

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA EVANDRO CHAGAS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS –
CARDIOLOGIA E INFECCÕES

GRAZIELE CRISTINE SILVA

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA
CASPOFUNGINA NO TRATAMENTO EMPÍRICO DA
CANDIDEMIA EM PACIENTES EM PÓS
OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA**

Rio de Janeiro

2011

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA
CASPOFUNGINA NO TRATAMENTO EMPÍRICO DA
CANDIDEMIA EM PACIENTES EM PÓS
OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA**

GRAZIELE CRISTINE SILVA

Dissertação apresentada ao Curso de
Pesquisa Clínica em Doenças
Infecciosas do Instituto de Pesquisa
Clínica Evandro Chagas para obtenção
do título de Mestre em Pesquisa
Clínica – cardiologia e infecção

Orientador: Prof. Dr Bernardo Tura

Co-orientador: Dr^a Marisa Santos

Rio de Janeiro

2011

“Se eu pudesse deixar algum presente a você,
deixaria acesso ao sentimento de amar a vida dos seres humanos.
A consciência de aprender tudo o que foi ensinado pelo tempo afora...
Lembraria os erros que foram cometidos para que não mais se repetissem.
A capacidade de escolher novos rumos.
Deixaria para você, se pudesse, o respeito àquilo que é indispensável:
Além do pão, o trabalho.
Além do trabalho, a ação.
E, quando tudo mais faltasse, um segredo:
O de buscar no interior de si mesmo
a resposta e a força para encontrar a saída.”

Mahatma Gandhi

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me permitido estar viva, por ter me dado o dom do amor, por ter me dado a oportunidade de conhecer pessoas maravilhosas durante esses dois anos, por estar sempre ao meu lado, por me perdoar nos momentos de fraqueza e por ter possibilitado meu reencontro com a fé.

A minha mãe por ter dedicado sua vida à família, por ter se doado tanto e nos amado tanto, por ter me permitido chegar até aqui, por ter me dado todo suporte durante esses 30 anos com tanto amor e fé. Obrigada por ser tão bela e lutadora.

A minha irmã pelo exemplo de sucesso e força, por estar sempre presente, por me apresentar um outro lado da vida, por me ensinar tantas coisas, pelas suas gargalhadas, pela sua fé em tudo que é vida e por acreditar em mim mais do que eu mesma.

Ao meu amor por ter mudado completamente minha vida no último ano, por ter me apoiado e me amado nas horas mais angustiantes, por ter aguçado minha sede pelo saber, por ter me ensinado a olhar o que há por dentro, por ter me guiado no caminho do amor, por dividir comigo sua vida, por ter me apresentando Carl G. Jung, por ser o único a conseguir me deixar horas paralisada e muda, por ser tão corajoso e lindo. Te amo!

A Família Thomas por ter permitido minha inserção nessa família linda e que tanto amo, por me apoiar em todos os momentos, por me aceitar desse jeito maluco, por me socorrer diversas vezes quando precisei e por me deixar participar desse lar que por tantas noites foi meu porto seguro.

As minhas amigas Katia Senna e Dominique Thielmann pela paciência, pelo incentivo, pelos momentos de lazer, pelos ensinamentos e até pelas broncas que certamente mereci. Vocês são maravilhosas!

A Claudia Karam por estar sempre comigo e ser uma das pessoas mais maravilhosas que conheci na vida, por ter me reinventado, por ter me ensinado o que é o amor pelos outros, a caridade e a gratidão e por me permitir fazer parte da sua família. Amiga, muito obrigada por tudo que representa em minha vida, sem você não saberia até hoje o que é uma Le Creuset!

A minha querida amiga Renata Aguiar pela compreensão da minha ausência, pelos aconchegantes e longos abraços, pelas voltas na Lagoa nas manhãs de domingo, pelos choros involuntários no Ovelha. Obrigada por seu enorme coração de irmã.

A Dr^a Cristiane Lamas que iniciou essa jornada de mestrado comigo. Obrigada por ser tão gentil quando o que eu merecia era a força e por ter aceitado estar comigo até o fim.

Ao meu orientador Prof. Dr. Bernardo Tura por acreditar em mim e por ter me permitido continuar, por ter me acolhido nos momentos de desespero e por ter feito a diferença em minha vida. Obrigada por ter dividido comigo sua imensa sabedoria. Sentirei falta até da sua teimosia...

A minha co-orientadora Dr^a Marisa Santos por ser a mentora intelectual deste trabalho, por ser meu exemplo de competência e determinação, por ser prática nos momentos de pânico e, claro, por ter me resgatado da lama.

Aos incansáveis Braulio Santos e Marcelo Cincão pelos momentos que passamos juntos. Cincão obrigada pelas gargalhadas, pelas músicas nos momentos de descontração, por ter agüentado minha neurose e ciúmes, pelos milhões de cafés que fez pra mim...

A Márcia Caneca e a todos os funcionários da Farmácia do Hospital Pró-Cardíaco que foram tão maravilhosos e respeitaram meus momentos de total ausência e eloquência.

A todos meus amigos de mestrado, mas especialmente à Paloma Fialho que me carregou no colo durante esses dois anos. Obrigada por me acolherem nessa instituição com tanto carinho e respeito.

Ao Luis Otávio secretário e fiel escudeiro de todos da nossa turma. Posso afirmar que sem ele eu não estaria realizando essa conquista. Obrigado pelos elogios e por me fazer chegar até aqui.

A Enfermeira Dr^a Valéria Zadra por ter despertado em mim esse amor pela vida acadêmica, por me incentivar no caminho do saber, por ser minha referência de profissional e mestre, por compartilhar comigo momentos de indignação da nossa incapacidade de publicar todos nossos feitos no Pró.

Silva, G C. Análise de Custo-efetividade da Caspofungina no tratamento empírico da Candidemia em pacientes em pós-operatório de Cirurgia Cardíaca. Rio de Janeiro; 2011. 42f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas – Cardiologia e Infecção] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas / Instituto Nacional de Cardiologia.

RESUMO

Introdução: Candidemia é a quarta causa mais comum de infecção na corrente sanguínea em hospitais terciários nos EUA; no Brasil encontramos resultados semelhantes. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da candidemia estão com frequência presentes em pacientes cardiológicos submetidos a procedimentos cirúrgicos e incluem hospitalização prolongada, exposição a múltiplos procedimentos invasivos, uso de antibioticoterapia. Com diagnóstico difícil e arsenal terapêutico limitado, a candidemia permanece com altas taxas de letalidade e tem sido associada ao aumento do tempo de internação e aumento dos custos hospitalares. A terapia empírica antifúngica adequada ainda é utilizada na minoria dos pacientes e os critérios para sua utilização em pacientes não neutropênicos permanecem mal definidos. Apesar da eficácia comprovada, o custo da terapia com caspofungina nas doses e posologias preconizadas pela Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) é cerca de 90 vezes maior que com o fluconazol. **Objetivo:** realizar análise de custo-efetividade da caspofungina comparada ao fluconazol no tratamento empírico da candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **Metodologia:** Usando um programa de computador (TreeAge Pro Suite 2009) foi construído um modelo analítico de decisão (árvore de decisão). Os dados inseridos no modelo foram obtidos a partir da revisão da literatura. Foram considerados os custos médios diretos de administração do medicamento, de internação e exames laboratoriais. O desfecho clínico utilizado para avaliação da efetividade foi óbito atribuído à candidemia. Foi realizada análise de sensibilidade probabilística para avaliar a robustez dos resultados. **Resultados:** para salvar uma vida em um horizonte temporal de 30 dias, o custo do tratamento atribuído à caspofungina foi de R\$ 117.578,86 e ao fluconazol foi de R\$65.543,84. Segundo o gráfico de tornado, as variáveis de maior impacto no modelo foram: probabilidade de melhora com fluconazol, morte dado melhora com fluconazol, melhora com caspofungina e morte dado não melhora com fluconazol. Na análise de sensibilidade, as simulações realizadas com modificações dessas variáveis não mostraram influência significativa sobre o resultado inicial. **Conclusão:** o fluconazol foi mais custo-efetivo que a caspofungina no tratamento empírico da Candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca (criticamente enfermos e não neutropênicos).

