



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Lariza Maza**

**Análise de Custo Efetividade do Tratamento Antifúngico  
Empírico de Pacientes Oncológicos com Neutropenia Febril**

**Lariza Maza**

**Análise de Custo Efetividade do Tratamento Antifúngico  
Empírico de Pacientes Oncológicos com Neutropenia Febril**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual  
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,  
Câmpus de Botucatu, para obtenção  
do título de Doutora em Doenças  
Tropicais

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Maza, Lariza.

Análise de custo efetividade do tratamento antifúngico empírico de pacientes oncológicos com neutropenia febril / Lariza Maza. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ricardo de Souza Cavalcante  
Capes: 40101096

1. Oncologia. 2. Câncer - Pacientes. 3. Antifúngicos.  
4. Fluconazol. 5. Micafungina. 6. Neutropenia febril.

Palavras-chave: Custo; Fluconazol; Micafungina; Neutropenia febril.

*DEDICATÓRIA*

*Aos meus pais Vera e Pedro, que não mediram esforços para a minha formação profissional e incentivo  
Obrigada por tudo. Amo vocês.*

*À minha família e amigos, pelo incentivo, apoio e palavras de conforto durante os momentos difíceis durante esta caminhada.  
Amor por toda a vida.*

*Ao meu esposo e grande amigo Willian, por sempre me apoiar nas decisões a serem tomadas, por sempre dizer "Calma, vai dar tudo certo e a nossa Filha Maria Clara que está a caminho que já amamos e é fruto do nosso amor*

*Ao meu orientador, Dr. Ricardo de Souza Cavalcante, não apenas pela orientação deste trabalho, mas pelos conselhos, paciência, ensinamentos e por acreditar na minha capacidade profissional. Muito obrigada pelo incentivo durante 8 anos.*

# *AGRADECIMENTOS*

*A Deus, por guiar os meus passos, por mostrar os caminhos que devem ser seguidos e pelo conforto durante os momentos que mais precisei.*

*os amigos e pós-graduandos do Laboratório de Moléstias Infeciosas pela convivência, reclamações e risos. Admiro cada um a seu modo*

*Aos funcionários da Pós-Graduação e do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem, pelo auxílio e atenção em todos os momentos.*

*Á coordenadoria e ao programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais*

*Ao responsável pelo Laboratório de Moléstias Infeciosas Sueli Aparecida Calvi Rodrigo Mattos dos Santos, pelo auxílio nos momentos que precisei.*

## RESUMO

A neutropenia febril (NF) é uma complicação comum em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. Entre as causas de NF encontram-se as infecções fúngicas invasivas (IFI), cujo diagnóstico representa um grande desafio na atualidade, pois os métodos clássicos têm baixa sensibilidade e elevado tempo para obtenção do resultado e a pesquisa de biomarcadores ainda são restritas no Brasil devido a limitação de recursos na saúde pública. Desta forma, a terapia antifúngica empírica é a principal forma de manejo clínico da NF na maioria dos hospitais e o fluconazol, por seu baixo custo direto, é o antifúngico mais utilizado. No entanto, evidências mais recentes trazem que as equinocandinas tem efetividade superior. Com o objetivo de avaliar a incorporação desta classe de antifúngicos no tratamento empírico da NF no sistema público de saúde do Brasil, foi conduzido um estudo de custo-efetividade comparando fluconazol e micafungina em uma coorte retrospectiva de 106 pacientes com diagnóstico de câncer submetidos a quimioterapia, internados em um hospital público da cidade de Bauru, interior do Estado de São Paulo, Brasil, no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2020. O estudo foi realizado sob as perspectivas do hospital e do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil e utilizado um horizonte temporal de um ano. Dois cenários clínicos foram avaliados: 1) pacientes com contagem de neutrófilos periféricos menor ou igual a 500 células/mm<sup>3</sup> e uso de antibióticos de amplo espectro por ao menos quatro dias (cenário clínico 1); 2) um subgrupo do cenário clínico 1, com maior risco de IFI, formado por pacientes que apresentavam NF com duração mínima de 7 dias (cenário clínico 2). A efetividade do tratamento antifúngico foi medida pelo sucesso terapêutico, caracterizado pela obtenção de cinco quesitos: 1) sobrevivência de sete dias após o término do tratamento; 2) ausência de nova IFI neste período; 3) resolução da IFI inicial quando diagnosticada; 4) resolução da febre; 5) não descontinuação prematura do antifúngico por toxicidade ou falta de eficácia. Adotou-se a



árvore de decisão como modelo analítico com cálculo da razão incremental de custo-efetividade (RCEI) e análise de sensibilidade. No cenário clínico 1, não se observou diferença de efetividade do tratamento com micafungina *versus* fluconazol (61,1 vs 45,5%,  $p=0,22$ ) ao contrário do observado no cenário clínico 2, em que a micafungina foi mais efetiva (71,4 vs 36,1%,  $p=0,01$ ). A micafungina foi mais efetiva que o fluconazol nos casos em que IFI foi confirmada tanto no cenário clínico 1 (100,0 vs 30,7%,  $p<0,01$ ) quanto no 2 (100,0 vs 23,5%,  $p=0,01$ ). Na perspectiva do hospital, a RCEI para micafungina obtida no cenário clínico 1 foi de 25.514,55 R\$/sucesso terapêutico (-3.655,22 – 658.255,14) e no 2 de 2.093,51 R\$/sucesso terapêutico (-2.335,15 a 504.962,14). Na perspectiva do SUS, a RCEI para micafungina foi de 27.821,28 R\$/sucesso terapêutico (-8.312,86 – 634.481,42) no cenário clínico 1 e de 5.499,57 R\$/sucesso terapêutico (-6.794,75 – 309.968,85) no cenário 2. Este estudo demonstra que a micafungina pode ser custo-efetiva, considerando a disposição a pagar pelo sistema público de saúde do Brasil, principalmente em pacientes com neutropenia e febre por ao menos sete dias.

Palavras-chave: neutropenia febril, micafungina, fluconazol, custo-efetividade, terapia empírica.

## ABSTRACT

Febrile neutropenia (NF) is a common complication in cancer patients undergoing chemotherapy. Among the causes of NF are invasive fungal infections (IFI), whose diagnosis represents a great challenge today, as the classic methods have low sensitivity and long time to obtain the result and the research of biomarkers is still restricted in Brazil due to the limitation of resources in public health. Thus, empirical antifungal therapy is the main form of clinical management of NF in most hospitals and fluconazole, due to its low direct cost, is the most used antifungal. However, more recent evidence shows that echinocandins have superior effectiveness. With the objective of evaluating the incorporation of this class of antifungals in the empirical treatment of NF in the Brazilian public health system, a cost-effectiveness study was conducted comparing fluconazole and micafungin in a retrospective cohort of 106 patients diagnosed with cancer undergoing chemotherapy, admitted to a public hospital in the city of Bauru, in the interior of the State of São Paulo, Brazil, from January 1, 2015, to December 31, 2020. The study was carried out from the perspectives of the hospital and the Unified Health System (SUS) in Brazil and a time horizon of one year was used. Two clinical scenarios were evaluated: 1) patients with peripheral neutrophil counts less than or equal to  $500 \text{ cells/mm}^3$  and use of broad-spectrum antibiotics for at least four days (clinical scenario 1); 2) a subgroup of clinical scenario 1, with a higher risk of IFI, formed by patients who had NF lasting at least 7 days (clinical scenario 2). The effectiveness of the antifungal treatment was measured by the therapeutic success, characterized by the achievement of five criteria: 1) survival of seven days after the end of the treatment; 2) absence of a new IFI in this period; 3) resolution of initial IFI when diagnosed; 4) resolution of fever; 5) non-premature discontinuation of the antifungal drug due to toxicity or lack of efficacy. The decision tree was adopted as an analytical model with calculation of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and sensitivity

analysis. In clinical scenario 1, there was no difference in the effectiveness of treatment with micafungin versus fluconazole (61.1 vs 45.5%,  $p=0.22$ ), contrary to what was observed in clinical scenario 2, in which micafungin was more effective (71.4 vs 36.1%,  $p=0.01$ ). Micafungin was more effective than fluconazole in cases where IFI was confirmed both in clinical scenario 1 (100.0 vs 30.7%,  $p<0.01$ ) and in clinical scenario 2 (100.0 vs 23.5%,  $p=0.01$ ). From the hospital perspective, the ICER for micafungin obtained in clinical scenario 1 was 25,514.55 R\$/therapeutic success (-3,655.22 - 658,255.14) and in 2,093.51 R\$/therapeutic success (-2,335, 15 to 504,962.14). From the SUS perspective, the ICER for micafungin was 27,821.28 BRL/therapeutic success (-8,312.86 - 634,481.42) in clinical scenario 1 and 5,499.57 BRL/therapeutic success (-6,794.75 - 309,968,85) in scenario 2. This study demonstrates that micafungin can be cost-effective, considering the willingness to pay by the Brazilian public health system, especially in patients with neutropenia and fever for at least seven days

Keywords: febrile neutropenia, micafungin, fluconazole, cost-effectiveness, empiric therapy

## LISTA DE ABREVIACOES

NF	Neutropenia Febril
IFI	Infecção Fúngica Invasiva
SUS	Sistema nico de Saúde
RCEI	Razão Incremental de Custo Efetividade
MASCC	Associação Multinacional de Atenção ao Câncer
G CSFs	Fator Estimulador de Granulócitos
PAS	Pressão Arterial Sistólica
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
SMD	Síndrome Mielodisplásica
HSCT	Receptores de Células Tronco Hematopoiéticas
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
CHEERS	Declaração Consolidada de Padrões de Relatório de Avaliação Econmica
HEB	Hospital Estadual de Bauru
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
CEP	Comitê de tica em Pesquisa
FAMESP	Fundação Médico Hospitalar

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escore da *Multinational Association of Supportive Care of Cancer* (MASCC) para estratificar o risco de complicações em pacientes com câncer e neutropenia febril.....4

Tabela 2. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de 106 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a quatro dias e uso de antibióticos de amplo espectro (cenário clínico 1), conforme o antifúngico utilizado no tratamento empírico. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.....21

Tabela 3. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de 75 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias (cenário clínico 2), conforme o antifúngico utilizado no tratamento empírico. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.....22

Tabela 4. Infecções fúngica invasivas diagnóstica nas primeiras 24 horas de início da terapia antifúngica empírica em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril, conforme o cenário clínico.....23

Tabela 5. Desfechos clínicos do tratamento empírico com fluconazol ou micafungina de 106 pacientes com câncer e neutropenia febril conforme o cenário clínico de base .....24

Tabela 6. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de 106 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a quatro dias e uso de antibióticos de amplo espectro (cenário clínico 1), conforme o desfecho clínico. Variáveis contínuas são apresentadas em

mediana, primeiro e terceiro quartis.....26

Tabela 7. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de 75 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias (cenário clínico 2), conforme o desfecho clínico. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.....27

Tabela 8. Probabilidades dos eventos clínicos, com intervalo de confiança de 95%, de 106 pacientes com câncer e neutropenia febril submetidos a terapia empírica com antifúngicos, conforme o cenário clínico.....28

Tabela 9. Probabilidades finais dos eventos clínicos para cada ramo da árvore de decisão, com intervalo de confiança de 95%, de 106 pacientes com câncer e neutropenia febril submetidos a terapia empírica com antifúngicos, conforme o cenário clínico.....29

Tabela 10. Parâmetros clínicos utilizados para cálculo de custos em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a quatro dias e uso de antibióticos de amplo espectro (cenário clínico 1), conforme o cenário clínico, antifúngico utilizado para terapia empírica e desfecho. Dados apresentados como mediana, primeiro e terceiro quartis.....30

Tabela 11. Parâmetros clínicos utilizados para cálculo de custos em 75 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias (cenário clínico 2), conforme o cenário clínico, antifúngico utilizado para terapia empírica e desfecho. Dados apresentados como mediana, primeiro e terceiro quartis.....31

Tabela 12. Proporção de uso do segundo antifúngico em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril, conforme o cenário clínico, primeiro antifúngico utilizado e desfecho.....32

Tabela 13. Dose diária para base de cálculo dos antifúngicos.....33

Tabela 14. Quantidade de testes realizados para diagnóstico de infecção fúngica invasiva (IFI) em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a quatro dias e uso de antibióticos de amplo espectro (cenário clínico 1), conforme o antifúngico utilizado no tratamento e os desfechos clínicos. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.....34

Tabela 15a. Quantidade de testes realizados para seguimento da terapia antifúngica em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a quatro dias e uso de antibióticos de amplo espectro (cenário clínico 1), conforme o antifúngico utilizado no tratamento e os desfechos clínicos. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.....35

Tabela 15b. Quantidade de testes realizados para seguimento da terapia antifúngica em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a quatro dias e uso de antibióticos de amplo espectro (cenário clínico 1), conforme o antifúngico utilizado no tratamento e os desfechos clínicos. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.....36

Tabela 16. Quantidade de testes realizados para diagnóstico de infecção fúngica invasiva (IFI) em 75 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias (cenário clínico 2), conforme o

antifúngico utilizado no tratamento e os desfechos clínicos. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.....37

Tabela 17a. Quantidade de testes realizados para seguimento da terapia antifúngica em 75 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias (cenário clínico 2), conforme o antifúngico utilizado no tratamento e os desfechos clínicos. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.....38

Tabela 17b. Quantidade de testes realizados para seguimento da terapia antifúngica em 75 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias (cenário clínico 2), conforme o antifúngico utilizado no tratamento e os desfechos clínicos. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.....39

Tabela 18. Relatório de custos das internações dos pacientes submetidos a terapia empírica da neutropenia febril (Diárias, medicação e exames diagnósticos e de segmentos) .....40

Tabela 19. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril, conforme o antifúngico utilizado para tratamento empírico e o cenário clínico avaliado, na perspectiva do hospital.....42

Tabela 20. Relatório de custos das internações e tratamento antifúngico praticados pelo Sistema Único de Saúde e instituições públicas no Brasil.....43



Tabela 21. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril, conforme o antifúngico utilizado para tratamento empírico e o cenário clínico avaliado, na perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil.....44

## Sumário

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	Manejo do Paciente Neutropênico Febril .....	3
1.1.1.	Tratamento Ambulatorial .....	5
1.1.2.	Tratamento Hospitalar.....	6
1.1.3.	Manejo das infecções fúngica invasivas em pacientes com neutropenia febril .....	7
1.1.3.1.	Recomendações Internacionais.....	7
1.1.4.	A realidade brasileira.....	9
2.	OBJETIVO.....	10
2.1.	Objetivo Geral .....	10
2.2.	Objetivos Específicos .....	10
3.	MATERIAL E MÉTODOS .....	11
3.1.	Desenho do Estudo.....	11
3.2.	População Alvo .....	11
3.3.	Local do Estudo .....	12
3.4.	Comparadores .....	13
3.5.	Efetividade .....	14
3.6.	Modelo Analítico.....	15
3.7.	Custos .....	16
3.7.1.	Perspectiva do Hospital .....	16
3.7.2.	Perspectiva do SUS.....	17
3.8.	Análise de sensibilidade.....	18
3.9.	Análise estatística .....	18
3.10.	Aspectos éticos .....	19

4.	RESULTADOS .....	20
4.1.	Avaliação da efetividade do tratamento antifúngico .....	20
4.2.	Avaliação da custo-efetividade.....	28
4.2.1.	Custo-efetividade na perspectiva do hospital.....	33
4.2.2.	Na perspectiva do SUS.....	43
5.	DISCUSSÃO.....	45
6.	CONCLUSÕES.....	51
7.	REFERÊNCIAS .....	52
	ANEXOS.....	59

## 1. INTRODUÇÃO

A neutropenia febril (NF) é uma complicação frequente e grave da quimioterapia antineoplásica, com maior incidência em pacientes com malignidades hematológicas (80%) do que naqueles com neoplasias sólidas (10 – 50%)<sup>1-3</sup>. Pacientes com NF pós-quimioterapia sofrem longos períodos de internação, o que representa custos diretos e indiretos significativos para o sistema nacional de saúde<sup>4</sup>.

