

Estudo de custo-efetividade do tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em hospitais: modelando o impacto de resistência antimicrobiana

Cost-effectiveness study for the treatment of community acquired pneumonia (CAP) in hospitals: modeling the impact of antimicrobial resistance

Hemangi R. Panchmatia¹, Mateus Ferracini²

Palavras-chave:

custo-efetividade, pneumonia adquirida na comunidade, moxifloxacino, resistência antimicrobiana

Keywords:

cost-effectiveness, community-acquired pneumonia, moxifloxacin, microbial resistance

RESUMO

Introdução: A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é uma infecção comum e aguda do parênquima pulmonar. A PAC é uma das indicações mais frequentes para o tratamento antimicrobiano tanto em cenários de pacientes ambulatoriais quanto em pacientes internados e é associada com morbidades e mortalidades significantes em todo o mundo. A incidência da PAC no Brasil é estimada em 5-11 por 1.000 habitantes, sendo identificada como a segunda causa mais frequente para internação em 2003 no Brasil. **Métodos:** O modelo de custo-efetividade foi desenvolvido para analisar os benefícios clínicos e econômicos do uso de moxifloxacino intravenoso (IV) para pacientes internados com PAC. Os tratamentos considerados no modelo são sequenciais, ou seja, tratamento intravenoso seguido por tratamento empírico. Dados de eficácia e referentes à resistência antimicrobiana, de acordo com o patógeno causador, foram usados na modelagem dos desfechos. Apenas custos diretos foram considerados, a análise foi conduzida sob a perspectiva privada. Taxas de desconto (desfechos/custos) não foram aplicadas devido ao horizonte temporal inferior a 1 ano. **Resultados:** Os resultados do modelo mostram que moxifloxacino IV/PO é o tratamento dominante no Brasil quando comparado com levofloxacino IV/PO, beta-lactama IV/PO e beta-lactama com macrolídeo IV/PO. O tratamento com moxifloxacino apresentou um custo de R\$ 4.930 frente a R\$ 5.254 do tratamento com levofloxacino. Quanto à melhoria nos desfechos, o tratamento com moxifloxacino apresentou 1,51% mortes contra 2,27% para o tratamento com levofloxacino. **Conclusões:** Considerando as premissas metodológicas, a dominância sobre o levofloxacino pode ser usada como um argumento econômico em favor do moxifloxacino.

ABSTRACT

Introduction: Community-acquired pneumonia (CAP) is a common acute infection of the pulmonary parenchyma. CAP is one of the most frequent indications for antimicrobial treatment in both outpatient and inpatient settings and is associated with significant morbidity and mortality worldwide. The incidence of CAP in Brazil is estimated to be 5-11 per 1,000 inhabitants, being identified as the second most frequent reason for hospital admission in 2003 in Brazil. **Methods:** The cost-effectiveness model was developed to assess economic and clinical benefits of using moxifloxacin IV for patients requiring hospitalization for. The treatments considered in the model are sequential treatments, i.e. intravenous treatment followed by empirical treatment. Efficacy and microbial resistance (according to Causative pathogens) were used in the modeling of outcomes. Only direct costs were considered, the analysis was conducted under private payer perspective. Discount rates (costs/outcomes) were not applied due to time horizon being less than 1 year. **Results:** Results show that moxifloxacin IV/PO is the dominant treatment in Brazil when compared to levofloxacin IV/PO, beta-lactam IV/PO and beta-lactam with macrolide IV/PO. Cost of Treatment with moxifloxacin was BRL4930 compared to BRL5254 with levofloxacin. Regarding the improvement in outcomes, treatment with moxifloxacin result in 1.51% of deaths compared to 2.27% for the treatment with levofloxacin. **Conclusions:** Considering the methodological assumption the dominance over levofloxacin can be used as an economic argument in favor to moxifloxacin.

Recebido em 28/02/2013 – Aprovado para publicação em: 23/04/2013

1- Optum Insight, Estados Unidos

2- Bayer HealthCare, São Paulo, Brasil

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Optum Insight

Informações do patrocinador: Essa pesquisa teve o patrocínio da Bayer HealthCare do Brasil.

Endereço para correspondência: Mateus Ferracini. Rua Domingos Jorge, 1100 - Prédio 9501 - 3º andar - Socorro - CEP 04779-900 - São Paulo - SP - Telefone: (5511)5694 4224 - e-mail: mateus.ferracini@bayer.com

Introdução

A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é uma infecção comum e aguda do parênquima pulmonar. A PAC é uma das indicações mais frequentes para o tratamento antimicrobiano tanto em cenários de pacientes ambulatoriais quanto em pacientes internados (El Moussaoui *et al.*, 2006) e é associada com morbidades e mortalidades significantes em todo o mundo.

Uma estimativa precisa da incidência e de outros aspectos epidemiológicos da PAC continua sendo uma tarefa difícil porque não existe uma obrigatoriedade de notificação de casos da doença. Como resultado, os dados existentes podem subestimar a carga real da doença. Além disso, existe uma grande variação na incidência estimada da PAC, não somente pelo mundo, como também regionalmente devido a vários fatores tais como a seleção da população do estudo, métodos de diagnóstico e critérios usados para diagnóstico, bem como a ocorrência de surtos epidêmicos durante alguns dos estudos (Gutierrez *et al.*, 2006). A incidência de Pneumonia Adquirida na Comunidade no Brasil é estimada em 5-11 por 1.000 habitantes (Jardim *et al.*, 2007).

Diversos fatores de risco e condições subjacentes são associados tanto com uma incidência mais alta quanto com uma maior gravidade da PAC. Esses fatores incluem, mas não estão limitados a, idade crescente, gênero masculino, comorbidades, estar internado e consumo de toxinas como álcool e tabaco.

