

Infusão prolongada de cefalosporinas, penicilinas e carbapenêmicos: uma avaliação crítica, do ponto de vista econômico, das diretrizes da Surviving Sepsis Campaign

Extended infusion of cephalosporins, penicillins and carbapenems: a cost-effective point-of-view and critical appraisal of Surviving Sepsis Campaign guidelines

Sérgio Renato da Rosa Decker¹ 

Lucas Emanuel Marzzani² 

Pedro Rotta de Ferreira³ 

¹Autor para correspondência. Departamento de Medicina Interna, Hospital Nossa Senhora da Conceição (Porto Alegre). Rio Grande do Sul, Brasil. sergiodecker@hotmail.com

^{2,3}Departamento de Medicina Interna, Hospital Nossa Senhora da Conceição (Porto Alegre). Rio Grande do Sul, Brasil. lucasmarzzani@gmail.com, pedrordeferreira@gmail.com

RESUMO | NARRATIVA/ INTRODUÇÃO. Na última edição das diretrizes da Surviving Sepsis Campaign - diretrizes do SSC - foram feitas recomendações sobre a otimização da farmacocinética e farmacodinâmica dos antibióticos (PK/PD). Dentre estes, o uso de infusão prolongada de beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos), são propostas para melhorar os resultados clínicos e microbiológicos. No entanto, segundo os autores, são necessários estudos sobre as implicações econômicas da infusão prolongada - estudos de custo-efetividade - para essas recomendações.

RESSALVAS. A sepsé representa um enorme ônus econômico em todo o mundo devido à necessidade de leitos hospitalares e de UTI, equipe qualificada e terapias para o tratamento da patologia, sabendo-se que os antibióticos são a terapia principal. A questão básica de pesquisa para estudos de custo-efetividade é entender a superioridade de uma intervenção nova e mais cara sobre a terapia "padrão" e, então, as implicações disso em uma perspectiva de sistema de saúde e de tempo. No entanto, a infusão prolongada de antibióticos mostrou benefício nos resultados clínicos e seu uso pode reduzir os custos diretos, uma vez que é menos dispendioso do que a abordagem padrão, considerando que são necessárias quantidades menores do antibiótico para atingir o mesmo PK/PD e efeito clínico. Além disso, os custos adicionais para fazer uma infusão prolongada não seriam significativos, e uma terapia mais eficaz também poderia reduzir o ônus econômico indireto para os sistemas de saúde. Portanto, está além do escopo das análises de custo-efetividade e deve ser incorporada pelos sistemas de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Análise de Custos. Sepsé. Antibióticos.

ABSTRACT | NARRATIVE/ INTRODUCTION. In the last edition of the Surviving Sepsis Campaign guidelines - SSC guidelines - recommendations regarding the optimization of antibiotics pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) were made. Among these, the use of extended infusion of beta-lactams (penicillins, cephalosporins and carbapenems), are proposed to improve clinical and microbiological outcomes. However, according to the authors, studies of the economic implications of extended infusion - cost-effectiveness studies - are needed for these recommendations. **CAVEATS.** Sepsis represents a huge economic burden around the world due to the need for hospital and ICU beds, qualified staff and therapies for the treatment of the pathology, whereas it is known that antibiotics are the mainstay therapy. The basic research question for cost-effectiveness studies is to understand the superiority of a new and more expensive intervention over the "standard" therapy and, then, the implications of this in a health system and time perspective. However, extended infusion of antibiotics has shown a benefit in clinical outcomes and its use can reduce direct costs since is less expensive than the standard approach, considering that smaller amounts of the antibiotic are needed to reach the same PK/PD and clinical effect. Moreover, additional costs to do an extended infusion would not be significant, and more effective therapy could also reduce the indirect economic burden on the health systems. Therefore, it is beyond the scope of cost-effectiveness analyses, and should be incorporated by health systems.

KEYWORDS: Cost Analysis. Sepsis. Antibiotics.