A NF é definida por uma temperatura  $\geq 38$  °C por 1 hora contínua ou em dois episódios com intervalo de, pelo menos, 12 horas em indivíduos com contagem periférica de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup> ou níveis entre 500 e 1000 células/mm<sup>3</sup>, porém com previsão de queda nos próximos dois dias<sup>3,5</sup>. As infecções constituem a mais temida causa de febre em indivíduos neutropênicos, devido ao elevado risco de óbito. No entanto, outras etiologias podem estar presentes tais como uso de hemoderivados, fatores estimuladores de colônias de granulócitos, doença tumoral ativa ou medicamentos. A gravidade da neutropenia, quanto ao risco de infecção, relaciona-se com o número total de neutrófilos e a duração deste estado, sendo considerado maior o risco infeccioso uma contagem global abaixo de 100 neutrófilos/mm<sup>3</sup> ou uma duração maior ou igual a sete dias<sup>3,5</sup>.

A maioria dos episódios de NF é tratada empiricamente sem identificação do sítio ou agente etiológico, como febre de origem indeterminada. Há duas razões para isso. Uma delas é que a principal fonte de microrganismos nos casos de NF é a translocação do trato gastrointestinal ou da pele, decorrente da perda de defesa realizada por neutrófilos. Os microrganismos da microbiota ou colonizantes do paciente se disseminam pela corrente sanguínea causando a infecção. Pela baixa sensibilidade da hemocultura, não é possível identificar o agente etiológico na maioria dos casos. Outra razão para não se identificar o sítio de infecção ou o agente etiológico é que a baixa função do sistema imune impede o paciente de manifestar o dano tecidual decorrente da resposta inflamatória,

não sendo possível localizar a fonte da infecção. Nos casos de infecção documentada, diversas são as variáveis envolvidas na etiologia. Fatores como internação hospitalar recente, uso prévio de antimicrobianos profiláticos ou terapêuticos, doença de base, intensidade e tempo de neutropenia, uso de cateteres venosos centrais de longa permanência ou outros dispositivos invasivos devem ser considerados na determinação da terapia empírica inicial<sup>3,5</sup>.

Uma ferramenta útil que auxilia o manejo dos pacientes com NF é o escore de risco da Associação Multinacional de Atenção ao Câncer (MASCC), que reconhece pacientes com potencial de complicações graves de NF, e permite orientar o local de cuidado, se ambulatorial ou hospitalar<sup>4</sup>. Cerca de 20% dos pacientes com neutropenia necessitam de manejo hospitalar em decorrência da gravidade que apresentam, seja pela contagem do número de neutrófilos periféricos seja pela duração da neutropenia<sup>1</sup>. Pela função significativamente reduzida do sistema imune nestes pacientes, infecções por germes comuns levam a um elevado risco de óbito. Por isso, a rápida intervenção se faz necessária, como indicado nos casos de sepse, com a introdução imediata de antimicrobianos, preferencialmente na primeira hora após o início dos sintomas<sup>5</sup>.

Os principais agentes infecciosos da NF são bactérias, sejam elas da microbiota do paciente ou agentes colonizadores, principalmente nos indivíduos hospitalizados, submetidos a procedimentos ou dispositivos invasivos e com uso prévio de antimicrobianos<sup>6-8</sup>. Por sua população predominante na microbiota humana, são os primeiros microrganismos a translocarem do trato gastrointestinal ou pele, ou mesmo adentrarem o hospedeiro por dispositivos invasivos como os cateteres venosos centrais. Por este motivo, os antibióticos são os primeiros antimicrobianos a serem introduzidos no paciente com NF.

Infecções fúngicas invasivas (IFI) também representam uma causa de febre em indivíduos neutropênicos. Em geral, elas ocorrem mais tardiamente do que as infecções bacterianas, com aumento da incidência

em pacientes com quatro ou mais dias de neutropenia e expostos a antibióticos de amplo espectro e principalmente, naqueles com mais de sete dias de neutropenia<sup>3</sup>. Classicamente, a IFI mais comum em pacientes com NF é a candidíase invasiva, seguida de outras como aspergilose invasiva, mucormicose, fusariose, histoplasmoze disseminada aguda e criptococose<sup>9</sup>. Devido a elevada incidência da candidemia em NF, observou-se nas duas últimas décadas que a profilaxia com triazólicos impactava de forma significativa sobre a mortalidade destes pacientes<sup>10</sup>. Com o uso destes antifúngicos na profilaxia houve uma mudança da epidemiologia, com aumento das infecções por espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol e pelo aumento da incidência das demais IFI, principalmente a aspergilose invasiva<sup>11, 12</sup>.

Mais recentemente, além do tratamento antimicrobiano, tem-se procurado melhorar a imunidade do paciente. A droga mais utilizada neste sentido é o fator estimulador de granulócitos (G-CSFs)<sup>13</sup>. A substância tem ação sobre as células precursoras da medula óssea, aumentando a população de granulócitos e neutrófilos.

### **1.1. Manejo do Paciente Neutropênico Febril**

Diante do paciente com câncer submetido à quimioterapia, o risco de neutropenia deve ser sempre avaliado. A procura deste indivíduo pelo serviço de saúde devido à febre deve ser entendida como um sinal de alerta para uma condição grave que deve ser adequadamente manejada. Desta forma, uma avaliação detalhada que inclua história clínica e exame físico e exames laboratoriais como o hemograma devem ser realizados para o correto diagnóstico da NF<sup>14</sup>. A busca de um foco de infecção deve ser realizada. Por isso, exames de imagem tais como radiografia de tórax, ou, se possível, tomografia computadorizada de tórax e seios da face são recomendadas. Testes diagnósticos que visem a identificação do agente

etiológico também são essenciais. Assim, a coleta de culturas de sangue e urina ou outros materiais são fundamentais.

O escore de MASCC é uma ferramenta que ajuda a estratificar os pacientes com NF de baixo e alto risco para complicações<sup>3-5</sup>, sendo recomendado seu uso no manejo destes pacientes<sup>14</sup>. O escore de MAASC tem uma pontuação máxima de 26. Pacientes com pontuação superior a 21 são considerados de baixo risco, e menos de 21 são de alto risco<sup>15</sup>, como descrito na tabela 1.

Tabela 1. Escore da *Multinational Association of Supportive Care of Cancer* (MASCC) para estratificar o risco de complicações em pacientes com câncer e neutropenia febril.

<b>Parâmetros</b>	<b>Pontos</b>
Ausência de sintomas ou sintomas leves	5
Ausência de hipotensão (PAS >90mmHg)	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou neoplasia hematológica sem infecção fúngica prévia	4
Ausência de desidratação com indicação de reposição parenteral de fluidos	3
Presença de sintomas moderados	3
Paciente ambulatorial ao início dos sintomas	3
Idade < 60 anos	2

Adaptado: referência 4.

PAS = pressão arterial sistólica.

Como já dito anteriormente, a administração de antimicrobianos deve ser rápida na NF, com o intuito de melhorar o prognóstico do paciente. Rosa e colaboradores realizaram um estudo prospectivo de coorte entre outubro de 2009 a agosto de 2011, onde foi avaliado o tempo de administração de antibióticos, em pacientes adultos com câncer e com NF<sup>16</sup>. O objetivo do estudo foi determinar se o tratamento é um preditor de mortalidade. A administração precoce de antibióticos foi associada a

maiores taxas de sobrevivência. Esforços devem ser feitos para garantir que os pacientes com NF recebam terapia com antibiótico eficaz na primeira hora do atendimento. Um fator importante nesse cenário é a abordagem da equipe multidisciplinar, a fim de iniciar o tratamento o mais rápido possível<sup>16</sup>.

### **1.1.1. Tratamento Ambulatorial**

O tratamento ambulatorial da NF pode ser adotado para pacientes com índice MASCC igual ou superior a 21, com residência a menos de 60 minutos do hospital, e que consigam cumprir orientações médicas (inclusive mensuração frequente da temperatura corporal) e retornar para reavaliação breve<sup>16</sup>. É também importante que tenham cuidador em casa, acesso a telefone e transporte 24 horas por dia e que não tenham complicações clínicas do processo infeccioso ou de outras doenças de base que não estejam enquadradas nos escores de estratificação de risco (por exemplo, arritmias, dificuldade para deglutir medicações, lesão renal aguda, trombocitopenia grave, disfunção cognitiva importante, entre outros)<sup>16-18</sup>. É recomendável, no entanto, que o paciente permaneça em observação no serviço de saúde por pelo menos quatro horas antes de ser encaminhado para continuidade do tratamento em seu domicílio<sup>18</sup>.

A primeira dose do antimicrobiano deve ser administrada por via endovenosa no serviço médico, logo após a coleta das hemoculturas. Após a dose inicial, a antibioticoterapia pode ser continuada em domicílio com esquemas orais, utilizando-se a associação de uma quinolonas (ciprofloxacino ou levofloxacino) com amoxicilina/clavulanato (ou clindamicina, se alergia a penicilina)<sup>3,5</sup>. A utilização de antibióticos orais costuma ser preferida pelos pacientes, além de ser mais confortável, mais conveniente e de menor custo, mas a utilização de antibioticoterapia endovenosa ambulatorial também é uma opção, em especial quando há alguma dificuldade para deglutição ou uso de grande número de outras



medicações orais. Não há evidências de superioridade de esquemas endovenosos sobre os orais ou o contrário<sup>19</sup>.

Os pacientes devem ser reavaliados em 72 horas, em visita domiciliar ou de forma ambulatorial. Caso a febre persista após 48-72 h do início do tratamento, o paciente deve retornar para reavaliação e possível hospitalização, e a ampliação do espectro da terapia antimicrobiana deve ser considerada<sup>3,5,19</sup>.

### **1.1.2. Tratamento Hospitalar**

Pacientes com NF com índice MASCC inferior a 21 ou com condições clínicas consideradas de alto risco pela equipe médica são considerados como emergência clínica, devendo ser hospitalizados para tratamento para evitar a rápida deterioração clínica e pior desfecho<sup>5,15</sup>. A hospitalização também deve ser indicada para pacientes com MASCC igual ou superior a 21 se a febre não ceder em até 72 horas do início da antibioticoterapia ambulatorial, se a febre for reiniciada após período afebril, se surgirem novos sinais ou sintomas de infecção, intolerância à medicação oral (impossibilidade de absorção por mucosite ou náuseas), resultado das culturas revelando agentes não sensíveis à antibioticoterapia inicial ou se houver questões sociais limitantes ao tratamento ambulatorial<sup>15-18</sup>.

A antibioticoterapia empírica de amplo espectro deve ser iniciada o mais breve possível, preferencialmente em até uma hora da admissão no serviço de saúde, logo após a coleta das culturas e antes mesmo da investigação etiológica adicional (exames de imagem, por exemplo). Essa urgência para o início do tratamento tem como base um estudo de coorte no qual foi observado que cada hora de atraso no tempo para a administração empírica de antibacteriano em pacientes com NF aumenta em 18% a mortalidade em 28 dias<sup>16</sup>. Recomenda-se que os pacientes com NF de alto risco recebam inicialmente monoterapia com antibióticos  $\beta$ -

lactâmicos com ação anti-*Pseudomonas* tais como cefepime, piperaciclina-tazobactam ou carbapenêmicos (meropenem ou imipenem)<sup>3,5</sup>. A cobertura para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) deve ser considerada nos pacientes que apresentarem instabilidade hemodinâmica, suspeita de infecção relacionada ao cateter venoso central, infecção de pele e partes moles e pneumonia<sup>3</sup>. Nestes casos deve ser introduzida a vancomicina. Esta cobertura também está indicada nos pacientes que apresentarem crescimento de cocos gram positivos em hemocultura (antes da identificação) e naqueles que persistirem com febre por 72 horas. A adição de aminoglicosídeos, muito utilizada no passado, não é mais recomendada por não apresentar superioridade de eficácia e aumentar os efeitos colaterais da terapia antimicrobiana<sup>20</sup>.

### **1.1.3. Manejo das infecções fúngica invasivas em pacientes com neutropenia febril**

#### **1.1.3.1. Recomendações internacionais**

Há duas principais estratégias para se manejar IFI em pacientes com NF<sup>3</sup>. Uma delas é a terapia empírica baseada no tempo de neutropenia e febre e na ausência de resposta clínica com o uso de antibióticos. Pacientes com quatro ou mais dias de NF e uso de antibioticoterapia de amplo espectro apresentam risco elevado de IFI e são elegíveis para a terapia antifúngica. Nestes casos, busca-se o diagnóstico de IFI por meio de exames histopatológicos e cultura. No entanto, há importantes limitações destes métodos. A sensibilidade da hemocultura para candidemia, principal IFI no cenário da NF, é em torno de 50% e o tempo de crescimento permite uma identificação do agente com mais de 48h da coleta do sangue<sup>21</sup>, condições que retardam a introdução do antifúngico ou impedem a confirmação diagnóstica. Pacientes com suspeita de aspergilose invasiva

precisam de exame histopatológico e cultura de tecido para confirmação diagnóstica. Porém, a maioria dos pacientes apresentam profunda plaquetopenia que impede a realização de exames invasivos para coleta de material. Desta forma, na terapia empírica, a maior parte dos indivíduos com NF recebem antifúngico sem definição do diagnóstico, fato que acarreta o uso excessivo destes fármacos e, conseqüentemente, impacto sobre a resistência destes microrganismos. Por outro lado, há menor risco de uma IFI deixar de ser tratada. Atualmente, as equinocandinas são a classe de antifúngicos recomendada como primeira linha para a terapia empírica da NF, por demonstrar maior efetividade, principalmente em pacientes que não receberam profilaxia com triazólicos<sup>22</sup>.

A outra estratégia é a terapia preemptiva, em que se utiliza a dosagem de biomarcadores. Neste cenário, grande destaque é dado para a dosagem seriada de galactomanana, utilizada para pesquisa de fungos do gênero *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* e *Histoplasma capsulatum*<sup>23-25</sup>. O propósito da terapia preemptiva é fazer um diagnóstico precoce, antes do surgimento de manifestação clínicas, como a febre, e que permita rápida e dirigida introdução de antifúngico, reduzindo o número de indivíduos expostos desnecessariamente a estes antimicrobianos. Pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásica (SMD) e receptores de células tronco hematopoiéticas (HSCT) representam o principal cenário onde se identifica o papel da dosagem da galactomanana. Nestes casos, recomenda-se iniciar sua dosagem logo que o paciente entra em neutropenia e repetida ao menos duas vezes na semana. O aumento da densidade ótica acima do cut-off indica a introdução do antifúngico. O estudo conduzido por Maertens e colaboradores, avaliaram 136 episódios de neutropenia em pacientes com LMA/SMD em um hospital na Bélgica durante um ano e demonstrou a redução do uso de antifúngicos de 35,0 para 7,7% dos indivíduos, quando estes antimicrobianos eram introduzidos apenas em casos com positividade da galactomanana ou de testes microbiológicos relacionados com alterações

em tomografia computadorizada<sup>26</sup>. A terapia antifúngica pôde ser iniciada antecipadamente em 10 episódios que não tinham suspeita clínica de IFI<sup>26</sup>. Outro estudo, mais recente, chegou à mesma conclusão ao comparar pacientes randomicamente divididos em abordagem empírica ou preemptiva<sup>27</sup>. Nesta última estratégia, o antifúngico foi iniciado quando dois resultados positivos consecutivos de galactomanana ou apenas um resultado positivo associado a sinais sugestivos de IFI em tomografia computadorizada de tórax. A taxa de sobrevivência de 12 semanas foi de 85,2% no grupo de terapia preemptiva e 84% no grupo de terapia empírica, demonstrando que uma abordagem preventiva pode reduzir o uso antifúngico empírico sem comprometer a sobrevivência em pacientes. Testes moleculares como a reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção também auxiliam nas possibilidades de diagnóstico precoce<sup>23</sup>. Estudos demonstram que esta estratégia é custo-efetiva<sup>28,29</sup>. Por este motivo, é que esta estratégia tem sido fortemente recomendada<sup>3,5</sup>.