Foi desenvolvido um modelo de custo-efetividade para analisar os benefícios clínicos e econômicos do uso de moxifloxacino intravenoso (IV) para pacientes necessitando de internação por causa da PAC levando em consideração a resistência bacteriana. Os tratamentos considerados no modelo são tratamentos sequenciais, ou seja, tratamento intravenoso seguido por tratamento empírico como especificado na diretriz brasileira do gerenciamento da PAC (Correa *et al.*, 2009).

Métodos

O objetivo desse estudo é avaliar a custo-efetividade de tratamento sequencial com moxifloxacino IV/PO como um tratamento antimicrobiano usado na indicação de PAC em hospitais. O modelo inclui os efeitos clínicos e econômicos da resistência antimicrobiana no Brasil. O método de decisão usado no modelo de custo-efetividade foi uma árvore de decisão (Figura 1). Tal desenho foi selecionado, pois foi considerado apropriado para modelar a evolução da doença.

O modelo representa o tratamento empírico da PAC no hospital para pacientes internados tanto na UTI quanto em ala hospitalar normal, e permite comparar o tratamento sequencial com Moxifloxacino IV/PO dado como um tratamento de primeira linha com outros três tratamentos (Levofloxacino IV/PO, Beta-Lactamas IV/PO e Beta-Lactamas com Macrolídeos IV/PO). Para todo tratamento antimicrobiano a árvore inclui três braços representando os diferentes patógenos, *S.pneumoniae*, *H.influenzae* e os atípicos, pois isso afeta o resultado do tratamento antimicrobiano empírico. Nenhum teste de suscetibilidade foi realizado nesse momento no modelo.

Tratamento de primeira-linha e segunda-linha

A árvore contém dois braços para cada patógeno para tratamento de primeira-linha, suscetível ou não suscetível (resistente) à medida que isso dita o resultado do tratamento. As taxas de resistência são específicas para o Brasil quando disponíveis. No caso de um fracasso de tratamento, os pacientes recebem um tratamento de segunda-linha. O tratamento de segunda-linha pode resultar em sucesso ou fracasso. Depois de fracassar no tratamento de segunda-linha é suposto que esses pacientes morram.

Os resultados do modelo não são descontados à medida que eles ocorrem dentro de um ano. Devido a tal fato, nenhuma taxa de desconto para custos e resultados foi usada. Todos os resultados são apresentados pela perspectiva pri-

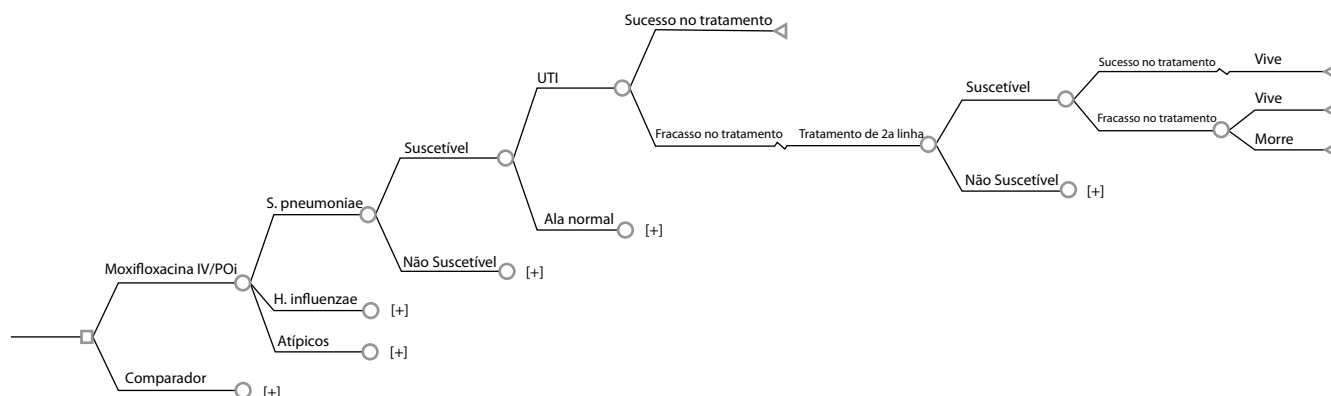


Figura 1. Desenho da Árvore de decisão de PAC

vada. O modelo relata custos incorridos pelo hospital, não estando assim incluído nenhum custo indireto.

A Comissão de Infecções Respiratórias e Micose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia desenvolveu as diretrizes brasileiras para PAC em 2009, fazendo recomendações de tratamento baseadas na gravidade do tratamento (Tabela 1).

Usando as diretrizes brasileiras como referência, três tratamentos foram considerados no modelo:

- Moxifloxacino IV/PO ou Levofloxacino IV/PO
- Monoterapia com Beta-lactama IV/PO
- Beta-lactama com macrolídeo IV/PO

A opção de tratamento de segunda-linha varia condicionalmente à primeira-linha (Tabela 2). Como prática geral, os pacientes receberiam tratamento de segunda-linha usando outra classe de droga após falha no tratamento de primeira-linha.

População, dados de resistência e eficácia

O modelo considera uma população de pacientes idêntica às categorias Fine III a V com critério similar de inclusão usado nos ensaios clínicos da Bayer (Tabela 3). Todos os pacientes

foram diagnosticados com PAC e necessitaram de terapia parenteral por pelo menos dois a três dias. Todos os estudos usaram uma lista de sinais e sintomas para definir a PAC, como também a confirmação radiológica de PAC na linha de base ou dentro de 24 horas de inscrição.

Para calcular uma divisão precisa entre os principais patógenos causadores da PAC no Brasil, a literatura foi pesquisada para dados específicos para o país. Uma vez que essa informação não estava disponível para o Brasil, dados portugueses foram usados (Oliveira, 2005). Os valores médios demonstrados foram fornecidos por um painel de especialistas com foco na etiologia da PAC em Portugal. A distribuição dos patógenos envolvidos nos pacientes com PAC internados em ala hospitalar normal ou UTI foi estimada como segue:

- *S.pneumoniae*: 20% (15%-25%)
- *H.influenzae*: 5% (4%-10%)
- *Legionella spp*: 6% (5%-12,5%)
- Outros atípicos: 8% (3%-10%)

Levando em consideração apenas três patógenos causadores, o modelo necessitou de recalibração de suas respectivas prevalências (Tabela 4).

Tabela 1. Diretrizes Brasileiras para o tratamento de PAC

População	Recomendações da diretriz
Pacientes em ala hospitalar normal	1. Quinolonas (Moxifloxacino/Levofloxacino) 2. Beta-lactamas (Amoxicilina) 3. Beta-lactamas (Amoxicilina) + Macrolídeos (Azitromicina, Claritromicina)
Pacientes na UTI	1. Beta-lactamas (Amoxicilina) + Quinolonas (Moxifloxacino/Levofloxacino) 2. Beta-lactamas (Amoxicilina) + Macrolídeos (Azitromicina, Claritromicina)
Risco de <i>P.aeruginosa</i>	1. Beta-lactamas (Amoxicilina) + Quinolonas (Moxifloxacino/Levofloxacino)

Fonte: Correa *et al.*, (2009)

Tabela 2. Opções de tratamento de segunda-linha

Tratamento de primeira-linha	Tratamento de segunda-linha
Moxifloxacino/Levofloxacino	Beta-lactama + macrolídeo
Monoterapia com beta-lactama	Beta-lactama + macrolídeo Fluoroquinolona
Beta-lactama + macrolídeo	Fluoroquinolona

Tabela 3. Pontuação de risco de estratificação da PAC

Estratificação da pontuação de risco					
Risco	Classe do Risco	Pontuação Fine	Taxa de mortalidade	Tratamento principal	Internação*
Baixo	I		0,1%-0,4%	Ambulatorial	0%
	II	<70	0,6%-0,7%	Ambulatorial	28%
	III	71-90	0,9%-2,8%	Ambulatorial	23%
Moderado	IV	91-130	8,2%- 9,3%	Internado	77%
Alto	V	>131	27,2%- 29,2%	Internado	99%

Fonte: Fine *et al* (1997); * opinião de especialistas

Com antibióticos se tornando o pilar principal do tratamento de PAC devido ao rápido crescimento do número de agentes microbiais disponíveis, houve um aumento na resistência antimicrobiana (Diaz *et al.*, 2007). A resistência antimicrobiana pode ter sido acelerada pelo mau uso (uso excessivo/uso inadequado) de antibióticos e a variação inconsistente de prescrição.

A inclusão de resistência no modelo para avaliar a custo-efetividade das terapias antimicrobianas, portanto, foi julgada necessária para levar em consideração o efeito da resistência no resultado de diferentes tratamentos antimicrobianos.

Um estudo demonstrou que a suscetibilidade de pacientes tratados na comunidade e a dos tratados no hospital era similar (Gordon *et al.*, 2003). Isso confirmou a suposição do modelo de que tanto a divisão entre os patógenos quanto a presença de isolados resistentes era parecida nos cenários de comunidade e hospitalar, e nos permitiu generalizar os dados de vigilância para o cenário hospitalar. Dados recentes foram usados para obter informações sobre resistências específicas por país, específicas por antimicrobiano e específicas por patógenos, quando disponíveis.

Uma vez que os beta-lactamas não são ativos contra patógenos atípicos, o modelo assume uma resistência de 100% para esses patógenos. A taxa de resistência associada com a classe de beta-lactamas foi estimada tomando a média das duas drogas, ou seja, Amoxicilina e Cefuroxima-Axetil. As taxas de resistência de atípicos foram consideradas como 100%. A Tabela 5 mostra as taxas de resistência para cada um dos medicamentos e a estimativa geral para cada patógeno.

Tabela 4. Divisão de patógenos causadores usada no modelo

Patógeno	Divisão (%)
<i>S.pneumoniae</i>	53,0%
<i>H.influenzae</i>	11,9%
Atípicos	35,1%

Tabela 5. Taxas de resistência de beta-lactamas por patógenos causadores

Patógenos causadores	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae</i>	Atípicos
Amoxicilina	1,50% (Sader <i>et al.</i> , 2004)	NA	100% (Suposto)
Cefuroxima	10,50% (Castanheira <i>et al.</i> , 2006)	1,50% (Castanheira <i>et al.</i> , 2006)	100% (Suposto)
Beta-lactamas	6,00%	1,50%	100%

Tabela 6. Taxas de resistência de macrolídeos por patógenos causadores

Patógenos causadores	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae</i>	Atípicos
Azitromicina	9,00% (Correa <i>et al.</i> , 2009)	0,20% (Correa <i>et al.</i> , 2009)	0% (Suposto)
Claritromicina	9,80% (Mendes <i>et al.</i> , 2004)	7,60% (Sader <i>et al.</i> , 2004) ⁴⁶	0% (Suposto)
Eritromicina	6,10% (Agudelo <i>et al.</i> , 2009)	NA	0% (Suposto)
Macrolídeos	8,30%	3,90%	0%

Azitromicina, Claritromicina e Eritromicina pertencem à classe dos macrolídeos. Taxas de resistência específicas para o Brasil foram obtidas e as taxas de resistência de atípicos foram consideradas como 0% (Tabela 6).

As taxas de resistência a fluoroquinolonas são muito baixas para todos os patógenos causadores (Tabela 7). Os dados de moxifloxacino foram supostos com base em dados da literatura da Espanha e Itália.

Em relação a *H.influenzae*, estudos estimaram taxas de resistência de 0% para levofloxacino e moxifloxacino na Itália e na Espanha. Como um resultado, foi suposta uma não resistência contra ambas as fluoroquinolonas para patógenos atípicos. Tal suposição foi baseada em resultados de estudos conduzidos na Itália e na Espanha (Jacobs *et al.*, 2003; Morrisey *et al.*, 2003).

A resistência a multi-drogas para tratamentos de segunda-linha não foi incluída nesse modelo porque outros estudos mostraram que o impacto nos resultados é muito limitado. No entanto, foi levada em conta a resistência contra tratamentos de combinação. Pelo fato das taxas de resistência serem consistentemente relatadas apenas para monoterapia, algumas suposições foram feitas para estimar a resistência associada com um tratamento combinado. Tratamentos de combinação são dados em casos onde é esperado que a monoterapia resulte num fracasso de tratamento. É esperado que um elemento do tratamento de combinação erradique quando o outro elemento é resistente. Logo, algum elemento da resistência multi-drogas deve ser levado em consideração.

Para estimar a resistência contra o tratamento de combinação, foi assumido que a droga com a menor taxa de resistência seria considerada como o “padrão” para calcular a resistência, já que a droga seria capaz de erradicar aqueles patógenos contra os quais a outra droga não fornece cobertura (Equação 1).

Equação 1. Equação do Tratamento de Combinação

$$R_{adj} = [(multiplier \times R_{sp}) \times P_{MdrSp}] + [(100 - P_{MdrSp}) \times R_{sp}]$$

Onde:

- R_{adj} : Resistência para o tratamento de combinação
- Multiplier: Multiplicador da resistência de multi-drogas para o tratamento de combinação
- R_{sp} : Não ajustado e Não-suscetível / Prevalência de resistência para o tratamento menos resistente da combinação
- P_{MdrSp} : Prevalência de *S.pneumoniae* resistente a multi-drogas
-

A Tabela 8 demonstra as taxas de resistência ajustadas usadas para a terapia de combinação.

Os pacientes tratados para PAC em hospitais podem ser internados ou em uma ala hospitalar normal ou na UTI. Cerca de 7,5% de todos os pacientes com PAC serão internados na UTI e 92,5% serão internados em ala hospitalar normal (Jardim *et al.*, 2007). O modelo inclui mortalidade hospitalar, estando essa atrelada à ala em que o paciente é inicialmente internado (ala hospitalar normal ou UTI).

Considera-se que pacientes internados para tratamento hospitalar por conta da PAC são casos mais graves. Logo, a taxa de mortalidade no hospital para tais pacientes é esperada ser mais alta do que para pacientes ambulatoriais, com uma taxa de mortalidade ainda mais alta para pacientes da UTI.

A mortalidade no hospital para pacientes em ala hospitalar normal varia entre 5 e 12%; já na UTI essa taxa pode variar entre 0 e 50%. Médias dessas estimativas foram usadas no modelo (Tabela 9).

As taxas de eficácia foram estimadas com base na população por protocolo (PP) dos ensaios clínicos da Bayer (Tabela 10). O modelo procura comparar diretamente a terapia parenteral com Moxifloxacino com cada comparador. Devido à heterogeneidade das evidências encontrada na literatura, os critérios para inclusão/exclusão para uma meta-análise não es-

tavam claros. Como dados no nível dos pacientes de ensaios clínicos da Bayer estavam disponíveis e os critérios de inclusão/exclusão eram similares, isso levou ao uso da meta-análise aproveitando os dados desses ensaios para estimar as taxas de eficácia totais. A literatura publicada foi usada para estimar as taxas de eficácia para monoterapia de beta-lactamas avaliando a consistência dos resultados da meta-análise.

Para o tratamento de segunda-linha foram feitas suposições devido à falta de dados. Taxas de eficácia para tratamento de segunda-linha foram consideradas como idênticas às de terapia de primeira-linha com o mesmo tratamento. O modelo supõe que depois do fracasso na terapia de primeira-linha os pacientes automaticamente receberão o tratamento de segunda-linha. Foi considerado que o fracasso no tratamento de segunda-linha resulte na morte do paciente.

Dados de custo

O modelo compara moxifloxacino IV/PO com levofloxacino IV/PO ou classes inteiras de medicamentos. Custos associados com terapias diferentes incluindo algumas drogas específicas foram usados para estimar o preço total dos diferentes comparadores. Custos de unidades e doses diárias para cada tratamento específico foram obtidos de fontes públicas.

Pacientes recebendo terapias parenterais podiam ou não trocar para o tratamento oral, dependendo se alcançavam ou não o sucesso clínico no fim da terapia intravenosa. Taxas de troca de IV para PO foram calculadas com base na informação disponível em ensaios clínicos da Bayer.

Com base nas informações da Tabela 11 e da Tabela 12, foi então possível estimar o custo total associado com cada opção de tratamento (Tabela 13) que os pacientes podiam receber em primeira ou segunda linha. O cálculo foi conduzido como segue:

Total de dias de terapia IV vezes o custo diário de IV associado com o tratamento.

Soma do total de dias de terapia oral x o custo oral diário associado com o tratamento x a proporção de pacientes mudando para oral.

Tabela 7. Taxas de resistência de Fluoroquinolonas por patógenos causadores

Patógenos causadores	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae</i>	Atípicos
Levofloxacino	0,20% (Sader <i>et al.</i> , 2004)	0,0% (Sader <i>et al.</i> , 2004)	0% (Suposto)
Ciprofloxacina	3,90 (Castanheira <i>et al.</i> , 2006)	0,0% (Sader <i>et al.</i> , 2004)	0% (Suposto)
Moxifloxacino	0,5% (Suposto)	0,0%	0% (Suposto)
Fluoroquinolonas	1,53%	0,0%	0,0%

Tabela 8. taxas de resistência para terapia de combinação

Antimicrobianos	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae</i>	Atípicos	Fonte
Beta-lactamas + Macrolídeos	6,72%	1,68%	0,0%	Suposição

Custos incorridos no hospital também foram incluídos. Esses custos incluem todos os custos relacionados com tratamento, testes diagnósticos, custos com estadia em UTI e em ala hospitalar normal e representam a média dos custos com tratamento de pacientes internados com PAC (Tabelas 14 e 15).

O modelo identifica custos diferentes condicionalmente em 1) estar vivo ou morto no final do tratamento e 2) o local da internação (UTI ou ala normal).

Para estimar o custo associado com estar vivo na alta de uma ala normal, os custos para internação sem complicação

Tabela 9. Taxas de mortalidade usadas no modelo

Ala	Taxa de mortalidade no Hospital	Fonte
Ala Normal	8,5%	Jardim <i>et al.</i> , 2007
UTI	25,0%	Jardim <i>et al.</i> , 2007

Tabela 10. Taxas de Eficácia

Taxas de Eficácia			
Tratamento	Ala normal	UTI	Fonte
Tratamento de primeira-linha			
Moxifloxacino	92,75%	81,58%	Meta-análise
Levofloxacino	88,50%	75,26%	Meta-análise
Beta-lactama	88,63%	71,94%	Meta-análise
Beta-lactama + macrolídeo	86,47%	71,13%	Meta-análise
Tratamento de segunda-linha			
Beta-lactama + macrolídeo	86,47%	71,13%	Meta-análise
Fluoroquinolona	88,50%	75,26%	Nível Levofloxacino

Tabela 11. Custos de unidades para tratamento antimicrobiano

Nome da Droga/classe	Forma (IV/PO)	Dose Unitária (mg)	Número de doses (dia)	Dose Diária (mg)	Custo da Unidade (R\$)	Custo diário (R\$)	Duração do tratamento (dias)	Custo total
Amoxicilina-clavulanato	IV	1.200	3	3.600	R\$ 43,68	R\$ 131,04	7	R\$ 917,28
	PO	500	2	1.000	R\$ 4,76	R\$ 9,52	13	R\$ 119,95
Cefuroxima	IV	750	3	2.250	R\$ 30,37	R\$ 91,11	7	R\$ 637,77
	PO	-	-	-	-	-	13	-
Ceftriaxona	IV	1.000	1	1.000	R\$ 40,36	R\$ 40,36	10	R\$ 383,42
Beta-lactamas	IV							R\$ 484,62
	PO							R\$ 119,95
Azitromicina	IV	600	1	600	R\$ 35,69	R\$ 35,69	3	R\$ 107,07
	PO	500	3	1.500	R\$ 5,24	R\$ 15,72	5	R\$ 84,89
Claritromicina	IV	500	1	500	R\$ 128,10	R\$ 128,10	5	R\$ 640,50
	PO	250	2	500	R\$ 9,21	R\$ 18,42	9	R\$ 165,78
Eritromicina	IV	250	2	500	R\$ 12,69	R\$ 25,38	7	R\$ 177,66
	PO	500	2	1.000	R\$ 2,08	R\$ 4,16	13	R\$ 52,42
Macrolídeo	IV							R\$ 308,41
	PO							R\$ 101,03
Levofloxacina	IV	500	1	500	R\$ 129,63	R\$ 129,63	5	R\$ 648,15
	PO	500	1	500	R\$ 13,96	R\$ 13,96	9	R\$ 125,64
Ciprofloxacina	IV	400	1	400	R\$ 159,74	R\$ 159,74	7	R\$ 1.118,18
	PO	250	2	500	R\$ 7,46	R\$ 14,92	13	R\$ 187,99
Moxifloxacina	IV	400	1	400	R\$ 128,16	R\$ 128,16	5	R\$ 640,80
	PO	400	1	400	R\$ 16,63	R\$ 16,63	9	R\$ 149,67
Fluoroquinolona	IV							R\$ 802,38
	PO							R\$ 154,43

Fonte: Lista CMED

Tabela 12. Taxa de troca de IV para PO

	Tratamento	para PO		
		Moxifloxacino	Beta-lactamas	Macrolídeos
De IV	Beta-lactamas	79,77%	—	—
	Macrolídeos	—	79,84%	—
	6,00%	—	—	79,84%

foram usados, calculando a média de seu custo por dia depois de subtrair custos relacionados a drogas e à UTI. A estimativa de custo para estar vivo ao ter alta da UTI foi calculada usando a média de custo para internações com complicações e também edema pulmonar e insuficiência respiratória.

Os custos relacionados a pacientes que morrem no hospital são considerados maiores. Um artigo publicado relata que pacientes que morrem no hospital acarretam em custos 45% mais altos do que pacientes que tiveram alta (Colice *et al.*, 2004). Logo, os custos associados com morrer em uma ala

normal e na UTI respectivamente foram estimados pela suposição de um aumento de 45% comparado aos custos de um paciente que sobrevive e recebe alta.

Foi considerado que dependendo do fracasso ou sucesso dos tratamentos de 1ª e segunda-linha, a duração da estadia de internação não seria a mesma. Logo, diferentes durações de estadia foram consideradas condicionalmente ao fracasso ou sucesso da terapia (Tabela 16). Na falta de um diagnóstico etiológico, as seguintes durações para o tratamento foram supostas com base na opinião de especialistas:

- Ala hospitalar normal: 3-21 dias
- UTI: 5-14 dias

Tabela 13. Custos de tratamento antimicrobiano

Tratamento	Custos totais de terapia
Monoterapia Beta-lactama	R\$ 487,96
Beta-lactama + macrolídeo	R\$ 855,52
Moxifloxacino	R\$ 739,09
Levofloxacino	R\$ 707,04
Fluoroquinolona	R\$ 914,98

Tabela 14. Custo de internação para condições relacionadas com PAC

Rótulo	Custo por dia
Infecções e inflamações respiratórias >17 anos com complicação	R\$ 1.150
Infecções e inflamações respiratórias >17 anos sem complicação	R\$ 1.004
Pneumonia simples e pleurisia >17 anos com complicação	R\$ 1.348
Pneumonia simples e pleurisia >17 anos sem complicação	R\$ 1.164
Edema pulmonar e insuficiência respiratória *	R\$ 1.642