Palavras-chave: 1. Candidemia. 2. Caspofungina. 3. Custo-efetividade. 4. Fluconazol 5. Cirurgia Cardíaca

Silva, G C. Cost-effectiveness analysis of caspofungin for empirical treatment of candidemia in patients after cardiac surgery. Rio de Janeiro; 2011. 42f. Master [Science dissertation in Clinic research in Infectious Diseases] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas / Instituto Nacional de Cardiologia.

ABSTRACT

Introduction: Candidemia is the fourth most common cause of bloodstream infection in tertiary hospitals in the U.S. and Brazil with similar results. The main risk factors for the development of candidemia are common complications in patients undergoing cardiac surgical procedures and include prolonged hospitalization, exposure to multiple invasive procedures and antibiotic therapy. With difficult diagnosis and limited therapeutic options, the candidemia remains highly lethal and has been associated with increased length of stay and increased hospital costs. Adequate empirical antifungal therapy is still used in a minority of patients and criteria for its use in non-neutropenic patients remain poorly defined. Despite the proven efficacy, the cost of therapy with caspofungin doses and dosing regimens recommended by the IDSA is about 90 times higher than with fluconazole. **Objective:** To determine cost-effectiveness of caspofungin compared to fluconazole for empirical treatment of candidemia in patients after cardiac surgery, from the perspective of the Brazilian Public Healthcare System (SUS). **Methods:** Using a software (TreeAge Suite Pro 2009) a decision analytic model (decision tree) was constructed. Data entered into the model were obtained from the literature review. The model considers the mean direct cost of administering the drug, hospitalization and laboratory tests in SUS. The clinical outcomes used to evaluate the efficacy was death attributed to candidemia. We performed probabilistic sensitivity analysis to assess the robustness of the results. **Results:** Treatment costs attributed to caspofungin was R\$117,578.86 and with fluconazole it was R\$65,543.84. According to the Tornado Diagram variables with the highest impact in the model were likely to improve with fluconazole, given death improves with fluconazole, caspofungin and improves with death as no improvement with fluconazole. In the sensitivity analysis, simulations performed with modifications of these variables showed no significant influence on the initial result. **Conclusion:** fluconazole was more cost effective than caspofungin for empirical treatment of Candidemia in patients after cardiac surgery (criticall ill and non-neutropenic).

Keywords: 1. Candidemia. 2. Caspofungin. 3. Cost-effectiveness. 4. Fluconazole 5. Cardiac surgery

LISTA DE ABREVIATURAS

IDSA	Infectious Diseases Society of America
SUS	Sistema Único de Saúde
ATS	Avaliação Tecnológica em Saúde
BPS	Banco de Preços em Saúde
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
MS	Ministério da Saúde
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
CITEC	Comissão para Incorporação de Tecnologias
OR	Odds Ratio
RR	Risco Relativo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. ARTIGO CIENTÍFICO.....	5
ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CASPOFUNGINA NO TRATAMENTO EMPÍRICO DA CANDIDEMIA EM PACIENTES EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA	5
Introdução.....	6
Objetivo.....	8
Metodologia.....	8
Construção do modelo.....	8
Estratégia de busca.....	8
Comparações indiretas	9
Desfechos	9
Custos.....	10
Análise de sensibilidade	10
Resultados	11
Discussão.....	18
Conclusão	21
Bibliografia.....	21
3. CONCLUSÕES GERAIS.....	26
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. INTRODUÇÃO

As infecções sistêmicas causadas por leveduras têm aumentado significativamente nas últimas décadas, especialmente a partir de 1980. Estudo sobre a epidemiologia da sepse revelou um aumento de 207% dessas infecções entre 1979 e 2000 e *Candida* foi o principal gênero envolvido¹. Candidemia é a quarta causa mais comum de infecção na corrente sanguínea em hospitais terciários nos EUA^{2,3}. No Brasil, encontramos resultados semelhantes. Estudo conduzido em 11 hospitais terciários detectou 712 pacientes com candidemia entre março de 2003 e dezembro de 2004, a taxa de incidência variou de 1,49 a 5,30 casos para cada 1000 admissões e *Candida* spp foi o quarto patógeno mais isolado, precedida de *Staphylococcus coagulase-negativa*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*⁴.

A incidência de candidemia, assim como a distribuição das espécies e a susceptibilidade aos antifúngicos, varia geograficamente⁴. Diversos estudos epidemiológicos realizados no Brasil reportam *C. albicans* como o principal agente na candidemia, seguida de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*⁴⁻⁶. Estes dados diferem com os de outros países. Nos EUA, por exemplo, há uma alta incidência de *C. glabrata*. Segundo Wisplinghoff *et al*, dos 1890 isolados de *Candida* que causaram infecções sanguíneas hospitalares, *C. glabrata* (19%) aparece como a segunda espécie mais comum perdendo apenas para *C. albicans* (54%)².

Apesar de *C. albicans* ainda ser o principal agente isolado em pacientes com candidemia, a incidência de infecções causadas por espécies não-*albicans* tem aumentando expressivamente⁷. Entre as espécies não-*albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei* apresentam um desafio especial para o manejo clínico, já que tendem a ser resistentes ao fluconazol⁸. Estudo recente realizado no Brasil mostrou um aumento de candidemia por *C. glabrata* de 3,5% (228 casos de 1995 a 2003) para 10,6% (263 casos de 2005 a 2007)⁷.

Candidemia tem sido observada particularmente em pacientes hospitalizados por longos períodos, em uso de antibioticoterapia de amplo espectro, terapia imunossupressora, nutrição parenteral e cateteres venosos centrais e expostos a múltiplos procedimentos invasivos^{4,5,9,10}. Além dos citados, cirurgias com abertura de cólon ou insultos isquêmicos mesentéricos também aumentam o risco de candidemia⁵, complicações não incomuns nos pacientes cardiológicos submetidos a procedimentos cirúrgicos. Em coorte que se avaliou a terapia antifúngica empírica em 157 pacientes com hemocultura positiva para *Candida* spp., 22,9% haviam sido submetidos a cirurgia cardiotorácica ou abdominal¹¹.

A estes fatores, adiciona-se ainda o extenso insulto inflamatório decorrente do procedimento cirúrgico cardíaco, sobretudo naqueles com emprego da circulação extracorpórea¹², e as complicações relacionadas às comorbidades e doenças sistêmicas de base do paciente¹³. Frente a este complexo cenário, torna-se um desafio a distinção clínico-laboratorial entre um processo infeccioso instalado e a evolução da reação inflamatória secundária ao procedimento operatório.

A candidemia tem diagnóstico difícil, pois está associado a manifestações clínicas e fatores de riscos inespecíficos, técnicas de cultura microbiológica com baixa sensibilidade e alto risco relacionado à biópsia para cultura de tecidos profundos¹⁴. Soma-se a isto o arsenal terapêutico limitado, temos como resultado a permanência de suas altas taxas de letalidade. Estudos realizados no Brasil mostram taxas de letalidade superiores a 50% dependendo da espécie de *Candida* isolada^{4,10}.

Além da alta letalidade, a ocorrência de Candidemia tem sido associada ao aumento do tempo de internação e aumento dos custos hospitalares¹⁵⁻¹⁷. Rentz *et al*¹⁶ avaliaram os custos da candidemia nos EUA no ano de 1997 e o custo de um episódio de candidemia foi estimado

em 44 mil dólares para pacientes de seguro privado sendo o tempo de internação a variável de maior impacto no custo¹⁶.

Segundo as Diretrizes de Prática Clínica para o Tratamento de Candidíase da Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA)¹⁴, o tratamento empírico deve estar limitado a pacientes criticamente enfermos com fatores de risco para candidíase invasiva e febre sem causa conhecida. A IDSA considera que a caspofungina e o fluconazol apresentam eficácia semelhante para tratamento empírico de pacientes não neutropênicos, embora não existam estudos clínicos randomizados de comparação direta que sustentem tais recomendações (nível de recomendação classificada como moderada pela IDSA e baixa qualidade da evidência, já que as mesmas são provenientes de opiniões de especialistas e estudos descritivos)¹⁴.

Portanto, apesar de estar associada à diminuição da letalidade e do tempo de internação em terapia intensiva, a terapia empírica antifúngica adequada ainda é utilizada na minoria dos pacientes^{11,15,18,19} e os critérios para sua utilização em pacientes não neutropênicos permanecem mal definidos¹⁴.

Os agentes antifúngicos sistêmicos eficazes no tratamento da candidemia compreendem quatro principais classes: os polienos (anfotericina B), os azólicos (fluconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), as equinocandinas (caspofungina, anidulafungina e micafungina) e a flucitosina²⁰.

O fluconazol possui amplo espectro de ação e dominou o uso clínico durante quase três décadas. Porém, o aparecimento de resistência em espécies de *Candida* antes sensíveis impulsionou o desenvolvimento e utilização de novos antifúngicos.

A caspofungina foi introduzida no mercado brasileiro em 2001 e obteve ótima aceitação na prática clínica pelos médicos intensivistas para tratamento de infecções fúngicas invasivas. Primeira droga do grupo das equinocandinas, a caspofungina inibe de forma irreversível a

síntese do $\beta(1-3)$ -D-glucana, componente essencial para formação da parede celular de muitos fungos filamentosos e leveduras²⁰. Estudos comparativos demonstraram a não inferioridade da caspofungina em relação a anfotericina B, droga considerada padrão ouro para o tratamento dessas infecções, ou seja, a caspofungina mostrou-se tão eficaz quanto a anfotericina B no tratamento de infecções fúngicas invasivas com menos incidência de eventos adversos^{21,22}. Porém, o custo da terapia com caspofungina, nas doses e posologias recomendadas pelas Diretrizes da IDSA, é cerca de 90 vezes maior que com o fluconazol (BPS/DATASUS).

Neste cenário, em que é preciso equilibrar o uso desses agentes com o risco de toxicidade, o surgimento de resistência ao fluconazol e o alto custo do tratamento atribuído à caspofungina, a análise de custo-efetividade constitui ferramenta importante para auxiliar a tomada de decisão clínica a beira leito e instituir protocolos terapêuticos institucionais visando à melhor alocação dos recursos.

Estudos de custo-efetividade são metodologias de síntese quantitativa que vêm sendo desenvolvidas nas últimas décadas na área de saúde em associação com o incremento das atividades de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)^{23,24}. Segundo o Ministério da Saúde, ATS é o processo abrangente por meio do qual são avaliados os impactos clínicos, sociais e econômicos das tecnologias em saúde²⁵. Tecnologias em saúde incluem medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte e os programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população²⁶.

Este trabalho é uma avaliação econômica em saúde cujo objetivo é realizar uma análise comparativa dos custos e conseqüências entre os dois antifúngicos mais utilizados na prática clínica de forma a melhorar a qualidade e a eficiência da atenção à saúde em um ambiente com recursos financeiros e terapêuticos escassos.

2. ARTIGO CIENTÍFICO

Silva, GC; Santos, B; Goulart, M; Santos, M; Tura, BR. **Análise de Custo-efetividade da Caspofungina no tratamento empírico da Candidemia em pacientes em pós-operatório de Cirurgia Cardíaca.** *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.* Artigo submetido à publicação.

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CASPOFUNGINA NO TRATAMENTO EMPÍRICO DA CANDIDEMIA EM PACIENTES EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

O objetivo da dissertação foi realizar uma análise de custo-efetividade da caspofungina no tratamento empírico da candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde.

O presente artigo apresenta a metodologia utilizada para realizar a análise econômica, os principais resultados obtidos e a discussão do caso sob o prisma assistencial abordando aspectos relevantes da prática clínica.

Introdução

As infecções sistêmicas causadas por leveduras têm aumentado significativamente nas últimas décadas, especialmente a partir de 1980. Segundo Martin *et al* (1), houve um aumento de 207% dessas infecções entre 1979 e 2000 e *Candida* foi o principal gênero envolvido (1). Candidemia é a quarta causa mais comum de infecção na corrente sanguínea em hospitais terciários nos EUA (2, 3). No Brasil, encontramos resultados semelhantes, em estudo conduzido em 11 hospitais terciários detectou 712 pacientes com candidemia entre março de 2003 e dezembro de 2004, a taxa de incidência variou de 1,49 a 5,30 casos para cada 1000 admissões e *Candida spp* foi o quarto patógeno mais isolado (4).

A incidência de candidemia, assim como a distribuição das espécies e a susceptibilidade aos antifúngicos, varia geograficamente (4). Apesar de *C. albicans* ainda ser o principal agente, a incidência de infecções causadas por espécies não-*albicans* tem aumentando expressivamente (5). Neste grupo, a *C. glabrata* e *C. krusei* apresentam um desafio especial para o manejo clínico, já que tendem a ser resistentes ao fluconazol (6).

Candidemia tem sido observada particularmente em pacientes hospitalizados por longos períodos, em uso de antibioticoterapia de amplo espectro, terapia imunossupressora, nutrição parenteral, cateteres venosos centrais e expostos a múltiplos procedimentos invasivos (4, 7-9). Além dos citados, cirurgias com abertura de cólon ou insultos isquêmicos mesentéricos também aumentam o risco de candidemia (8), complicações não incomuns nos pacientes cardiológicos submetidos a procedimentos cirúrgicos (10).

A estes fatores, adiciona-se ainda o extenso insulto inflamatório decorrente do procedimento cirúrgico cardíaco, sobretudo naqueles com emprego da circulação extracorpórea, e as complicações relacionadas às comorbidades e doenças sistêmicas de base do paciente. Frente a este complexo cenário, torna-se um desafio a distinção clínica-laboratorial

entre um processo infeccioso instalado e a evolução da reação inflamatória secundária ao procedimento operatório.

A candidemia tem diagnóstico difícil e arsenal terapêutico limitado, o que resulta em sua alta taxa de letalidade, superior a 50% dependendo da espécie de candida isolada (4, 9). A candidemia também prolonga o tempo de internação e aumenta os custos hospitalares (11, 12).

A terapia empírica antifúngica adequada é capaz de diminuir a letalidade e o tempo de internação em terapia intensiva, porém ainda permanece com critérios mal definidos para sua utilização em pacientes não neutropênicos (13) sendo empregada na minoria dos pacientes (10, 14, 15).

Segundo as Diretrizes de Prática Clínica para o Tratamento de Candidíase da Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) (13), o tratamento empírico deve estar limitado a pacientes criticamente enfermos com fatores de risco para candidíase invasiva e febre sem causa conhecida. A IDSA considera que os dois agentes antifúngicos objetos de estudo deste trabalho, caspofungina e fluconazol, apresentam eficácia semelhante para tratamento empírico de pacientes não neutropênicos, embora não existam estudos clínicos randomizados de comparação direta que sustentem tais recomendações.

Neste cenário, em que é preciso equilibrar o uso dos antifúngicos com o risco de toxicidade, o surgimento de resistência ao fluconazol e o alto custo do tratamento atribuído à caspofungina, a análise de custo-efetividade constitui ferramenta importante para auxiliar a tomada de decisão clínica a beira leito e instituir protocolos terapêuticos institucionais visando à melhor alocação dos recursos.

Este trabalho é uma avaliação econômica em saúde para análise comparativa dos custos e efetividade entre os dois antifúngicos mais utilizados na prática clínica de forma a melhorar

a qualidade e a eficiência da atenção à saúde em um ambiente com recursos financeiros e terapêuticos restritos.

Objetivo

Realizar análise de custo-efetividade da caspofungina comparado ao fluconazol no tratamento empírico da candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Metodologia

Construção do modelo

Usando o programa de computador TreeAge Pro Suite 2009 (*TreeAge software, Willianstown, MA, USA*) construímos um modelo analítico de decisão (árvore de decisão) para estimar a razão de custo-efetividade da caspofungina no tratamento empírico da candidemia comparado ao fluconazol. A população alvo deste estudo é de pacientes hospitalizados em pós-operatório de cirurgia cardíaca com suspeita de candidemia.

As árvores de decisão obedecem a uma seqüência cronológica e são estruturadas em: situação clínica, nó de decisão (intervenções estudadas), nó de probabilidade (eventos esperados para cada intervenção) e nó terminal (desfechos clínicos relevantes associados a cada evento) (16).

Estratégia de busca

Foi realizada revisão da literatura e análise crítica dos artigos nas bases de dados Medline, Lilacs e Biblioteca Cochrane, utilizando os seguintes termos para busca: “*Thoracic surgery*”, “*cardiac surgical*”, *candidiasis*, *caspofungin*, *fluconazole*. Foram selecionados revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados realizados em adultos.

Comparações indiretas

Como não encontramos estudos clínicos randomizados comparando de forma direta fluconazol com caspofungina, realizamos comparação indireta utilizando um programa de computador (*Indirect Treatment Comparisons*).

Desfechos

Conforme mostrado na Figura 1, o desfecho clínico utilizado para avaliação da efetividade foi óbito atribuído à candidemia após sucesso (melhora) ou falha (não melhora) do medicamento de primeira escolha em um horizonte temporal de 30 dias.

Consideramos como melhora, para os dois grupos, sucesso da terapia após 14 dias de tratamento nas doses e posologias recomendadas pelas Diretrizes da IDSA: caspofungina (dose de ataque de 70mg seguida de 50mg por dia) e fluconazol (dose de ataque de 800mg seguida de 400mg por dia).

Consideramos como falha (não melhora), a não resposta ao medicamento inicial após 72h do início de sua utilização. Neste caso, para os dois grupos, adotamos a substituição do antifúngico inicial por anfotericina B lipossomal (14 dias de tratamento na dose de 5mg/kg/dia).

Parkins *et al* (15) demonstrou que o uso da terapia antifúngica empírica adequada em pacientes com candidemia está associado à redução do risco de morte [*Odds Ratio* 0.46 (0.22–1.00)]. Com base neste estudo, calculamos a letalidade da candidemia nos casos de insucesso com a intervenção terapêutica inicial (15).

Foram utilizados os dados de toxicidade hepática para o fluconazol e renal para a caspofungina, ambas obtidas dos ensaios clínicos randomizados (17-19). Não foram contemplados no modelo outros tipos de reações adversas comuns aos dois antifúngicos tais como: náuseas, vômitos, cefaléia, reações no local da infusão, entre outros.

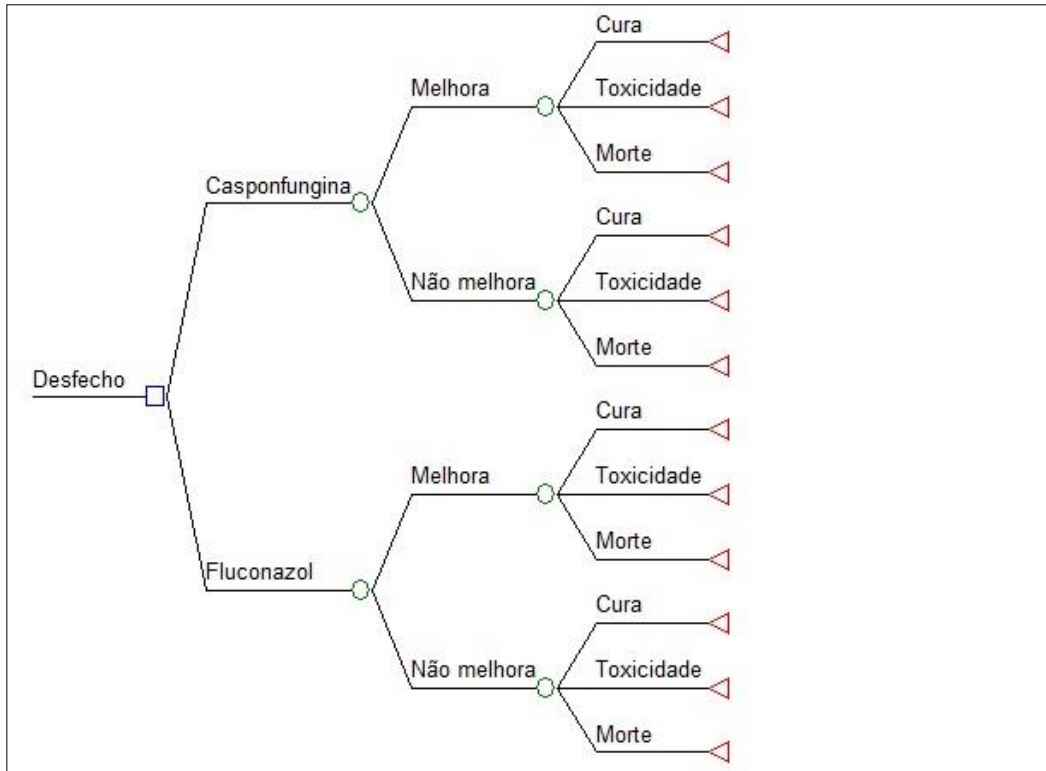


Figura 1. Árvore de decisão criada para análise custo-efetividade da caspofungina comparada ao Fluconazol

Custos

O modelo considera os custos médios diretos do SUS obtidos dos Sistemas de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP) e Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde (BPS), entre eles: custo do medicamento, custo dos materiais necessários para preparo e administração dos medicamentos, custo da internação hospitalar em terapia intensiva, custo de procedimentos e exames (MS, 2008).

Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística para avaliar a robustez dos resultados. A análise de sensibilidade é definida como uma técnica de avaliação da incerteza utilizada para comprovar o grau de estabilidade dos resultados da análise e até que

ponto esse grau é mantido, quando valores de variáveis principais são modificados dentro de limites razoáveis.

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada no programa de computador R versão 2.12.1 (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*).

Resultados

Para determinar as probabilidades de sucesso da terapia empírica com fluconazol e caspofungina utilizamos os dados dos ensaios clínicos randomizados, todos utilizando como medicamento comparador a anfotericina B lipossomal (17-19), conforme apresentados na tabela 1.

Evento Intervenção	Probabilidade	Pacientes com sucesso na terapia	Total de pacientes	Fonte
Melhora Casp	63,64%	56	88	Mora-Duarte, 2002
Melhora Fluco	69,28%	106	153	Rex, 1994 Phillips, 1997

Tabela 1. Probabilidades de sucesso na terapia.

Já que os estudos clínicos randomizados são conduzidos em ambientes controlados e apresentam taxas de mortalidade muito abaixo daquela observada na prática clínica e descrita em outros estudos, a mortalidade basal foi obtida de uma coorte brasileira envolvendo 11 hospitais terciários e estimada em 63% na população adulta (4). A mortalidade basal, assim como as probabilidades de utilização de fluconazol (32%) e anfotericina B (38%) descritas na coorte brasileira, foi utilizada para o cálculo das probabilidades condicionais de mortalidade através da regra da cadeia, como demonstrado abaixo:

$$P(M) = P(F) \times P(M|F) + P(A) \times P(M|A) + P(\bar{A} \cap \bar{F}) \times P(M|\bar{A} \cap \bar{F})$$

Onde:

$P(M)$ = probabilidade de morte para candidemia: 63%

$P(F)$ = probabilidade de utilizar fluconazol: 32%

$P(M|F)$ = probabilidade de morte dado que utilizou Fluconazol: calculada a partir da $P(M|A)$ multiplicado pelo risco relativo [0,968 (0,64 – 1,46)] obtido da meta-análise dos ensaios clínicos randomizados de fluconazol.

$P(A)$ = probabilidade de utilizar Anfotericina B: 38%

$P(M|A)$ = probabilidade de morte dado que utilizou Anfotericina B: obtida pela regra da cadeia

$P(\bar{A} \cap \bar{F})$ = probabilidade de não utilizar Fluconazol nem Anfotericina B: calculada pelo complemento da soma das probabilidades de utilizar anfo ou fluco [1 - (0,32 + 0,38)];

$P(M|\bar{A} \cap \bar{F})$ = probabilidade de morte dado que não utilizou Fluconazol nem Anfotericina B: considerada 100% por especialistas.

Segundo Parkins *et al*, o uso da terapia empírica inicial adequada está associada a redução do risco de morte (OR = 0,46). A partir do OR calculamos o RR de terapia inadequada (0,61) para obtenção da mortalidade nos casos de insucesso com a intervenção terapêutica inicial (20).

As probabilidades condicionais de morte e toxicidade inseridas no modelo estão apresentadas na Tabela 2.

Desfecho	Probabilidade	Fonte	Observação
Morte Anfotericina	47,84%	Colombo, 2006	Obtida pela regra da cadeia
Morte Melhora Fluco	46,31%	Colombo, 2006 Rex, 1994 Phillips, 1997	P(M A) x RR meta-análise (0,968)
Morte Melhora Casp	51,81%	Colombo, 2006 Mora-Duarte, 2002	P(M A) x RR Mora-Duarte (1,083)
Morte Não Melhora Fluco	75,92%	Parkins, 2007	P(M F) x RR terapia inadequada
Morte Não Melhora Casp	84,93%	Parkins, 2007	P(M C) x RR terapia inadequada
Toxicidade Melhora Fluco	7,3%	Rex, 1994	Valor atribuído ao grupo cura. Valor basal: 13,59%
Toxicidade Melhora Casp	4,21%	Mora-Duarte, 2002	Valor atribuído ao grupo cura. Valor basal: 8,42%
Toxicidade Não melhora	9,78%	Rex, 1994 Phillips, 1997	Nefrotoxicidade da anfotericina B atribuída ao grupo cura. Valor basal: 39,01 %

Tabela 2. Probabilidades condicionais de morte e toxicidade.

Toxicidade

A toxicidade hepática atribuída ao fluconazol foi descrita em 14 de 103 pacientes que utilizaram somente este antifúngico (13,59%) (17). Consideramos que todos os pacientes que tiveram hepatotoxicidade relacionada ao medicamento prolongaram sua internação em três dias e realizaram exames laboratoriais para monitoramento da função hepática periodicamente (Tabela 3).

A nefrotoxicidade atribuída à caspofungina foi estimada em 8,42% e definida como aumento de pelo menos duas vezes o nível sérico de creatinina, caso valor basal normal, ou um aumento de 1mg/dcl caso valor basal elevado (19). Consideramos que todos os pacientes que tiveram nefrotoxicidade relacionada ao medicamento prolongaram sua internação em sete dias e realizaram exames laboratoriais para monitoramento da função renal diariamente (Tabela 3).

A toxicidade adotada para aqueles pacientes que não obtiveram sucesso com a terapia inicial nas duas intervenções foi de 39,1%. Este valor corresponde à nefrotoxicidade da anfotericina B encontrada nos dois estudos clínicos randomizados com fluconazol (17, 18). Para este grupo, além dos custos dos exames de monitoramento da função renal, foi inserido custo referente a sessões diárias de hemodiálise multiplicado pela probabilidade de realizar tal procedimento quando da utilização de Anfotericina B (21).

Todos os valores de toxicidade encontrados na literatura são probabilidades absolutas, não condicionais. Para calcular as probabilidades condicionais estes valores foram divididos proporcionalmente entre os grupos cura e morte para cada evento estudado (melhora e não melhora) de cada intervenção.

A probabilidade pontual utilizada na árvore de decisão foi aquela atribuída ao grupo cura, conforme apresentadas na Tabela 2.

Consideramos que todos os pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca estavam hospitalizados em Centros de Terapia Intensiva Classe II e os valores de diária foram obtidos do SIGTAP (R\$ 478,72).

Exame Laboratorial	Valor (em Real)	Periodicidade
Transaminase glutâmico-oxalacética	R\$ 2,01	Diariamente
Transaminase glutâmico-pirúvica	R\$ 2,01	Diariamente
Bilirrubina	R\$ 2,01	5x ao longo de 17 dias
Gama-glutiltransferase	R\$ 3,51	5x ao longo de 17 dias
Albumina	R\$ 8,12	3x ao longo de 17 dias
Tempo de ativação da protrombina	R\$ 2,73	Diariamente
Uréia	R\$ 1,85	Diariamente
Creatinina	R\$ 1,85	Diariamente

Tabela 3. Custos e periodicidade dos exames para monitoramento da toxicidade. (SIGTAP/DATASUS/MS)

A Tabela 4 apresenta os custos dos antifúngicos e dos materiais médico-hospitalares utilizados para administração dos mesmos, ambos obtidos do Banco de Preços/DATASUS. A caspofungina é administrada uma vez ao dia e necessita de reconstituição do pó liofilizado e diluição da solução antes da utilização. O fluconazol é administrado duas vezes ao dia e sua apresentação é em bolsa diluída pronta para uso.

Medicamento/Material	Valor (em Real)
Caspofungina 70mg	R\$ 1.214,63
Caspofungina 50mg	R\$ 752,71
Fluconazol 200mg/100ml bolsa	R\$ 4,28
Anfotericina B lipossomal 50mg	R\$ 961,38
Soro Fisiológico 0,9% frasco 100ml	R\$ 1,84
Soro Fisiológico 0,9% frasco 250ml	R\$ 1,86

Seringa 10ml	R\$ 0,22
Água p/ injetáveis 10ml	R\$ 0,09
Agulha 40x12	R\$ 0,06
Equipo gravitacional	R\$ 0,52

Tabela 4. Custos dos medicamentos e materiais médico-hospitalares (BPS/DATASUS/MS).

O resultado do modelo mostrou que a caspofungina (R\$ 42.493,00 e 0,3614 U) possui um custo maior e uma efetividade menor que o fluconazol (R\$ 29.226,00 e 0,4459 U), ou seja, a caspofungina possui um custo incremental de R\$13.267,00 sem incremento de efetividade. Para o desfecho clínico desejado, a relação custo-efetividade da caspofungina é R\$ 117.578,86/por vida salva, enquanto a do fluconazol é R\$65.543,84/por vida salva. Logo, podemos dizer que o fluconazol é mais custo-efetivo que a caspofungina.

Na análise de sensibilidade determinística, as simulações realizadas mostraram que apenas modificações nas variáveis Prob_melhora_caspo (>80%) e Prob_melhora_fluco (<53%) poderiam exercer influência significativa sobre o resultado inicial do modelo (Figura 3). As variáveis utilizadas para análise de sensibilidade determinística estão descritas na Tabela 5.

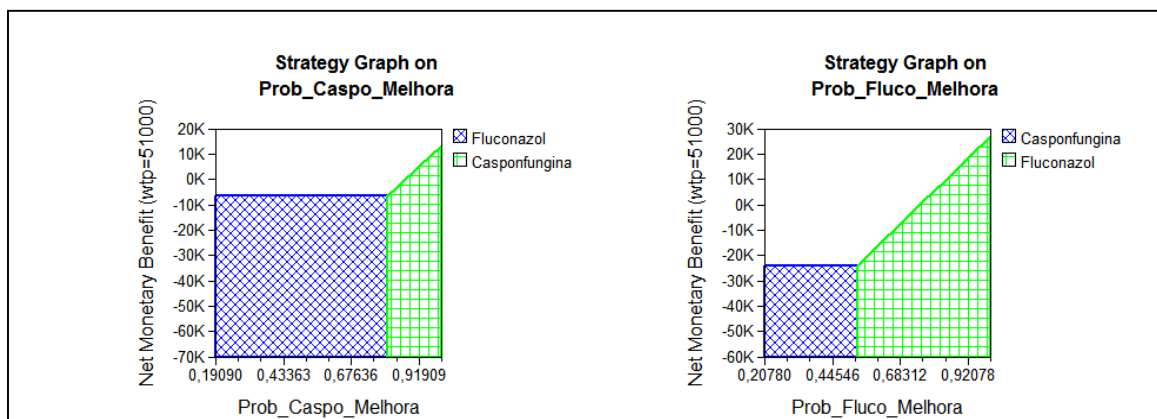


Figura 3. Gráfico da análise de sensibilidade

Variáveis	Limite Inferior	Limite Superior	Probabilidade Pontual
Prob_melhora_caspo	0,1909	1	0,6363
Prob_melhora_fluco	0,1434	0,8128	0,4781

Prob_morte_não melhora_fuco	0,2278	0,9086	0,7592
Prob_morte_melhora_fuco	0,1389	0,7873	0,4631
Prob_morte_melhora_caspo	0,1554	0,8808	0,5181
Prob_morte_não melhora_caspo	0,2548	0,9085	0,8493

Tabela 5. Probabilidades utilizadas na análise de sensibilidade determinística.

Após análise do gráfico de tornado (Figura 2), utilizamos as quatro variáveis de maior impacto no resultado do modelo para realizar a análise de sensibilidade probabilística, sendo elas: probabilidade de melhora com fluconazol, probabilidade de morte dado melhora com fluconazol, probabilidade de melhora com caspofungina e probabilidade de morte dado não melhora com fluconazol.

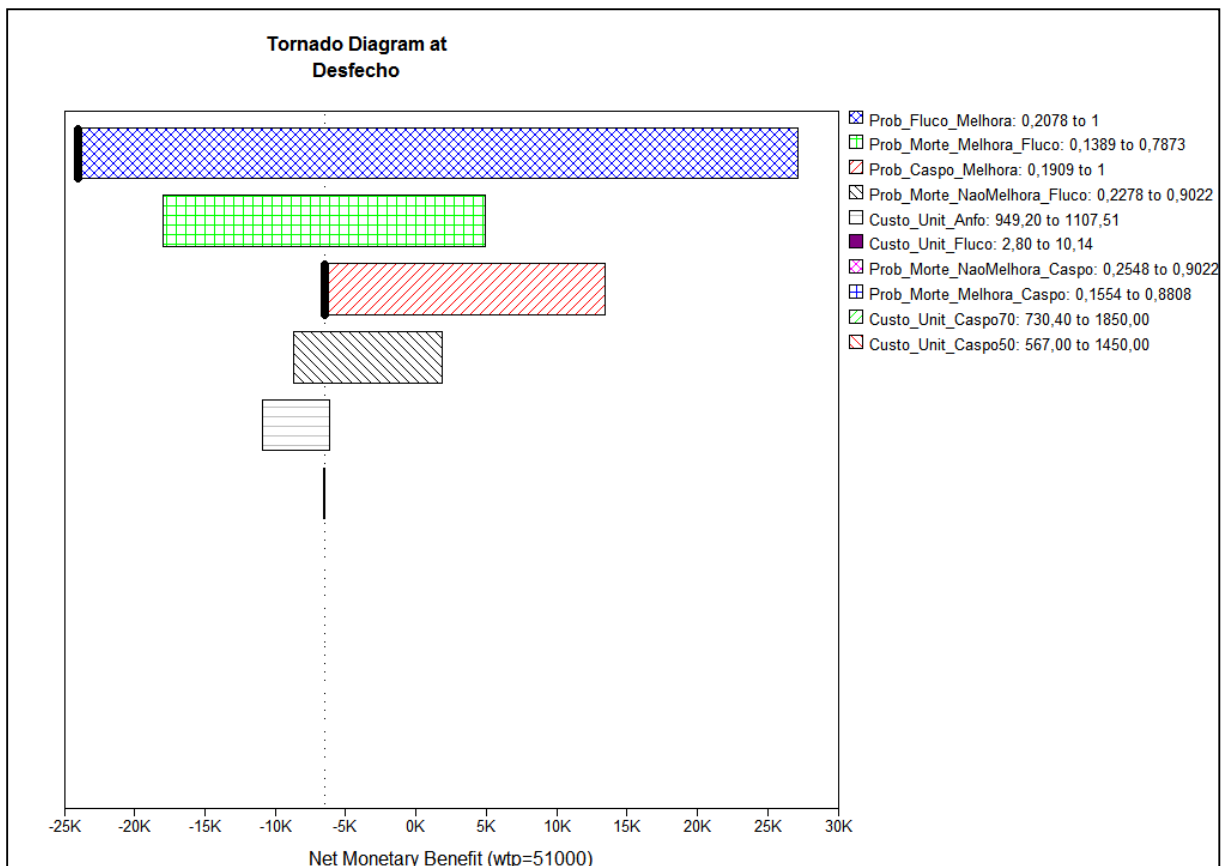


Figura 2. Gráfico de Tornado.

Na análise de sensibilidade probabilística, os resultados obtidos para custo e efetividade mostram-se concordantes aos obtidos na análise-base, o que confirma sua robustez e

consistência. A figura 4 apresenta os resultados das 10000 simulações realizadas no modelo. Podemos observar que apenas dois pontos estão no 1º quadrante, o que define o fluconazol como “tecnologia dominante” à caspofungina. Chamamos tecnologia dominante aquela que possui ampla vantagem de adoção em relação ao padrão de referência, a opção com melhor efetividade e menor custo. Além disso, ambos pontos estão acima do limite definido como aceitável para pagamento de uma nova tecnologia (valor-limite ou valor-teto), ou seja, mesmo considerando todas as situações do modelo não há um benefício da caspofungina que justifique seu alto custo.

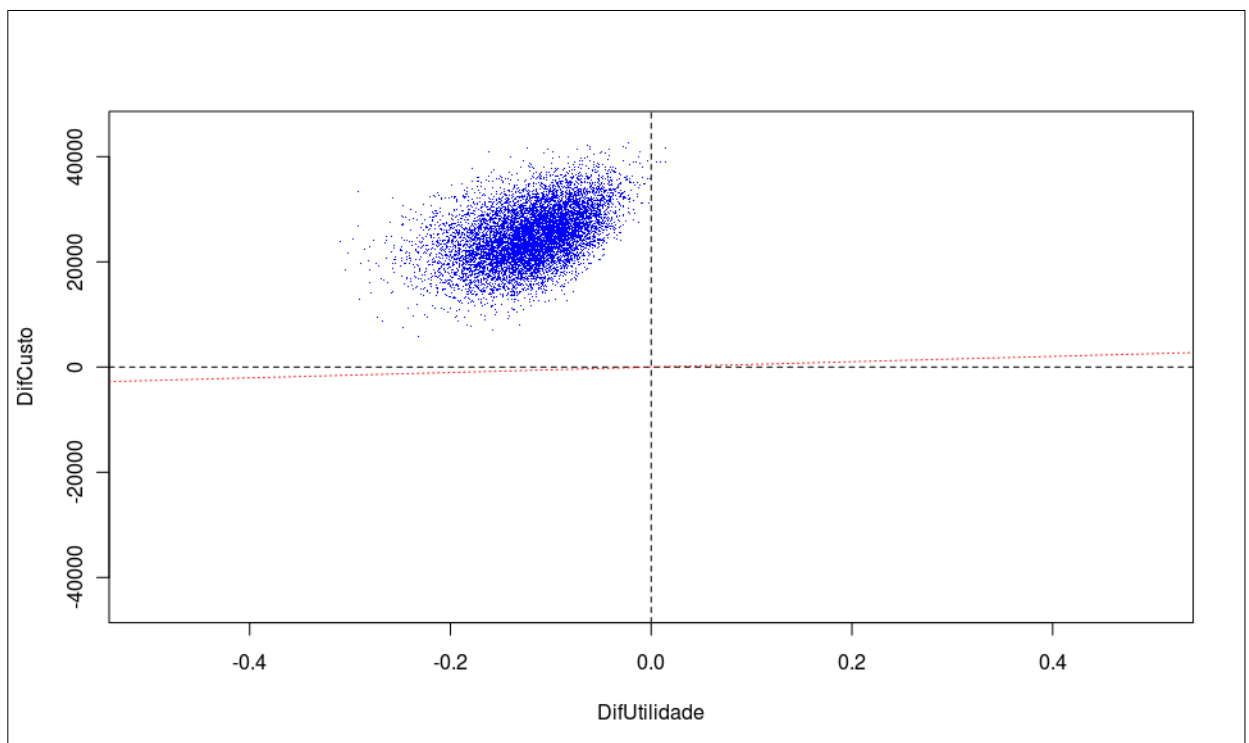


Figura 4. Resultado da análise de sensibilidade probabilística

Discussão

Candidemia é uma das causas mais comuns de infecção na corrente sanguínea em hospitais terciários de diferentes países do mundo (1, 2, 22, 23). Além da alta letalidade, a ocorrência de candidemia é associada ao aumento do tempo de internação e aumento dos custos

hospitalares em pacientes clínicos e cirúrgicos e pode ser considerada um grave problema de saúde pública (11, 12, 24-26).

Iniciar precocemente uma terapia antifúngica eficaz é crítico para o êxito do tratamento da candidemia, como ficou demonstrado por dados publicados recentemente que apontam altas taxas de mortalidade entre os pacientes com candidemia cuja terapia foi adiada (10, 14).

No entanto, instituir estratégia de intervenção precoce indiscriminadamente pode expor muitos pacientes sem candidemia a agentes antifúngicos, aumentando os riscos de morbidade relacionada à toxicidade do medicamento, os custos do cuidado e contribuindo para o surgimento acelerado de resistência a estes agentes (27).

Portanto, definir uma estratégia de tratamento empírico adequada, que não dependa do resultado positivo da hemocultura, não é uma tarefa simples e poucos estudos clínicos examinaram cuidadosamente o impacto das diferentes estratégias (13).

O fluconazol, antifúngico do grupo dos azólicos, possui amplo espectro de ação e dominou o uso clínico durante quase três décadas. Porém, o aparecimento de resistência em espécies de *Candida* antes sensíveis impulsionou o desenvolvimento e a utilização de novos antifúngicos, como a caspofungina. Esta foi introduzida no mercado brasileiro em 2001 e obteve ótima aceitação na prática clínica pelos médicos intensivistas para tratamento de infecções fúngicas invasivas, já que estudos comparativos demonstraram sua eficácia no tratamento de infecções fúngicas invasivas com menos incidência de eventos adversos (19, 28). Porém, o custo da terapia com caspofungina, nas doses e posologias recomendadas pelas Diretrizes da IDSA, é cerca de 90 vezes maior que com o fluconazol.

Diante do cenário de recursos financeiros e terapêuticos limitados, o objetivo deste trabalho foi avaliar a custo-efetividade da caspofungina comparada ao fluconazol no tratamento empírico de pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca sob perspectiva do SUS. Este

grupo de pacientes constitui uma população clinicamente relevante em nossa instituição, já que foram submetidos a procedimentos invasivos e estão expostos a múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de infecções fúngicas e para quem a terapia antifúngica precoce é frequentemente iniciada ou debatida entre a equipe assistencial.

Para o objetivo deste estudo, utilizou-se como medida de efetividade óbito por candidemia. As taxas de letalidade descritas nos ensaios clínicos randomizados não traduzem aquela observada na prática clínica diária. Portanto, foi preciso inserir no modelo um nó de probabilidade que previsse a falha da terapia antifúngica inicial escolhida e, conseqüentemente, o início de um segundo tratamento antifúngico e o impacto desse evento no desfecho óbito.

Pela análise de sensibilidade determinística, apenas probabilidades de melhora muito altas para caspofungina (maior que 80,68%) ou muito baixas para fluconazol (menor que 53%) alterariam o resultado inicial do modelo, isto é, tornaria a caspofungina a intervenção mais custo-efetiva. Nenhum dos estudos clínicos randomizados que avaliaram a eficácia da caspofungina na terapia empírica apresentaram tais probabilidades (28, 29).

A exposição prévia a um azol aumenta o risco de fungemia causada por espécies resistentes ou com suscetibilidade diminuída ao fluconazol (6, 30) e, neste cenário, o uso da caspofungina como terapia de primeira escolha deve ser considerado. Porém seu uso deve ser prescrito com cautela, já que a utilização indiscriminada e excessiva pode levar ao aparecimento de espécies resistentes a esta classe de antifúngicos, como já tem sido demonstrado em diversos estudos (31-34).

Apesar de ter sido considerada a estratégia mais custo-efetiva no estudo de Golan *et al* (27), a caspofungina apresentou um valor de custo-efetividade incremental muito acima do limiar considerado aceitável no estudo (\$50.000), ou seja, há pouca efetividade incremental para justificar o alto custo da caspofungina quando comparada ao fluconazol. Segundo o autor,

em pacientes de terapia intensiva com suspeita de infecção fúngica invasiva, a terapia empírica com fluconazol reduz a mortalidade a um custo aceitável, corroborando com o resultado da nossa análise (27).

A maior limitação de um modelo de decisão está relacionada à acurácia das estimativas de probabilidades usadas no modelo (27). Neste sentido, vale ressaltar que os dados utilizados no modelo foram obtidos de estudos clínicos randomizados cuja população alvo mais se aproximava dos pacientes adultos em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Foram excluídos estudos com pacientes neutropênicos, submetidos a transplante de medula óssea e portadores do vírus HIV.

Os custos considerados no modelo são da rede pública de saúde, diferente do praticado na saúde suplementar, o que limita a extrapolação do resultado desta análise para o cenário do setor privado.

Conclusão

No cenário estudado, que corresponde ao posicionamento de mercado atual e ao desempenho dos antifúngicos nas últimas duas décadas, o fluconazol foi mais custo-efetivo que a caspofungina no tratamento empírico da Candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Portanto, não há justificativa para a eleição da caspofungina como droga de primeira linha para uso empírico, exceto em pacientes com exposição prévia a azóis.

Bibliografia

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003 Apr 17;348(16):1546-54.

2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):309-17.
3. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 1;41(9):1232-9.
4. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006 Aug;44(8):2816-23.
5. Pasqualotto AC, Zimmerman RA, Alves SH, Aquino VR, Branco D, Wiltgen D, et al. Take control over your fluconazole prescriptions: the growing importance of *Candida glabrata* as an agent of candidemia in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Sep;29(9):898-9.
6. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, Ruiz Perez de Pipaon M, Hernandez-Caballero C, Aznar-Martin J, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Aug;54(8):3149-54.
7. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003 Sep 1;37(5):634-43.
8. Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005 Oct;9(5):411-8.
9. Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. A comparative study of risk factors and outcome among outpatient-acquired and nosocomial candidaemia. *J Hosp Infect*. 2005 Jun;60(2):129-34.
10. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Sep;49(9):3640-5.

11. Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses*. 2002 Jun;45(5-6):141-5.
12. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis*. 1998 Oct;27(4):781-8.
13. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48(5):503-35.
14. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 1;43(1):25-31.
15. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Sep;60(3):613-8.
16. Nita ME, Tsuji RLG, Nobre MRC, Ono-Nita SK, Carrilho FJ. Modelos de decisão: da árvore de decisão ao modelo de markov. In: Artmed, editor. *Avaliação de Tecnologias em Saúde: Evidência clínica, análise econômica e análise de decisão*. São Paulo 2010. p. 273 - 4.
17. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med*. 1994 Nov 17;331(20):1325-30.
18. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997 May;16(5):337-45.
19. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):2020-9.

20. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998 Nov 18;280(19):1690-1.
21. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med*. 2001 Nov;111(7):528-34.
22. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2001 Sep;39(9):3254-9.
23. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 1;38(3):311-20.
24. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Jan;20(1):133-63.
25. Viudes A, Peman J, Canton E, Ubeda P, Lopez-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Nov;21(11):767-74.
26. Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Apr;23(4):323-30.
27. Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-*Candida* therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2005 Dec 20;143(12):857-69.
28. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1391-402.

29. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 May;29(5):415-20.
30. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1612-8.
31. Zimbeck AJ, Iqbal N, Ahlquist AM, Farley MM, Harrison LH, Chiller T, et al. FKS mutations and elevated echinocandin MIC values among *Candida glabrata* isolates from U.S. population-based surveillance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Dec;54(12):5042-7.
32. Kahn JN, Garcia-Effron G, Hsu MJ, Park S, Marr KA, Perlin DS. Acquired echinocandin resistance in a *Candida krusei* isolate due to modification of glucan synthase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 May;51(5):1876-8.
33. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat*. 2007 Jun;10(3):121-30.
34. Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jul;50(7):2522-4.

3. CONCLUSÕES GERAIS

Ainda que os avanços na área da ciência e tecnologia sejam indiscutíveis, o setor da saúde apresenta algumas particularidades em relação aos demais setores da economia²⁷. Primeiro, as novas tecnologias tendem a ser agregativas e não substitutivas, o que significa dizer que a incorporação de novas tecnologias não descarta necessariamente as tecnologias em utilização. Segundo, o setor de saúde é caracterizado por forte assimetria de informação em que os profissionais de saúde detêm maior informação do que os usuários, podendo usá-la em benefício próprio²⁷ ou com critérios que privilegiam apenas a lógica da indústria farmacêutica, levando a indução da demanda e consumo irracional das tecnologias. Essas características impactam sobremaneira a sustentabilidade do setor de saúde, uma vez que aumentam os custos para seu financiamento com pouca ou nenhuma comprovação de benefício adicional à saúde da população.

Esta situação vem se agravando cada vez mais nas últimas décadas, com o crescimento expressivo das tecnologias em saúde, bem como avanços no campo do conhecimento científico²⁷.

Por isto, estudos de ATS são fundamentais para subsidiar a tomada de decisão quanto ao uso racional das tecnologias em saúde. Isso implica a seleção de tecnologias a serem financiadas, a identificação das condições ou dos subgrupos em que elas deverão ser utilizadas, o monitoramento da utilização e a ampla difusão nos serviços no sentido de tornar o sistema mais eficiente para promover, proteger e recuperar a saúde da população²⁸.

Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi avaliar os custos e as conseqüências da caspofungina no tratamento empírico da candidemia, tecnologia inserida no mercado na última década e utilizada por muitos intensivistas como droga de primeira escolha, mesmo com custos

90 vezes maior (SUS) que o fluconazol e sem evidências científicas consistentes que demonstrem claramente seu benefício superior.

Instituir estratégia de intervenção precoce é fundamental para diminuição da morbimortalidade da candidemia em pacientes criticamente enfermos²⁹, porém seu uso indiscriminado pode expor muitos pacientes sem candidemia a agentes antifúngicos, aumentando os riscos de morbidade relacionada à toxicidade do medicamento, os custos do cuidado e contribuindo para o surgimento acelerado de resistência a estes agentes.

No presente estudo, a caspofungina apresentou custo maior e uma efetividade menor que o fluconazol, ou seja, a caspofungina possui um custo incremental de R\$ 13.267,00 sem incremento de efetividade. Para o desfecho clínico desejado, podemos dizer que o fluconazol foi mais custo-efetivo que a caspofungina (R\$ 65.543,84/vida salva x R\$ 117.578,68/vida salva respectivamente).

Contudo, é provável que esta equação venha a mudar, por enquanto de modo imprevisível, pois além de haver uma expectativa de redução nos preços da caspofungina relacionada à quebra da patente, o aparecimento de espécies de *Candida* resistentes à equinocandinas e o aumento da incidência de candidemia por espécies fluconazol-resistentes podem resultar em alteração da relação de custo-efetividade obtida no modelo atual fazendo-se necessário futuros estudos econômicos.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):309-17.
3. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 1;41(9):1232-9.
4. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006 Aug;44(8):2816-23.
5. Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005 Oct;9(5):411-8.
6. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobon AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2010 Sep 1;51(5):561-70.
7. Pasqualotto AC, Zimmerman RA, Alves SH, Aquino VR, Branco D, Wiltgen D, et al. Take control over your fluconazole prescriptions: the growing importance of *Candida glabrata* as an agent of candidemia in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Sep;29(9):898-9.
8. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, Ruiz Perez de Pipaon M, Hernandez-Caballero C, Aznar-Martin J, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Aug;54(8):3149-54.
9. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003 Sep 1;37(5):634-43.

10. Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. A comparative study of risk factors and outcome among outpatient-acquired and nosocomial candidaemia. *J Hosp Infect.* 2005 Jun;60(2):129-34.
11. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Sep;49(9):3640-5.
12. Abboud CS. Infecção em pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2001; 5: 915-21.
13. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest.* 2003 Dec;124(6):2244-55.
14. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 1;48(5):503-35.
15. Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses.* 2002 Jun;45(5-6):141-5.
16. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis.* 1998 Oct;27(4):781-8.
17. Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Apr;23(4):323-30.
18. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006 Jul 1;43(1):25-31.
19. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Sep;60(3):613-8.
20. Goodman e Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 10ª edição. McGrawHill.

21. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):2020-9.
22. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1391-402.
23. Antunes AG, Pasqualotto AC, Diaz MC, d'Azevedo PA, Severo LC. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004 Sep-Oct;46(5):239-41.
24. Krauss Silva L. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2003;8(2):501-20.
25. Comitê de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde. Estudos para decisões. [acessado em 15 de dezembro de 2010] Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=32712&janela=1
26. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: MS; 2009.
27. Silva EM, Silva MT, Elias FTS. Sistemas de Saúde e Avaliação de Tecnologias em Saúde. In: Avaliação de Tecnologias em Saúde: Evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Artmed, editor. São Paulo: 2010. p. 273 - 4.
28. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: MS; 2010.
29. Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2005 Dec 20;143(12):857-69.