#### **1.1.4. A realidade brasileira**

Embora o Brasil esteja entre as 20 maiores economias do mundo, ele é classificado como um país de renda média alta pelo Banco Mundial. Em países de baixa e média renda, o acesso às tecnologias diagnósticas é limitado para a maioria dos hospitais, principalmente os de financiamento público. O custo direto da dosagem de galactomanana é elevado e testes moleculares como a PCR carecem de laboratórios equipados e profissionais treinados para este fim. Estas condições têm impedido que a estratégia preemptiva possa ser implementada de modo mais amplo no Brasil. Também não há estudos de custo-efetividade acerca da incorporação destas tecnologias pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Desta forma, a terapia empírica é a mais empregada no país. E, neste contexto, o fluconazol permanece como antifúngico muito utilizado

nos serviços de saúde, em decorrência do baixo custo e da segurança deste fármaco, principalmente quando comparado a anfotericina B desoxicolato. Fluconazol e anfotericina B desoxicolato são os antifúngicos sistêmicos de menor custo no mercado e, por isso, os mais utilizados no Brasil. Contudo, evidências mais recentes apontam para uma maior efetividade das equinocandinas para tratamento empírico de IFI na NF<sup>22</sup>.

Diante deste contexto, é fundamental averiguar a possibilidade do uso das equinocandinas como arsenal terapêutico em hospitais pertencentes ao SUS do Brasil. Com o propósito de avaliar a incorporação desta classe de antifúngicos na terapia antifúngica empírica da NF no âmbito do SUS, este estudo avaliou um centro de tratamento oncológico do interior do país, onde os recursos diagnósticos e terapêuticos são limitados, para determinar a custo-efetividade da micafungina, uma equinocandina de valor acessível, comparada ao fluconazol.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1. Objetivo Geral**

O objetivo geral do estudo foi avaliar o custo-efetividade da micafungina comparada ao fluconazol no tratamento antifúngico empírico da NF em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia.

### **2.2. Objetivos Específicos**

Os objetivos específicos deste estudo foram:

- Conhecer a efetividade da micafungina e fluconazol utilizados no tratamento empírico e dirigido em pacientes com NF no cenário brasileiro;
- Avaliar a incidência de IFI diagnosticadas nesta população;

- Avaliar os custos, seja na perspectiva do hospital como na do SUS, envolvidos no tratamento antifúngico de pacientes com NF.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1. Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo de custo-efetividade da terapia antifúngico empírica da NF em uma coorte retrospectiva de pacientes com neoplasias sob quimioterapia. O estudo foi conduzido sob duas perspectivas: 1) de um hospital público; 2) do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Foi utilizado um horizonte temporal de um ano, para o qual não se aplicou taxa de desconto<sup>30</sup>.

Este estudo foi elaborado com base em diretrizes metodológicas nacionais<sup>30</sup> e internacionais<sup>31</sup> para avaliação econômica. O relato do estudo foi baseado nas recomendações da Declaração consolidada de Padrões de Relatórios de Avaliação Econômica em Saúde (CHEERS)<sup>32</sup>.

#### **3.2. População Alvo**

A população alvo foi composta por pacientes de todas as idades, de ambos os sexos, internados no Hospital Estadual Bauru (HEB) e que desenvolveram NF com necessidade de terapia antifúngica empírica no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2020. Os critérios para inclusão foram:

- Presença de neutropenia (menos que 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) e febre

(temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )

E

- Terapia antifúngica empírica com fluconazol ou micafungina

E

- Uma das seguintes condições:

1. Neutropenia com duração  $\geq 4$  dias (neutropenia prolongada) E tratamento com antimicrobianos de amplo espectro com 96 horas ou mais, sem resposta clínica;

OU

2. Neutropenia com duração maior ou igual a 7 dias.

Pacientes que apresentavam diagnóstico de IFI nos últimos 30 dias da introdução do antifúngico foram excluídos. Apenas foram aceitos os pacientes cujo diagnóstico de IFI foi realizado nas primeiras 24 horas do início do antifúngico ou durante o período de observação (sete dias após o término do tratamento). Foi considerado como IFI definida quando houve a identificação do fungo em amostras de hemoculturas ou liquor em exame micológico direto de materiais estéreis e exames cito ou histopatológicos.

Os pacientes foram analisados em dois cenários clínicos diferentes. O primeiro incluiu todos os pacientes, portanto, tinham ao menos 4 dias de neutropenia e uso de antimicrobianos de amplo espectro e foi definido como *cenário clínico 1*. O segundo, que representou um subgrupo do primeiro, incluiu apenas os pacientes com neutropenia com duração maior ou igual a sete dias, independentemente do tempo de uso de antimicrobianos e foi definido como *cenário clínico 2*. Embora todos estes pacientes tenham risco de desenvolver IFI, no cenário clínico 2 este risco é mais evidente, e, por isso, foi optado por uma análise mais detalhada deste grupo.

### **3.3. Local do Estudo**

O estudo foi conduzido no HEB “Dr. Arnaldo Prado Curvêllo”. Este é um hospital pertencente a rede do SUS do Brasil que atende uma população estimada de 1,8 milhão de pessoas. Apresenta 330 leitos distribuídos para clínica médica, cirúrgica, pediátrica, queimaduras, coronariana e oncológica e unidades de terapia intensiva (UTI). O hospital apresenta 22 leitos destinados a internação de pacientes com câncer além de serviço ambulatorial de oncologia, sendo uma referência para a região. O hospital também conta com sistema de prontuários eletrônicos em todo o período englobado pelo estudo, o que facilitou a obtenção de informações.

### **3.4. Comparadores**

Embora exista recomendações que orientem a terapia preemptiva no manejo de pacientes com câncer sob quimioterapia que desenvolvem neutropenia e febre, no HEB existe importante limitação de acesso aos testes para dosagem de biomarcadores tais como galactomanana, 1-3- $\beta$ -glucana e testes moleculares. Desta forma, a maioria dos pacientes com NF são manejados com terapia empírica. Neste contexto, os pacientes recebem, inicialmente, terapia antibiótica para controle deste quadro. Se a NF é prolongada ( $\geq 7$  dias) ou o paciente não responder ao tratamento com antibióticos em 96 horas, existe indicação do início da terapia antifúngica empírica.

Neste estudo foram comparados dois tratamentos antifúngicos, micafungina e fluconazol, utilizados para terapia empírica nestes pacientes com NF internados no HEB de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2020. A escolha destes dois antifúngicos para o estudo decorreu da maior incidência de uso destes fármacos no HEB. São muito poucos os pacientes que utilizam anfotericina B, em suas diversas formulações, outros azólicos ou outras equinocandinas neste cenário clínico o que dificulta sua



avaliação. Como, no passado, o fluconazol foi um fármaco classicamente recomendado para tratamento de NF devido ao seu baixo custo e elevada segurança, quando comparado a anfotericina B desoxicolato, e por ser o antifúngico mais utilizado neste hospital, ele ficou definido como a terapia padrão e a micafungina como a nova tecnologia a ser incorporada.

Neste estudo, o fluconazol foi usado, nos adultos, na dose de 400 mg intravenoso ao dia e, na população pediátrica, na dose 6 mg/kg intravenoso uma vez ao dia. A micafungina foi usada, nos adultos, na dose de 100 mg intravenoso uma vez ao dia nos adultos e, na população pediátrica, na dose 2 mg/kg intravenoso uma vez ao dia.

Para avaliação da efetividade foi considerado apenas o primeiro tratamento antifúngico utilizado pelo paciente durante a internação, embora os custos subsequentes pela troca do antifúngico foram considerados na análise.

### 3.5. Efetividade

A efetividade do tratamento antifúngico empírico foi medida pelo sucesso terapêutico, caracterizado pela obtenção de cinco quesitos, conforme Walsh e colaboradores<sup>33</sup>.

1. Sobrevida de sete dias após o término do tratamento;
2. Ausência de nova IFI neste período (*breakthrough infection*);
3. Resolução da IFI inicial quando diagnosticada;
4. Resolução da febre;
5. Não descontinuidade prematura do antifúngico por toxicidade ou falta de eficácia.

A troca de antifúngico por descalonamento nos pacientes que iniciaram com micafungina não foi considerada como descontinuação precoce. A ausência de ao menos um destes componentes foi considerado

como falha de tratamento.

Os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes foram obtidos a partir do prontuário médico. Foram levantadas informações referentes ao intervalo de tempo de internação hospitalar de cada paciente. Foram coletados dados de sexo, idade, comorbidades, tempo de internação, neoplasia de base, métodos usados para diagnóstico de IFI, antifúngicos e antibióticos utilizados, exames destinados a monitorização terapêutica, necessidade de cuidados em UTI, bem como o desfecho clínico, como descrito acima.

### 3.6. Modelo Analítico

Foi utilizada uma árvore de decisão para representar a evolução de uma coorte de pacientes internados com NF e necessidade de terapia antifúngica empírica (Figura 1). Optou-se pela árvore de decisão por se tratar de uma doença aguda e com eventos de curto prazo<sup>31,34</sup>.

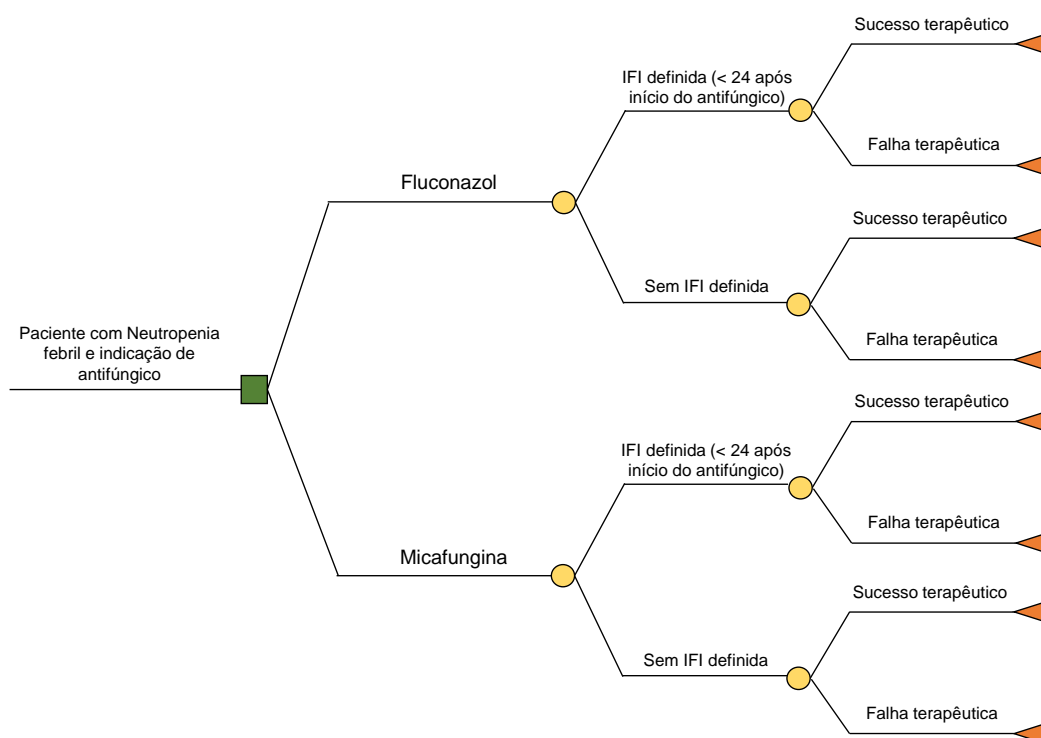


Figura 1. Árvore de decisão foi utilizada para avaliar o custo-efetividade de dois tratamentos antifúngicos empíricos para NF em pacientes com câncer sob quimioterapia.

### 3.7. Custos

Foram comparados os custos das internações dos pacientes submetidos aos dois antifúngicos para terapia empírica da NF, conforme as duas perspectivas propostas. Os custos foram coletados em reais, e não foi aplicado ajustes pela inflação.

#### 3.7.1. Perspectiva do hospital

Foi adotado o método de microcusteio para estimar os custos hospitalares, por meio de gestão de custos por absorção adotado pelo hospital.

Foram denominados custos básicos aqueles relacionados às diárias de internação de enfermaria e UTI, tratamento da infecção com antifúngicos e antibióticos, medicações de suporte e exames complementares (laboratoriais e de imagem). Estes custos foram fornecidos pelo hospital. O custo da diária de enfermaria e de UTI incluiu os custos com hotelaria, serviços de profissionais de saúde, e *overheads* (custos não diretamente ligados ao cuidado do paciente, mas atribuíveis via rateio).

Os seguintes cálculos foram aplicados para obtenção dos custos, para cada ramo da árvore de decisão:

1. *Custo de hospitalização* = valor da diária x mediana de dias de internação
2. *Custo de internação em UTI* = valor da diária x mediana de dias de internação x proporção de pacientes com necessidade de cuidados

intensivos

3. *Custo de exames diagnósticos e de seguimento* = somatória dos produtos formados pelo valor de cada exame x mediana de exames realizados
4. *Custo do primeiro tratamento antifúngico* = valor diário de cada antifúngico x mediana de dias de tratamento
5. *Custo do segundo tratamento antifúngico* = somatória dos produtos do valor diário de cada antifúngico x proporção de pacientes que o utilizaram x mediana de dias de uso
6. *Custo final* = somatória dos custos calculados para os itens de 1 a 5.

### 3.7.2. Perspectiva do SUS

As diárias de internações em enfermaria e em UTI foram obtidas no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. (SIGTAP). Nestas diárias já estão incluídos os custos referentes aos exames diagnósticos e de seguimento do paciente, bem como o serviço dos profissionais de saúde e hotelaria. Os custos dos antifúngicos foram obtidos a partir da média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelas instituições públicas do Brasil.

Os seguintes cálculos foram aplicados para obtenção dos custos, para cada ramo da árvore de decisão:

1. *Custo de hospitalização* = valor da diária x mediana de dias de internação
2. *Custo de internação em UTI* = valor da diária (soma da diária de enfermaria e da UTI) x mediana de dias de internação x proporção de pacientes com necessidade de cuidados intensivos
3. *Custo do primeiro tratamento antifúngico* = valor diário de cada antifúngico x mediana de dias de tratamento

4. *Custo do segundo tratamento antifúngico* = somatória dos produtos do valor diário de cada antifúngico x proporção de pacientes que o utilizaram x mediana de dias de uso
5. *Custo final* = somatória dos custos calculados para os itens de 1 a 4.

A razão incremental de custo-efetividade (RCEI) foi calculada a partir de valores dos custos totais e efetividade dos tratamentos antifúngicos, dividindo-se a diferença entre os custos das intervenções pela diferença entre as suas consequências em termos de saúde (efetividade).

### **3.8. Análise de sensibilidade**

Foram consideradas as variações de custo, do tempo de internação e tratamento e dos desfechos clínicos. Como este estudo não foi desenhado especificamente para medir a eficácia de tratamento, foram incluídas na análise de sensibilidade a efetividade de tratamentos com fluconazol e micafungina bem como o tempo de tratamento obtidas de estudos prévios publicados com esta finalidade<sup>35-40</sup>.

### **3.9. Análise estatística**

Como neste estudo foram incluídos todos os pacientes com câncer e NF atendidos no serviço, considerou-se a amostra como sendo de conveniência, não sendo possível em centro único, neste intervalo de tempo, sua ampliação. Para a avaliação de homogeneidade entre os grupos tratados com ambos os antifúngicos e para avaliação da efetividade, foram utilizados o teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher para as variáveis categóricas e teste U de Mann-Whitney para as contínuas, na análise bivariada. Como os grupos tratados com fluconazol e micafungina não se

mostraram homogêneos, foi realizada uma análise multivariada para definir os preditores de falha terapêutica, utilizando regressão logística. Para isso, as variáveis com valores de  $p$  menor que 0,1 na análise bivariada foram utilizadas para a elaboração de um modelo inicial. As demais foram incluídas uma a uma, em um processo de seleção tipo *forward* e mantidas caso provocassem uma mudança maior ou igual a 10% no coeficiente das variáveis estatisticamente significantes, formando assim o modelo final. Valores de  $p$  menores que 0.05 foram considerados significativos. Todas estas análises foram realizadas em programa SPSS®, IBM, versão 23.

### **3.10. Aspectos éticos**

Foram preservados os aspectos éticos previstos na Resolução CNS nº 466/2012. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, cujo protocolo é o de número 4.552.672, aprovado no dia 23 de fevereiro de 2021. Também recebeu aprovação da Instituição onde foi realizada a pesquisa, Fundação para o Desenvolvimento Médico Hospitalar (FAMESP) Bauru – SP.

## **4. RESULTADOS**

Foram incluídos neste estudo 106 pacientes, que preenchem critérios para o cenário clínico 1, ou seja, tinham quatro dias ou mais de neutropenia e febre e uso de antibióticos de amplo espectro. Destes 106, 75 apresentavam sete dias ou mais de neutropenia e entraram para a avaliação no cenário clínico 2.

### **4.1. Avaliação da efetividade do tratamento antifúngico**

As características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos 106 pacientes com câncer e neutropenia tratados com fluconazol ou micafungina são apresentadas na tabela 2. Destaca-se que os grupos de pacientes tratados com ambos os antifúngicos não foram homogêneos, havendo mais cardiopatia e internação em terapia intensiva nos pacientes que receberam micafungina. No cenário clínico 2, apenas a cardiopatia foi maior nos pacientes tratados com micafungina (tabela 3).

Tabela 2. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de 106 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a quatro dias e uso de antibióticos de amplo espectro (cenário clínico 1), conforme o antifúngico utilizado no tratamento empírico. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.

	<b>Fluconazol (n=88)</b>	<b>Micafungina (n=18)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Sexo masculino</b>	43 (48,9)	11 (61,1)	0,34
<b>Idade (anos)</b>	60,0 [41,5 – 71,5]	57,5 [28,0 – 61,0]	0,16
<b>Neoplasia hematológica</b>	35 (39,8)	08 (44,4)	0,71
<b>Comorbidades</b>			
<b>Diabete</b>	27 (30,7)	07 (38,9)	0,49
<b>Hipertensão arterial</b>	38 (43,2)	08 (44,4)	0,92
<b>Nefropatia</b>	09 (10,2)	01 (5,6)	1,00
<b>HIV/aids</b>	04 (4,5)	0 (0,0)	1,00
<b>Cardiopatia</b>	04 (4,5)	04 (22,2)	0,02
<b>Cirrose hepática</b>	10 (11,4)	01 (5,6)	0,68
<b>Escore de Charlson</b>	2 [2 – 3]	2 [2 – 4]	0,76
<b>Neutrófilos (células/mm<sup>3</sup>)</b>	50 [20 – 100]	46 [40 – 80]	0,81
<b>Tempo de neutropenia (dias)</b>	8,0 [6,0 – 10,5]	8,0 [7,0 – 9,0]	0,59
<b>IFI definida</b>	26 (29,5)	05(27,8)	0,88
<b>Terapia intensiva</b>	27 (30,7)	10 (55,6)	0,04
<b>Uso de CSF</b>	27 (30,7)	07 (38,9)	0,49

IFI definida = infecção fúngica invasiva diagnóstica nas primeiras 24 horas da introdução do antifúngico; CSF = fator estimulador de colônias.



Tabela 3. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de 75 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias (cenário clínico 2), conforme o antifúngico utilizado no tratamento empírico. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.

	Fluconazol (n=61)	Micafungina (n=14)	Valor de p
<b>Sexo masculino</b>	28 (45,9)	09 (64,3)	0,21
<b>Idade (anos)</b>	57 [27 – 66]	57 [28 – 61]	0,73
<b>Neoplasia hematológica</b>	33 (54,1)	06 (42,9)	0,45
<b>Comorbidades</b>			
<b>Diabete</b>	15 (24,6)	05 (35,7)	0,50
<b>Hipertensão arterial</b>	23 (37,7)	06 (42,9)	0,72
<b>Nefropatia</b>	05 (8,2)	0 (0,0)	1,00
<b>HIV/aids</b>	03 (4,9)	0 (0,0)	1,00
<b>Cardiopatia</b>	02 (3,3)	04 (28,6)	0,01
<b>Cirrose hepática</b>	07 (11,5)	0 (0,0)	0,33
<b>Escore de Charlson</b>	2 [2 – 3]	2 [2 – 4]	0,50
<b>Neutrófilos (células/mm<sup>3</sup>)</b>	60 [20 – 106]	46 [40 – 80]	0,84
<b>Tempo de neutropenia (dias)</b>	9,0 [7,0 – 12,0]	8,5 [8,0 – 11,0]	0,72
<b>IFI definida</b>	17 (27,9)	04 (28,6)	1,00
<b>Terapia intensiva</b>	20 (32,8)	07 (50,0)	0,23
<b>Uso de CSF</b>	22 (36,1)	05 (35,7)	0,98

IFI definida = infecção fúngica invasiva diagnóstica nas primeiras 24 horas da introdução do antifúngico; CSF = fator estimulador de colônias.

Em 29,2% dos pacientes no cenário clínico 1 houve confirmação de IFI, sendo 29,5% entre pacientes tratados com fluconazol e 27,8% entre os que receberam micafungina ( $p=0,41$ ). No cenário clínico 2, houve confirmação de IFI em 26,7% dos pacientes, sendo 27,9% entre os tratados com fluconazol e 28,6% entre os que receberam a micafungina ( $p=0,99$ ). A tabela 4 apresenta as infecções fúngicas confirmadas nos dois cenários clínicos, conforme a terapia empírica recebida.

Tabela 4. Infecções fúngica invasivas diagnóstica nas primeiras 24 horas de início da terapia antifúngica empírica em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril, conforme o cenário clínico.

	Cenário clínico 1		Cenário clínico 2	
	Fluconazol (n=26)	Micafungina (n=05)	Fluconazol (n=17)	Micafungina (n=04)
<b>Hemocultura</b>				
<i>Candida albicans</i>	15 (57,6)	01 (20,0)	08 (47,1)	01 (25,0)
<i>Candida tropicalis</i>	05 (19,2)	01 (20,0)	04 (23,5)	01 (25,0)
<i>Candida parapsilosis</i>	00 (0,0)	01 (20,0)	00 (0,0)	01 (25,0)
<i>Candida glabrata</i>	02 (7,7)	02 (40,0)	02 (11,8)	01 (25,0)
<i>Aspergillus spp.</i>	02 (7,7)	00 (0,0)	01 (5,9)	00 (0,0)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	01 (3,8)	00 (0,0)	01 (5,9)	00 (0,0)
<b>Líquido céfalo-raquidiano</b>				
<i>Cryptococcus neoformans</i>	01 (3,8)	00 (0,0)	01 (5,9)	00 (0,0)

† – Cenário clínico 1 = paciente em neutropenia (contagem total de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup>) com duração maior ou igual a 4 dias e ao menos 4 dias de uso de antimicrobianos de amplo espectro.

‡ – Cenário Clínico 2 = paciente em neutropenia (contagem total de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup>) com duração maior ou igual a 7 dias.

No cenário clínico 1, não se observou diferença de efetividade do tratamento com micafungina ou fluconazol (61,1 vs 45,5%,  $p=0,22$ ). Ao contrário, no cenário clínico 2, a micafungina foi mais efetiva (71,4 vs 36,1%,  $p=0,01$ ). A tabela 5 apresenta a avaliação dos desfechos clínicos destes pacientes. Na análise específica dos pacientes que confirmaram o diagnóstico de IFI, a micafungina foi mais efetiva que o fluconazol, tanto no cenário clínico 1 (100,0 vs 30,7%,  $p<0,001$ ) quanto no 2 (100,0 vs 23,5%,  $p=0,01$ ).

Tabela 5. Desfechos clínicos do tratamento empírico com fluconazol ou micafungina de 106 pacientes com câncer e neutropenia febril conforme o cenário clínico de base.

	Cenário clínico 1 <sup>†</sup>			Cenário clínico 2 <sup>‡</sup>		
	Fluconazol (n=88)	Micafungina (n=18)	Valor de p	Fluconazol (n=61)	Micafungina (=14)	Valor de p
<b>Sucesso terapêutico</b>	40 (45,5)	11 (61,1)	0,22	22 (36,1)	10 (71,4)	0,01
<b>Falha</b>	48 (54,5)	07 (38,9)	...	39 (63,9)	04 (28,6)	...
<b>Descontinuação precoce do ATF</b>	29 (33,0)	02 (11,1)	0,06	28 (45,9)	01 (7,1)	<0,01
<b>IFI sobreposta</b>	08 (9,1)	0 (0,0)	0,34	07 (11,5)	0 (0,0)	0,33
<b>Óbito até 7 dias do tratamento</b>	44 (50,0)	08 (44,4)	0,67	31 (50,8)	05 (35,7)	0,30

† – Cenário clínico 1 = paciente em neutropenia (contagem total de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup>) com duração maior ou igual a 4 dias e ao menos 4 dias de uso de antimicrobianos de amplo espectro.

‡ – Cenário Clínico 2 = paciente em neutropenia (contagem total de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup>) com duração maior ou igual a 7 dias.

Descontinuação precoce do ATF = descontinuação do antifúngico antes do término do tratamento seja por persistência da febre, piora clínica ou evento adverso.

IFI sobreposta = infecção fúngica invasiva que ocorre durante o tratamento antifúngico.

Pelo fato de não haver homogeneidade entre os grupos tratados com fluconazol e micafungina nos dois cenários clínicos, foi realizada uma análise de preditores para falha terapêutica, para corrigir os vieses de avaliação. A tabela 6 apresenta a análise bivariada destes preditores no cenário clínico 1. No modelo final da análise multivariada entraram apenas idade, tipo de neoplasia (hematológica vs sólida) e tempo de neutropenia. O antifúngico utilizado no tratamento foi forçado neste modelo, mas não demonstrou significância. O modelo final revelou como fator independente de falha terapêutica o tempo de neutropenia, sendo acrescido um risco de 17% para cada dia que o paciente permanece nesta condição [OR = 1,17 (IC95% 1,04 – 1,32),  $p < 0,01$ ].

A análise bivariada do cenário clínico 2 é apresentada na tabela 7. As seguintes variáveis foram selecionadas para compor o modelo final da análise multivariada: idade, sexo, tipo de neoplasia (hematológica vs sólida), cirrose hepática, escore de Charlson, necessidade de terapia intensiva, antifúngico utilizado na terapia e tempo de neutropenia. O tempo de neutropenia foi um fator independente de falha terapêutica, com acréscimo de 19% de risco [OR = 1,19 (IC95% 1,02 – 1,40),  $p = 0,03$ ] enquanto o uso de micafungina foi um fator independente de melhor prognóstico (sucesso terapêutico) [OR = 0,21 (IC95% 0,05 – 0,82),  $p = 0,02$ ].

Tabela 6. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de 106 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a quatro dias e uso de antibióticos de amplo espectro (cenário clínico 1), conforme o desfecho clínico. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.

	<b>Sucesso (n=51)</b>	<b>Falha (n=55)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Sexo masculino</b>	25 (49,0)	29 (52,7)	0,70
<b>Idade (anos)</b>	64 [54 – 73]	56 [27 – 63]	0,006
<b>Neoplasia hematológica</b>	14 (27,5)	29 (52,7)	0,008
<b>Comorbidades</b>			
<b>Diabete</b>	16 (31,4)	18 (32,7)	0,88
<b>Hipertensão arterial</b>	26 (51,0)	20 (36,4)	0,13
<b>Nefropatia</b>	05 (9,8)	05 (9,1)	1,00
<b>HIV/aids</b>	01 (2,0)	03 (5,5)	0,62
<b>Cardiopatia</b>	04 (7,8)	04 (7,3)	1,00
<b>Cirrose hepática</b>	03 (5,9)	08 (14,5)	0,14
<b>Escore de Charlson</b>	2 [2 – 3]	2 [2 – 3]	0,32
<b>Neutrófilos (células/mm<sup>3</sup>)</b>	42 [20 – 80]	60 [20 – 100]	0,44
<b>Tempo de neutropenia (dias)</b>	7 [6 – 9]	9 [7 – 13]	0,004
<b>IFI definida</b>	13 (25,5)	18 (32,7)	0,41
<b>Terapia intensiva</b>	16 (31,4)	21 (38,2)	0,46
<b>Uso de CSF</b>	14 (27,4)	20 (36,4)	0,43
<b>Antifúngico utilizado</b>			0,22
<b>Fluconazol</b>	40 (45,5)	48 (54,5)	
<b>Micafungina</b>	11 (61,1)	07 (38,9)	

IFI definida = infecção fúngica invasiva diagnóstica nas primeiras 24 horas da introdução do antifúngico; CSF = fator estimulador de colônias.

Tabela 7. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de 75 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias (cenário clínico 2), conforme o desfecho clínico. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.

	<b>Sucesso (n=43)</b>	<b>Falha (n=32)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Sexo masculino</b>	14 (43,8)	23 (53,5)	0,40
<b>Idade [anos]</b>	60 [40 – 68]	55 [21 – 62]	0,09
<b>Neoplasia hematológica</b>	13 (40,6)	26 (60,5)	0,09
<b>Comorbidades</b>			
<b>Diabete</b>	09 (28,1)	11 (25,6)	0,80
<b>Hipertensão arterial</b>	14 (43,8)	15 (34,9)	0,48
<b>Nefropatia</b>	02 (6,3)	03 (7,0)	1,00
<b>HIV/aids</b>	00 (0,0)	03 (7,0)	0,25
<b>Cardiopatia</b>	04 (12,5)	02 (4,7)	0,39
<b>Cirrose hepática</b>	00 (0,0)	07 (16,3)	0,02
<b>Escore de Charlson</b>	2 [2 – 3]	2 [2 – 3]	0,45
<b>Neutrófilos [células/mm<sup>3</sup>]</b>	50 [20 – 80]	60 [20 – 106]	0,78
<b>Tempo de neutropenia [dias]</b>	8 [7 – 10]	10 [8 – 13]	0,008
<b>IFI definida</b>	08 (25,0)	13 (30,2)	0,61
<b>Terapia intensiva</b>	10 (31,3)	17 (39,5)	0,47
<b>Uso de CSF</b>	10 (31,2)	17 (39,5)	0,61
<b>Antifúngico utilizado</b>			0,01
<b>Fluconazol</b>	22 (36,1)	39 (63,9)	
<b>Micafungina</b>	10 (71,4)	04 (28,6)	

IFI definida = infecção fúngica invasiva diagnóstica nas primeiras 24 horas da introdução do antifúngico; CSF = fator estimulador de colônias.

## 4.2. Avaliação da custo-efetividade

Para a análise de custo-efetividade foram obtidas as probabilidades dos desfechos clínicos, seguindo os ramos da árvore de decisão. A tabela 8 apresenta as probabilidades de cada desfecho, conforme o cenário clínico e o antifúngico utilizado e a tabela 9 as probabilidades finais, conforme cada ramo da árvore de decisão.

Tabela 8. Probabilidades dos eventos clínicos, com intervalo de confiança de 95%, de 106 pacientes com câncer e neutropenia febril submetidos a terapia empírica com antifúngicos, conforme o cenário clínico.

	Cenário clínico 1 <sup>1</sup>	Cenário clínico 2 <sup>2</sup>
<b>Fluconazol</b>		
<b>IFI definida</b>	0,295 (0,209 – 0,402)	0,279 (0,171 – 0,408)
<b>Sucesso terapêutico</b>	0,307 (0,143 – 0,518)	0,235 (0,068 – 0,499)
<b>Falha</b>	0,692 (0,482 – 0,857)	0,765 (0,501 – 0,931)
<b>IFI não definida</b>	0,704 (0,598 – 0,797)	0,721 (0,592 – 0,828)
<b>Sucesso terapêutico</b>	0,516 (0,386 – 0,645)	0,409 (0,263 – 0,567)
<b>Falha</b>	0,484 (0,355 – 0,614)	0,591 (0,432 – 0,737)
<b>Micafungina</b>		
<b>IFI definida</b>	0,278 (0,097 – 0,535)	0,286 (0,084 – 0,581)
<b>Sucesso terapêutico</b>	1,000 (0,478 – 1,000)	1,000 (0,398 – 1,000)
<b>Falha</b>	0,000 (0,000 – 0,522)	0,000 (0,000 – 0,602)
<b>IFI não definida</b>	0,722 (0,465 – 0,903)	0,714 (0,419 – 0,916)
<b>Sucesso terapêutico</b>	0,461 (0,192 – 0,749)	0,600 (0,262 – 0,878)
<b>Falha</b>	0,538 (0,251 – 0,808)	0,400 (0,122 – 0,738)

1 – Cenário clínico 1 = paciente em neutropenia (contagem total de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup>) com duração maior ou igual a 4 dias e ao menos 4 dias de uso de antimicrobianos de amplo espectro.

2 – Cenário Clínico 2 = paciente em neutropenia (contagem total de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup>) com duração maior ou igual a 7 dias.

IFI = infecção fúngica invasiva.

Tabela 9. Probabilidades finais dos eventos clínicos para cada ramo da árvore de decisão, com intervalo de confiança de 95%, de 106 pacientes com câncer e neutropenia febril submetidos a terapia empírica com antifúngicos, conforme o cenário clínico.

	Cenário clínico 1 <sup>1</sup>	Cenário clínico 2 <sup>2</sup>
<b>Fluconazol</b>		
<b>IFI definida</b>		
<b>Sucesso terapêutico</b>	0,090 (0,029 – 0,208)	0,065 (0,017 – 0,203)
<b>Falha</b>	0,204 (0,101 – 0,344)	0,213 (0,085 – 0,379)
<b>IFI não definida</b>		
<b>Sucesso terapêutico</b>	0,363 (0,230 – 0,514)	0,295 (0,155 – 0,469)
<b>Falha</b>	0,341 (0,212 – 0,489)	0,426 (0,255 – 0,610)
<b>Micafungina</b>		
<b>IFI definida</b>		
<b>Sucesso terapêutico</b>	0,278 (0,046 – 0,535)	0,286 (0,033 – 0,581)
<b>Falha</b>	0,000 (0,000 – 0,279)	0,000 (0,000 – 0,349)
<b>IFI não definida</b>		
<b>Sucesso terapêutico</b>	0,332 (0,089 – 0,676)	0,428 (0,109 – 0,804)
<b>Falha</b>	0,388 (0,116 – 0,729)	0,285 (0,051 – 0,676)

1 – Cenário clínico 1 = paciente em neutropenia (contagem total de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup>) com duração maior ou igual a 4 dias e ao menos 4 dias de uso de antimicrobianos de amplo espectro.

2 – Cenário Clínico 2 = paciente em neutropenia (contagem total de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup>) com duração maior ou igual a 7 dias.

IFI = infecção fúngica invasiva.

As tabelas 10 e 11 apresentam parâmetros clínicos, para os cenários clínico 1 e 2, respectivamente, que foram utilizados para os cálculos de custos: tempo de uso do primeiro e segundo antifúngico, tempo de internação, tempo de terapia intensiva e as proporções de uso do segundo antifúngico e da necessidade de terapia intensiva. A tabela 12 apresenta a proporção do segundo antifúngico utilizado, nos casos de troca, seja por descalonamento, ausência de resposta clínica ou evento adverso. A tabela 13 apresenta as doses diárias de cada antifúngico para a base de cálculo.



Tabela 10. Duração da terapia medicamentosa e da internação hospitalar em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a quatro dias e uso de antibióticos de amplo espectro (cenário clínico 1), conforme o cenário clínico, antifúngico utilizado para terapia empírica e desfecho. Dados apresentados como mediana, primeiro e terceiro quartis.

	Duração (em dias)				Proporção (IC95%)	
	1º antifúngico	2º antifúngico	Internação	Terapia intensiva	Uso do 2º antifúngico	Necessidade de UTI
<b>Fluconazol</b>						
<b>IFI definida</b>						
<b>Sucesso terapêutico</b>	12,5 [7,5 – 16,0]	---	38,0 [29,5 – 56,5]	33,0 [14,0 – 66,0]	0,000	0,375 (0,085 – 0,755)
<b>Falha</b>	6,5 [5,0 – 11,0]	7,0 [4,0 – 8,5]	24,0 [17,0 – 36,0]	17,0 [15,0 – 22,0]	0,555 (0,308 – 0,785)	0,333 (0,134 – 0,590)
<b>IFI não definida</b>						
<b>Sucesso terapêutico</b>	9,0 [7,0 – 13,0]	---	25,0 [17,0 – 38,0]	12,5 [4,0 – 18,5]	0,000	0,250 (0,115 – 0,434)
<b>Falha</b>	6,0 [4,0 – 9,0]	11,0 [6,0 – 17,0]	29,0 [18,0 – 40,0]	9,5 [5,0 – 23,0]	0,633 (0,439 – 0,801)	0,333 (0,173 – 0,528)
<b>Micafungina</b>						
<b>IFI definida</b>						
<b>Sucesso terapêutico</b>	9,0 [7,0 – 13,0]	19,5 [6,0 – 33,0]	42,0 [20,0 – 57,0]	24,5 [7,0 – 42,0]	0,400 (0,053 – 0,853)	0,400 (0,053 – 0,853)
<b>Falha</b>	---	---	---	---	0,000	0,000
<b>IFI não definida</b>						
<b>Sucesso terapêutico</b>	13,0 [9,0 – 26,0]	4,0 [3,0 – 30,0]	24,5 [16,0 – 32,0]	20,0 [5,0 – 23,0]	0,500 (0,118 – 0,882)	0,500 (0,118 – 0,882)
<b>Falha</b>	6,0 [3,0 – 13,0]	7,0 [3,0 – 25,0]	22,0 [20,0 – 47,0]	11,0 [8,0 – 19,0]	0,571 (0,184 – 0,901)	0,714 (0,290 – 0,963)

Tabela 11. Duração da terapia medicamentosa e da internação hospitalar em 75 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias (cenário clínico 2), conforme o cenário clínico, antifúngico utilizado para terapia empírica e desfecho. Dados apresentados como mediana, primeiro e terceiro quartis.

	Duração (em dias)				Proporção (IC95%)	
	1º antifúngico	2º antifúngico	Internação	Terapia intensiva	Uso do 2º antifúngico	Necessidade de UTI
<b>Fluconazol</b>						
<b>IFI definida</b>						
<b>Sucesso terapêutico</b>	14,0 [9,0 – 22,5]	---	38,0 [30,5 – 64,0]	23,5 [14,0 – 33,0]	0,000	0,500 (0,067 – 0,932)
<b>Falha</b>	9,0 [5,0 – 15,0]	6,0 [4,0 – 8,5]	23,0 [17,0 – 33,0]	15,5 [14,0 – 17,0]	0,692 (0,386 – 0,909)	0,308 (0,091 – 0,614)
<b>IFI não definida</b>						
<b>Sucesso terapêutico</b>	11,0 [7,0 – 15,0]	---	19,5 [14,0 – 28,0]	7,0 [2,0 – 15,5]	0,000	0,222 (0,064 – 0,476)
<b>Falha</b>	5,5 [3,0 – 10,0]	11,0 [6,0 – 16,5]	29,0 [18,0 – 40,0]	9,5 [5,0 – 23,0]	0,731 (0,522 – 0,884)	0,385 (0,202 – 0,594)
<b>Micafungina</b>						
<b>IFI definida</b>						
<b>Sucesso terapêutico</b>	8,0 [6,0 – 12,0]	19,5 [6,0 -33,0]	38,5 [19,0 – 61,0]	7,0 [7,0 – 7,0]	0,500 (0,067 – 0,932)	0,250 (0,006 – 0,806)
<b>Falha</b>	---	---	---	---	0,000	0,000
<b>IFI não definida</b>						
<b>Sucesso terapêutico</b>	13,0 [9,0 – 26,0]	4,0 [3,0 – 30,0]	24,5 [16,0 – 32,0]	20,0 [5,0 – 23,0]	0,500 (0,118 – 0,882)	0,500 (0,118 – 0,882)
<b>Falha</b>	8,5 [3,0 – 13,0]	7,0 [4,0 – 10,0]	23,5 [21,0 – 36,0]	8,0 [8,0 – 29,0]	0,500 (0,067 – 0,932)	0,750 (0,194 – 0,994)

Tabela 12. Proporção de uso do segundo antifúngico em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril, conforme o cenário clínico, primeiro antifúngico utilizado e desfecho.

	AmB-d	L-AmB	ABCL	MCF	VOR	FLU
<b>Cenário clínico 1</b>						
Fluconazol						
IFI definida						
Sucesso terapêutico	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Falha	0,055	0,111	0,000	0,389	0,000	0,000
IFI não definida						
Sucesso terapêutico	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Falha	0,133	0,066	0,066	0,333	0,033	0,000
Micafungina						
IFI definida						
Sucesso terapêutico	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,400
Falha	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
IFI não definida						
Sucesso terapêutico	0,000	0,000	0,000	0,000	0,167	0,333
Falha	0,143	0,143	0,000	0,000	0,000	0,286
<b>Cenário Clínico 2</b>						
Fluconazol						
IFI definida						
Sucesso terapêutico	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Falha	0,077	0,077	0,000	0,538	0,000	0,000
IFI não definida						
Sucesso terapêutico	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Falha	0,154	0,077	0,077	0,385	0,038	0,000
Micafungina						
IFI definida						
Sucesso terapêutico	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,500
Falha	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
IFI não definida						
Sucesso terapêutico	0,000	0,000	0,000	0,000	0,167	0,333
Falha	0,250	0,000	0,000	0,000	0,000	0,250

AmB-d = anfotericina B desoxicolato; L-AmB = anfotericina B lipossomal; ABCL = anfotericina B complexo lipídico; MCF = micafungina; VOR = voriconazol; FLU = fluconazol.

Tabela 13. Dose diária para base de cálculo dos antifúngicos.

Antifúngico	Dose diária (mg)
Fluconazol	400
Micafungina	100
Voriconazol	400
Anfotericina B desoxicolato*	70
Anfotericina B lipossomal*	200
Anfotericina complexo lipídico*	350

\*Média diária baseada em um peso de 70 kg.

#### 4.2.1. Custo-efetividade na perspectiva do hospital

Os exames para diagnóstico de IFI e para seguimento dos pacientes sob terapia antifúngica no cenário clínico 1, bem como o número de testes realizados são apresentados nas tabelas 14, 15a e 15b, enquanto para o cenário clínico 2 estes dados são apresentados nas tabelas 16, 17a e 17b. Estes parâmetros foram utilizados para cálculo de custos apenas na perspectiva do hospital, em que a diária de internação não inclui estes testes.

Tabela 14. Quantidade de testes realizados para diagnóstico de infecção fúngica invasiva (IFI) em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a quatro dias e uso de antibióticos de amplo espectro (cenário clínico 1), conforme o antifúngico utilizado no tratamento e os desfechos clínicos. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.

	Hemocultura	Urocultura	Outras culturas	Micológico	TC tórax	TC seios da face	Rx de tórax
<b>Fluconazol</b>							
<b>IFI definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	2,5 [2,0 – 3,2]	2,5 [2,0 – 3,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	1,0 [1,0 – 1,2]	0,0 [0,0 – 0,0]	1,5 [1,2 – 1,7]
<b>Falha</b>	2,0 [2,0 – 2,7]	2,0 [1,0 – 3,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>IFI não definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	2,0 [1,0 – 2,0]	1,5 [1,0 – 2,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	2,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,5]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	2,5 [2,0 – 3,0]	2,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,5]	1,0 [1,0 – 1,5]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Micafungina</b>							
<b>IFI definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	3,0 [2,0 – 4,0]	2,0 [1,0 – 2,0]	2,0 [2,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]
<b>IFI não definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	2,0 [2,0 – 2,7]	3,0 [1,0 – 5,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,5 [1,2 – 1,7]	1,0 [1,0 – 1,0]	2,0 [1,5 – 2,0]	3,0 [3,0 – 3,0]
<b>Falha</b>	2,0 [2,0 – 2,5]	2,0 [1,0 – 2,5]	3,0 [2,0 – 3,5]	2,5 [1,7 – 3,2]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]

TC = tomografia computadorizada; Rx = radiografia; IFI = Infecção fúngica invasiva.

Tabela 15a. Quantidade de testes realizados para seguimento da terapia antifúngica em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a quatro dias e uso de antibióticos de amplo espectro (cenário clínico 1), conforme o antifúngico utilizado no tratamento e os desfechos clínicos. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.

	HMG	Cr	Ur	Na	K	Hemocultura	Rx de tórax
<b>Fluconazol</b>							
<b>IFI definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	8,5 [5,7 – 23,0]	7,0 [3,7 – 12,7]	5,5 [3-11,5]	5,5 [2,7 – 10,7]	5,5 [2,7 – 10,7]	3,0 [2,0 – 5,2]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	7,0 [3,0 -11,0]	3,0 [2,0 – 8,5]	3,5 [2-6,75]	3,5 [2,0 – 7,7]	3,0 [2,0 – 7,7]	3,0 [3,0 – 4,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>IFI não definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	6,0 [3,0 – 11,0]	3,5 [2,0 – 6,2]	4,0 [2,0 – 6,2]	3,5 [1,0 – 6,5]	4,0 [1,0 – 7,0]	2,0 [2,0 – 3,0]	2,0 [2,0 – 3,0]
<b>Falha</b>	8,0 [4,5 – 10,7]	6,0 [3,0 – 10,0]	5,0 [3,0 – 10,0]	3,5 [2,0 – 10,2]	4,0 [2,0 – 10,2]	3,0 [2,0 – 6,0]	1,0 [1,0 – 1,7]
<b>Micafungina</b>							
<b>IFI definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	10,0 [2,0 – 11,0]	8,0 [6,0 – 15,0]	6,0 [3,0 – 16,0]	9,0 [2,0 – 16,0]	9,0 [2,0 – 16,0]	7,0 [4,7 – 8,5]	0,0 [0,0 – 0,0]
<b>Falha</b>	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]
<b>IFI não definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	10,0 [3,2 – 19,0]	10,5 [3-15,75]	9,0 [2,7 – 15,2]	7,5 [2,0 – 16,7]	2,0 [2,0 – 10,2]	6,0 [2,0 – 8,0]	7,0 [7,0 – 7,0]
<b>Falha</b>	7,0 [6,5 – 10,5]	6 [5,5-8,5]	5,0 [2,5 – 8,0]	5,0 [3,0 – 6,0]	5,0 [3,0 – 8,0]	5,0 [2,5 – 9,2]	1,0 [1,0 – 1,0]

HMG = hemograma completo; Cr = creatinina; Ur = Ureia; Na = Sódio; K = Potássio; Rx = Radiografia; IFI = infecção fúngica invasiva.

Tabela 15b. Quantidade de testes realizados para seguimento da terapia antifúngica em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a quatro dias e uso de antibióticos de amplo espectro (cenário clínico 1), conforme o antifúngico utilizado no tratamento e os desfechos clínicos. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.

	TGO	TGP	FA	GGT	Bili	TC de tórax	TC seios da face
<b>Fluconazol</b>							
<b>IFI definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	4,5 [2,5 – 10,7]	4,5 [2,5 -10,7]	1,5 [1,0 – 2,7]	1,5 [1,0 – 2,0]	2,0 [1,7 – 2,5]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	3,0 [2,0 – 4,0]	3,0 [2,0 – 4,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 3,0]	2,0 [1,0 – 3,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>IFI não definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	2,0 [2,0 – 4,0]	2,0 [2,0 – 4,0]	1,5 [1,0 - 2,2]	1,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,5]
<b>Falha</b>	3,0 [2,0 – 9,0]	3,5 [2,0 – 9,5]	3,0 [2,0 – 4,0]	2,5 [1,2 – 3,0]	1,5 [1,0 – 3,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,7]
<b>Micafungina</b>							
<b>IFI definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	11,0 [5,7 – 16,5]	9,5 [5,7 – 14,2]	3,0 [2,0 – 6,0]	2,5 [2,2 – 2,7]	2,0 [2,0 – 4,5]	2,0 [1,5 – 2,5]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]
<b>IFI não definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	3,0 [2,2 – 7,5]	3,0 [3,0 – 9,0]	2,0 [1,5 – 3,5]	2,0 [1,5 – 2,0]	2,0 [1,5 – 4,0]	2,0 [2,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	5,0 [2,5 – 5,0]	4,0 [2,5 – 5,0]	2,0 [1,7 – 2,2]	2,0 [1,5 – 3,5]	1,0 [1,0 – 2,0]	2,0 [1,5 – 2,5]	0,0 [0,0 – 0,0]

TGO = Transaminase oxalacética; TGP = Transaminase pirúvica; FA = Fosfatase alcalina; GGT = Gama glutamil transferase; Bili = bilirrubinas; TC = tomografia computadorizada; IFI = Infecção fúngica invasiva.

Tabela 16. Quantidade de testes realizados para diagnóstico de infecção fúngica invasiva (IFI) em 75 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias (cenário clínico 2), conforme o antifúngico utilizado no tratamento e os desfechos clínicos. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.

	Hemocultura	Urocultura	Outras culturas	Micológico	TC tórax	TC seios da face	Rx de tórax
<b>Fluconazol</b>							
<b>IFI definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	2,5 [2,0 – 3,7]	2,0 [2,0 – 3,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	1,0 [1,0 – 1,5]	0,0 [0,0 – 0,0]	2,0 [2,0 – 2,0]
<b>Falha</b>	2,0 [2,0 – 3,0]	2,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>IFI não definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	2,0 [1,0 – 2,0]	1,5 [1,0 – 2,0]	1,5 [1,0 – 2,0]	1,5 [1,2 – 1,7]	1,0 [1,0 – 1,2]	2,0 [2,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	2,5 [2,0 – 3,0]	2,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,5]	1,0 [1,0 – 1,5]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,5 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Micafungina</b>							
<b>IFI definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	2,5 [2,0 – 3,2]	2,0 [1,7 – 2,0]	2,0 [2,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	2,0 [2,0 – 2,2]	1,5 [1,0 – 2,0]	3,0 [2,0 – 3,5]	0,0 [0,0 – 0,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>IFI não definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	2,0 [2,0 – 2,7]	3,0 [1,0 – 5,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,5 [1,2 – 1,7]	1,0 [1,0 – 1,0]	2,0 [1,5 – 2,0]	3,0 [3,0 – 3,0]
<b>Falha</b>	2,0 [2,0 – 2,2]	1,5 [1,0 – 2,0]	3,0 [2,0 – 3,5]	0,0 [0,0 – 0,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]

TC = tomografia computadorizada; Rx = radiografia; IFI = Infecção fúngica invasiva.



Tabela 17a. Quantidade de testes realizados para seguimento da terapia antifúngica em 75 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias (cenário clínico 2), conforme o antifúngico utilizado no tratamento e os desfechos clínicos. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.

	HMG	Cr	Ur	Na	K	Hemocultura	Rx de tórax
<b>Fluconazol</b>							
<b>IFI definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	16,0 [8,0 – 25,5]	14,5 [8,5 – 23,0]	12,0 [9,0 – 16,5]	11,5 [8,0 – 17,0]	11,5 [8,0 – 17,0]	6,0 [2,7 – 9,7]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	8,0 [3,0 – 13,0]	3,0 [2,0 – 7,0]	2,0 [2,0 – 6,0]	2,0 [2,0 – 7,0]	2,0 [2,0 – 7,0]	3,5 [3,0 – 4,2]	1,0 [1,0 – 1,2]
<b>IFI não definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	14,5 [2,2 – 7,7]	3,0 [1,2 – 5,7]	4,0 [2,0 – 6,0]	3,0 [1,0 – 5,5]	3,0 [1,0 – 5,5]	2,0 [1,0 – 3,2]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	8,5 [4,5 – 13,2]	5,0 [3,0 – 10,0]	5,0 [3,0 – 10,0]	3,0 [1,7 – 10,2]	3,0 [1,7 – 10,2]	3,5 [2,0 – 6,0]	1,0 [1,0 – 1,7]
<b>Micafungina</b>							
<b>IFI definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	6,0 [2,0 – 10,2]	7,0 [5,0 – 10,0]	4,5 [2,7 – 8,7]	5,5 [2,0 – 11,0]	5,5 [2,0 – 11,0]	8,0 [4,5 – 9,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	6,5 [5,7 – 8,0]	5,5 [4,5 – 7,0]	4,0 [2,7 – 6,0]	4,0 [3,0 – 6,0]	4,0 [3,0 – 6,0]	4,0 [2,5 – 5,5]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>IFI não definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	10,0 [3,2 – 19,0]	10,5 [3,0 – 15,7]	9,0 [2,7 – 15,2]	7,5 [2,0 – 16,7]	2,0 [2,0 – 10,2]	6,0 [2,0 – 8,0]	7,0 [7,0 – 7,0]
<b>Falha</b>	6,5 [5,7 – 8,0]	5,5 [4,5 – 7,0]	4,0 [2,7 – 6,0]	4,0 [3,0 – 6,0]	4,0 [3,0 – 6,0]	4,0 [2,5 – 5,5]	1,0 [1,0 – 1,0]

HMG = hemograma completo; Cr = creatinina; Ur = Ureia; Na = Sódio; K = Potássio; Rx = Radiografia; IFI = infecção fúngica invasiva.

Tabela 17b. Quantidade de testes realizados para seguimento da terapia antifúngica em 75 pacientes com câncer e neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias (cenário clínico 2), conforme o antifúngico utilizado no tratamento e os desfechos clínicos. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis.

	TGO	TGP	FA	GGT	Bili	TC de tórax	TC seios da face
<b>Fluconazol</b>							
<b>IFI definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	6,0 [4,5 – 9,0]	6,0 [4,5 – 9,0]	2,0 [1,5 – 2,5]	1,5 [1,2 – 1,7]	2,0 [1,7 – 2,5]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	3,0 [1,0 – 6,0]	1,0 [1,0 – 6,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 3,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	2,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>IFI não definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	2,5 [2,0 – 4,0]	2,5 [2,0 – 4,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	2,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,5 [1,0 – 2,2]
<b>Falha</b>	3,5 [2,0 – 9,5]	3,5 [2,0 – 9,5]	3,0 [2,0 – 6,0]	3,0 [2,0 – 3,0]	1,0 [1,0 – 3,5]	1,0 [1,0 – 1,2]	1,0 [1,0 – 1,7]
<b>Micafungina</b>							
<b>IFI definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	6,0 [5,5 – 12,0]	6,0 [5,5 – 12,0]	3,0 [2,0 – 6,0]	2,0 [1,0 – 2,5]	2,0 [2,0 – 4,5]	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	3,5 [2,0 – 6,0]	2,0 [2,0 – 5,5]	1,5 [1,2 – 1,7]	5,0 [5,0 – 5,0]	4,5 [2,7 – 6,2]	3,0 [3,0 – 3,0]	0,0 [0,0 – 0,0]
<b>IFI não definida</b>							
<b>Sucesso terapêutico</b>	3,0 [2,2 – 7,5]	3,0 [3,0 – 9,0]	2,0 [1,5 – 3,5]	2,0 [1,5 – 2,0]	2,0 [1,5 – 4,0]	2,0 [2,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 1,0]
<b>Falha</b>	3,5 [2,0 – 6,0]	2,0 [2,0 – 5,5]	1,5 [1,2 – 1,7]	5,0 [5,0 – 5,0]	4,5 [2,7 – 6,2]	3,0 [3,0 – 3,0]	1,0 [1,0 – 1,0]

TGO = Transaminase oxalacética; TGP = Transaminase pirúvica; FA = Fosfatase alcalina; GGT = Gama glutamil transferase; Bili = bilirrubinas; TC = tomografia computadorizada; IFI = Infecção fúngica invasiva.

Os custos fornecidos pelo hospital para a base de cálculo são apresentados na tabela 18.

Tabela 18. Relatório de custos das internações dos pacientes submetidos a terapia empírica da neutropenia febril (Diárias, medicação e exames diagnósticos e de segmentos).

<b>Variável</b>	<b>Custo (R\$)</b>	<b>Varição (R\$)</b>
Diária de enfermaria (oncologia)	220,62	166,83 – 236,45
Diária de UTI	810,15	668,70 – 1024,70
Anfotericina B desoxicolato 50 mg	15,94	20,722 – 11,16
Anfotericina B complexo lipídico 100 mg	1.380,00	1794,00 – 966,00
Anfotericina lipossomal 50 mg	1.625,00	2112,5 – 1137,50
Micafungina 100 mg	269,17	349,92 – 188,42
Fluconazol 200 mg injetável	5,91	7,68 – 4,14
Fluconazol 150 mg cápsulas	0,55	0,72 – 0 39
Itraconazol 100 mg cápsulas	0,82	1,07 – 0 57
Voriconazol 200 mg injetável	698,63	908,22 – 489,04
Voriconazol 200 mg cápsulas	108,06	140,48 – 75,64
Hemocultura	11,49	14,94 – 8,04
Cultura de urina	3,70	4,81 – 2,59
Micológico de escarro ou LBA	2,80	3,64 – 1,96
Cultura de escarro ou LBA	5,62	7,31 – 3,93
Tomografia de tórax	136,41	177,33 – 95,49
Tomografia de seios da face	86,75	112,78 – 60,73
Radiografia de tórax	14,32	18,62 – 10,02
Hemograma	4,11	5,34 – 2,88
Creatinina	3,51	4,56 – 2,46
Ureia	3,51	4,56 – 2,46
Sódio	1,85	2,41 – 1,30
Potássio	1,85	2,41 – 1,30
AST ou TGO	2,01	2,61 – 1,41
ALT ou TGP	2,01	2,61 – 1,41
Fosfatase alcalina	2,01	2,61 – 1,41
Gama GT	3,51	4,56 – 2,46
Bilirrubinas	2,01	2,61 – 1,42

LBA = lavado bronco alveolar; TGO = Transaminase oxalacética; TGP = Transaminase pirúvica; Gama GT = Gama glutamil transferase

Os custos finais obtidos e a RCEI para os dois cenários clínicos são apresentados na tabela 19. No cenário clínico 1, houve um custo incremental para a terapia com micafungina de R\$ 3.980,27, com uma RCEI de 25.514,55 R\$/sucesso terapêutico. No cenário clínico 2, a terapia com micafungina apresentou um custo incremental de R\$ 739,01 com uma RCEI de 2.093,51 R\$/sucesso terapêutico. Para o custo incremental do uso de micafungina comparada ao fluconazol, a análise de sensibilidade revelou uma variação de R\$ -1.224,50 a 46.077,86 para o cenário clínico 1 e de R\$ -1.001,78 a 35.347,35 para o cenário clínico 2. A RCEI, na análise de sensibilidade, variou de - 3.655,22 a 658.255,14 R\$/sucesso terapêutico no cenário clínico 1 e - 2.335,15 a 504.962,14 R\$/sucesso terapêutico no cenário clínico 2.

Tabela 19. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril, conforme o antifúngico utilizado para tratamento empírico e o cenário clínico avaliado, na perspectiva do hospital.

	<b>Fluconazol</b>	<b>Micafungina</b>
<b>Cenário clínico 1</b>		
Custo final por paciente (R\$)	15.846,45 (2.323,67 – 48.834,25)	19.826,72 (1.009,17 – 94.912,11)
Custo incremental (R\$)		3.980,27 (–1.224,50 – 46.077,86)
Efetividade (sucesso terapêutico)	0,455 (0,450 – 0,720)	0,611 (0,611 – 0,790)
Efetividade incremental	---	0,156 (0,070 – 0,335)
RCEI (R\$/sucesso terapêutico)		25.514,55 (–3.655,22 – 658.255,14)
<b>Cenário clínico 2</b>		
Custo final por paciente (R\$)	14.398,30 (2.397,02 – 40.489,98)	15.137,31 (1395,24 – 75.837,33)
Custo incremental (R\$)		739,01 (–1.001,78 – 35.347,35)
Efetividade (sucesso terapêutico)	0,361 (0,361 – 0,580)	0,714 (0,650 – 0,790)
Efetividade incremental	---	0,353 (0,070 – 0,429)
RCEI (R\$/sucesso terapêutico)		2.093,51 (–2.335,15 – 504.962,14)

#### 4.2.2. Na perspectiva do SUS

Os custos utilizados para base de cálculos na perspectiva do SUS são apresentados na tabela 20.

Tabela 20. Relatório de custos das internações e tratamento antifúngico praticados pelo Sistema Único de Saúde e instituições públicas no Brasil.

Variável	Custo (R\$)	Varição (R\$)
Diária de enfermaria	465,31	---
Acréscimo para a diária de UTI	508,00	---
Anfotericina B desoxicolato 50 mg	15,94	11,15 – 20,72
Anfotericina B complexo lipídico 100 mg	1.162,46	813,72 – 1.511,19
Anfotericina lipossomal 50 mg	1.386,48	970,53 – 1.802,42
Micafungina 100 mg	299,58	209,70 – 389,44
Fluconazol 200 mg injetável	12,21	8,54 – 15,87
Voriconazol 200 mg injetável	148,29	103,80 – 192,77

Os custos finais obtidos e a RCEI para os dois cenários clínicos são apresentados na tabela 21. No cenário clínico 1, houve um custo incremental para a terapia com micafungina de R\$ 4.340,12, com uma RCEI de 27.821,28 R\$/sucesso terapêutico. No cenário clínico 2, a terapia com micafungina apresentou um custo incremental de R\$ 1.941,35 com uma RCEI de 5.499,57 R\$/sucesso terapêutico. Para o custo incremental do uso de micafungina comparada ao fluconazol, a análise de sensibilidade revelou uma variação de R\$ –2.784,81 a 44.413,70 para o cenário clínico 1 e de R\$ –2.914,95 a 21.697,82 para o cenário clínico 2. A RCEI, na análise de sensibilidade, variou de – 8.312,86 a 634.481,42 R\$/sucesso terapêutico no cenário clínico 1 e – 6.794,75 a 309.968,85 R\$/sucesso terapêutico no cenário clínico 2.

Tabela 21. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em 106 pacientes com câncer e neutropenia febril, conforme o antifúngico utilizado para tratamento empírico e o cenário clínico avaliado, na perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil.

	<b>Fluconazol</b>	<b>Micafungina</b>
<b>Cenário clínico 1</b>		
Custo final por paciente (R\$)	17.515,01 (5.472,95 – 51.214,75)	21.855,13 (2.688,14 – 95.628,45)
Custo incremental (R\$)		4.340,12 (–2.784,81 – 44.413,70)
Efetividade (sucesso terapêutico)	0,455 (0,450 – 0,720)	0,611 (0,611 – 0,790)
Efetividade incremental	---	0,156 (0,070 – 0,335)
RCEI (R\$/sucesso terapêutico)		27.821,28 (–8312,86 – 634.481,42)
<b>Cenário clínico 2</b>		
Custo final por paciente (R\$)	17.650,45 (4.871,25 – 54.094,16)	19.591,80 (1.956,30 – 75.791,98)
Custo incremental (R\$)		1.941,35 (–2.914,95 – 21.697,82)
Efetividade (sucesso terapêutico)	0,361 (0,361 – 0,580)	0,714 (0,650 – 0,790)
Efetividade incremental	---	0,353 (0,070 – 0,429)
RCEI (R\$/sucesso terapêutico)		5.499,57 (–6.794,75 – 309.968,85)

## 5. DISCUSSÃO

Os estudos de custo-efetividade são importantes para se definir se determinada tecnologia pode ser implementada em um sistema de saúde, principalmente em um sistema público de um país de média renda, como o Brasil, onde os recursos destinados a esta área são limitados. No manejo de IFI na neutropenia, a terapia preemptiva tem se mostrado efetiva e com menor exposição dos pacientes a antifúngicos, especialmente nos casos de leucemia, SMD e receptores de células tronco hematopoiéticas<sup>23-25</sup>. No entanto, os custos dos testes diagnósticos ainda representam uma barreira para a ampla utilização desta estratégia em um grande sistema de saúde. Por isso, a estratégia empírica ainda permanece uma realidade em países como o Brasil.

No passado, o fluconazol se mostrou um antifúngico atraente para a terapia empírica devido ao seu baixo custo, elevada segurança e boa efetividade, principalmente quando comparado a anfotericina B desoxicolato<sup>35,36</sup>. Neste período, a profilaxia com triazólicos ainda não estava bem estabelecida de forma que a candidíase invasiva era a IFI mais incidência nos pacientes NF, com predomínio das infecções por *C. albicans*. Mas com a evidência de que a profilaxia traz redução da mortalidade em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia ou receptores de células tronco hematopoiéticas<sup>41</sup>, o fluconazol passou ser utilizado com este fim. Isto modificou a epidemiologia da candidemia, seja pelo aumento das espécies com sensibilidade reduzida ao fluconazol, como *C. glabrata* e *C. krusei*<sup>11</sup> como pela própria redução desta infecção, que passou a ser menos incidência que aspergilose invasiva, como mostra dados nacionais<sup>12</sup>. Esta condição fez com que o fluconazol deixasse de ser recomendado na terapia empírica, dando espaço para fármacos com ação contra fungos filamentosos e contra as espécies de *Candida* resistentes. Voriconazol, formulações lipídicas da anfotericina B e equinocandinas passaram a



compor o arsenal antifúngico mais recomendado para a terapia empírica<sup>5</sup>. No entanto, em países de baixa e média renda, a profilaxia antifúngica é menos empregada e o fluconazol ainda permanece como um fármaco amplamente utilizado para a terapia empírica.

Neste estudo, foi avaliado um centro de oncologia na cidade de Bauru, interior do Estado de São Paulo, com o propósito de conhecer a realidade dos serviços de saúde cujo acesso a tecnologias diagnósticas é mais limitado. Este centro não conta com recursos como dosagem de galactomanana, 1-3- $\beta$ -D-glucana ou testes moleculares que permitam realizar a estratégia preemptiva. Desta forma, a estratégia para manejo da NF é a terapia empírica, em que o fluconazol é o fármaco mais utilizado. A micafungina, por seu maior custo direto, tem uso mais restrito, mas é o segundo antifúngico mais empregado neste centro. Por este motivo, é que, para este estudo, o fluconazol foi definido como o tratamento padrão e a micafungina como a nova tecnologia. Não se identificou na literatura estudos prévios que comparassem estes dois antifúngicos no tratamento empírico da NF nem em termos de efetividade e nem de custo, de forma que este parece ser o primeiro com este propósito.

A micafungina se mostrou mais efetiva que o fluconazol nos casos em que a IFI foi confirmada em ambos os cenários clínicos e, independentemente do diagnóstico de IFI, no cenário clínico 2, em que apenas pacientes com sete dias ou mais de neutropenia e febre foram avaliados. A menor efetividade da micafungina vista no cenário clínico 1, embora com diferença de 15,6% em relação ao fluconazol, pode estar relacionada a menor incidência de IFI nesta população. Pelo menor tempo de neutropenia, as infecções bacterianas ainda são as principais causas de febre nestes pacientes, o que torna mais difícil identificar o efeito do antifúngico. Mesmo que a incidência de IFI confirmada tenha sido muito semelhante entre estes cenários (29,2 vs 26,7% nos cenários clínicos 1 e 2 respectivamente), sabe-se que o seu diagnóstico é difícil, pelas limitações dos métodos disponíveis tais como baixa sensibilidade de hemoculturas e

incapacidade de biópsia em paciente com plaquetopenia. Muito provável que a incidência real de IFI no cenário clínico 2 seja maior<sup>42</sup>, o que pode justificar a diferença de efetividade observada entre os dois cenários clínicos.

Pode-se elencar algumas razões pela qual a micafungina foi superior ao fluconazol. A principal deve-se ao fato de que candidemia foi a IFI mais prevalente neste estudo. Andes e colaboradores demonstraram, em metanálise, que as equinocandinas são fatores independentes de melhor prognóstico na candidemia, superior ao fluconazol<sup>43</sup>. Semelhante ao que foi observado nos dois cenários clínicos avaliados, pesquisas prévias encontraram efetividade da micafungina variando de 64,4 a 79% no tratamento empírico da NF<sup>38-40</sup>. Outra razão é que o risco de IFI por fungos filamentosos como *Aspergillus* spp. aumenta proporcionalmente ao tempo de neutropenia. A micafungina, embora fungistática, tem ação sobre *Aspergillus* spp., diferente do fluconazol que é inativo contra fungos filamentosos. Isto reforça o fato da efetividade da micafungina se destacar no cenário clínico 2, onde o risco de candidemia e aspergilose é maior. Revisão sistemática e metanálise realizada por Chen e colaboradores identificou que as equinocandinas são os agentes mais efetivos no tratamento empírico da NF<sup>22</sup>. É importante ressaltar que a micafungina foi o antifúngico mais utilizado como terapia de resgate nos pacientes que falharam com o fluconazol, nos dois cenários clínicos, o que reforça a efetividade superior das equinocandinas na terapia inicial.

Neste estudo, a efetividade do fluconazol foi de 36,1 a 45,5% nos cenários clínicos 1 e 2, respectivamente. Pesquisas prévias encontraram efetividade maior para o fluconazol, variando de 68 – 75%<sup>35,36</sup>. Tal diferença pode estar associado ao tempo de neutropenia destes pacientes, que se associa com o risco de IFI. Aqui, 70% dos pacientes tinham mais que sete dias de neutropenia (cenário clínico 2), enquanto os estudos acima citados avaliaram pacientes com quatro ou mais dias<sup>35,36</sup>. No estudo de Winston e colaboradores, quando feita subanálise dos pacientes com neutropenia

acima de sete dias, observa-se queda de 72 para 58% de efetividade do fluconazol<sup>35</sup>. Por ser uma coorte retrospectiva não foi possível identificar com clareza se os pacientes fizeram uso de fluconazol profilático nos últimos 30 dias ao episódio de NF avaliado, o que pode ter contribuído para uma menor efetividade deste fármaco. No entanto, um achado indireto sugere que a proporção de pacientes submetidos a profilaxia antifúngica deve ser baixa neste centro. A candidemia representou 87,1 e 85,7% das IFI, nos cenários clínicos 1 e 2 respectivamente, com predomínio de infecções por *C. albicans* e *C. tropicalis*. Este perfil é mais comum em pacientes virgens de triazólicos, pois indivíduos expostos ao fluconazol apresentam maior chance de desenvolver candidemia por espécies resistentes como *C. glabrata* e *C. krusei* ou apresentar outras IFI tais como aspergilose invasiva ou mucormicose. Desta forma, é provável que o uso da profilaxia tenha sido reduzido nestes pacientes.

A custo-efetividade da micafungina comparada ao fluconazol foi avaliada sob duas perspectivas. A perspectiva do hospital teve o objetivo de oferecer uma devolutiva ao serviço onde a pesquisa foi realizada, que permita a melhoria do manejo de pacientes com NF. No entanto, HEB apresenta um modelo de administração peculiar, diferente da maioria dos serviços públicos do Brasil. Esta instituição é administrada por uma organização social, a Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar, e recebe financiamento direto da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Embora tenha esta característica, o hospital não dispõe de tecnologias mais novas para manejo de IFI em NF e nem de arsenal antifúngico amplo, se assemelhando aos demais serviços públicos do país. Mesmo assim, optou-se por se avaliar a custo-efetividade na perspectiva do SUS, com o propósito de oferecer um parâmetro que possa ser aplicado aos hospitais públicos do Brasil, ampliando a validade externa desta pesquisa. Outra questão a ser considerada, foi o pressuposto quanto ao desfecho final. Neste como em diversos outros estudos já publicados, o desfecho avaliado foi o sucesso terapêutico ao invés da sobrevida apenas.

A escolha deste desfecho se deu pela complexidade do contexto clínico que os pacientes com NF apresentam, pois a sobrevida é influenciada por diversos outros fatores que não são possíveis de serem controlados, especialmente aqueles relacionados a neoplasia e os efeitos da quimioterapia.

Nas duas perspectivas estudadas, os resultados encontrados de RCEI para incorporação da micafungina no manejo clínico da NF foram semelhantes, em ambos os cenários clínicos, o que permite serem analisados em conjunto. Embora tenha tido custos maiores que o fluconazol, como esperado, a micafungina teve efetividade maior, principalmente no cenário clínico 2, de forma que este antifúngico não se mostrou como uma tecnologia dominada. O valor obtido da RCEI parece acessível diante da disposição a pagar por um sistema público de saúde, como o SUS do Brasil, especialmente nos pacientes com sete dias ou mais de NF, uma vez que a RCEI observada no cenário clínico 2 foi bem inferior à do cenário 1. Esta diferença pode ser justificada pela efetividade da micafungina. No cenário clínico 2, houve menor tempo de internação em terapia intensiva nos tratados com micafungina. Também, sua maior efetividade reduziu os pacientes que receberam anfotericina B nas suas formulações lipídicas. Estas duas condições permitiram a redução do custo nos tratados com a micafungina tanto na perspectiva do hospital (R\$ 4.689,41 de redução) quanto do SUS (R\$ 2.263,33 de redução).

Como colocado anteriormente, não há estudos que comparem estes dois antifúngicos em termos de custo-efetividade na NF. Foram identificados dois estudos que comparam equinocandina e um triazólico. Um deles foi conduzido na Turquia, país também classificado como de média renda, em que a caspofungina se mostrou custo efetiva em relação ao voriconazol<sup>44</sup>. Semelhante resultados também foram observados em estudo australiano<sup>45</sup>. Estes dois estudos utilizaram dados de literatura para a efetividade dos antifúngicos, baseado em dados de ensaios clínicos multicêntricos internacionais. Em concordância com nossos achados, eles

também observaram que o uso de equinocandinas na terapia empírica da neutropenia é uma estratégia interessante, mesmo quando o comparador é um triazólico com espectro de ação superior ao fluconazol, que neste caso, foi o voriconazol, que tem ação contra fungos filamentosos. O custo da caspofungina é superior ao voriconazol, do mesmo modo que micafungina também tem custo superior ao fluconazol. Mas pela diferença de efetividade, as equinocandinas tornam-se custo-efetivas. Outro estudo de custo efetividade no tratamento empírico da NF que teve como comparador a anfotericina B lipossomal, identificou que a caspofungina foi custo efetiva<sup>46</sup>. Não houve diferença de efetividade entre estes antifúngicos, de forma que a custo-efetividade encontrada para equinocandina foi decorrente do seu custo, inferior ao da anfotericina B lipossomal.

A análise de sensibilidade, considerando as variações nos custos dos antifúngicos, no tempo de hospitalização e de tratamento da NF, bem como dos desfechos clínicos alcançados, demonstrou uma ampla variação de valores. Nos dois cenários clínicos, a incorporação da micafungina apresentou desde valores inferiores a estratégia usando fluconazol até superiores. Provavelmente, esta ampla variação se deva a amostra pequena de pacientes, principalmente aqueles tratados com a micafungina. Por este motivo é que foi optado por se usar a mediana, primeiro e terceiros quartis para se calcular as variações, uma vez que esta pequena amostra não apresenta distribuição normal e a média não representa a maioria dos indivíduos pertencentes a esta coorte. A busca por estas variações também foi feita na literatura, em estudos prévios, mas a maior parte das informações necessárias não estavam disponíveis. Basicamente, foi possível obter a efetividade da micafungina e do fluconazol e o tempo de tratamento. O tempo de hospitalização não foi encontrado para estes cenários clínicos. No presente estudo, não houve diferença deste tempo. Reboli e colaboradores compararam anidulafungina com fluconazol no tratamento da candidemia, principal IFI observada nos pacientes desta pesquisa, e não observou diferença do tempo de hospitalização entre os

antifúngicos<sup>47</sup>. Por isso, optou-se por utilizar apenas os tempos observados na coorte de indivíduos incluídos nesta avaliação. De qualquer forma, a variação obtida nesta análise de sensibilidade foi bastante ampla, o que pode representar uma limitação do presente estudo.

Além da pequena amostra de pacientes tratados com micafungina, deve-se reconhecer que se trata de uma coorte retrospectiva, que impediu a coleta mais precisa de informações dos pacientes, como por exemplo, a profilaxia antifúngica prévia, condição que interfere na efetividade dos fármacos estudados. Outro ponto de limitação do presente estudo refere-se à interpretação de seus resultados na perspectiva do SUS. Os dados aqui trabalhados foram obtidos de um centro único no Brasil, um país de grande extensão territorial e com realidades distintas conforme as regiões.

Apesar de suas limitações, este estudo traz importante contribuição. É o primeiro, nacional e internacional, a avaliar a custo-efetividade da micafungina comparada ao fluconazol. Além disso, seus achados permitem considerar a possibilidade da incorporação da micafungina como alternativa no tratamento da terapia empírica da NF no sistema de saúde pública no Brasil, um país de média renda. Ela se mostra mais efetiva que o fluconazol e com custos acessíveis, principalmente em paciente com neutropenia prolongada e febre. Futuros estudos multicêntricos são importantes para corroborar estes achados.

## **6. CONCLUSÕES**

Este estudo permite as seguintes conclusões:

1. A micafungina é mais efetiva que o fluconazol na terapia empírica da neutropenia febril com duração maior ou igual a sete dias em pacientes com câncer sob quimioterapia;
2. A micafungina é mais efetiva que o fluconazol em infecção fúngica invasiva, quando esta for a candidemia, em pacientes com neutropenia febril com quatro ou mais dias de evolução;

3. O custo final por paciente é superior naqueles tratados com micafungina comparado ao fluconazol;
4. A razão custo-efetividade incremental da micafungina mostra que ela é uma alternativa viável a ser implementada nos hospitais públicos do Brasil na terapia empírica da neutropenia febril em pacientes com câncer sob quimioterapia, principalmente nos indivíduos com sete dias ou mais de neutropenia e febre.

## **7. REFERÊNCIAS**

1. Borges G, Petrarca CR, Azambuja AA, Hasse J, Zimath T, Barbosa TBR. Neutropenia febril em pacientes com câncer e baixo risco de complicações: tratamento ambulatorial versus tratamento hospitalar. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica* 2013; 9:33.
2. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 Suppl 1: S32–S37.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et.al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011; 15;52: e56–e93.
4. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer.* 2004;12(8):555-60.
5. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, Toal AVL, Cornely OA, Einsele H, et.al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2017; 96(11): 1775–1792.

6. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, Peled N, Hofman Y, Kapelushnik J, Leibovitz E. Microbiological spectrum, and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25 (6):469-73.
7. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 Suppl 1: S25–S31.
8. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39: (12):775–781.
9. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20(7): 1149–1155.
10. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007; 25(34): 5471–5489.
11. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*. 2008; 112(11): 2493–2499.
12. Nucci M, Garnica M, Gloria AB, Lehugeur DS, Dias VCH, Palma LC, et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(8): 745–751.



13. Liang DC, Chen SH, Lean SF. Role of granulocyte colony-stimulating factor as adjunct therapy for septicemia in children with acute leukemia. *Am J Hematol*. 1995;48 (2):76-81.
14. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, Espinosa J, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors. 2018; 21(1):75-86.
15. Ferreira JN, Correia LRBR, Oliveira RM, Watanabe SN, Possari JF, Lima AFC. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Rev Bras Enferm*. 2017 Nov-Dec;70(6):1301-1308.
16. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004. 58(7), 3799–3803.
17. Zimmer A, Freifeld A. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Practice*. 2019;15 (1):19-24.
18. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawlwy DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(14):1443-53.
19. Coradazzi AL, Frankenfeld MCJ, Carvalho DB, Zanatta ML, Carvalho RP, Lyra IV. Neutropenia no Paciente Oncológico: como prevenir. Como tratar. Vol. II (06). Fev 2021.
20. Fumo P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy, or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2002;2 (4):231-42.
21. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018; Volume 56 Issue 5 e01909-17.

22. Chen K, Wang Q, Pleasants RA, et al. Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 159.
23. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 1042–1051.
24. Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, Sorrel TC, Milliken S, Bardy PG, Bradstock KF, et al. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(6): 519–528.
25. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(10): 2860–2866.
26. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E. Galactomannan, and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov 1;41(9):1242-50.
27. Tan BH, Low JG, Chlebicka NL, Kurup A, Cheah FK, Lin RT, Goh YT, Wong GC. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. *International Journal of Infectious Diseases*, 15(5), e350-e356.
28. Martín-Peña A, Gil-Navarro MV, Aguilar-Guisado M, Espigado I, Pipaón MRP, Falantes J, et al. Cost-effectiveness analysis comparing two approaches for empirical antifungal therapy in hematological patients with persistent febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(10): 4664–4672.

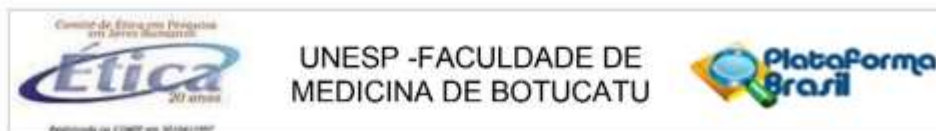
29. Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzinger M, Koo S. Meta-analysis, and cost comparison of empirical versus pre-emptive antifungal strategies in hematologic malignancy patients with high-risk febrile neutropenia. *PLoS One*. 2015; 10: e0140930.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
31. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health*. 2012;32(5):667-77.
32. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*. 2013; 16:231-50.
33. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002; 346(4): 225–234.
34. Silva EN, Silva MT, Pereira MG. Analytical models in economic evaluation studies. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2016, 25(4):855-858.
35. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med*. 2000; 108: 282–289.
36. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever

in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. 1996; 32A: 814–820.

37. Ellis ME, Halim MA, Spence D, Ernst P, Clink H, Kalin M, et al. Systemic amphotericin B versus fluconazole in the management of antibiotic resistant neutropenic fever--preliminary observations from a pilot, exploratory study. *J Infect*. 1995; 30(2): 141–146.
38. Oyake T, Kowata S, Murai K, Ito S, Akagi T, Kubo K, et al. Comparison of micafungin and voriconazole as empirical antifungal therapies in febrile neutropenic patients with hematological disorders: a randomized controlled trial. *Eur J Haematol*. 2016; 96(6): 602–609.
39. Jeong SH, Kim DY, Jang JH, Mun YC, Choi CW, Kim SH, et al. Efficacy and safety of micafungin versus intravenous itraconazole as empirical antifungal therapy for febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized, controlled, prospective, multicenter study. *Ann Hematol*. 2016; 95(2): 337–344.
40. Yamaguchi M, Kurokawa T, Ishiyama K, Aoki G, Ueda M, Matano S, et al. Efficacy and safety of micafungin as an empirical therapy for invasive fungal infections in patients with hematologic disorders: a multicenter, prospective study. *Ann Hematol*. 2011; 90(10): 1209–1217.
41. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovivi L, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007; 25(34): 5471–5489.
42. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3849-54.

43. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: (8) 1110–1122.
44. Turner SJ, Senol E, Kara A, Al-Badriyeh D, Dinleyici EC, Kong DC. Cost effectiveness of caspofungin vs. voriconazole for empiric therapy in Turkey. *Mycoses*. 2014; 57: 489–496.
45. Al-Badriyeh D, Liew D, Stewart K, Kong DC. Pharmacoeconomic analysis of voriconazole vs. caspofungin in the empirical antifungal therapy of febrile neutropenia in Australia. *Mycoses*. 2012; 55: 244–256.
46. Stam WB, Aversa F, Kumar RN, Jansen JP. Economic evaluation of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal treatment in patients with neutropenic fever in Italy. *Value Health*. 2008; 11: 830–841.
47. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2472-82.

## ANEXOS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Análise de Custo Efetividade do Tratamento Antifúngico Empírico de Pacientes Oncológicos com Neutropenia Febril

**Pesquisador:** LARIZA MAZA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 35397320.7.0000.5411

**Instituição Proponente:**

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.552.672

#### Apresentação do Projeto:

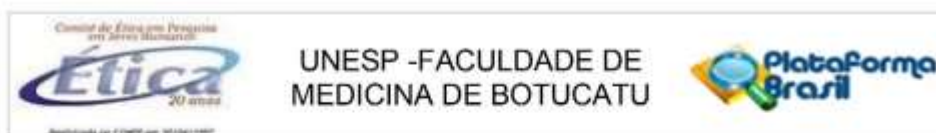
As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa.

#### Objetivo da Pesquisa:

Novas abordagens da terapia antifúngica empírica (EAT) em pacientes hematológicos selecionados com neutropenia febril persistente (PFN) serão propostas nos últimos anos, mas sua relação custo-efetividade não foi estudada. O objetivo deste estudo será comparar custo-efetividade de duas abordagens diferentes da EAT em pacientes oncológicos com PFN. Uma árvore de decisão para avaliar a relação custo-benefício de ambas as abordagens será desenvolvido.

A escolha ideal para o tratamento antifúngico, deveria ocorrer depois da identificação do organismo infectante, porém frequentemente é necessário iniciar o tratamento empírico, especialmente em pacientes com imunossupressão nos quais a infecção se instala rapidamente. Todavia, o tratamento com antifúngicos são de elevado custo, e sua prescrição necessita de autorização de comissões de controle de infecção hospitalar, para cada solicitação de uso para a assistência ao paciente. Dessa maneira esse estudo tem como propósito, realizar a avaliação de custo efetividade no tratamento de Infecção Fúngica Invasiva em pacientes oncológicos submetidos a tratamento empírico, auxiliando os médicos para que o tratamento seja adequado e

Endereço: Chácara Butignoli, s/n  
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.518-970  
 UF: SP Município: BOTUCATU  
 Telefone: (14)3880-1809 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.552.672

baixo custo para a instituição.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos serão mínimos aos pacientes, que poderão ser minimizados com a privacidade e sigilo dos dados. O benefício do estudo será o de realizar a avaliação de custo efetividade no tratamento de Infecção Fúngica Invasiva em pacientes oncológicos submetidos a tratamento empírico, auxiliando os médicos para que o tratamento seja adequado e baixo custo para a instituição.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de projeto de pesquisa relevante que utilizará o modelo de avaliação econômica de árvore de decisão. O custo será de R\$ 100,00, com financiamento próprio. O cronograma de execução consta início de coleta de dados em 01/09/2020 e finalização do projeto 30/11/2021.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos obrigatórios foram apresentados: folha de rosto sem instituição proponente, anuência institucional do HEB – Hospital Estadual de Baurão, projeto de pesquisa, o TCLE e o TALE para serem aplicados aos participantes (por escrito, via telefônica, e-mail). Para os pacientes que não estiverem mais em seguimento, que não consigam o contato pelos dados disponíveis e os pacientes que foram a óbito, a dispensa do TCLE justifica. Para os demais pacientes participantes do estudo, deverá ser aplicado o TCLE.

#### **Recomendações:**

apresentar relatório final de atividades após encerramento da pesquisa.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

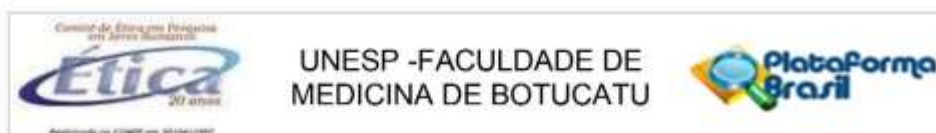
Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o Projeto de Pesquisa.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 16/02/2021, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

<b>Endereço:</b> Chácara Butignoli, s/n	<b>CEP:</b> 18.618-970
<b>Bairro:</b> Rubião Junior	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> BOTUCATU
<b>Telefone:</b> (14)3880-1809	<b>E-mail:</b> cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.552.672.

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1544266.pdf	09/02/2021 21:14:31		Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	09/02/2021 21:14:14	LARIZA MAZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	modelo_tcleparticipantesmaiores_18anos.pdf	09/02/2021 21:12:31	LARIZA MAZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_responsavellegal.pdf	09/02/2021 21:12:04	LARIZA MAZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_assentimentolivre esclarecido.pdf	09/02/2021 21:10:14	LARIZA MAZA	Aceito
Cronograma	cronograma_projeto_pesquisa.pdf	14/07/2020 08:11:10	LARIZA MAZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_autorizacao_prontuario.pdf	14/07/2020 08:10:05	LARIZA MAZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_autorizacao_nautilizacao_tcle.pdf	14/07/2020 08:09:50	LARIZA MAZA	Aceito
Outros	termo_aquiescencia.pdf	14/07/2020 08:09:37	LARIZA MAZA	Aceito
Orçamento	orcamento_pesquisa.pdf	14/07/2020 08:09:07	LARIZA MAZA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_de_pesquisa.pdf	14/07/2020 08:08:37	LARIZA MAZA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	14/07/2020 07:56:08	LARIZA MAZA	Aceito

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

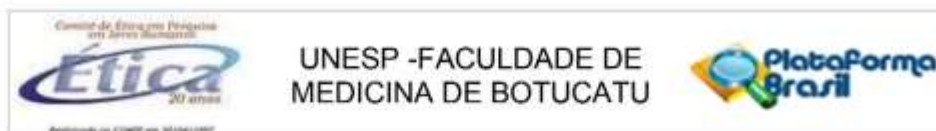
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br





Continuação do Parecer: 4.552.672.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 23 de Fevereiro de 2021

---

**Assinado por:**

**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Chácara Busignoli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP **Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br



FUNDAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO  
MÉDICO E HOSPITALAR  
FAMESP ORGANIZAÇÃO SOCIAL DE SAÚDE

---

## DECLARAÇÃO

Declaro que tenho ciência e autorizo o desenvolvimento do projeto de pesquisa intitulado: **ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE NO TRATAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS COM NEUTROPENIA FEBRIL PERSISTENTE, ASSOCIADO AO TRATAMENTO EMPÍRICO DA INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA: ESTUDO DE VIDA REAL**, a ser conduzida pela pesquisadora Lariza Maza, sob orientação do Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante e Co-orientação do Dr. Rinaldo Poncio Mendes, junto a esta Instituição, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Declaro também que conheço e farei cumprir os requisitos da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, e tendo esta Instituição condições para o desenvolvimento deste Projeto de Pesquisa, autorizo sua execução.

Bauru, 26 de Maio de 2020.

Prof.ª Dra. Deborah Madiel Cavalcanti Rosa  
Diretora Executiva  
Hospital Estadual de Bauru

---

Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar / FAMESP

Av. Luiz Edmundo Carrijo Coube 1-100 – Pres. Geisel

CEP. 17.033-360 - Bauru/SP

Botucatu, 29, de Julho de 2021.

Ao

Conselho do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais  
Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp

Prezados Senhores,

Considerando o estabelecido na legislação vigente, solicito a alteração do projeto de pesquisa de minha orientada Lariza Maza, regularmente matriculado no Programa, em curso de ( ) Mestrado/( x ) Doutorado.

**Projeto inicial:** "Avaliação Clínica e Sorológica no Diagnóstico e Seguimento de Pacientes com Histoplasmosose Não Infectados pelo HIV".

**Projeto proposto:** "Análise de Custo Efetividade do Tratamento Antifúngico Empírico de Pacientes Oncológicos com Neutropenia Febril".

**Justificativa da necessidade de alteração do projeto:** Atualmente a aluna de Doutorado Lariza Maza, trabalha com pacientes oncológicos na cidade de Bauru em um Hospital de referência para o tratamento, onde relata a necessidade de um estudo direcionado para a avaliação do custo efetividade dos pacientes submetidos a tratamentos oncológicos e devido a pandemia Covid 19 ficou insustentável seu projeto inicial. Dessa forma se faz necessário a alteração ao projeto de pesquisa. O novo projeto fará uma abordagem direta aos pacientes oncológicos submetidos a tratamento antifúngico empírico com neutropenia febril, será realizada uma análise de custo efetividade. O projeto recebeu o parecer favorável da Instituição onde será realizada a pesquisa e da Plataforma Brasil.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante



Lariza Maza

Obs.:

- 1) Anexar cópia do projeto inicial e cópia do projeto proposto;
- 2) Comunicar ao Comitê de Ética em Pesquisa/Comissão de Ética em Experimentação Animal a alteração do projeto;
- 3) \* Tanto a assinatura do aluno(a) quanto do orientador(a) deverão ser originais.