Fonte: DATASUS; *Lista Morb CID-10 e Cyrillo *et al.* 2011

Tabela 15. Custos de Internação

Indicação	Custo da unidade (R\$)
Custo associado com estar vivo na alta da UTI	R\$ 1.380
Custo associado com estar vivo na alta da Ala normal	R\$ 1.084
Custo associado com morte na UTI	R\$ 2.001
Custo associado com morte no hospital	R\$ 1.572
Edema pulmonar e insuficiência respiratória *	R\$ 1.642

Resultados

Moxifloxacino é a estratégia dominante (menos custosa e mais efetiva) quando comparada com levofloxacino e beta-lactama com ou sem um macrolídeo seguido por uma fluoroquinolona ou beta-lactama + macrolídeo. Isso devido às taxas de resistência mais baixas associadas com moxifloxacino combinado com taxas de eficácia mais altas na primeira-linha o que resulta em um tempo mais curto de estadia no hospital para pacientes tratados com tratamento sequencial de moxifloxacino IV/PO (Tabela 17).

Em comparação com macrolídeos, o moxifloxacino é mais efetivo, mas ligeiramente mais caro. Isso devido à alta taxa de resistência associada com macrolídeos (8,3%) comparado com moxifloxacino. Em relação a pacientes recebendo monoterapia com beta-lactama como um tratamento de primeira-linha, esse é o braço de tratamento mais custoso depois de beta-lactama + macrolídeo, independentemente do tratamento de segunda-linha, tanto da perspectiva hospitalar quanto social. Isso pode ser explicado pelas taxas de resistência mais altas contra patógenos atípicos (100%) e *S.pneumoniae* (6.0%), resultando em fracassos clínicos de primeira e segunda linha adicionais, levando a custos adicionais devido a estadias mais longas no hospital (Tabela 17).

O custo do tratamento de primeira-linha é o pilar principal de custos seguido pelo custo devido a perdas de produtividade e custos de internação (custos associados com ala hospitalar normal). (Figura 2)

Também foi calculado o fracasso clínico de primeira linha devido a patógenos suscetíveis e resistentes a antimicrobianos (Figura 3). A divisão pode ser explicada pelas taxas de

Tabela 16. Duração de estadia condicional ao sucesso clínico de terapias de 1ª e segunda-linha

Tratamento	Sucesso clínico primeira-linha		Sucesso clínico segunda-linha		Fracasso clínico segunda-linha	
	Ala Normal	UTI	Ala Normal	UTI	Ala Normal	UTI
Tratamento	Ala Normal	UTI	Ala Normal	UTI	Ala Normal	UTI
Moxifloxacino	3,0	5,0	5,0	7,0	21,0	14,0
Beta-lactama	3,0	5,0	5,0	7,0	21,0	14,0
Macrolídeo	3,0	5,0	5,0	7,0	21,0	14,0
Beta-lactama+ macrolídeo	3,0	5,0	5,0	7,0	21,0	14,0
Fluoroquinolona	3,0	5,0	5,0	7,0	21,0	14,0

Tabela 17. Resultados do caso base

primeira-linha segunda-linha	Moxifloxacino	Levofloxacino	Macrolídeo		β-L+ macrolídeo	Beta-lactama	
	β-L+ macrolídeo	β-L+ macrolídeo	β-L+ macrolídeo	FQ	FQ	β-L+ macrolídeo	FQ
Custo (persp. hospital)	R\$ 4.930	R\$ 5.254	R\$ 5.796	R\$ 5.525	R\$ 5.568	R\$ 6.208	R\$ 5.898
FC primeira-linha	8,20%	12,53%	24,31%	24,31%	16,01%	27,00%	27,00%
FC primeira-linha suscetível	8,07%	12,48%	21,88%	21,88%	14,13%	7,77%	7,77%
FC primeira-linha não suscetível	0,13%	0,05%	2,43%	2,43%	1,88%	19,23%	19,23%
FC segunda-linha	1,51%	2,27%	4,24%	3,26%	2,23%	4,76%	3,63%
FC segunda-linha suscetível	1,23%	1,85%	3,41%	3,07%	2,10%	3,78%	3,41%
FC segunda-linha não suscetível	0,28%	0,42%	0,83%	0,19%	0,12%	0,98%	0,22%
UTI	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%
UTI suscetível	7,48%	7,49%	7,14%	7,14%	7,22%	4,62%	4,62%
UTI não suscetível	0,02%	0,01%	0,36%	0,36%	0,28%	2,88%	2,88%
Ala Normal	92,50%	92,50%	92,50%	92,50%	92,50%	92,50%	92,50%
Ala normal suscetível	92,25%	92,40%	88,00%	88,00%	89,02%	56,93%	56,93%
Ala normal não suscetível	0,25%	0,10%	4,50%	4,50%	3,48%	35,57%	35,57%
Morte	1,51%	2,27%	4,24%	4,24%	2,23%	4,76%	3,63%

FQ: fluoroquinolona; β-L: Beta-lactama FC: Fracasso Clínico

resistência iniciais supostas para cada terapia de tratamento. O cálculo da probabilidade de ter-se um fracasso clínico de primeira-linha condicionalmente está demonstrado na equação 2.

Equação 2. Cálculo da taxa de fracasso clínico de primeira-linha

$$P(1^{\text{st}} \text{ line CF}) = \sum_{\text{pathogen}} P_{\text{susc.}}(\text{Pathogen}) \times P_{\text{Pathogen}}(\text{CF} | \text{susc.}) + \sum_{\text{pathogen}} [1 - P_{\text{susc.}}(\text{Pathogen})] \times P_{\text{Pathogen}}(\text{CF} | \text{non susc.})$$

A fim de identificar como variações no preço do moxifloxacino podem afetar os resultados obtidos, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística em que foi aplicada uma variação de 40% no preço de moxifloxacino.

Como esperado, a redução do preço do caso base em 40% aumenta o custo incremental entre moxifloxacino e cada opção de tratamento comparadora (1ª e 2ª linha), mantendo a dominância do tratamento com moxifloxacino. Um aumento do preço do caso base em 40% faz com que a dominância de moxifloxacino contra o levofloxacino

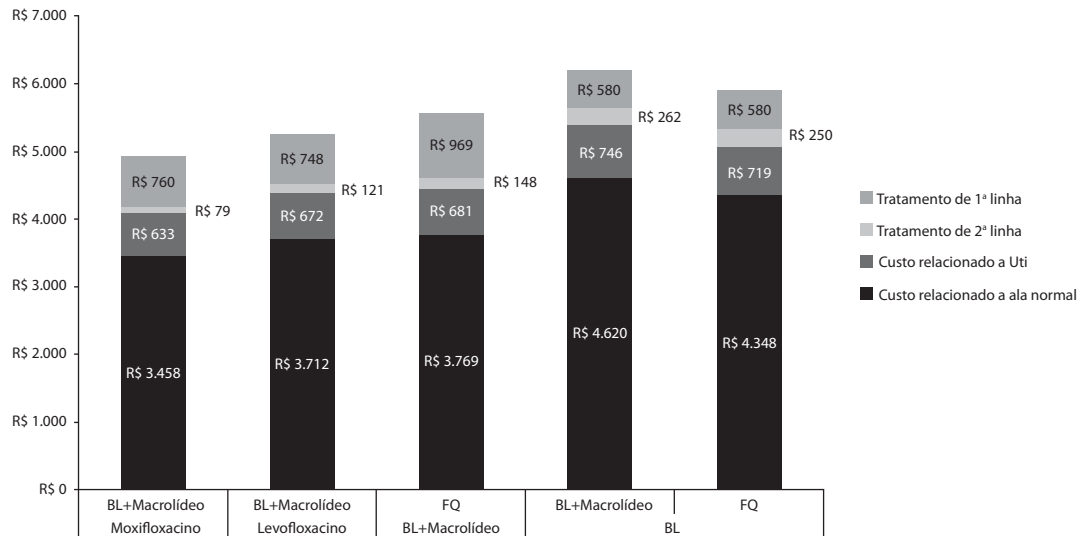


Figura 2. Análise de custo-efetividade: Discriminação de custos

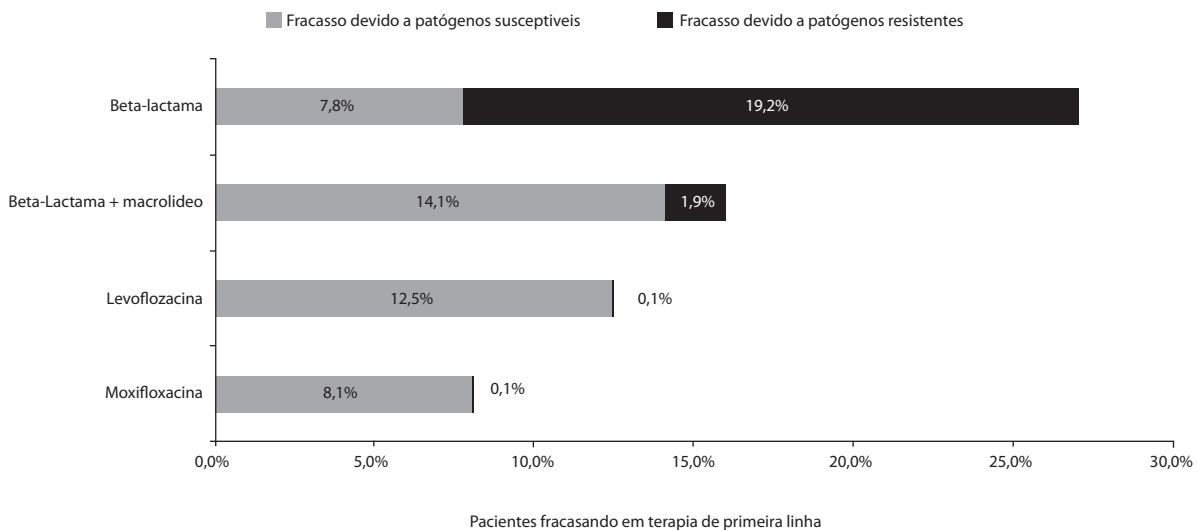


Figura 3. Taxas calculadas de fracasso clínico de primeira-linha devido a patógenos suscetíveis/resistentes

se mantenha, ainda que a diferença no custo total seja pequena.

A Figura 4 sumariza o efeito no custo incremental para moxifloxacino e para cada comparador, levando em conta o tratamento de segunda-linha pela perspectiva do hospital.

Discussão

O modelo de custo-efetividade foi desenvolvido para avaliar os benefícios clínicos e econômicos do uso de moxifloxacino IV para pacientes necessitando de internação por PAC, incluindo o impacto da resistência. Os tratamentos considerados no modelo são tratamentos sequenciais, ou seja, trata-

mento intravenoso seguido por tratamento empírico como especificado na diretriz brasileira para tratamento de PAC. Os resultados do modelo mostram que o moxifloxacino IV/PO é o tratamento dominante no Brasil quando comparado com levofloxacino IV/PO, beta-lactama IV/PO e beta-lactama com macrolídeo IV/PO. A dominância contra levofloxacino pode ser usada como um argumento econômico em favor do moxifloxacino. Quando a escolha de tratamentos entre levofloxacino e moxifloxacino é baseada apenas em desfechos clínicos, isso é menos óbvio já que os desfechos clínicos são muito parecidos, bem como as taxas de resistência.

Esse modelo é baseado na ligação entre resistência e fracasso clínico subsequente. Não existe literatura publicada

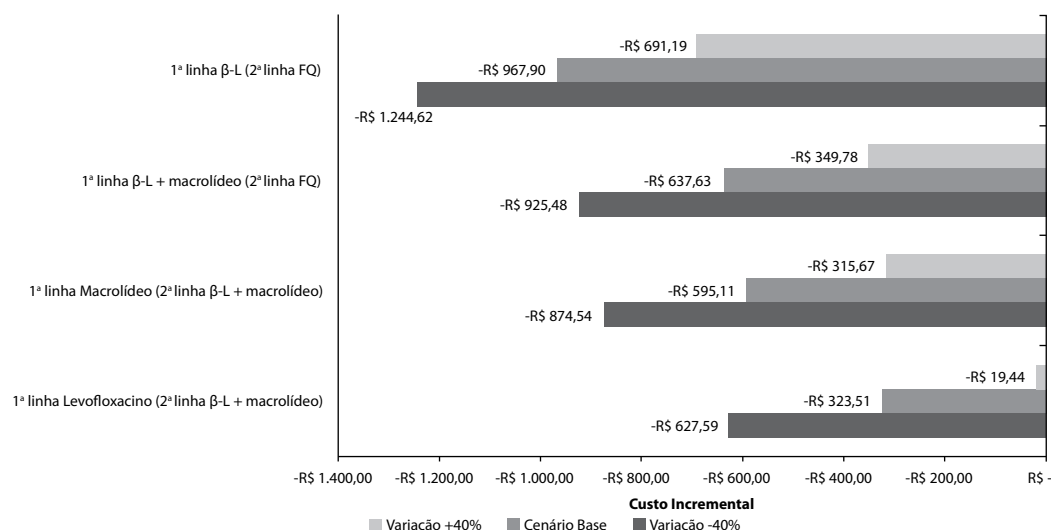


Figura 4. Análise de sensibilidade determinística: preço de Moxifloxacino IV/PO
FQ: fluoroquinolona; β-L: Beta-lactama

documentando a ligação entre resistência e fracasso clínico. Portanto, os cálculos das taxas de fracasso são baseados em suposições, que foram testadas em uma publicação anterior e também baseadas na opinião de especialistas.

Apesar de alguns desafios relacionados aos dados, o modelo reflete bem o tratamento de PAC no hospital no Brasil e consequentemente os resultados são indicativos dos efeitos clínicos e econômicos do uso do moxifloxacino IV no Brasil.

Referências bibliográficas

- Agudelo CI, Castañeda E, Corso A, Regueira M, Cunto Brandileone MC, et al. Resistência a antibióticos no betalactâmicos de aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* en niños latinoamericanos. SIREVA II, 2000-2005. *Pan Am J Public Health* 2009;25(4):305-313.
- Castanheira M, Gales AC, Pignatari AC, Jones RN, Sader HS. Changing antimicrobial susceptibility patterns among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from Brazil: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004) *Microb. Drug Resist.* 2006;12(2):91-98.
- Colice GL, Morley MA, Asche C, Birnbaum HG. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. *Chest* 2004;125(6):2140-2145.
- Correa Rde A, Lundgren FL, Pereira-Silva JK, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults -2009. *J Bras Pneumol* 2009;35(6):574-601.
- Cyrillo M, Aldrighi D, Monteiro RCD, Etto H, Araújo GBT, Fonseca MCM. Impact on costs of inappropriate initial empirical use of antibiotic in patients with complicated infections from two large Brazilian hospitals. Presented at ISPOR 15th Annual International Meeting (2010), Atlanta, GA, USA.
- DATASUS-Seleção de arquivos do BBS- AIH'S Pagas disponível em: http://www.datasus.gov.br/bbs/bbs_down.htm accessed in apr 2012.
- Díaz A, Barria P, Niederman M, Restrepo MI, Dreyse J, Fuentes G et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile: the increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. *Chest* 2007;131(3):779-787.
- El Moussaoui R, Opmeer BC, de Borgie CA, Nieuwkerk P, Bossuyt PM, Speelman P et al. Long-term symptom recovery and health-related quality of life in patients with mild-to-moderate-severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2006;130(4):1165-1172.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336(4):243-250.
- Gordon KA, Biedenbach DJ, Jones RN. Comparison of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* susceptibilities from community-acquired respiratory tract infections and hospitalized patients with pneumonia: five-year results for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46(4):285-289.
- Gutierrez F, Masia M, Mirete C, Soldan B, Rodriguez JC, Padilla S et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect* 2006;53(3):166-174.
- Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(2):229-246.
- Jardim JR, Pinheiro BV, Oliveira JA. Como Diagnosticar e tratar pneumonia adquirida na comunidade; *RBM rev bras med.* 2007;65(8):237-241.
- Mendes C, Kiffer CR, Blosser-Middleton RS, Jones ME, Karlosky JA, Barth A et al. Antimicrobial susceptibility to levofloxacin and other antibacterial agents among common respiratory pathogens- a Brazilian perspective from the GLOBAL surveillance Initiative 2001-2002. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:521-526.
- Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)/Lista Morb CID-10: Outras doenças do aparelho respiratório/ disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def> accessed in mar 2012.
- Morrissey I, Colcolough A, Viljoen L, Dowling K, McKeon M, Veltman T. The comparative in vitro activity of moxifloxacin against respiratory tract pathogens isolated during 2003 from LIBRA targeted surveillance. Abstract. 2003.
- Oliveira AG. Current management of hospitalized community acquired pneumonia in Portugal. Consensus statements of an expert panel. *Rev Port Pneumol* 2005;11(3):243-282.
- Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2004;8(1):25-79.
- Secretaria Executiva - CMED- Câmara de regulação do mercado de medicamentos; Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e máximos ao consumidor. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/67cba6804ea36fdebbbbb8a610f4177/LISTA+CONFORMIDADE_2013-02-21.pdf?MOD=AJPERES