

## Teste da procalcitonina na redução do uso de antibióticos e do período de hospitalização em pacientes com sepse

Cliente: ThermoFisher/Roche/Siemens/bioMérieux

Versão: 08 de abril de 2019

# **Teste da procalcitonina na redução do uso de antibióticos e do período de hospitalização em pacientes com sepse**

---

Avaliação Econômica

Abril de 2019

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	4
LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	7
1.1 Objetivo .....	7
1.2 População-alvo .....	7
1.3 Horizonte de tempo .....	7
1.4 Perspectiva .....	7
1.5 Comparadores .....	7
1.6 Desconto .....	8
1.7 Desfecho.....	8
1.8 Modelo econômico .....	8
1.9 Dados de eficácia.....	9
1.10 Dados de custo .....	10
1.11 Resultados .....	13
1.12 Análise de sensibilidade univariada .....	15
1.13 Análise de sensibilidade bivariada .....	17
2 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
3 REFERÊNCIAS.....	19

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÖES

<b>CBHPM</b>	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
<b>CMED</b>	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IC95%</b>	Intervalo de confiança 95%
<b>ICMS</b>	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
<b>ILAS</b>	Instituto Latino Americano de Sepse
<b>PF</b>	Preço Fábrica
<b>SSS</b>	Sistema Suplementar de Saúde
<b>UNIDAS</b>	União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde
<b>UTI</b>	Unidade de terapia intensiva

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Seguimento padrão com procalcitonina. ....	11
Tabela 2. Seguimento padrão sem procalcitonina.....	11
Tabela 3. Custo de diária de internação em UTI. ....	12
Tabela 4. Custo por dose de terapia antibiótica. ....	13
Tabela 5. Resultados da custo-minimização. (ILAS) .....	14
Tabela 6. Resultados da custo-minimização. (UNIDAS) .....	14
Tabela 7. Análise de sensibilidade univariada: variação de parâmetros. ....	15
Tabela 8. Análise de sensibilidade bivariada.....	17

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão no tempo de permanência na UTI. Adaptado de Andriolo <i>et al.</i> (2017). (3).....	9
Figura 2. Tempo de permanência em UTI com seguimento padrão.....	10
Figura 3. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão no tempo de uso de terapia antimicrobiana. Adaptado de Andriolo <i>et al.</i> (2017). (3).....	10
Figura 4. Diagrama de tornado. (ILAS) .....	16
Figura 5. Diagrama de tornado. (UNIDAS) .....	16

# **1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

## **1.1 Objetivo**

O objetivo desta análise foi avaliar a custo-minimização do uso do teste de procalcitonina no auxílio do manejo do paciente com sepse, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS).

## **1.2 População-alvo**

Pacientes com diagnóstico de sepse.

## **1.3 Horizonte de tempo**

Dado a natureza aguda do evento, considerou-se um horizonte de tempo atemporal, avaliando o episódio de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do paciente com sepse.

## **1.4 Perspectiva**

A perspectiva adotada foi a do SSS, na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo o custo de exames e diária de internação em UTI. Adicionalmente, avaliou-se o custo de terapia antibiótica.

## **1.5 Comparadores**

A intervenção adotada foi a adição do teste de procalcitonina ao seguimento padrão, tendo como comparador o seguimento padrão.

Os exames que compõem o diagnóstico padrão foram definidos com base no protocolo do Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), considerando os exames de hemograma, coagulograma, dosagem de creatinina, dosagem de bilirrubina, gasometria, dosagem de lactato arterial e hemocultura.<sup>(1)</sup>

## **1.6 Desconto**

Dado o horizonte atemporal, avaliando um único evento, não foi aplicada uma taxa de desconto.  
(2)

## **1.7 Desfecho**

Foram considerados como desfechos os custos médicos diretos, incluindo o custo de exames e diárias de internação em UTI. Em uma avaliação complementar foram considerados os custos com a terapia antibiótica.

Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente, não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (2)

## **1.8 Modelo econômico**

Segunda a revisão sistemática com metanálise realizada por Andriolo *et al.*, 2017, a inclusão do teste de procalcitonina no auxílio do manejo do paciente com sepse não apresentou diferença significativa na mortalidade destes pacientes. Assim, assumiu-se equivalência de eficácia para as intervenções comparadas e, portanto, o tipo de análise selecionada foi a análise de custo-minimização, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos envolvidos no auxílio do manejo do paciente com sepse.

A avaliação econômica inicia-se a partir da entrada do paciente com sepse na UTI, podendo realizar o manejo com o teste de procalcitonina em conjunto com o seguimento padrão ou somente o seguimento padrão, e são acompanhados durante um tempo médio de internação.