Narrativa

Na última edição das diretrizes do Surviving Sepsis Campaign – SSC diretrizes -1, foi discutida a importância sobre as medidas para otimizar a farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD) dos antibióticos no tratamento da sepse, entretanto ressalvas foram feitas no que diz respeito aos custos com profissionais treinados e protocolos para uma adequada monitorização dessas medidas. Sendo assim, de acordo com os autores, estudos do impacto econômico dessas medidas – estudos de custo-efetividade – são necessários para que recomendações sejam realizadas. Dentre as abordagens para otimizar o PK/PD, a infusão estendida de beta-lactâmicos (cefalosporinas, penicilinas e carbapenêmicos) é recomendada para aumentar a fração de tempo acima da concentração inibitória mínima ($Ft\% > MIC$) e, nesse sentido, melhorar a resposta clínica e microbiológica, assim como efeito bactericida e suprimir a emergência de resistência bacteriana.^{1,2}

Ressalvas

Estudos de custo-efetividade são interessantes principalmente numa perspectiva de sistemas de saúde. Depois de ensaios clínicos e estudos de eficácia/ efetividade, dentre as etapas para avaliar e incorporar uma intervenção, a custo-efetividade dessa e a disponibilidade dos recursos são as questões finais a serem respondidas.³

Sepse representa um importante problema de saúde nos dias atuais, com altas taxas de mortalidade em diversos países, especialmente nos países menos desenvolvidos.¹ No Brasil, a mortalidade intra-hospitalar por sepse chega a 50% em alguns estados, representando altos custos aos sistemas de saúde devido à necessidade de leitos hospitalares e de unidades de tratamento intensivo, profissionais qualificados e terapias para o tratamento da patologia, assim como para reabilitação dos pacientes e custos indiretos, principalmente devido à redução do período do tempo capaz para o trabalho entre os pacientes.^{4,5}

Sabe-se que os antibióticos são a principal terapia para o tratamento da sepse.¹ Os custos com carbapenêmicos em 2015 no Brasil, por exemplo, quando foram utilizadas ao entorno de 19 doses

diárias de carbapenêmicos para cada 1.000 habitantes (cerca de 4 milhões de doses no total)⁶, foram de aproximadamente 40 a 80 milhões de reais, excluindo outros custos relacionados.⁷

Nesse sentido, visto que o fardo econômico da sepse é alto, são necessários estudos de custo-efetividade para implementar medidas de otimização do PK/PD, especificamente infusão estendida de beta-lactâmicos? A questão de pesquisa para esses estudos começa entendendo a superioridade de uma terapia nova e mais cara sobre a “terapia padrão” e, assim, as implicações dessa em uma perspectiva de sistema de saúde e tempo.⁸

O uso de infusão estendida de beta-lactâmicos é comentado pela diretriz da SSC de manejo da sepse motivado por estudos que mostraram benefício em desfechos clínicos, incluindo uma possibilidade de redução na mortalidade.^{1,2} Entretanto, apesar da superioridade essa intervenção não é mais cara em termos de custos com antibióticos. Ao invés disso, o uso da infusão estendida desses antibióticos é naturalmente mais barato comparado com a infusão padrão, visto que menores quantidades do antibiótico são necessárias para atingir a mesma $Ft\% > MIC$.^{9,10} Por exemplo, quando utilizamos piperacilina-tazobactam em um regime de infusão convencional, 4,5 gramas a cada 6 horas em 30 minutos de infusão, nós usamos um total de 18 gramas da droga por dia, enquanto que com uma estratégia de infusão estendida, 4,5 gramas a cada 8 horas, infundida em 4 horas, usamos um total de 13,5 gramas de antibiótico por dia (economia de 25%).¹⁰

Sabe-se que em pacientes criticamente doentes, a concentração efetiva da droga é variável devido a vários fatores, como por exemplo aumento da depuração renal, alteração nos volumes de distribuição, balanço hídrico e ligação anormal a proteínas, geralmente resultando em níveis infraterapêuticos do antibiótico.² Entretanto, mesmo em pacientes sépticos é possível atingir, por exemplo, uma $Ft\% > MIC$ de 80% com meropenem, como recomendado em alguns cenários para evitar e emergência de bactérias resistentes¹¹, com 1 grama infundido ao longo de 4 horas em maior porcentagem dos casos do que com 2 gramas ao longo de 1 hora, ambos de 8/8 horas.⁹

Em termos de análise de custos, outros custos, como sugerido na diretriz da SSC, como softwares para monitorização de antibióticos, não são necessários no

caso dos beta-lactâmicos como são necessários para o bom uso da vancomicina, com exames periódicos.¹² Os custos adicionais da infusão estendida são reservados principalmente à maior necessidade de times treinados, desenvolvimento de protocolos e bombas de infusão, tópicos que são facilmente resolvidos no cenário contemporâneo, mesmo em países de média-renda como Brasil, especialmente com o advento da telemedicina, onde o acesso a grupos especializados em doenças infecciosas acontece de forma remota em alguns hospitais.¹³

Finalmente, ainda na análise dos custos, apesar do entendimento dos custos diretos da intervenção e o meio de mensurá-los, é importante avaliar os custos indiretos e uma terapia mais efetiva para manejo da sepse pode acelerar o processo de reabilitação individual, aumentando o percentual de indivíduos economicamente ativos na população, assim como diminuir a emergência de bactérias resistentes pode reduzir os custos futuros com o uso de regimes de antibioticoterapia no hospital.⁵

Sendo assim, a infusão estendida de beta-lactâmicos parece ser uma grande medida para otimizar o manejo da sepse, melhorando a efetividade bactericida e reduzindo a morbidade e mortalidade relacionada à doença, da mesma forma que reduz os custos diretos e indiretos comparado a terapia padrão (infusão comum). Dessa maneira, está além do escopo das análises de custo-efetividade, devendo ser incorporada pelos sistemas de saúde.

Contribuições dos autores

Decker SRR, Marzzani LE, Ferreira PR contribuíram com o conteúdo intelectual crítico e escreveram o manuscrito. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do artigo.

Conflitos de interesse

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo, mas não se limitando a subvenções e financiamentos, participação em conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística etc.).

Indexadores

A Journal of Evidence-Based Healthcare é indexada no [EBSCO](#) e [DOAJ](#).

EBSCO

DOAJ

Referências

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181–247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
2. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):498–509. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70036-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70036-2)
3. Detsky AS, Naglie IG. A Clinician's Guide to Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 1990;113(2):147. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-2-147>
4. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):1180–9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30322-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30322-5)
5. Silva EN, Silva MT, Pereira MG. Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde. *Epidemiol e Serv Saude Rev do Sist Unico Saude do Bras.* 2016;25(2):437–9. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742016000200023>
6. OneHealthTrust. ResistanceMap: Antibiotic resistance [mapa] [Internet]. Maryland: OneHealthTrust; 2022. [citado em 2022 mai. 31]. Disponível em: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/AntibioticUse.php>
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Listas de preços de medicamentos [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológica: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf

9. Jaruratanasirikul S, Thengyai S, Wongpoowarak W, Wattanavijitkul T, Tangkitwanitjaroen K, Sukarnjanaset W, et al. Population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of meropenem during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):2995–3001. <https://doi.org/10.1128/AAC.04166-14>
10. Yang H, Zhang C, Zhou Q, Wang Y, Chen L. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(1): e0116769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116769>
11. Drusano GL. Prevention of resistance: A goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):S42-50. <https://doi.org/10.1086/344653>
12. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Heal Pharm*. 2009;66(1):82–98. <https://doi.org/10.2146/ajhp080434>
13. Santos RP, Deuschendorf C, Carvalho OF, Timm R, Sparenberg A. Antimicrobial stewardship through telemedicine in a community hospital in southern Brazil. *J Telemed Telecare*. 2013;19(1):1–4. <https://doi.org/10.1177/1357633X12473901>