iNO	Incremental	RCEI (R\$/vida salva)
Custo	R\$ 11.198,07	R\$ 7.580,26	R\$ 3.617,81	R\$ 13.585,47
Óbito	0,3837	0,65	0,2663	

Fonte: Da autora (2021).

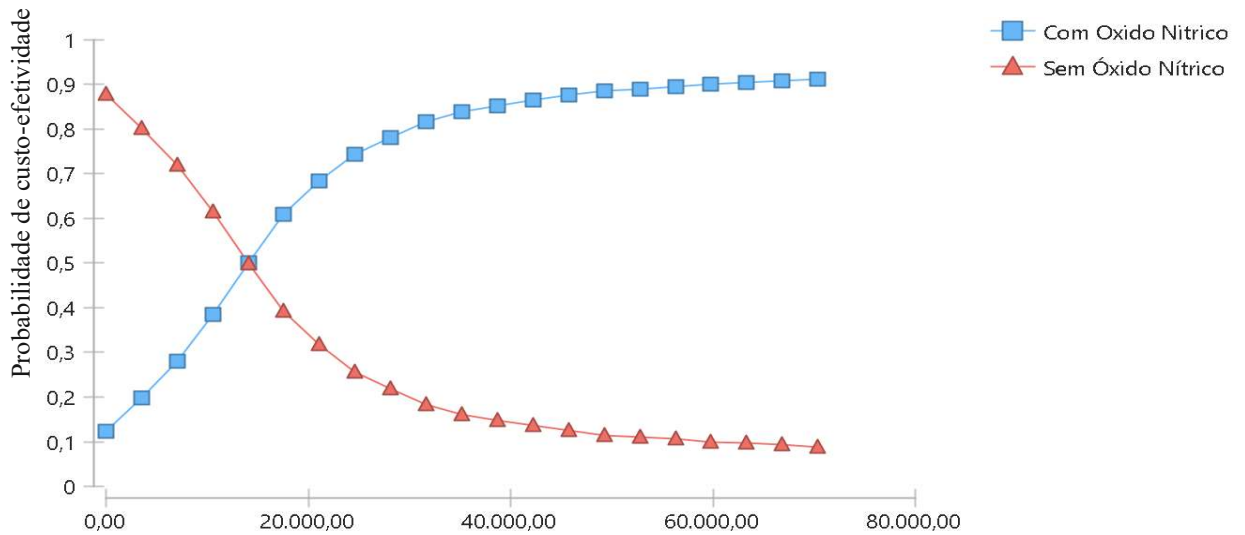
O modelo se apresentou robusto em relação às variáveis nas análises de sensibilidade univariada. O diagrama de tornado mostrou que o parâmetro probabilidade de morrer com o tratamento sem iNO provocou maior impacto na estimativa da RCEI. Adotando a amplitude do resultado dessa variável (0,91 a 0,39), a RCEI estaria dentro de um intervalo de R\$ 8.490,85 a R\$ 442.770,52 por vida salva (Gráfico 1).

Gráfico 1- Diagrama de tornado das variáveis de maior impacto nas análises de sensibilidades em via única (Desfecho - vidas salvas).



Fonte: Da autora (2021).

Gráfico 2- Curva de aceitabilidade dos tratamentos avaliados: com e sem iNO (Desfecho - vidas salvas)

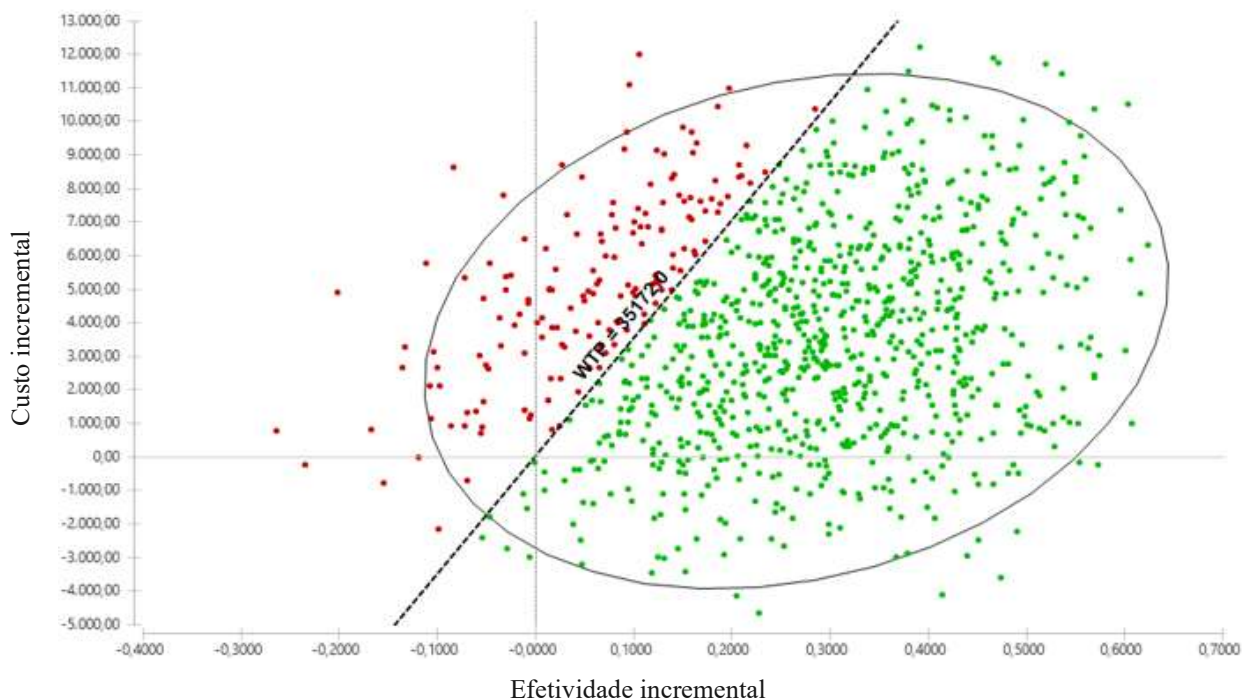


Fonte: Da autora (2021).

A curva de aceitabilidade é dada pela probabilidade de uma tecnologia ser mais custo-efetiva que outra (eixo y) a depender da disposição a pagar (eixo x). Para o desfecho de vida

salva, a curva de aceitabilidade (Gráfico 2) obtida por meio da análise de sensibilidade probabilística mostrou que para a disposições a pagar igual ou maior que R\$14.068,80, o tratamento com iNO tem maior probabilidade de ser custo-efetivo do que o tratamento sem iNO, valor muito próximo da RCEI encontrada na análise do caso-base (RCEI= R\$ 13.585,47/vida salva). A curva de aceitabilidade dos tratamentos avaliados mostra que para a disposições a pagar de R\$ 35.172,00, limiar de disposição a pagar de 1 PIB *per capita* adotado no modelo, o tratamento com iNO teve uma probabilidade de 83,90% de ser custo-efetivo, conforme as simulações de Monte Carlo (Gráfico 3) e a probabilidade de 88,9% para a disposições a pagar de R\$ 52.758,00; ou seja, quanto maior a disposição de investimento na tecnologia, maior é a probabilidade de que ela seja custo-efetiva.

Gráfico 3 - Gráfico de dispersão (scatter plot) das simulações de Monte Carlo do custo-efetividade incremental com iNO versus sem iNO (Desfecho - vidas salvas)



Fonte: Da autora (2021).

A efetividade anos de vida potenciais ganhos foi estimada em 34,82 anos para o tratamento com iNO e em 19,78 anos para sem iNO. Quando realizado o cálculo da RCEI, o tratamento com iNO apresentou um custo de R\$ 240,50 por anos de vida potenciais ganhos, comparado ao tratamento sem iNO (Tabela 10).

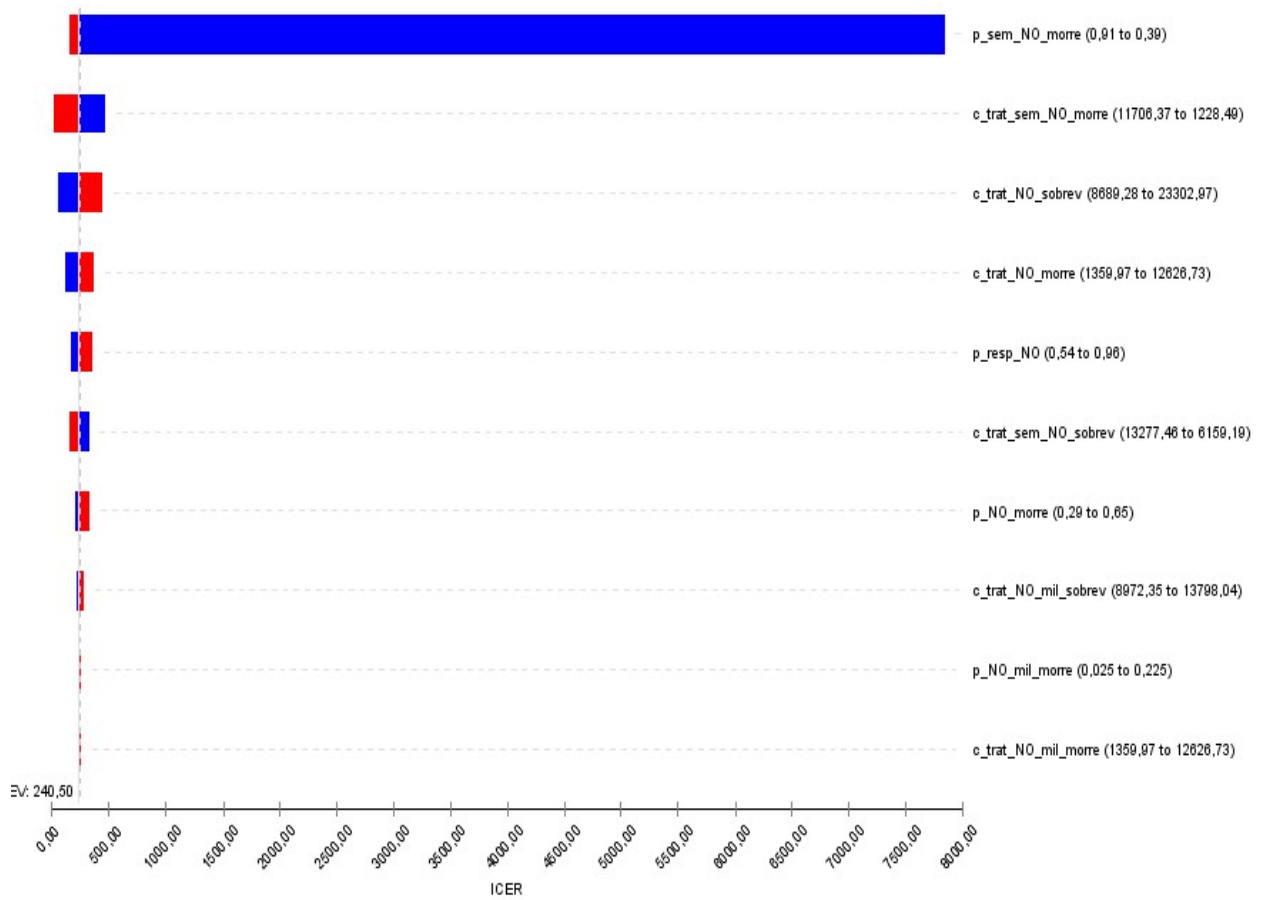
Tabela 10 – Resultado da avaliação de custo-efetividade do caso-base (efetividade - anos de vida potenciais ganhos).

Resultado	Tratamento com iNO	Tratamento sem iNO	Incremental	RCEI (R\$/anos de vida potenciais ganhos)
Custo	R\$ 11.198,07	R\$ 7.580,26	R\$ 3.617,81	
Anos de vida potenciais ganhos	34,82	19,78	15,04	R\$ 240,50

Fonte: Da autora (2021).

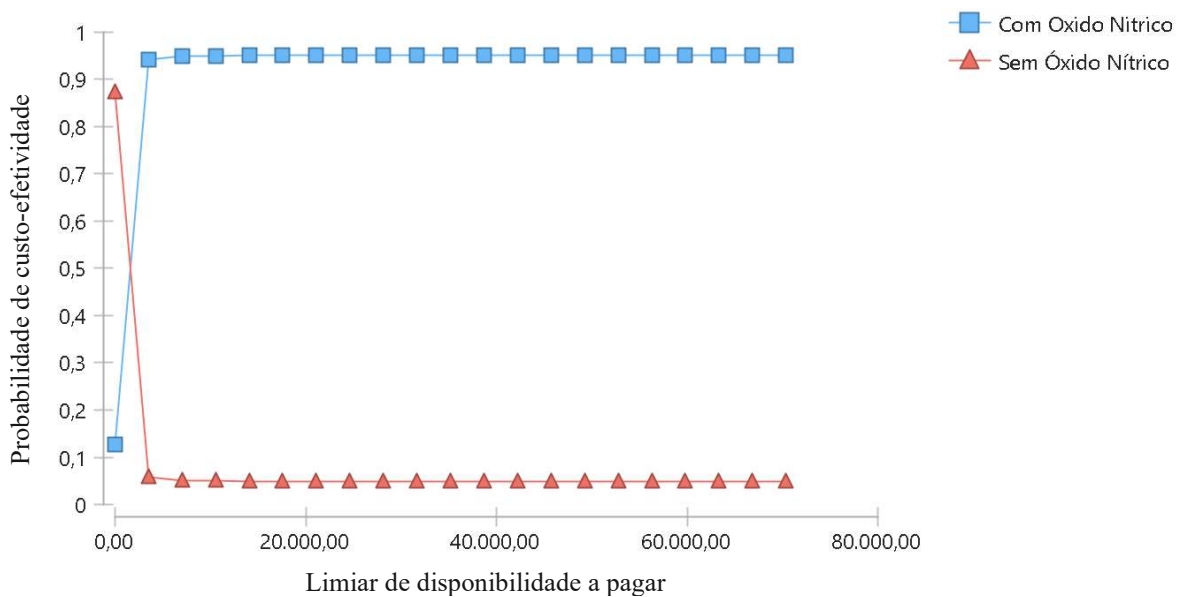
O modelo considerando o desfecho anos de vida potenciais ganhos apresentou-se apto em relação às variáveis nas análises de sensibilidade univariada e o diagrama de tornado mostrou-se semelhante ao da análise anterior. Adotando a amplitude do parâmetro probabilidade de morrer com o tratamento sem iNO (0,91 a 0,39), a RCEI teria uma variação entre R\$ 150,28 a R\$ 7.836,65 por anos de vida potenciais ganhos (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Diagrama de tornado das variáveis de maior impacto nas análises de sensibilidades em via única (Desfecho - anos de vida potenciais ganhos).



Fonte: Da autora (2021).

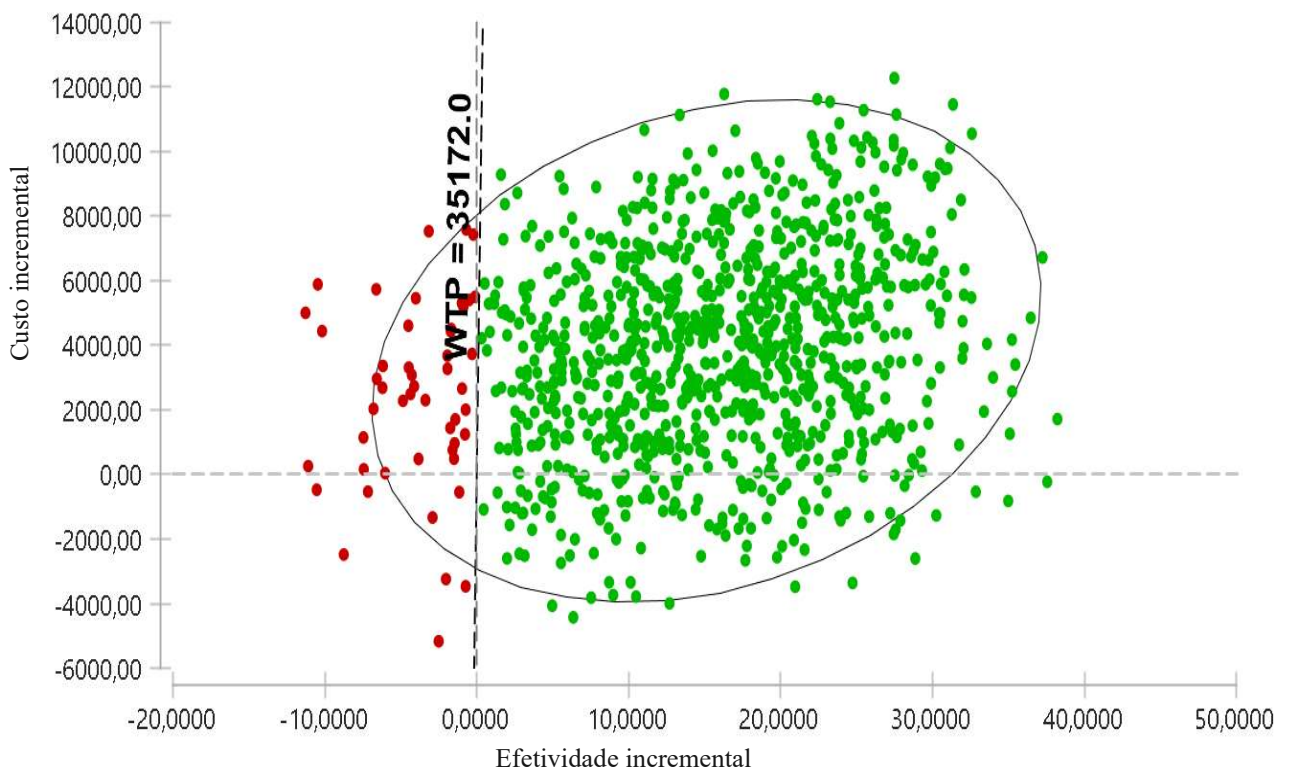
Gráfico 5 – Curva de aceitabilidade dos tratamentos avaliados: com e sem iNO (Desfecho - anos de vida potenciais ganhos).



Fonte: Da autora (2021).

Para o desfecho de anos de vida potenciais ganhos, a curva de aceitabilidade (Gráfico 5) mostrou que para a disposições a pagar igual ou maior que R\$3.517,20, o tratamento com iNO tem maior probabilidade de ser custo-efetivo do que o tratamento sem iNO. Considerando um limiar de disponibilidade a pagar de 1 PIB *per capita* (R\$ 35.172,00), o tratamento com iNO teve uma probabilidade de 95,9% de ser custo-efetivo, conforme as simulações de Monte Carlo (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Gráfico de dispersão (scatter plot) das simulações de Monte Carlo do custo-efetividade incremental com iNO versus sem iNO (Desfecho - anos de vida potenciais ganhos).



Fonte: Da autora (2021).

6 DISCUSSÃO

Em todos os países, os formuladores de políticas enfrentam dificuldades sobre como alocar recursos escassos na saúde. A análise de custo-efetividade oferece um meio de comparar os custos e os ganhos em saúde das intervenções para a tomada de decisões de investimento e fundamentar políticas informadas por evidências (GOEREE; DIABY, 2013; NEUMANN; COHEN; WEINSTEIN, 2014).

O estudo de custo-efetividade realizado para comparar o tratamento da HPPRN com ventilação mecânica e óxido nítrico, usando a milrinona como terapia resgate do óxido nítrico e o tratamento com ventilação mecânica invasiva sem a utilização do óxido nítrico inalatório (iNO), mostraram que a estratégia com iNO, considerando as duas medidas de efetividade, os óbitos evitados e os anos de vida potenciais ganhos, foi majoritariamente custo-efetiva a partir do valor de R\$14.068,80 e R\$3.517,20, respectivamente, quando considerado um limiar de disponibilidade a pagar de R\$ 35.172,00.

Este resultado ratifica a hipótese impulsinadora desta pesquisa que foi baseada na prática clínica dos profissionais que trabalham na unidade de terapia intensiva neonatal e no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Hipertensão Pulmonar. Ou seja, nos locais, que disponibilizam o óxido nítrico inalatório, verifica-se que o custo da sua aquisição é elevada, mas existe uma menor taxa de mortalidade dos pacientes que utilizam esta tecnologia e menor repercussão hemodinâmica, diferente dos outros vasodilatadores pulmonares. Apesar desta ocorrência ser do conhecimento da equipe médica, faltam estudos no Brasil para essa população, e o principal motivo decorre das particularidades que envolvem a neonatologia.

O óxido nítrico inalatório demonstrou-se ser caro porém é mais efetivo, dessa forma constitui-se como custo-efetiva podendo ser incorporada no SUS com o intuito de promover uma maior sobrevida na população neonatal. Atualmente, essa tecnologia, é pouca utilizada nos hospitais públicos e se incorporada promoverá uma melhor assistência na UTI neonatal. Devendo considerar que esta tecnologia é amplamente utilizada em neonatos com outras patologias, como por exemplo no pós operatório de hérnia diafragmática.

Outros pesquisadores avaliaram o custo da tecnologia do óxido nítrico, como Angus *et al.* (2003) que estudou a eficácia do iNO em uma perspectiva social, através da modelagem em uma árvore de decisão com os resultados de dois ensaios clínicos (n = 483), e concluíram que o iNO apresentou um perfil de custo-efetividade favorável quando iniciado, em centros de ECMO ou hospitais locais. Nesta perspectiva, o iNO acabou sendo mais eficaz, reduzindo

a necessidade de ECMO, e mais econômica, com economia de custos de \$ 1,1 milhão por caso.

Lorch *et al.* (2004) também avaliou o impacto econômico da adição de óxido nítrico no protocolo de tratamento de hipertensão pulmonar persistente considerando o uso de ECMO, através de um modelo de árvore de decisão em uma perspectiva social, sendo assim o NO aumentou o custo em média \$698.292 por caso tratado, a relação de eficácia de custo incremental foi de \$20,3 milhões por morte evitada e ganho de \$ 11,6 milhões por ano de vida qualidade ajustada (QALY). Este estudo corrobora que o óxido nítrico é uma tecnologia cara.

C.K. Fuentes *et al.* (2016) estudaram os custos e resultados clínicos da incorporação de iNO no tratamento da insuficiência respiratória neonatal moderada ou graves, e os compararam com os de cuidados habituais e transferência para um centro mais complexo através da perspectiva do Sistema Público de Saúde Chileno, relatando um impacto orçamentário para um hospital regional menos cara do que a realocação. Segundo C.K. *et al.* (2016), o iNO é um tratamento caro, gera um aumento significativo custo significativo para a instituição, e incorporá-lo a um hospital regional implicou um aumento significativo de \$ 16,8 milhões para \$ 21,5 milhões de aumento de orçamento por ano. Porém, é a alternativa mais eficaz na prevenção de mortes ou da utilização de oxigenação extracorpórea. Na perspectiva de um hospital regional chileno, incorporar iNO para o manejo da insuficiência respiratória neonatal é a alternativa ótima em 70% a 94% dos cenários possíveis, ao invés de realizar a transferência do paciente para outra unidade. Tal fato decorre da utilização rápida do iNO propiciar melhores desfechos de saúde do que esperar por uma transferência para outro serviço. E no Brasil, como não existe a incorporação do iNO e poucas instituições de saúde dispõem deste recurso, esse resultado seria semelhante já que a transferência destes pacientes seria uma grande dificuldade.

Os benefícios do iNO em neonatos com HPPN foram estudados também na meta-análise de Barrington, *et al.* (2017), cujo objetivo foi determinar se o tratamento de recém-nascidos a termo hipoxêmicos e de termo com iNO melhora a oxigenação e reduz a taxa de morte e uso de ECMO, ou afeta os resultados do desenvolvimento neurológico a longo prazo, através da estratégia de pesquisa padrão do Grupo Cochrane Neonatal de Revisão. Nesse estudo, foram encontrados 17 estudos controlados randomizados elegíveis que incluíram bebês a termo e a curto prazo com hipóxia. Sendo verificado dez estudos em que compararam o iNO versus controle (placebo ou tratamento padrão sem o iNO) em bebês com escores de gravidade moderada ou grave (NINOS, 1996; ROBERTS, 1996; WESSEL, 1996; DAVIDSON, 1997; NINOS, 1997; MERCIER, 1998; CHRISTOU, 2000; CLARK, 2000; INNOVO, 2007; LIU, 2008). Um estudo de Kinsella (1997) que comparou NOi versus

ventilação de alta frequência e seis estudos que incluíram lactentes com escores moderados de gravidade da doença e os randomizaram para tratamento imediato com iNO ou tratamento com iNO somente após deterioração para critérios mais severos (BAREFIELD, 1996; DAY, 1996; SADIQ, 1998; CORNFIELD, 1999; KONDURI, 2004; GONZALEZ, 2010). Esta meta-análise concluiu o benefício do óxido nítrico inalado que propiciou melhores resultados em bebês hipoxêmicos e a termo, reduzindo a incidência de desfecho combinado de morte ou uso de ECMO (evidência de alta qualidade) e melhorou a oxigenação em aproximadamente 50% das crianças que recebem o iNO.

Consolidando os estudos citados acima, que demonstram o iNO como uma terapia custo-efetiva, o resultado desta avaliação econômica verifica uma RCEI de R\$ 13.585,47 por vida salva e em relação aos anos de vida potenciais ganhos de R\$ 240,50 por ano potenciais de vida ganhos, comparado ao tratamento sem iNO.

O modelo deste estudo apresentou-se robusto em relação às variáveis nas análises de sensibilidade univariada, sendo o parâmetro probabilidade de morrer com o tratamento sem iNO com maior impacto na estimativa da RCEI pelo Diagrama de Tornado. Ao avaliar a incerteza da análise de custo-efetividade (ACE) por meio da análise de sensibilidade probabilística verificou-se que para valores da RCEI a partir de R\$14.068,80 por vida salva, o tratamento com iNO tem maior probabilidade de ser custo-efetivo do que o tratamento sem iNO, valor muito próximo da RCEI encontrada na análise do caso-base (RCEI= R\$ 13.585,47/vida salva). Fato que não foi modificado ao considerar o desfecho anos potenciais de vida ganhos, já que a curva de aceitabilidade nesse caso mostrou que para valores da RCEI a partir de R\$3.517,20, o tratamento com iNO passa a ter maior probabilidade de ser custo-efetivo do que o tratamento sem iNO.

E, conforme as simulações de Monte Carlo, considerando o limiar de disponibilidade a pagar de 1 PIB per capita (R\$ 35.172,00), o tratamento com iNO teve uma probabilidade de 83,8% e 95,9% de ser custo-efetivo no caso de vida salvas e anos potenciais de vida ganhos respectivamente.

Apesar desta avaliação econômica identificar a efetividade favorável do óxido nítrico, as seguintes limitações estiveram presentes neste estudo: a falta de ajuste do resultado para qualidade de vida, que poderia ser feita através do cálculo do QALY do iNO porém não foram encontrados estudos clínicos condizentes para essa avaliação; poucos estudos publicados na literatura que verificassem os efeitos do NO para o tratamento da HPPRN sem utilizar ECMO e/ou VOAF; e ausência de estudos clínicos em neonatos avaliando a eficácia da milrinona, uma medicação utilizada *off-label* na HPPN em serviços sem iNO. Além disso, os dados de

eficácia foram retirados de um estudo internacional, que pode não representar a população brasileira, e o uso de análises retrospectivas pode trazer vieses à análise, principalmente pela falta de padronização do grupo controle. Por fim, a análise de custo-efetividade para ser completa deve coexistir com um estudo de impacto orçamentário, o que não foi realizado nesta pesquisa, mas poderá ser feito posteriormente.

Desde já, o resultado dessa análise pode contribuir para apoiar os tomadores de decisão na definição de políticas baseadas em evidências para o tratamento da HPPRN, bem como colaborar para o desenvolvimento de diretrizes para o atendimento desta patologia e para a incorporação do óxido nítrico inalatório nas Unidades de Terapias Intensivas Neonatais do SUS.

7 CONCLUSÃO

Esta análise econômica demonstrou que o iNO pode ser uma estratégia mais custo-efetiva para o tratamento da HPPN do RN com IG \geq 32 semanas em relação ao tratamento sem iNO. Mesmo sob premissas menos favoráveis, onde os parâmetros com o maior nível de incerteza foram variados, o iNO permanece como uma alternativa custo efetiva, baseada no limiar de um PIB *per capita*. E o tratamento sem iNO conforme esta avaliação econômica não se constitui estratégia dominante por ter menor custo e menor efetividade.

A presente análise de custo-efetividade mostra que a possibilidade de incorporação do iNO no SUS pode reduzir a mortalidade por HPPN mas necessita de uma discussão mais aprofundada que deve ser conduzida com os gestores da saúde pública no Brasil, incluindo a Conitec, visando uma possível incorporação do iNO no contexto do SUS. Entretanto, os custos elevados para investir na tecnologia do óxido nítrico diante da pouca incidência da doença podem dificultar esse processo. A solução para isto seria estabelecer uma unidade neonatal de referência no tratamento da hipertensão pulmonar neonatal no SUS para minimizar as despesas da saúde pública.

Este trabalho também destaca a necessidade de mais estudos em torno do tratamento para HPPN e foi muito importante diante da escassez de avaliação econômica do iNO em neonatos com hipertensão pulmonar no contexto brasileiro.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Use of inhaled nitric oxide. **Pediatrics**, v. 106, n. 2, p. 344-345, 2000.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Declaração de posicionamento do ano de 2007**: Princípios e diretrizes para os programas de detecção e intervenção auditiva precoce. Comitê conjunto para audição infantil: Declaração de políticas, 2007, 25 p.
- AMORIM, F. F. *et al.* Avaliação de tecnologias em saúde: contexto histórico e perspectivas. **Comunicação em ciências da saúde**, v. 2, n. 4, p. 343-348, 2010.
- ANGUS, D. C. *et al.* Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of neonatal respiratory failure in the United States. **Pediatrics**, v. 112, n. 6, p. 1351-1360, 2003.
- ARIAS, D.; NARVÁEZ, C. Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente. **Repertorio de Medicina y cirugía**, v. 25, n. 4, p. 219-227, 2016.
- BAREFIELD, E.S. *et al.* Inhaled nitric oxide in term infants with hypoxemic respiratory failure. **The Journal of pediatrics**, v. 129, n. 2, p. 279-286, 1996.
- BARRINGTON, K. J. *et al.* Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1-55, 2017.
- BASSLER, D. *et al.* Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. **Neonatology**, v. 89, n. 1, p. 1-5, 2006.
- BASSLER, D. *et al.* Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, p. 1-11, 2010.
- BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Lei Orgânica da Saúde. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário oficial da União**, p. 18055-18055, 1990.
- BRASIL. Ministério da Saúde (Ms). Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº. 196 de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. **Diário Oficial da União**, 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.432, 12 de agosto de 1998. Estabelece critérios de classificação para as unidades de tratamento intensivo–UTI. **Diário Oficial União**, 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não-transmissíveis : DCNT no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro**. Ministério da Saúde – Brasília : Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. 80 p.
- BRASIL. Ministério da saúde. Portaria. Portaria MS nº 2.510, de 19 de dezembro de 2005- Instituiu comissão interinstitucional para elaboração da Política de Gestão de Tecnologias em Saúde, sob coordenação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). **Diário oficial da união**, 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt2510_19_12_2005.html>. Acesso em 08 de julho de 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Avaliação econômica em saúde: desafios para a gestão no Sistema Único de Saúde**. Brasília: MS, 2008. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_desafios_gestao_sus.pdf>. Acesso em: 12 de maio 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. **Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS.** Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009. 110 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 145 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Consolidação da área de avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 2, p. 381-383, 2010.

BRASIL. Decreto n.º 7.646 de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde-SUS, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 2011. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7646.htm>. Acesso em: 19 Abr 2020.

BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. **Diário oficial da União**, 2011. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/112401.htm>. Acesso em: 19 Abr 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.** Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 92 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médicos assistenciais.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 96 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de Atenção à Saúde Ocular na Infância: detecção e intervenção precoce para prevenção de deficiências visuais.** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 40 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos.** – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica.** Ministério da Saúde,

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014. 132 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 52 p.

CABRAL, J. E. B.; BELIK, J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. **Jornal de pediatria**, v. 89, n. 3, p. 226-242, 2013.

CANUTO, V. S. **As análises econômicas na incorporação de tecnologias em saúde: reflexões sobre a experiência brasileira.** 2010. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010.

COLAFRANCESCHI, A. S. *et al.* **OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRA-CORPÓREA (ECMO).** Disponível em: <[http://www.anm.org.br/conteudo_view.asp?id=2420&descricao=OXIGENA%C3%87%C3%83O+POR+MEMBRANA+EXTRA-CORP%C3%93REA+\(ECMO\)](http://www.anm.org.br/conteudo_view.asp?id=2420&descricao=OXIGENA%C3%87%C3%83O+POR+MEMBRANA+EXTRA-CORP%C3%93REA+(ECMO))>. Acesso em: 18 de junho de 2019.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. **Monitoramento do horizonte tecnológico.** 2014. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias>>. Acesso em: 27 abril de 2017.

CHRISTOU, H. *et al.* Inhaled nitric oxide reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Critical care medicine**, v. 28, n. 11, p. 3722-3727, 2000.

CLARK, R. H. *et al.* Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 7, p. 469-474, 2000.

NATIONAL PULMONARY HYPERTENSION CENTRES OF THE UK AND IRELAND. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart*, v. 63, n. Suppl 2, p. ii1-ii41, 2008. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/63/Suppl_2/ii1.full.pdf>. Acesso em: 10 de junho de 2019.

CORNFIELD, D. N. *et al.* Randomized, controlled trial of low-dose inhaled nitric oxide in the treatment of term and near-term infants with respiratory failure and pulmonary hypertension. **Pediatrics**, v. 104, n. 5, p. 1089-1094, 1999.

DAVIDSON, D. *et al.* A double masked, randomized, placebo controlled, dose response study of inhaled nitric oxide for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. 851. **Pediatric Research**, v. 41, n. 4, p. 144-144, 1997.

DAY, R. W.; LYNCH, J. M. Acute hemodynamic and blood gas effects of inhaled nitric oxide in newborns with lung disease and pulmonary hypertension. **Pediatric Research**, v. 39, n. 4, p. 330-330, 1996.

EDLIN, R. *et al.* **Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment: A Practical Course.** 1 ed. Suíça: Adis, Heidelberg, 2015. 208 p.

ELLINGTON, M. *et al.* Child health status, neurodevelopmental outcome, and parental satisfaction in a randomized, controlled trial of nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Pediatrics**, v. 107, n. 6, p. 1351-1356, 2001.

EUGÊNIO, G. R.; GEORGETTI, F. C. D. Uso de milrinona no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 25, p. 364-370, 2007.

FERREIRA, R. D. **Implementação de um protocolo para uso de Óxido Nítrico inalatório nas unidades neonatais de Manaus**. 2019. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

FIELD, D. *et al.* Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide vs. ventilatory support without inhaled nitric oxide for infants with severe respiratory failure born at or near term: the INNOVO multicentre randomised controlled trial. **Neonatology**. v. 91, n. 2, p. 73-82, 2007.

FINER, N.; BARRINGTON, K. J. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 18, n. 4, p. 1-36, 2006.

FUENTES, C. K.; VALLEJOS, C. V.; NAVARRO, A. R. Costo efectividad y análisis de impacto presupuestario del óxido nítrico inhalatorio neonatal en un hospital, desde la perspectiva del sistema público de salud. **Revista Chilena de Pediatría**, v, 87, n. 6. P. 463-467, 2016.

GOEREE, R.; DIABY, V. Introduction to health economics and decision-making: Is economics relevant for the frontline clinician? **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, v. 27, n. 6, p. 831–844, 2013.

GOIS, R. P. **Evolução nutricional de recém-nascidos internados em hospital pediátrico terciário do Nordeste do Brasil**. 2013. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Fortaleza, 2013.

GONÇALVES, G. *et al.* **Consenso Clínico hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido**. Secção de Neonatologia da SPP. 2014. 27 p. Disponível em: <<https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2016/11/2014-HTPP.pdf>>. Acesso em: 18 de junho de 2019.

GONÇALVES, M. A.; ALEMÃO, M. M. Avaliação econômica em saúde e estudos de custos: uma proposta de alinhamento semântico de conceitos e metodologias. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28 n. (Supl 5), e-S280524.

GONZALEZ, A. *et al.* Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. **Journal of perinatology**, v. 30, n. 6, p. 420-424, 2010.

GOODMAN, C. S. **HTA 101: introduction to health technology assessment**. National Library of Medicine, 2014. 218 p.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* **Assessing risk of bias in included studies**. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)**. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <handbook.cochrane.org, 2011>.

HOSONO, S. *et al.* Developmental outcomes in persistent pulmonary hypertension treated with nitric oxide therapy. **Pediatrics International**, v. 51, n. 1, p. 79-83, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICAS (IBGE). Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa>. Acesso em: 03 de maio de 2021.

JAMES, A. T. *et al.* The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension. **Cardiology in the Young**, v. 26, n. 1, p. 90-99, 2016.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. *et al.* Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Pediatrics**, v. 120, n. 4, p. 898-921, 2007.

KONDURI, G. G. *et al.* A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. **Pediatrics**, v. 113, n. 3, p. 559-564, 2004.

LIPKIN, P. H. *et al.* Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. **The Journal of pediatrics**, v. 140, n. 3, p. 306-310, 2002.

LIU, C.Q. *et al.* A randomized controlled study on the efficacy of inhaled nitric oxide in treatment of neonates with meconium aspiration syndrome. *Zhonghua Er Ke za Zhi*. **Chinese Journal of Pediatrics**, v. 46, n. 3, p. 224-228, 2008.

LORCH, S. A.; CNAAN, A.; BARNHART, K. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Pediatrics**, v. 114, n. 2, p. 417-426, 2004.

MAKSOD-FILHO, J. G. *et al.* Circulação extracorpórea por membrana (ECMO) em recém-nascido com insuficiência respiratória por síndrome de aspiração meconial: efeitos da administração de surfactante exógeno. **Jornal de Pediatria**, v. 77, p. 243-248, 2001.

MORIYA, J. G. **Manual de Instrução do Monitor NO X 500C**. Moriya, 2009. 81 p. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/2355810-Manual-de-instrucoes-monitor-de-oxido-nitrico.html>>. Acesso em: 03 de março de 2020.

MARQUES, L. F. **Custo-efetividade da utilização da central de mistura intravenosa em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal**. 2018. Tese (Doutorado em Enfermagem e Biociências) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Rio de Janeiro, 2018.

MATTOS, S. S. Fisiologia da circulação fetal e diagnóstico das alterações funcionais do coração do feto. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 69, p. 205-207, 1997.

MCNAMARA, P. J. *et al.* Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Journal of critical care**, v. 21, n. 2, p. 217-222, 2006.

MERCIER, Jean C. *et al.* Inhaled Nitric Oxide (iNO) In Neonatal Respiratory Failure. A randomized clinical trial. **Pediatric Research**, v. 43, n. 4, p. 290-290, 1998.

NASCIMENTO, L. N. **Um método para a avaliação de custos dos equipamentos médico-hospitalares nos procedimentos de assistência à saúde**. 2008. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação. Campinas, 2008.

- NEUMANN, P. J.; COHEN, J. T.; WEINSTEIN, M. C. Updating Cost-Effectiveness — The Curious Resilience of the \$50,000-per-QALY Threshold. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 9, p. 796–797, 2014.
- NINOS. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. **New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 9, p. 597-604, 1997.
- NINOS. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. **Pediatrics**, v. 99, n. 6, p. 838-845, 1997.
- NINOS. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). **The Journal of pediatrics**, v. 136, n. 5, p. 611-617, 2000.
- NITA, M. E. *et al.* **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre, PA: Artmed, 2010.
- NOVAES, H. M. D.; SOAREZ; P. C. Organizações de avaliação de tecnologias em saúde (ATS): dimensões do arcabouço institucional e político. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32 Sup 2: e00022315, 2016.
- NOVAES, H. M. D.; SOAREZ; P. C. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. 1-2, 2017.
- PINTO, M.; SANTOS, M.; TRAJMAN, A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 1, p. 58-60, 2016.
- PUTHIYACHIRAKKAL M, MHANNA M. Pathofisiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. **Frontiers in Pediatrics**, v. 1, p 1-6, 2013.
- RIBEIRO, R. A. *et al.* Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. **Jornal brasileiro de economia da saúde, São Paulo**, v. 8, n. 3, p. 174-184, 2016.
- ROBERTS, J. D. *et al.* Inhaled nitric oxide gas improves oxygenation in PPHN. **Pediatric Research**, v. 39, n. 4, p. 241-241, 1996.
- ROBERTS JR, J. D. *et al.* Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. **New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 9, p. 605-610, 1997.
- ROCHA, G. Hipertensão Pulmonar no Recém-nascido. **Arquivos de Medicina**, v. 25, n. 1, p. 16-26, 2011.
- SADIQ, H. F. Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn with Nitric Oxide: A Randomized Trial. **Pediatric Research**, v. 43, n. 4, p. 192-192, 1998.
- SECOLI, S. R. *et al.* Avaliação de Tecnologia em Saúde. II.A análise de custo-efetividade. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n.4, p. 329-333, 2010.
- SCHRAMM, J. M. A. *et al.* Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 4, p. 897-908, 2004.
- SILVA, E.N. *et al.* Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 4, p. 895-898, 2017.
- SOÁREZ, P. C; SOARES M. O; NOVAES, H. M. D. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologia em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.19, n.10, p. 4209-4222, 2014.

SOAREZ, P. C.; NOVAES, H. M. D. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. **Cad. Saúde Pública**, v. 33, n. 4, p.:e00040717, 2017.

STEFANI, S. *et al.* Custo por evento evitado da enzalutamida versus abiraterona associada à prednisona em homens com câncer de próstata resistente à castração metastático, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 7, n. 3, p. 127, 2015.

VIEIRA, F. S. Evolução do gasto com medicamentos do Sistema Único de Saúde no período de 2010 a 2016. Texto para discussão. **Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada**. Brasília: Ipea, 2018. 47 p.

WESSEL, D. L. *et al.* Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Pediatrics**, v. 100, n. 5, p. e7-e7, 1997.

WOODS, B. *et al.* Country-level cost-effectiveness thresholds: initial estimates and the need for further research. **Value in Health**, v. 19, n. 8, p. 929-935, 2016.

APÊNDICE A – Quadro resumo dos estudos selecionados

Estudo/ Desenho do estudo	População / Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos Utilizados	Resultados
Davidson, D. <i>et al.</i> , 1998 Ensaio Clínico Randomizado	Rns com IG ≥ 37 semanas e peso ≥ 2500 g com HPPRN. Foram elegíveis: 41 no grupo controle e 114 no grupo NO. Duração: Abril 1994 até Junho 1996.	Controle (0 ppm) Intervenção: óxido nítrico (NO) (5, 20 ou 80 ppm).	Mortalidade e/ou ECMO Falhas Sequelas Tempo de uso do óxido nítrico Tempo de internação	Mortalidade e/ou ECMO controle- 39% Mortalidade e/ou ECMO NO (20ppm)- 29% ($P=0,25$) Falha por instabilidade hemodinâmica controle- 34% Falha por instabilidade hemodinâmica NO (20ppm)- 25% ($P=0,29$) Sequelas controle- 56% Sequelas NO (20ppm)- 50% Sequelas neurológicas- 26% Sequelas NO 24% Tempo de uso do óxido nítrico NO (20ppm)- 72,2h ($P=0,13$) Tempo de uso do NO (20ppm) na falha- 10h \pm 13 ($P=0,58$) Tempo de internação controle- 628h \pm 482 Tempo de internação NO (20ppm)- 535h \pm 267 ($P=0,45$)
Limitações: utilizou como terapia de resgate VOA e ECMO e doses diversas de NO 5ppm, 20 ppm ou 80 ppm (mas informa os resultados separados por dose)				
Ferreira, 2019 Estudo multicêntrico, coorte, com controle histórico em duas eras. Brasil.	RNs com IO ≥ 25 com HPPRN. RNs a termo (≥ 35 semanas de gestação) com peso ao nascer > 2200g. Foram 24 RNs em VMI com insuficiência respiratória hipoxêmica e ECO com HPPRN. Duração: Março 2018 até agosto	Controle: Grupo sem NO – 12 RNs Intervenção: Grupo com NO - 12 RNs	Dias de Internação Dias de ventilação mecânica Tempo de uso do NO	Dias de Internação no Grupo de NO -37,1 (\pm 15,77) $p=0,03$ Dias de internação no grupo sem NO – 23,08 dias ($\pm 8,93$) $p=0,03$ Dias de Internação na UTIN no Grupo de NO – 21,3 ($\pm 10,64$) $p=0,09$ Dias de internação na UTIN no grupo sem NO – 13,2 dias ($\pm 4,92$) $p=0,09$

	de 2018 (grupo prospectivo com NO).			Dias em VM no Grupo de NO – 11,7 (± 6,53) p=0,33
	Dezembro de 2015 até dezembro de 2016 (grupo retrospectivo sem NO).			Dias em VM no grupo sem NO – 8,67 dias (±4,25) p=0,33
				Tempo de utilização do NO -6 dias (±3,24)
Limitações: Amostra pequena. População de serviços diferentes. Baixa qualidade dos registros do grupo retrospectivo.				
Roberts, J. D. <i>et al</i> , 1997	RNs a termo (≥38 semanas de gestação) com peso ao nascer > 2800g.	Controle (tratamento convencional sem NO) -28 Rns	Resposta do tratamento NO em 20 minutos.	Falha do tratamento NO em 20 minutos - 47%. Melhora do uso do NO em 20 minutos – 53%.
Estudo prospectivo e multicêntrico	Foram 58 RNs em VMI com insuficiência respiratória hipoxêmica e ECO com HPPRN.	Intervenção: Óxido nítrico em ventilação mecânica convencional a 80ppm – 30 RNs	Resposta do tratamento NO após 20 minutos.	Falha do tratamento NO após 20 minutos - 25%. Melhora do uso do NO após 20 minutos – 75%.
	Duração: entre julho de 1992 e outubro 1995		Tempo do uso do NO	Tempo do uso do NO menor que 2 dias e no máximo 8,5 dias.
Limitações: Considerou ECMO. Usou NO a 80ppm.				
The neonatal Inhaled NitricOxide Study Group, 1996	Rns com IG ≥ 34 semanas com diagnóstico de HPPRN no ECO – 176 RNs.	Controle (tratamento sem NO) –	Resposta do tratamento NO em 30 minutos.	15% respondeu do grupo controle em 30 minutos. 54% respondeu a 20ppm em 30 minutos. RR=3,6
Estudo randomizado, multicêntrico e controlado	Não traz a duração.	Intervenção: Óxido nítrico a 20ppm podendo usar 80ppm quando não responder	Mortalidade ou ECMO	65% probabilidade morte ou ECMO no grupo controle 47% probabilidade morte ou ECMO no grupo de NO RR= 0.72 (0.55–0.94)
			Tempo de hospitalização	29,5 dias (±22,6) no grupo controle sem NO 36,4 dias (±44,8 dias)
Limitações: Utilizou ECMO. Usou VOAF mas antes da randomização. A população não precisava ter HPPRN evidenciada por ECO, mas traz os dados dos RNS com evidência de HPPRN por ECO separados.				
McNamara, P. <i>J. et al.</i> , 2006	RN a termo (≥37 semanas) com confirmação da PPHN que receberam milrinona- 09 RNs	Recém-nascidos com HPP grave (definido como índice de oxigenação [OI] >20, falha de terapia com iNO e confirmação ecocardiográfica da HPPN que foram tratados com terapia	Mortalidade	Mortalidade= 12,5%
Estudo de Série de casos			Taxa de sobrevida global	Taxa de sobrevida = 87,5%
	Período: entre janeiro de 2002 e abril de 2004		Duração do tratamento iNO	Duração do tratamento iNO = 80 horas (23-187 horas)
			Duração do tratamento milrinona	Duração do tratamento milrinona 70 horas (23-136 horas).

adicional com
milrinona.

Limitações: Estudo piloto. Considera VOA e ECMO. Não foi estudo controlado. Pequena amostra.					
James, A. T. <i>et al.</i> , 2015	RN com IGC maior que 34 semanas	com 34 com hipertensão	17 crianças com diagnóstico de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido identificados como não respondedores.	Tempo médio de permanência na UTIN	O tempo médio de permanência hospitalar na UTIN = 12 [11–16] dias.
Coorte retrospectiva Irlanda	clínico de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido que não respondeu com 4 horas de terapia com óxido nítrico a 20 partes por milhão.	de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido que não respondeu com 4 horas de terapia com óxido nítrico a 20 partes por milhão.		Dose da milrinona	A mediana [intervalo] da dose de milrinona = 0,50 [0,3–0,66] µg / kg / minuto.
				Duração do tratamento NO	A mediana da duração do tratamento milrinona foi de 88 [65–118] horas.
				Duração do tratamento da milrinona	A mediana da duração do tratamento do NO após iniciado milrinona 72h.
				Duração média da VMI	A duração média da VMI = 5 (5-8) dias.
Duração: Janeiro de 2013 a Junho de 2014					

Limitações: Não tem grupo controle. Pequena amostra. Não houve cegamento.

APÊNDICE B – Modelo da árvore de decisão do TreeAge utilizada para a avaliação de custo-efetividade.