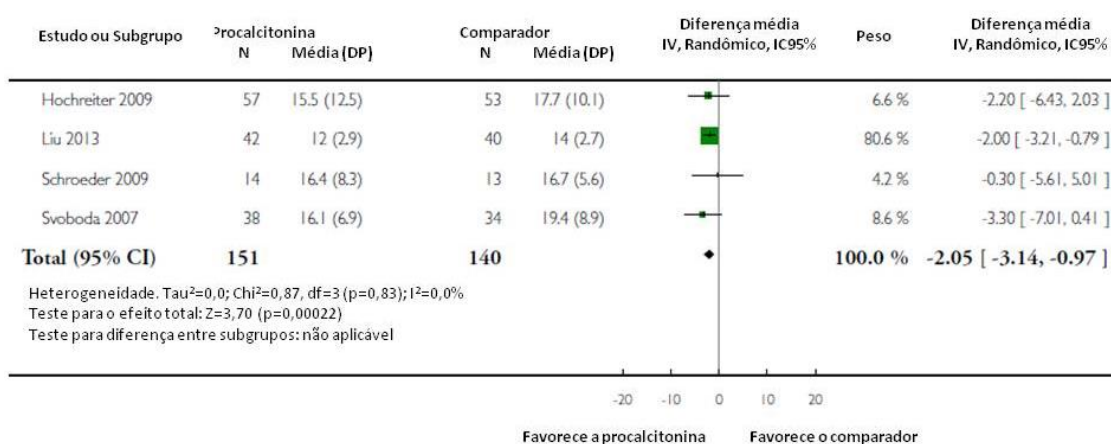
Em uma avaliação complementar, considerou-se a redução no tempo de utilização de antibióticos.



## 1.9 Dados de eficácia

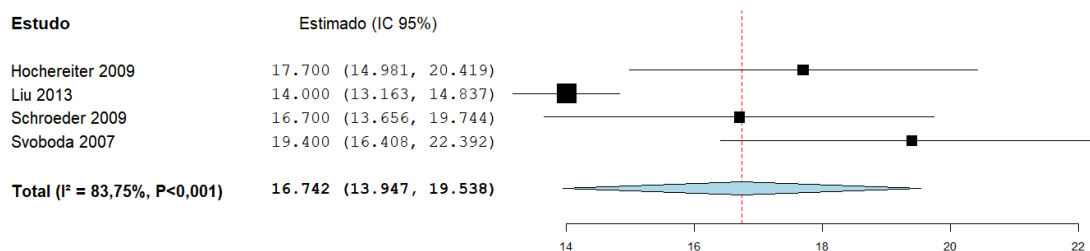
Apesar de não considerar diferença de eficácia para a mortalidade, considerou-se a diferença no tempo de permanência em UTI, uma vez que a mesma influência diretamente no custo do manejo da sepse.

De acordo com Andriolo *et al.*, 2017 há uma redução média significativa de 2,05 dias de permanência na UTI com o uso da procalcitonina (IC95%= -3,14 a -0,97;  $p < 0,001$ ). (3)



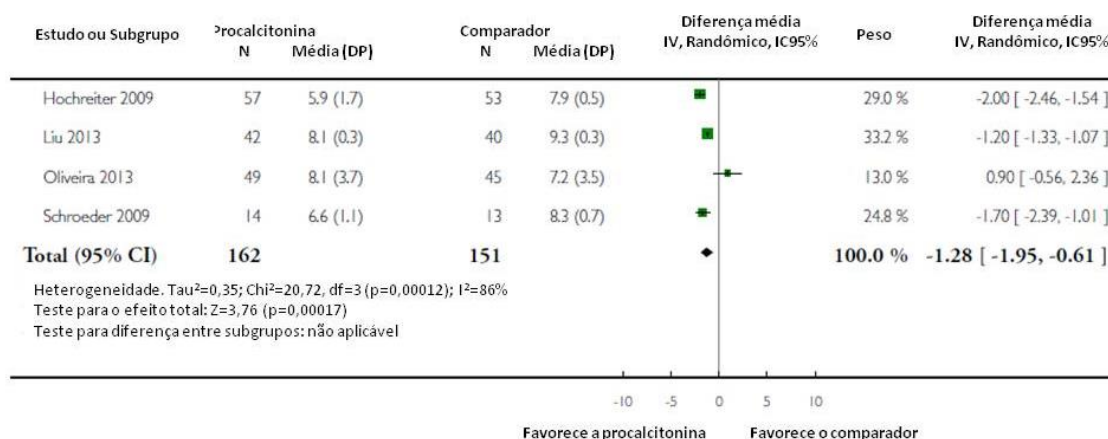
**Figura 1. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão no tempo de permanência na UTI. Adaptado de Andriolo *et al.* (2017). (3)**

Para custear a internação dos pacientes em seguimento padrão, realizou-se uma metanálise de efeitos randômicos para estimar o tempo médio de permanência em UTI, considerando-se as médias, desvios padrões e número de participantes. A metanálise resultou em um tempo médio de permanência em UTI de 16,72 dias com o seguimento padrão (IC95%= 13,95 a 19,54;  $p < 0,001$ ). (Figura 2)



**Figura 2. Tempo de permanência em UTI com seguimento padrão.**

Quanto ao tempo de uso de terapia antimicrobiana, foi possível observar uma redução significativa nos dias de uso de antibióticos com a terapia guiada pela procalcitonina (diferença média = -1,28; IC95% = -1,95 a -0,61; p < 0,001). (3)



**Figura 3. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão no tempo de uso de terapia antimicrobiana. Adaptado de Andriolo *et al.* (2017). (3)**

### 1.10 Dados de custo

Para a composição dos custos, foram considerados os exames, sendo os custos unitários extraídos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). (4)

Para o hemograma, coagulograma, dosagem de creatinina e dosagem de bilirrubina foram considerados a realização de exames diários. Para a gasometria e dosagem do lactato arterial, considerou-se 4 exames no primeiro dia de internação em UTI e um exame diário nos dias seguintes. Já para a hemocultura, foram considerados 3 exames durante a internação.

Ao incluir o teste de procalcitonina, considerou-se 3 exames ao longo da internação do paciente, quantidade média apresentada no estudo do Andriolo *et al.*, 2017. (3)

Vale ressaltar que os exames e as frequências consideradas para cada comparador são idênticos, variando a quantidade em função do tempo de permanência em UTI, sendo considerado o número de dias arredondados para cima, 15 dias e 17 dias, respectivamente para a utilização o seguimento com e sem o teste de procalcitonina.

**Tabela 1. Seguimento padrão com procalcitonina.**

Item de custo	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Código CBHPM
Hemograma	15,00	R\$18,01	R\$270,15	4.03.04.36-1
Coagulograma	15,00	R\$51,05	R\$765,75	4.03.04.92-2
Creatinina	15,00	R\$8,12	R\$121,80	4.03.01.63-0
Bilirrubina	15,00	R\$8,12	R\$121,80	4.03.01.39-7
Gasometria	18,00	R\$38,09	R\$685,62	4.03.02.01-6
Lactato arterial	18,00	R\$14,94	R\$268,92	4.03.01.10-9
Hemocultura	3,00	R\$47,30	R\$141,90	4.03.10.24-8
Procalcitonina	3,00	R\$311,69	R\$935,07	4.03.02.68-7
<b>TOTAL</b>			<b>R\$3.311,01</b>	

**Tabela 2. Seguimento padrão sem procalcitonina.**

Item de custo	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Código CBHPM
Hemograma	17,00	R\$18,01	R\$306,17	4.03.04.36-1
Coagulograma	17,00	R\$51,05	R\$867,85	4.03.04.92-2
Creatinina	17,00	R\$8,12	R\$138,04	4.03.01.63-0
Bilirrubina	17,00	R\$8,12	R\$138,04	4.03.01.39-7
Gasometria	20,00	R\$38,09	R\$761,80	4.03.02.01-6
Lactato arterial	20,00	R\$14,94	R\$298,80	4.03.01.10-9

<b>Hemocultura</b>	3,00	R\$47,30	R\$141,90	4.03.10.24-8
<b>TOTAL</b>			<b>R\$2.652,60</b>	

Além dos exames, foram considerados os custos com diárias em internação. Para a presente análise foram avaliados dois cenários, variando apenas o custo de internação em UTI.

O primeiro cenário considera o custo de internação em UTI de um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do custo de pacientes sépticos em UTI brasileira desenvolvido pelo ILAS. Segundo o estudo, a mediana de custo diário por paciente foi de US\$ 934. Para a conversão em real, utilizou-se a cotação do dólar dos últimos 60 dias, englobando o período de 08/01/2019 a 03/04/2019 (US\$ 1,0000 = R\$ 3,7719 para 1 US\$).

Para o segundo cenário foi considerado o custo de diária da União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS), referente ao biênio 2017/2018.

**Tabela 3. Custo de diária de internação em UTI.**

<b>Referência</b>	<b>Diária de internação em UTI</b>
<b>ILAS</b>	R\$ 3.523,01*
<b>UNIDAS</b>	R\$ 3.304,90†

UTI: Unidade de terapia intensiva; ILAS: Instituto Latino Americano de Sepse; UNIDAS: União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde

\* US\$ 934 (1 US\$ = R\$ 3,7719); † Diária em enfermaria.

Vale ressaltar que o valor de diária em UTI baseado no estudo realizado pelo ILAS é específico para pacientes com sepse, enquanto o valor adotado referente a pesquisa desenvolvida pela UNIDAS trata-se do custo diário de enfermaria.

Para o custo da terapia antibiótica foi considerado o meropenem, considerando uma dose a cada 8 horas e a posologia de 2 gramas por dose. O custo unitário do medicamento foi obtido pela lista oficial publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o preço fábrica com 18% de ICMS (PF 18%) (atualização de março de 2019). (5)

**Tabela 4. