



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

Luiza Ikeda Seixas Cardoso

**“Custo-efetividade da terapia preemptiva
versus terapia empírica para manejo de
infecções fúngicas invasivas em pacientes
com neutropenia febril no Sistema Único de
Saúde”**

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

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante

Botucatu

2023

Luiza Ikeda Seixas Cardoso

“Custo-efetividade da terapia preemptiva *versus* terapia empírica para manejo de infecções fúngicas invasivas em pacientes com neutropenia febril no Sistema Único de Saúde”

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

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante

Botucatu

2023

C268c Cardoso, Luiza Ikeda Seixas

 Custo-efetividade da terapia preemptiva versus terapia empírica
para manejo de infecções fúngicas invasivas em pacientes com
neutropenia febril no Sistema Único de Saúde / Luiza Ikeda Seixas
Cardoso. -- Botucatu, 2023

 52 p. : tabs.

 Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Medicina, Botucatu

 Orientador: Ricardo de Souza Cavalcante

 1. Custo-efetividade. 2. Terapia preemptiva. 3. Terapia empírica. 4.
Neutropenia febril. 5. Aspergilose Invasiva. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de
Medicina, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Dedicatória

À minha mãe **Sandra Aparecida Ikeda Seixas**, pelo companheirismo e amor incondicional. Apenas com você ao meu lado foi possível tornar este sonho realidade.

Ao meu orientador, Dr. **Ricardo de Souza Cavalcante**, pela paciência, incentivo e imenso conhecimento para a realização deste trabalho.

À minha família, em especial, minhas avós **Sumiko Ikeda Seixas**, *in memoriam*, e **Euridice Cardoso**, *in memoriam*, e à minha tia-avó **Helena Ikeda**, *in memoriam*.

Ao professor Dr. Augusto César Montelli, *in memoriam*.

Agradecimentos

Agradeço à **Deus** pelo caminho trilhado até aqui.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pela concessão da bolsa de estudo.

À toda equipe e amigos do Laboratório de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, **Beatriz Pereira, Karina Tomazini, Camila Marçon, Willian Danilo Souza, Anna Carolina Nunes, Mateus Fiorini e Amanda Laura**, pela convivência, apoio, conselhos e principalmente, amizade.

Ao Departamento de Gestão de Atividades Acadêmicas (DGAA), em especial à **Mônica de Paula** pela disponibilidade e ajuda.

Ao professor Dr. **Eduardo Bagagli** e à professora Dra **Terue Sadatsune** por todo auxílio e ensinamentos desde o período da graduação, principais responsáveis por eu ter seguido a área da microbiologia.

Aos professores que tive a oportunidade de conhecer e participar de disciplinas durante o mestrado, **Lídia Raquel de Carvalho, Alexandrina Sartori, Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza e Benedito Barraviera**, pelo conhecimento compartilhado e de suma importância para a minha formação acadêmica e científica, e em especial, aos professores Dr. **Rinaldo Pôncio Mendes (Tiete)**, Dra. **Julhiany de Fátima da Silva** e Dr. **Ricardo de Souza Cavalcante**, que me acompanharam durante todo o processo além das aulas ministradas.

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

À **coordenadoria** e ao programa de **Pós-Graduação em Doenças Tropicais**, pela oportunidade de intensificar meus conhecimentos e confiança em meu trabalho.

Ao responsável pelo Laboratório de Moléstias Infecciosas “Sueli Aparecida Calvi” **Rodrigo Mattos dos Santos**, pela assistência durante todos esses anos.

Aos funcionários da Unidade de Pesquisa Experimental – Unipex pela cooperação, convívio e amizade.

Aos amigos e professores do **Instituto de Biociências**, **Adriana Souza**, Prof. Dr. **Eduardo Bagagli**, **Ivana Castilho**, **Jaqueline Teixeira**, **Larissa Oliveira**, **Patrícia Paniguel**, **Stéfani Thais**, Profa. Dra **Terue Sadatsune**, e Profa Dra **Vera Rall**.

Aos meus amigos “pererecos” **André R. de Oliveira**, **Angelina Tazoi**, **Bruno Salata**, **Carolina Morgado**, **Danielle Yamauchi**, **Fábio Henrique**, **Francislene Martins**, **Gabriel Rodrigues**, **Karla Polo**, **Maria Julia Waldemarin**, **Mateus Santos**, **Matheus Gutierrez**, **Raquel Polo**, **Victória Fieri**.

Aos amigos da graduação, **Caroline Bredariol**, **Célio Fernandes**, **Débora dos Santos**, **Jéssica Silvino**, **Juan Nicolai** e **Vitória Giogertti**.

Às minhas amigas do tempo de escola e escoteiro, **Marcella Lie** e **Anita da Costa**.

À minha psicóloga, pelo acompanhamento e cuidado com minha vida e saúde.

Epígrafe

“Se tiver o hábito de fazer as coisas com alegria, raramente encontrará situações difíceis”.
(Robert Baden-Powell)

Resumo

Introdução. As infecções fúngicas invasivas (IFI) são uma importante complicação em pacientes com neutropenia febril (NF). Com o uso de antifúngicos profiláticos, a aspergilose invasiva tornou-se uma das principais IFI neste cenário clínico. Há duas formas de manejo destes pacientes. Um deles é a terapia empírica, em que se introduz antifúngicos nos pacientes com NF com duração maior ou igual a quatro dias em uso de antibióticos de amplo espectro. Outra estratégia é a preemptiva, na qual se utiliza de biomarcadores para um diagnóstico precoce e dirigido e uso mais restrito de antifúngicos. **Objetivo.** Este estudo teve como objetivo avaliar a custo-efetividade da estratégia preemptiva comparada a empírica no manejo de IFI em pacientes com NF, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. **Métodos.** Foi utilizado um modelo analítico de árvore de decisão, com um horizonte temporal de um ano, que teve como população alvo os pacientes com idade acima de 18 anos, com neoplasias hematológicas, transplantados ou não de células hematopoiéticas, que desenvolvem NF. Para a estratégia preemptiva, foi considerado o monitoramento combinado com dosagem sérica de galactomanana (GMN) e pesquisa de *Aspergillus* spp por reação em cadeia da polimerase (PCR) realizada no sangue. Os dados de desfechos e parâmetros clínicos para cada uma das estratégias avaliadas foram obtidos de estudos prévios publicados para a construção do modelo analítico. A medida de efetividade foi morte evitada. Os custos foram coletados em reais, obtidos da tabela de custos do SUS (SIGTAP) e da média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelas instituições públicas do Brasil e não foram aplicados ajustes pela inflação. Uma análise de sensibilidade determinística de uma via e uma probabilística, pela simulação de Monte Carlo de segunda ordem, foi realizada para avaliar as variações do modelo. **Resultados.** O modelo analítico estimou uma sobrevida de 91,2% nos pacientes manejados de forma preemptiva comparados a 89,5% na empírica. A estratégia preemptiva (R\$ 14.908,80) gerou um custo final por paciente menor que a empírica (R\$ 15.417,10). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi – 28.993,56 R\$/morte evitada. A análise de sensibilidade determinística mostrou que todas as variações encontravam-se abaixo da

disposição a pagar. Na análise probabilística, 91,23% das 10.000 simulações ficaram abaixo da disposição a pagar. **Conclusão.** Este estudo demonstra que a estratégia preemptiva foi mais custo-efetiva que a empírica, o que permite sua incorporação no sistema de saúde pública do Brasil.

Palavras-chaves: custo-efetividade, terapia preemptiva, terapia empírica, neutropenia febril, infecção fúngica invasiva, aspergilose invasiva.

Abstract

Introduction. Invasive fungal infections (IFI) are an important complication in patients with febrile neutropenia (FN). With the use of prophylactic antifungals, invasive aspergillosis has become one of the main IFI in this clinical setting. There are two ways of managing these patients. One of them is empirical therapy, in which antifungals are introduced in patients with FN lasting four days or more using broad-spectrum antibiotics. Another strategy is the preemptive one, in which biomarkers are used for an early and targeted diagnosis and more restricted use of antifungals. **Objective.** This study aimed to evaluate the cost-effectiveness of the preemptive strategy compared to the empirical one in the management of IFI in patients with FN, from the perspective of the Unified Health System (SUS) in Brazil. **Methods.** An analytical decision tree model was used, with a time horizon of one year, whose target population was patients aged over 18 years, with hematologic malignancies, receptors or not of hematopoietic cells, who develop FN. For the preemptive strategy, monitoring combined with serum dosage of galactomannan and research for *Aspergillus* spp by polymerase chain reaction performed in the blood was considered. Outcome data and clinical parameters for each of the evaluated strategies were obtained from previous studies published for the construction of the analytical model. The measure of effectiveness was death avoided. Costs were collected in reais (BRL), obtained from the SUS cost table and from the weighted average of purchases made in the last 18 months by public institutions in Brazil, and adjustments for inflation were not applied. A one-way deterministic and a probabilistic sensitivity analysis, by second-order Monte Carlo simulation, was

performed to assess model variations. **Results.** The analytical model estimated a survival of 91.2% in patients managed preemptively compared to 89.5% in the empirical one. The preemptive strategy (R\$ 14,908.80) generated a final cost per patient lower than the empirical one (R\$ 15,417.10). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was – 28,993.56 R\$/death avoided. The deterministic sensitivity analysis showed that all variations were below the willingness to pay. In the probabilistic analysis, 91.23% of the 10,000 simulations were below the willingness to pay. **Conclusion.** This study demonstrates that the preemptive strategy was more cost-effective than the empirical one, which allows its incorporation into the Brazilian public health system.

Keywords: cost-effectiveness, preemptive therapy, empirical therapy, febrile neutropenia, invasive fungal infection, invasive aspergillosis.

Sumário I

1) Introdução

1.) Aspectos gerais da neutropenia febril	14
2.) Manejo das infecções fúngicas invasivas na neutropenia febril	17
3.) Justificativa	19
4.) Objetivo	20

2) Materiais e Métodos

2.1) Desenho do estudo	21
2.2) População alvo e comparadores	21
2.3) Medidas de efetividade	23
2.4) Modelo analítico	26
2.5) Parâmetros do modelo	26
2.6) Custos	31
2.7) Análise de sensibilidade	36

3) Resultados

37

4) Discussão

42

5) Referências bibliográficas

48

Sumário II

Figura 1 23

Figura 2 26

Figura 3 40

Figura 4 41

Tabela 1 25

Tabela 2 29

Tabela 3 30

Tabela 4 32

Tabela 5 38

INTRODUÇÃO

1. Aspectos gerais da neutropenia febril

A neutropenia febril (NF) é uma grave complicação da quimioterapia antineoplásica, cuja prevalência é estimada em 80% nos pacientes com malignidades hematológicas e 10 a 50% naqueles com neoplasias sólidas ⁽¹⁻³⁾. A NF provocada pela quimioterapia leva a longos períodos de internação, acarretando aumento significativo nos custos diretos e indiretos para o sistema nacional de saúde⁽⁴⁾.

Define-se NF pela temperatura maior ou igual a 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/mm³ ou níveis entre 500 e 1000 células/mm³, porém com previsão de queda nos próximos dois dias ^(3,5). Diversas são as etiologias para febre no paciente neutropênico. As infecções são as mais prevalentes e as que trazem maior risco de óbito. Uso de hemoderivados, fatores estimuladores de colônias de granulócitos, doença tumoral ativa ou medicamentos também causam NF. O risco de infecção é proporcional ao grau e duração da neutropenia. Uma contagem global abaixo de 100 neutrófilos/mm³ ou uma duração maior ou igual a sete dias representam estados de elevado risco de infecção tanto por bactérias quanto por fungos ^(3,5).

Devido à dificuldade em se definir o agente etiológico ou mesmo o sítio da infecção, a maioria dos episódios de NF é tratada empiricamente. A principal fonte de micro-organismos infectantes em pacientes com neutropenia é o trato gastrointestinal ou da pele. Pela perda de defesa realizada por neutrófilos,

estes agentes, pertencentes a microbiota humana ou mesmo colonizantes, tornam-se capazes de translocar as barreiras cutâneas e, ou mucosas, atingir a corrente sanguínea e provocar a infecção. O método padrão ouro para diagnóstico desta condição é a hemocultura. No entanto, apresenta baixa sensibilidade, que impossibilita a identificação do agente etiológico na maioria dos casos. O estado de imunossupressão, decorrente da quimioterapia, dificulta a formação de um processo inflamatório tecidual de tal forma que o paciente pouco manifesta sintomas localizatórios do sítio de infecção.

Embora a identificação dos agentes causadores seja limitada pelas questões acima descritas, alguns fatores ajudam a nortear a escolha do tratamento antimicrobiano. 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 ^(3,5). Neste contexto, tem sido utilizado uma ferramenta para manejo dos pacientes com NF, o chamado escore de risco da Associação Multinacional de Atenção ao Câncer (MASCC). Este escore reconhece pacientes com potencial de complicações graves de NF, e permite orientar o local de cuidado, se ambulatorial ou hospitalar ⁽⁴⁾. Estima-se que 20% dos pacientes com NF necessitem de manejo hospitalar, seja pela contagem do número de neutrófilos periféricos seja pela duração da neutropenia ⁽¹⁾. Pela imunossupressão que apresentam, é imperativo a rápida intervenção nestes pacientes, na tentativa de melhorar o prognóstico diante de infecções, que em geral evoluem de forma grave, com sepse e choque séptico.

Para isso, se faz necessária a imediata administração de antimicrobianos, preferencialmente na primeira hora após o início dos sintomas⁽⁵⁾.

As bactérias da microbiota ou colonizantes são os principais agentes infecciosos da NF, uma vez que estes agentes são predominantes no trato gastrointestinal e na pele. Em muitos casos, são agentes multidroga resistentes principalmente nos indivíduos hospitalizados, submetidos a procedimentos ou dispositivos invasivos e com uso prévio de antimicrobianos⁽⁶⁻⁸⁾. Por este motivo, os antibióticos são os primeiros antimicrobianos a serem introduzidos no paciente com NF.

Fungos também são agentes causadores de febre em indivíduos neutropênicos. De modo geral, as infecções fúngicas invasivas (IFI) em NF ocorrem mais tardiamente do que as infecções bacterianas, com aumento da prevalência em pacientes com quatro ou mais dias de neutropenia e expostos a antibióticos de amplo espectro ⁽³⁾. A candidíase invasiva foi a IFI mais comum em pacientes com NF durante décadas, seguida de aspergilose invasiva, mucormicose, fusariose, histoplasmosse disseminada aguda e criptococose⁽⁹⁾. No entanto, com a introdução da profilaxia com triazólicos, com ação sobre *Candida* spp em pacientes com NF de alto risco, observou-se redução da mortalidade destes pacientes ⁽¹⁰⁾, o que tornou esta prática rotineira. Com isso, houve mudança da epidemiologia de IFI neste cenário clínico. Infecções por espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol e por outros agentes, principalmente, *Aspergillus* spp tornaram-se mais prevalentes ^(11, 12). A aspergilose invasiva (AI) é infecção grave com mortalidade de 30% a 70%. Foi identificada em 8% a 15% dos pacientes com transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicos e 5% a 15% dos pacientes com transplante de

órgãos sólidos ¹³). Bitar e colaboradores encontraram uma incidência de AI de 1,4 / 100.000 habitantes, correspondendo a 24% de todas as IFI, em um período de 10 anos ⁽⁹⁾.

2. Manejo das infecções fúngicas invasivas na neutropenia febril

Uma das estratégias para manejo de IFI em pacientes com NF é a terapia empírica. Ela baseia-se no tempo de neutropenia e febre e na ausência de resposta clínica com o uso de antibióticos. Desta forma, considera-se que indivíduos com quatro ou mais dias de neutropenia e uso de antibioticoterapia de amplo espectro e febre persistente são de alto risco para IFI e utiliza-se de métodos clássicos como exames histopatológicos e cultura para o seu diagnóstico. Porém, tais métodos apresentam sérias limitações. Como anteriormente comentado, a hemocultura tem baixa sensibilidade. Nos casos de candidemia, a sensibilidade deste teste é de aproximadamente 50% e o tempo de crescimento fúngico somente permite uma identificação do agente com mais de 48h da coleta do sangue ⁽¹⁴⁾. A profunda plaquetopenia observada na grande maioria dos pacientes submetidos a quimioterapia impede a realização de biópsia para exame histopatológico, assim como a broncoscopia para coleta de lavado broncoalveolar para cultura limitando, sobremaneira, o diagnóstico de AI. Além disso, a identificação isolada de *Aspergillus* spp em escarro pode representar apenas uma colonização, e seu achado não tem valor preditivo positivo suficiente para indicar uma terapia dirigida. Desta forma, nesta estratégia empírica, a maior parte dos pacientes recebem antifúngico sem definição do diagnóstico, fato que acarreta o uso excessivo destes

fármacos e, conseqüentemente, com impacto sobre a resistência destes micro-organismos. Por outro lado, há menor risco de uma IFI deixar de ser tratada.

A outra estratégia é a terapia preemptiva, na qual se utiliza a dosagem de biomarcadores para prever a ocorrência de IFI e permitir uma terapia mais dirigida e precoce. Com isso, utiliza-se menos antifúngicos nos pacientes evitando a ocorrência de eventos adversos e de resistência. A dosagem seriada de galactomanana (GMN) tem sido muito utilizada para pesquisa de fungos do gênero *Aspergillus*, embora não seja específica, podendo detectar outros agentes tais como *Fusarium*, *Scedosporium* e *Histoplasma capsulatum* (15-17). O cenário clínico de maior estudo e evidência para o uso da GMN é de pacientes neutropênicos, em especial aqueles com leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásica (SDM) e receptores de células tronco hematopoiéticas (HSCT). A estratégia envolve a dosagem seriada de GMN, iniciada a partir do momento que o paciente desenvolve a neutropenia, sendo realizada ao menos duas vezes na semana. O aumento da densidade ótica acima do *cut-off* representa um sinal de que a AI ou infecções pelos demais fungos acima citados possa estar se iniciando, mesmo em um paciente assintomático. Duas medidas sequenciais acima do *cut-off* ou uma medida associada a alterações de imagem na tomografia computadorizada de tórax, mesmo que inespecíficas, indicam a introdução do antifúngico. Esta estratégia permite importante redução no uso de antifúngicos, que são empregados de forma dirigida, sem aumentar mortalidade (18, 19). Além disso, possibilita a introdução precoce destes fármacos. Mais recentemente, têm sido agregado à pesquisa de GMN os testes moleculares para melhorar a sensibilidade e

especificidade desta estratégia, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção de *Aspergillus* ⁽¹⁵⁾.

Embora estas tecnologias tenham custo direto mais elevado que os clássicos métodos de diagnóstico de AI, como cultura e exame histopatológico, estudos têm demonstrado que esta estratégia é custo-efetiva^(20,21), uma vez que há importante economia dos antifúngicos, e sem prejudicar a sobrevida dos pacientes. Por este motivo, é que tem sido fortemente recomendada^(3,5).

3. Justificativa

Um dos pontos centrais acerca da estratégia preemptiva são os custos que esta abordagem pode acarretar. Os testes de GMN e PCR apresentam custos diretos mais elevados que os exames rotineiros nos laboratórios e necessitam ser realizados de forma seriada. Esta condição leva a um questionamento sobre a factibilidade econômica da incorporação destas tecnologias, principalmente no cenário da saúde pública. Por outro lado, a terapia preemptiva permite um uso mais restrito de antifúngicos, fato que leva a uma redução significativa de gastos e evita a resistência destes antimicrobianos. No Brasil, não identificamos estudos prévios que tenham feito uma análise neste sentido na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Há um importante estudo internacional, conduzido por Barnes e colaboradores que demonstraram que o custo total da terapia dirigida foi 32% menor do que a empírica, devido à redução da incidência de eventos adversos e do uso de antifúngicos. Houve diminuição da administração de antifúngicos em 41%, com taxa de sobreviventes semelhantes. O seu estudo sugere que a estratégia

preemptiva tem um maior custo-benefício quando comparado ao tratamento empírico em pacientes imunocomprometidos com neutropenia febril persistente ou recorrente ⁽²²⁾. Desta forma, este estudo traz o propósito de avaliar a custo-efetividade da terapia preemptiva comparada a empírica para o manejo das IFI em pacientes com neutropenia febril, na perspectiva do SUS.

4.Objetivo

O objetivo geral desse estudo foi comparar a custo-efetividade do manejo empírico *versus* o preemptivo (diagnóstico dirigido) para infecções fúngicas invasivas no cenário da neutropenia febril em pacientes com neoplasias hematológicas submetidos ou não a transplante de células hematopoiéticas, na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

2. Material e Métodos

2.1.Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de custo-efetividade comparando a terapia preemptiva com a empírica no manejo de infecções fúngicas invasivas em pacientes com neoplasias hematológicas e neutropenia febril. O estudo foi conduzido sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Foi utilizado um horizonte temporal de um ano, para o qual não se aplica taxa de desconto⁽²³⁾. Este estudo foi elaborado com base em diretrizes metodológicas nacionais⁽²³⁾ e internacionais⁽²⁴⁾ para avaliação econômica. O relato do estudo foi baseado nas recomendações da Declaração Consolidada de Padrões de Relatórios de Avaliação Econômica em Saúde (CHEERS)⁽²⁵⁾.

2.2.População alvo e comparadores

Os dados referente as características da população estudada e a efetividade das duas estratégias avaliadas foram obtidos de estudos prévios publicados (12, 15, 16, 18, 22, 26). A população alvo foi composta por pacientes com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, com neoplasias hematológicas submetidos a quimioterapia de indução ou pacientes receptores de células tronco hematopoiéticas autólogos ou alogênicos. Pacientes com outras imunossupressões tal como infecção pelo HIV e aqueles sabidamente com infecção fúngica invasiva diagnosticada previamente não foram contemplados nesta avaliação.

A abordagem deste estudo foi baseada em Morrissey e colaboradores, que conduziram um ensaio clínico randomizado, sem cegamento ⁽¹⁶⁾. Os pacientes foram alocados no momento da quimioterapia (antes do surgimento da neutropenia). No braço empírico, os pacientes com NF > 3 dias, uso de antimicrobianos de amplo espectro (β – lactâmicos mais um glicopeptídeo) e persistência da febre eram submetidos a tomografia de tórax, coleta de culturas e broncoscopia com biópsia, quando indicado, para investigação de IFI e iniciado terapia antifúngica empírica conforme os achados destes exames. No braço preemptivo, os pacientes eram monitorizados com a dosagem de GMN e PCR para *Aspergillus* spp no início da neutropenia e repetidos duas vezes na semana. Pacientes que apresentassem um dos testes positivos, eram submetidos a tomografia de tórax, que na presença de alteração indicava o tratamento antifúngico (critério para IFI provável, conforme a European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group – EORTC/MSG)⁽²⁷⁾. A figura 1 apresenta esta abordagem.

Nas duas abordagens foi considerado o uso profilático de antifúngicos, em especial o fluconazol, presente em pelo menos 75 a 85% dos casos ^(15, 16, 26). Para avaliação da efetividade foi considerado apenas o primeiro tratamento antifúngico utilizado pelo paciente durante a internação.

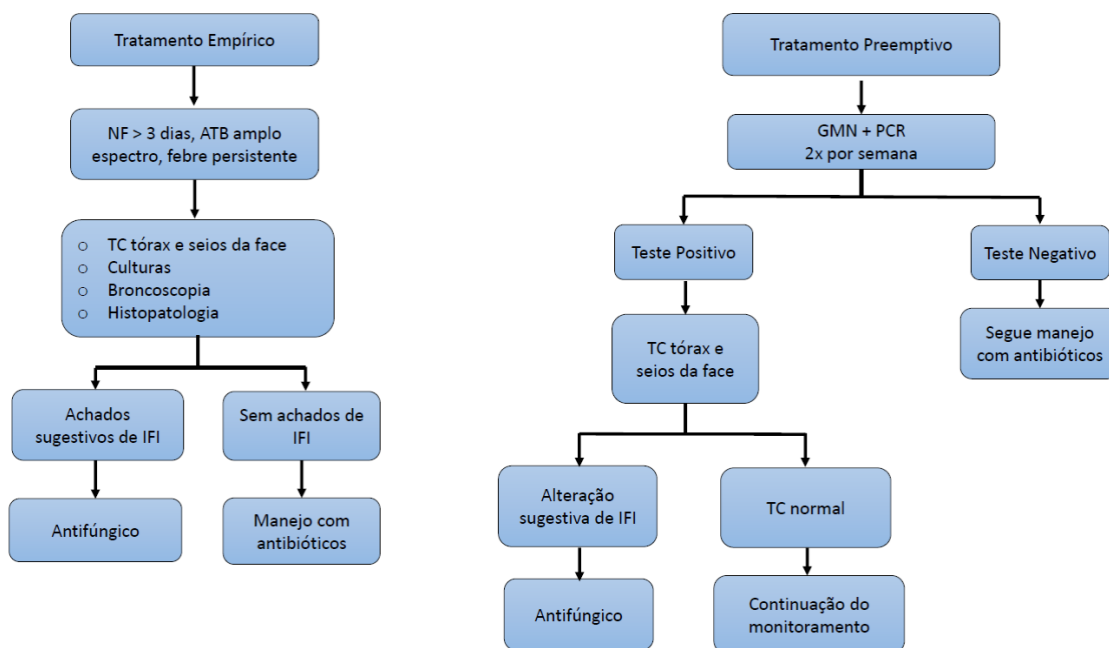


Figura 1. Modelo das estratégias empírica e preemptiva, considerada neste estudo, para manejo de infecções fúngicas invasivas em pacientes com neutropenia febril. NF = neutropenia febril; ATB = antibióticos; IFI = infecção fúngica invasiva; TC = tomografia computadorizada; GMN = galactomanana; PCR = reação em cadeia da polimerase para *Aspergillus* spp.

2.3. Medidas de efetividade

A efetividade do tratamento antifúngico, em ambas as estratégias, foi medida pela sobrevida no episódio de NF, com ou sem IFI associada, de forma que a unidade de medida foi **morte evitada**. Para determinação deste parâmetro, foi considerado a mortalidade geral e mortalidade relacionada à IFI. Embora exista um ensaio clínico que tenha avaliado os desfechos de interesse deste estudo ⁽¹⁶⁾, com delineamento adequado, ele não oferece dados suficientes para se utilizar no modelo analítico. Os próprios autores reconhecem esta importante limitação do estudo em outra publicação sobre

custo-efetividade, considerando que ele não é adequado para fornecer tais informações ⁽²²⁾. Por este motivo, os parâmetros de desfecho foram obtidos de uma grande coorte de pacientes com NF, em que foram estudados 1693 tratamentos quimioterápicos em pacientes com neoplasias hematológicas, por representarem melhor a realidade deste cenário clínico ⁽²⁶⁾. Utilizando os dados da coorte, foram aplicadas as fórmulas propostas por Barnes e colaboradores ⁽²²⁾, que também conduziram um estudo de custo-efetividade. Baseados nos dados da coorte, estes autores consideraram uma mortalidade atribuída à IFI de 28,6%. Dada a incidência de IFI, uma taxa de mortalidade de 36,2% e 7,6% foi estimada para pacientes com e sem IFI. Nessa coorte de pacientes, identificou-se melhor sobrevida para indivíduos tratados com azólicos ou equinocandinas em comparação com as formulações de anfotericina B [Hazard Ratio = 0,589 (IC 95% 0,362 - 0,959)]. Com base nessas informações, Barnes e colaboradores propuseram uma fórmula para calcular a mortalidade em função do tratamento antifúngico administrado, a qual foi aplicada para o presente estudo. Desta forma, as taxas de mortalidade calculadas foram de 16,6% para pacientes tratados com azólicos e 40,4% para aqueles que receberam algumas das formulações de anfotericina B ⁽²²⁾ (Tabela 1).

estratégia empírica comparada a preemptiva no manejo das infecções fúngicas invasivas em pacientes com neutropenia e febre.

	Estratégia empírica	Estratégia preemptiva	Referência
Mortalidade			[12, 26]
Relacionada à IFI (%)	0,362 (0,266 – 0,466)	0,362 (0,266 – 0,466)	
Com voriconazol	0,166 (0,110 – 0,216)	0,166 (0,110 – 0,216)	
Com anfotericinas B	0,404 (0,268 – 0,526)	0,404 (0,268 – 0,526)	
Pacientes sem IFI (%)	0,076 (0,065 – 0,087)	0,076 (0,065 – 0,087)	
Incidência de IFI	0,114 (0,090 – 0,130)	0,114 (0,090 – 0,130)	
Parâmetros clínicos			
Uso de antifúngico (%)	0,442 (0,303 – 0,613)	0,114 (0,074 – 0,150)	[12, 16, 18, 26]
Proporção de uso do antifúngico			[12]
Anfotericina B desoxicolato	0,700 (0,600 – 0,800)	0,050 (0,000 – 0,150)	
Voriconazol	0,300 (0,200 – 0,400)	0,950 (0,850 – 0,999) ¹	
Tempo de tratamento ATF (dias)			[22]
Anfotericina B desoxicolato	21,0 (12,0 – 30,0)	21,0 (12,0 – 30,0)	
Voriconazol	30,0 (21,0 – 39,0)	30,0 (21,0 – 39,0)	
Presença de nefrotoxicidade			[22]
Anfotericina B desoxicolato	0,271 (0,210 – 0,330)	0,271 (0,210 – 0,330)	
Voriconazol	0,115 (0,070 – 0,140)	0,115 (0,070 – 0,140)	
Necessidade de hemodiálise	0,333 (0,233 – 0,433)	0,333 (0,233 – 0,433)	
Tempo de hospitalização (dias)	30,0 (21,0 – 39,0)	30,0 (21,0 – 39,0)	[15]
Tempo de neutropenia (dias)	14,0 (9,0 – 19,0)	14,0 (9,0 – 19,0)	[12, 26]
GMN/PCR positivos	---	0,940 (0,057 – 0,132)	[16, 18, 22]

IFI = infecção fúngica invasiva; ATF = antifúngico; GMN = galactomanana; PCR = reação em cadeia da polimerase para *Aspergillus* sp.

¹Como muitos pacientes recebem o diagnóstico de IFI de forma precoce, encontram-se em boas condições clínicas, com estado geral preservado e estabilidade hemodinâmica, fato que permite o uso oral do voriconazol durante todo o tratamento. Por este motivo, foi considerado que 50% dos pacientes necessitariam de uma semana de voriconazol intravenoso seguido do oral por 23 dias e os outros 50% poderiam receber o voriconazol oral durante os 30 dias de tratamento.

2.4. Modelo Analítico

Foi utilizada uma árvore de decisão para representar a evolução dos pacientes com neutropenia febril eleitos para uma das estratégias de manejo de IFI (Figura 2). Optou-se pela árvore de decisão por se tratar de uma doença aguda e com eventos de curto prazo^(24, 28).

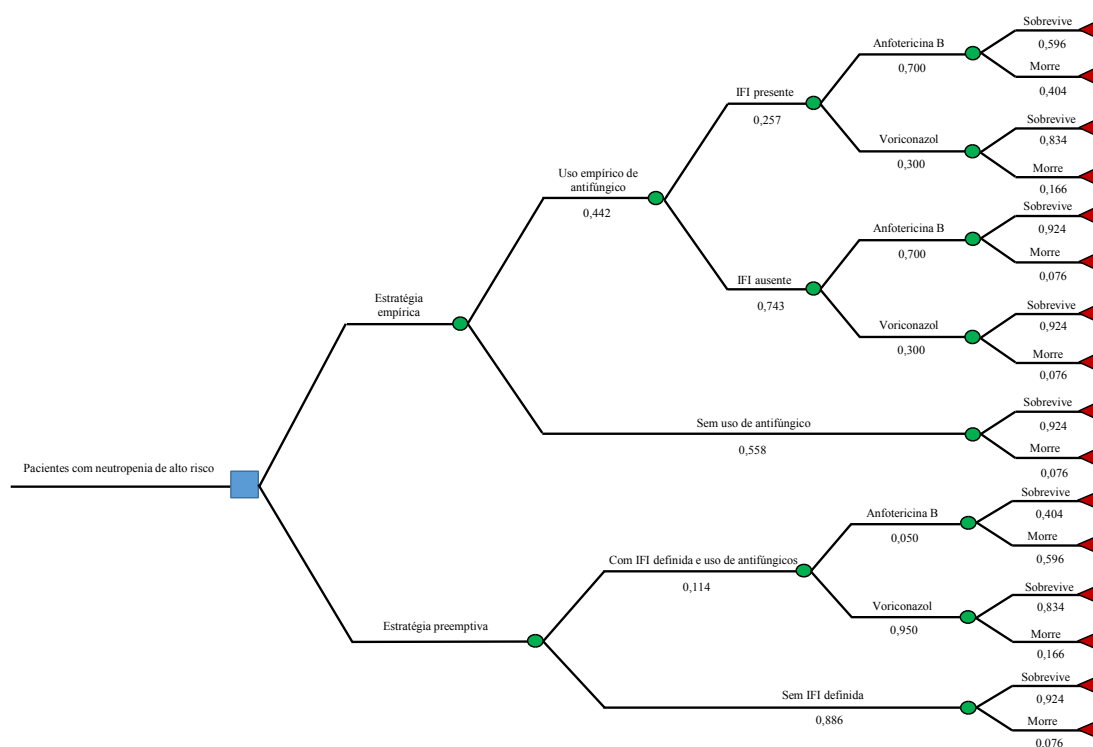


Figura 2. Árvore de decisão foi utilizada para avaliar a custo-efetividade de duas estratégias para manejo de pacientes com neutropenia febril com alto risco de infecção fúngica invasiva. IFI = infecção fúngica invasiva.

2.5. Parâmetros do modelo

Como este estudo investigou o manejo de IFI causada por *Aspergillus* spp e outros fungos hialinos, tais como *Fusarium* spp e *Scedosporium* spp, os tratamentos foram baseados em drogas antifúngicas contra fungos

filamentosos. Atualmente, o voriconazol está incorporado ao SUS para pacientes com aspergilose invasiva comprovada ou provável ⁽²⁹⁾. No entanto, pacientes com suspeita de IFI, mas sem biomarcadores positivos ou sem identificação micológica ou histopatológica do fungo, têm acesso restrito ao voriconazol no SUS e, geralmente, são tratados com anfotericina B desoxicolato. Utilizando dados de uma coorte prospectiva nacional ⁽¹²⁾, considerou-se que 30,0% dos pacientes em tratamento empírico receberiam voriconazol, devido à possibilidade de definição diagnóstica de IFI, sendo o restante tratado com anfotericina B (Tabela 1). Para a estratégia preemptiva, todos os pacientes seriam tratados com voriconazol, exceto aqueles com contraindicações. Para essa estratégia, devido ao diagnóstico precoce de IFI, principalmente de aspergilose invasiva, considerou-se que metade dos pacientes encontram-se em melhor condição clínica e poderia receber voriconazol oral durante todo tratamento. A outra metade faria uso do voriconazol intravenoso nos primeiros sete dias, seguido de tratamento oral até a conclusão da terapia antifúngica. Ponderou-se que este seria o cenário mais próximo da realidade enfrentada pelos serviços públicos de saúde no Brasil.

Os parâmetros clínicos para a porcentagem de uso de antifúngicos, conforme a estratégia utilizada foram obtidas dos ensaios clínicos que avaliaram esta questão ^(15, 16). Os riscos de eventos adversos foram obtidos do estudo de Barnes e colaboradores ⁽²²⁾. Para este aspecto, considerou-se apenas a nefrotoxicidade, uma vez que é o único evento adverso que agrega custos no SUS (Tabela 1).

Os parâmetros de dosagem de GMN e pesquisa de PCR para *Aspergillus* spp, conforme a estratégia utilizada, foram obtidas dos ensaios

clínicos que avaliaram estas tecnologias, além dos exames de tomografia computadorizada, broncoscopia e histopatológico, acrescidos de parâmetros oferecidos por Barnes e colaboradores ^(16, 22) (Tabela 2). As doses dos antifúngicos foram consideradas conforme as recomendações da Infectious Diseases Society of America (IDSA) ⁽³⁾ (Tabela 3).

Tabela 2. Parâmetros laboratoriais para diagnóstico de infecção fúngica invasiva utilizados para o modelo analítico de custo-efetividade da estratégia empírica comparada a preemptiva em pacientes com neutropenia febril.

	Estratégia empírica		Estratégia preemptiva		Referência
	Nº de exames / paciente	% de exames na estratégia	Nº de exames / paciente	% de exames na estratégia	
<i>Com antifúngico</i>					
Galactomanana	0,0	0,0	4,0	100,0	[16, 22]
PCR para <i>Aspergillus</i> spp	0,0	0,0	4,0	100,0	[16, 22]
Tomografia computadorizada	1,0	100,0	1,0	100,0	[16, 22]
Broncoscopia	1,0	21,5	1,0	21,5	[16, 22]
Histopatológico	1,0	2,0	1,0	2,0	[16, 22]
<i>Sem antifúngico</i>					
Galactomanana	0,0	0,0	4,0	100,0	[16, 22]
PCR para <i>Aspergillus</i> spp	0,0	0,0	4,0	100,0	[16, 22]
Tomografia computadorizada	1,0	70,0	1,0	70,0	[16, 22]
Broncoscopia	1,0	21,5	1,0	21,5	[16, 22]
Histopatológico	1,0	2,0	1,0	2,0	[16, 22]

PCR = reação em cadeia da polimerase

Tabela 3. Doses de antifúngicos consideradas para o modelo de avaliação econômica na comparação da custo-efetividade da estratégia empírica comparada à preemptiva no manejo de infecções fúngica invasivas na neutropenia febril.

Antifúngico	Dose recomendada	Dose diária para um adulto de 70 kg	Custo diário (R\$)
Voriconazol 200 mg intravenoso	6 mg/kg a cada 12h no primeiro dia e 4 mg/kg a cada 12h nos demais dias	1º dia: 840 mg Demais dias: 560 mg	1º dia: 741,45 Demais dias: 593,16
Voriconazol 200 mg comprimidos	4 mg/kg a cada 12h	560 mg	77,44
Anfotericina B desoxicolato 50 mg	1 mg/kg/dia	70 mg	58,58

2.6.Custos

Foram comparados os custos de ambas as estratégias de manejo de IFI nos pacientes com NF. Os custos foram coletados em reais, obtidos da tabela de custos do SUS (SIGTAP) e não foram aplicados ajustes pela inflação. Foram levantados custos referentes a diárias de internação em enfermaria, em que estão incluídos os custos referentes aos exames diagnósticos de baixa complexidade e de seguimento do paciente, bem como o serviço dos profissionais de saúde e hotelaria. Também foram levantados o custo dos exames diagnósticos de alta complexidade como tomografia de tórax e seios da face, broncoscopia e histopatológico e da hemodiálise, necessária para manejo de certos casos que evoluem com nefrotoxicidade aos antifúngicos, que agregam valor ao faturamento da internação. Os custos referentes ao *screening* preemptivo com GMN e PCR para *Aspergillus* spp foram obtidos a partir da média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelas instituições públicas do Brasil, fornecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil (Banco de Preços em Saúde). Os custos dos antifúngicos foram obtidos a partir da média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelas instituições públicas do Brasil (Tabela 4).

Tabela 4. Custos diretos dos recursos considerados no modelo de avaliação econômica na comparação da custo-efetividade da estratégia padrão comparada à preemptiva no manejo de infecções fúngica invasivas na neutropenia febril.

	Valor em reais (R\$)
Diária de internação	465,31
Tomografia de tórax	136,41
Tomografia de seios da face	86,75
Broncoscopia	36,02
Histopatológico	40,78
Galactomanana	29,33
PCR para <i>Aspergillus</i> spp	48,73
Voriconazol 200 mg intravenoso	148,29
Voriconazol 200 mg via oral	19,36
Anfotericina B desoxicolato	29,29
Hemodiálise	265,41

PCR = reação em cadeia da polimerase

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

1. Estratégia empírica com antifúngico, em paciente com IFI tratados com anfotericina B, que sobrevivem ou morrem = (diária de internação x tempo de internação) + (custo da TC de tórax e seios de face x nº de exames x proporção de exame) + (custo da broncoscopia x nº de exame x % de exames) + (custo do histopatológico x nº de exame % de exame) + (custo diário de anfotericina B desoxicolato x tempo de uso) + (proporção de nefrotoxicidade por anfotericina B desoxicolato x proporção de hemodiálise x custo da hemodiálise)
2. Estratégia empírica com antifúngico, em paciente com IFI tratados com voriconazol, que sobrevivem ou morrem = (diária de internação x tempo de internação) + (custo da TC de tórax e seios de face x nº de exames x proporção de exame) + (custo da broncoscopia x nº de exame x % de exames) + (custo do histopatológico x nº de exame % de exame) + [(custo diário do voriconazol intravenoso no primeiro dia) + (custo diário do voriconazol intravenoso nos dias 2 a 7 x tempo de uso) + (custo diário do voriconazol oral x tempo complementar)] + (proporção de nefrotoxicidade por voriconazol x proporção de hemodiálise x custo da hemodiálise).
3. Estratégia empírica com antifúngico, em paciente sem IFI tratados com anfotericina B, que sobrevivem ou morrem = (diária de internação x tempo de internação) + (custo da TC de tórax e seios de face x nº de exames x proporção de exame) + (custo da broncoscopia x nº de exame x % de exames) + (custo do histopatológico x nº de exame %

de exame) + (custo diário de anfotericina B desoxicolato x tempo de uso) + (proporção de nefrotoxicidade por anfotericina B desoxicolato x proporção de hemodiálise x custo da hemodiálise)

4. Estratégia empírica com antifúngico, em paciente sem IFI tratados com voriconazol, que sobrevivem ou morrem = (diária de internação x tempo de internação) + (custo da TC de tórax e seios de face x nº de exames x proporção de exame) + (custo da broncoscopia x nº de exame x % de exames) + (custo do histopatológico x nº de exame % de exame) + [(custo diário do voriconazol intravenoso no primeiro dia) + (custo diário do voriconazol intravenoso nos dias 2 a 7 x tempo de uso) + (custo diário do voriconazol oral x tempo complementar)] + (proporção de nefrotoxicidade por voriconazol x proporção de hemodiálise x custo da hemodiálise).
5. Estratégia empírica sem antifúngico, que sobrevivem ou morrem = (diária de internação x tempo de internação) + (custo da TC de tórax e seios de face x nº de exames x proporção de exame) + (custo da broncoscopia x nº de exame x % de exames) + (custo do histopatológico x nº de exame % de exame).
6. Estratégia preemptiva com IFI provável ou provada (GMN e, ou, PCR positivos) tratados com voriconazol, que sobrevivem ou morrem = (diária de internação x tempo de internação) + (custo da TC de tórax e seios de face x proporção de GMN/PCR positivos x nº de exames) + (custo da broncoscopia x nº de exame x % de exames) + (custo do histopatológico x nº de exame % de exame) + (custo da GMN x nº de exames x % de exames na estratégia) + (custo do PCR x nº de exames x % de exames na estratégia) + (custo diário do voriconazol oral x proporção de uso x tempo de uso) + [(custo diário do voriconazol intravenoso no primeiro dia x proporção de uso do voriconazol intravenoso) + (custo diário do voriconazol intravenoso nos dias 2 a 7 x tempo de uso x proporção do voriconazol intravenoso) +

(custo diário do voriconazol oral x tempo complementar x proporção de uso)] + (proporção de nefrotoxicidade por voriconazol x proporção de hemodiálise x custo da hemodiálise).

7. Estratégia preemptiva com IFI provável ou provada (GMN e, ou, PCR positivos) tratados com anfotericina B, que sobrevivem ou morrem = (diária de internação x tempo de internação) + (custo da TC de tórax e seios de face x proporção de GMN/PCR positivos x nº de exames) + (custo da broncoscopia x nº de exame x % de exames) + (custo do histopatológico x nº de exame % de exame) + (custo da GMN x nº de exames x % de exames na estratégia) + (custo do PCR x nº de exames x % de exames na estratégia) + (custo diário de anfotericina B desoxicolato x proporção de uso x tempo de uso) + (proporção de nefrotoxicidade por anfotericina B desoxicolato x proporção de hemodiálise x proporção de uso da anfotericina B desoxicolato x custo da hemodiálise).
8. Estratégia preemptiva sem antifúngico, que sobrevivem ou morrem = (diária de internação x tempo de internação) + (custo da TC de tórax e seios de face x proporção de exames na estratégia) + (custo da GMN x nº de exames x % de exames na estratégia) + (custo do PCR x nº de exames x % de exames na estratégia).

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). Recentemente, o Ministério da Saúde do Brasil definiu um valor de disposição a pagar para caracterizar a custo-efetividade de uma nova tecnologia. Desta forma, ficou definido como custo-efetiva uma tecnologia cujo valor de RCEI seja inferior ao valor do

produto interno bruto (PIB) per capita ⁽³⁰⁾. Atualmente, um PIB per capita equivale a R\$ 39.262,44 (US\$ 7.507,16 – usando o câmbio de 08/01/2023), e este valor foi considerado para definir a custo-efetividade.

2.7. Análise de sensibilidade

Para fortalecer os resultados do modelo, foi realizado uma análise de sensibilidade. A análise determinística de uma via foi realizada usando um diagrama de tornado que incluiu a probabilidade dos desfechos (incidência de IFI, mortalidade relacionada à IFI, mortalidade não relacionada à IFI), porcentagem e tipos de antifúngicos utilizados, bem como a probabilidade de nefrotoxicidade, a duração do tratamento antifúngico, o tempo de hospitalização e os custos dos testes GMN e PCR para *Aspergillus* spp. Os custos com antifúngicos, outros exames e a diária de internação não foram incluídos nesta análise porque seus valores são fixados no sistema de cobrança do SUS. A determinação dos valores mínimos e máximos foram obtidos a partir dos intervalos de confiança de 95% e da variação dos parâmetros fornecidos pelos estudos primários.

Além disso, foi realizada uma análise probabilística com uso da simulação de Monte Carlo de segunda ordem. Os parâmetros de desfecho (incidência de IFI, mortalidade relacionada à IFI, mortalidade não relacionada à IFI) e uso de antifúngicos foram considerados como distribuição beta, enquanto a duração do tratamento e os custos GMN e PCR foram definidos pela distribuição gama. Dez mil simulações foram executadas e um gráfico de dispersão foi criado para mostrar a probabilidade de incerteza do modelo. Os

cálculos de custo e efetividade e a análise de sensibilidade foram realizados com o software TreeAge Pro®, versão 2022.

3. Resultados

Mediante as probabilidades de desfecho consideradas, foi calculada uma mortalidade de 87 casos para 1000 pacientes na estratégia preemptiva e de 105 casos para 1000 pacientes na estratégia empírica, o que representa 17 vidas salvas em 1000 pacientes manejados pela estratégia preemptiva comparada à empírica. Esta mortalidade gerou uma taxa de morte evitada (sobrevida) de 91,2 e 89,5% para as estratégias preemptiva e empírica, respectivamente (Tabela 5). O custo com antifúngicos foi de R\$ 1.186,28 por paciente na estratégia empírica e de R\$ 462,12 na preemptiva. O custo do *screening* com GMN e PCR para *Aspergillus* spp ficou R\$ 312,24 por paciente. O custo final foi de R\$ 15.417,10 por paciente para a estratégia empírica e de R\$ 14.908,80 por paciente na preemptiva, representando uma economia de R\$ 508,30 por paciente. Isto levou a uma RCEI de – 28.993,56 R\$ / morte evitada (Tabela 5).

Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental entre a estratégia empírica e a

preemptiva no manejo de infecções fúngica invasivas em pacientes com neutropenia febril.

	Estratégia padrão	Estratégia preemptiva
Custo final por paciente (R\$)	15.417,10	14.908,80
Custo incremental (R\$)	---	– 508,30
Efetividade (morte evitada)	0,895	0,912
Efetividade incremental	---	0,017
RCEI (R\$/morte evitada)		– 28.993,56

RCEI = razão de custo-efetividade incremental

A análise determinística está apresentada no diagrama tornado (Figura

3). Este diagrama mostra que a mortalidade relacionada à IFI em pacientes tratados com anfotericina B foi o parâmetro cuja variação gerou a maior modificação no modelo, principalmente devido ao seu limite superior (maior mortalidade), o que levou a uma RCEI muito favorável à estratégia preemptiva. O parâmetro que gerou a alteração com maior impacto na redução da RCEI, contrária à estratégia preemptiva, foi a probabilidade de uso de um antifúngico na estratégia empírica. De qualquer forma, as modificações do modelo apresentadas nesta análise de sensibilidade determinística de uma via atingiram valores da RCEI sempre abaixo da disposição a pagar, indicando melhor custo-efetividade da estratégia preemptiva.

A análise de sensibilidade probabilística, obtida pela simulação de Monte Carlo de segunda ordem, está apresentada no gráfico de dispersão (Figura 4). Cada ponto plotado no gráfico representa a RCEI da estratégia preemptiva comparada a empírica. Pode-se observar que 77,05% dos pontos foram plotados no quadrante 4 (menor custo e maior efetividade), que representa as simulações onde a estratégia preemptiva é dominante. Ainda, abaixo da disposição a pagar, outros 13,18% dos pontos estão no quadrante 1 (maior custo e maior efetividade) e 1,0% no quadrante 3 (menor custo e menor efetividade). Todos esses pontos juntos representam 91,23% das 10.000 simulações realizadas, indicando que são cenários em que a estratégia preventiva se mostra mais custo-efetiva. A estratégia empírica somente foi dominante em apenas 2,45% de todas as simulações realizadas.

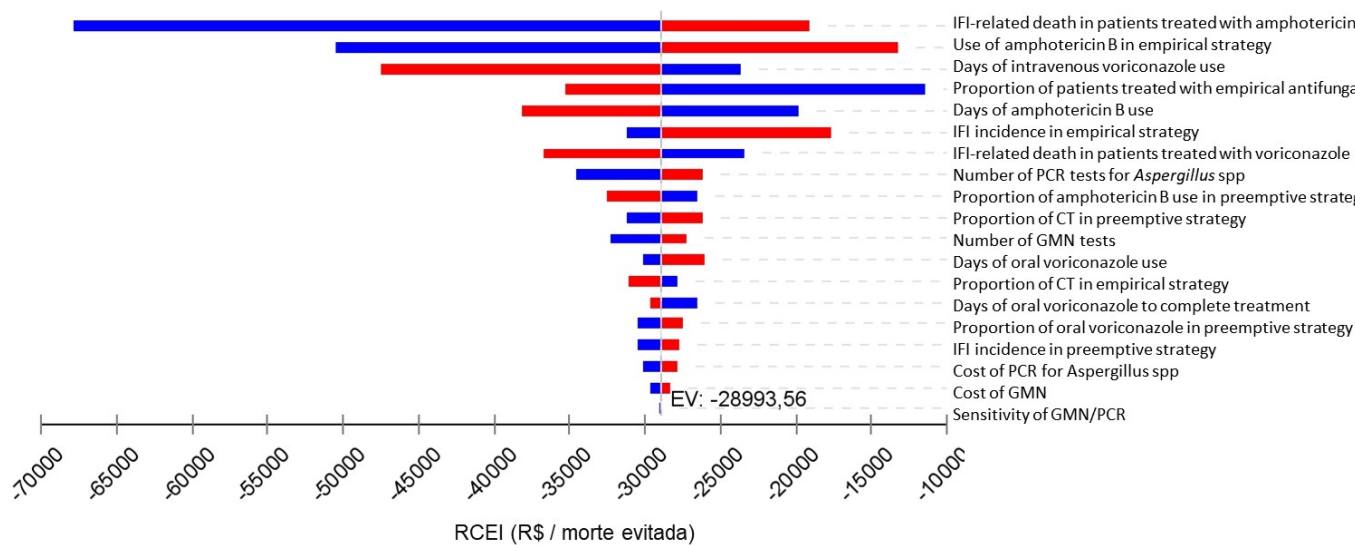


Figura 3. Diagrama de tornado mostrando a análise de sensibilidade determinística de uma via para avaliar a custo-efetividade da estratégia preemptiva em comparação com a empírica no manejo da infecção fúngica invasiva em pacientes com neutropenia febril. As barras azuis indicam a modificação da razão de custo-efetividade incremental (RECI), medida como R\$ / morte evitada, pelo limite superior da variável, enquanto as barras vermelhas indicam as alterações produzidas pelo limite inferior. IFI = infecção fúngica invasiva; TC = tomografia computadorizada; GMN = galactomanana; PCR = reação em cadeia da polimerase para *Aspergillus* spp; RCEI = relação custo-efetividade incremental (R\$/morte evitada).

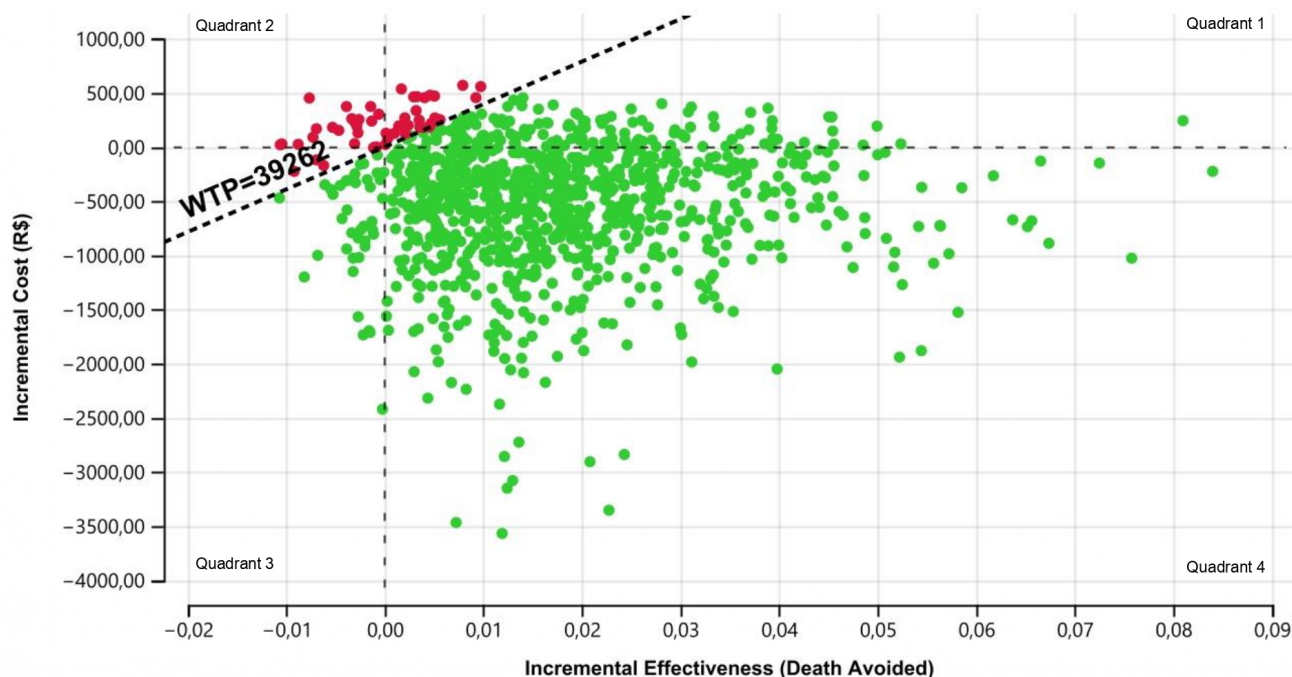


Figura 4. Gráfico de dispersão referente à análise de sensibilidade probabilística, pela simulação de Monte Carlo de segunda ordem, indicando as possibilidades da razão de custo-efetividade incremental pelos pontos de intersecção entre custo incremental (eixo vertical) e efetividade (eixo horizontal) para comparar a estratégia preventiva com a empírica, no manejo da infecção fúngica invasiva em pacientes com neutropenia febril. A linha diagonal pontilhada representa um custo incremental por morte evitada de R\$ 39.292 (disposição para pagar). Considerando essa disposição a pagar, os pontos verdes indicam as simulações de que a estratégia preventiva foi mais custo-efetiva do que a empírica.

4. Discussão

Um importante achado deste estudo foi o menor custo final na estratégia preemptiva, que permitiu uma economia estimada de R\$ 508,30 por paciente. Semelhante resultado foi encontrado por outros autores, que também utilizaram o desfecho mortalidade. Barnes e colaboradores, que avaliaram a custo-efetividade na perspectiva do sistema de saúde pública do Reino Unido, encontraram uma economia de £ 740,64 ⁽²²⁾. Outro estudo conduzido na perspectiva de várias cidades chinesas, também identificou economia para esta estratégia, que variou de ¥ 969,96, em Pequim, até ¥ 1.305,28, em Cantão ⁽³¹⁾. Outro estudo, que realizou uma avaliação econômica na perspectiva de hospitais australianos, identificou que a abordagem preemptiva foi custo efetiva mesmo após cinco anos do episódio de NF ⁽³²⁾. Outras publicações de avaliação econômica também encontraram menor custo para o uso de uma estratégia dirigida, incluindo o uso de outros métodos para guiar o tratamento antifúngico e outros desfechos ^(20, 21). Todas estas publicações corroboram os achados deste estudo, reforçando a evidência desta estratégia nos serviços de saúde. Certamente, o menor custo visto no manejo preemptivo deve-se ao menor consumo de antifúngicos. Neste estudo, mesmo considerando que a anfotericina B desoxicolato seria o principal antifúngico utilizado na estratégia empírica, os gastos com a medicação ficaram R\$ 724,16 / paciente a mais que no manejo preemptivo. O custo do *screening* com GMN e PCR *Aspergillus* spp foi inferior a este valor, ficando em R\$ 312,24 / paciente. Isto justifica porque a estratégia preemptiva obteve menor custo final que a empírica.

Mediante as probabilidades de incidência de IFI e a mortalidade, associada ou não a estas infecções, consideradas para o modelo analítico elaborado para este estudo, obteve-se uma sobrevida ligeiramente maior para a estratégia preemptiva (91,2%) comparada à empírica (89,5%), que representa uma vida salva a cada 56 indivíduos com NF. A meta-análise conduzida por Fung e colaboradores não identificou diferença na mortalidade entre as estratégias ⁽²¹⁾. Porém, estes autores reuniram estudos muito heterogêneos quanto às ferramentas utilizadas para o diagnóstico dirigido, que incluíram a dosagem sérica de GMN, PCR para *Aspergillus* spp, a combinação dos dois, o uso apenas da tomografia e estudos que utilizaram apenas alterações clínicas dos pacientes. Além disso, nem todos os estudos incluídos na revisão utilizavam métodos de diagnóstico precoce. Esta heterogeneidade das ferramentas, que apresentam diferentes resultados, prejudica a interpretação dos achados de mortalidade.

Do mesmo modo que a meta-análise, o ensaio clínico conduzido por Morrissey e colaboradores, cujo desenho mais se aproxima do proposto pelo presente estudo, não encontrou diferença de mortalidade ⁽¹⁶⁾. No entanto, estes autores não descreveram o tratamento antifúngico utilizado em ambas as estratégias. Certamente, a mortalidade dos pacientes com NF não depende apenas do diagnóstico precoce de IFI, mas também da terapia antifúngica utilizada. É sabido que indivíduos com aspergilose invasiva tratados com voriconazol apresentam menor mortalidade que os tratados com anfotericina B ⁽³³⁾. No presente estudo, foi considerado que os pacientes com diagnóstico provável de IFI pela positividade do teste de GMN e, ou, PCR para *Aspergillus* spp receberiam voriconazol, uma vez que este medicamento foi recentemente

aprovado para uso nestes pacientes pelo Ministério da Saúde do Brasil ⁽²⁹⁾. Por outro lado, os pacientes submetidos a tratamento empírico não têm acesso a este tratamento pelo Ministério da Saúde, e devido ao seu custo direto, poucos acabam recebendo este fármaco. Além disso, na estratégia empírica procura-se utilizar antifúngicos de espectro mais amplo tais como anfotericina B pela imprecisão diagnóstica. Por este motivo, que neste estudo, optou-se por considerar que os pacientes da estratégia empírica recebessem, em sua maioria, anfotericina B, fato que contribuiu para uma mortalidade estimada mais elevada nesta estratégia.

Com menor custo e maior efetividade, a estratégia preemptiva se mostra dominante em relação a empírica. Este estudo encontrou um valor de RCEI de – 28.993,56 R\$ / morte evitada, demonstrando a grande vantagem do uso da estratégia preemptiva, pois permite menor gasto público e com maior sobrevivência dos pacientes.

Para reforçar este achado do modelo analítico, foi realizada a análise de sensibilidade determinística de uma via. Os resultados obtidos foram altamente favoráveis à estratégia preemptiva. O parâmetro que mais demonstrou impacto na redução da custo-efetividade foi a probabilidade de uso de antifúngico na estratégia empírica, que atingiu uma RCEI de aproximadamente – 10.000,00 R\$ / morte evitada. De qualquer forma, este valor de RCEI está bem abaixo da disposição a pagar proposta pelo Ministério da Saúde, equivalente a um PIB per capita. Como anteriormente discutido, o custo dos antifúngicos são bem maiores nesta estratégia, de forma que a porcentagem de pacientes tratados impacta diretamente sobre o gasto com estes fármacos. Os estudos previamente publicados trazem uma variação de 30,3 a 61,8% da

probabilidade do uso de antifúngico na estratégia empírica ^(15, 16, 18). Para este estudo, foi utilizado um valor médio de 44,2%. No entanto, é possível que a realidade de diversos serviços de saúde no Brasil, em que o acesso às ferramentas diagnósticas é restrito, o consumo de antifúngico seja ainda maior, diante de pacientes com NF sem resposta aos antimicrobianos de amplo espectro. A mortalidade relacionada à IFI em pacientes tratados com anfotericina B foi o parâmetro cuja variação gerou a maior modificação no modelo analítico, pela análise de sensibilidade determinística. No entanto, seu limite superior levou a um RCEI de aproximadamente – 70.000,00 R\$ / morte evitada pelo aumento da diferença de efetividade colocado entre as estratégias, desfavorecendo, sobremaneira, a empírica.

Do mesmo modo que a análise determinística, a probabilística, realizada pela simulação de Monte Carlo de segunda ordem, trouxe resultados bastante favoráveis à estratégia preemptiva. Esta análise permite variar os parâmetros do modelo de modo simultâneo, aumentando a abrangência de possíveis cenários. A plotagem de 77,05% dos pontos no quadrante 4 do gráfico de dispersão, demonstra que em 7.705, das 10.000 simulações, a estratégia preemptiva é dominante (menor custo e maior efetividade). Considerando a disposição a pagar de um PIB per capita, equivalente a R\$ 39.262,44, outras 1.418 simulações se mostram custo-efetivas para a estratégia preemptiva. Para este estudo, foi considerado o valor do PIB brasileiro referente ao ano de 2021. É muito provável que para o ano de 2022, haja aumento no valor do PIB, fato que aumentaria as simulações custo-efetivas para a estratégia preemptiva. De qualquer forma, ao menos 91,23% das simulações demonstram a custo-efetividade desta estratégia, indicando a grande viabilidade de sua

incorporação no SUS. Semelhante aos resultados deste estudo, Barnes e colaboradores, também realizaram análise probabilística pelo mesmo método, e encontraram mais de 90% dos pontos plotados abaixo da linha da disposição a pagar ⁽²²⁾.

Algumas limitações devem ser consideradas para o presente estudo. Para a construção de um modelo analítico, em uma avaliação de custo-efetividade, busca-se o maior nível de evidência para se definir os desfechos e parâmetros clínicos. Para este estudo, foi identificado uma revisão sistemática, publicada em 2015, por Fung e colaboradores ⁽²¹⁾. Estes autores reuniram os principais estudos primários que avaliam as estratégias dirigidas para manejo de IFI em pacientes com NF. No entanto, como comentado anteriormente, houve grande variabilidade dos métodos empregados pelos estudos primários, que variaram desde o uso de biomarcadores, tais como GMN e PCR para *Aspergillus* spp, até o simples uso de tomografia computadorizada ou de sinais e sintomas clínicos. Esta diversidade limita de forma significativa a interpretação dos resultados de desfecho encontrados nesta meta-análise, desencorajando o uso destes achados como fonte de dados para um estudo de custo-efetividade. Por outro lado, os estudos primários também trazem limitações importantes, especialmente quanto as informações publicadas. Para o objetivo desejado deste estudo, apenas a publicação de Morrissey e colaboradores apresentava um delineamento compatível ⁽¹⁶⁾. Entretanto, os dados contidos no manuscrito são insuficientes para construir um modelo analítico adequado. Esta constitui a principal limitação deste estudo. Isto motivou o uso de uma grande coorte europeia ⁽²⁶⁾ e outra brasileira ⁽¹²⁾ de pacientes com NF para fornecer os dados necessários à construção do modelo

final. Outro aspecto a ser considerado, é que os parâmetros de desfecho foram obtidos de uma coorte europeia, cujas características podem diferir da população brasileira. A coorte nacional não contém dados suficientes para a elaboração do modelo analítico. Por outro lado, esta última traz parâmetros que se assemelham à coorte alemã, sugerindo que as características de ambas as populações tenham apenas pequenas diferenças.

Apesar destas limitações, este estudo demonstra, de forma robusta, a maior custo-efetividade da estratégia preemptiva sobre a empírica no manejo de IFI em pacientes com neoplasias hematológicas e, ou, receptores de células tronco hematopoiéticas, e neutropenia febril, na perspectiva do SUS, fortalecendo as evidências para incorporação desta tecnologia na saúde pública brasileira.

5. 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, 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; 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, 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: 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, 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: 775–781.
9. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20: 1149–1155.
 10. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5471–5489.
 11. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*. 2008; 112: 2493–2499.
 12. Nucci M, Garnica M, Gloria AB, 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: 745–751.
 13. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Ver* 2005; 18:44.
 14. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018; Volume 56 Issue 5 e01909-17.
 15. 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.
 16. Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, 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: 519–528.
 17. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, 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: 2860–2866.

18. 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.
19. 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.
20. Martín-Peña A, Gil-Navarro MV, Aguilar-Guisado M, et al. Cost-effectiveness analysis comparing two approaches for empirical antifungal therapy in hematological patients with persistent febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 4664–4672.
21. Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzing 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.
22. Barnes R, Earnshaw S, Herbrecht R, et al. Economic comparison of an empirical versus diagnostic-driven strategy for treating invasive fungal disease in immunocompromised patients. *Clin Ther* 2015; 37:1317-1328.
23. 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.
24. 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.
25. Husereau D, Drummond M, Augustovski F et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. 2022 Jan;25(1):10-31.

26. Hahn-Ast C, Glasmacher A, Mückter S, Schmitz A, Kraemer A, Marklein G, Brossart P, von Lilienfeld-Toal M. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Apr;65(4):761-8.
27. Pauw BD, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:1813–21.
28. Silva EN, Silva MT, Pereira MG. Analytical models in economic evaluation studies. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2016, 25(4):855-858.
29. 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.
30. Ministério da Saúde do Brasil. Voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva. Relatório de recomendação Nº 744, Junho, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220728_relatorio_voriconazol_aspergilose-invasiva_final_744_2022.pdf
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. 1ª ed – Brasília, Ministério da Saúde, 2022.
32. Mao N, Leshner B, Liu Q, Qin L, Chen Y, Gao X, Earnshaw SR, McDade CL, Charbonneau C. Economic analysis of empiric versus diagnostic-driven strategies for immunocompromised patients with suspected fungal infections in the People's Republic of China. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016 Jun 14;8:275-85.

33. Macesic N, Morrissey CO, Liew D, Bohensky MA, Chen SC, Gilroy NM, Milliken ST, Szer J, Slavin MA. Is a biomarker-based diagnostic strategy for invasive aspergillosis cost effective in high-risk haematology patients? *Med Mycol.* 2017 Oct 1;55(7):705-712.
34. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8; 347(6):408-15.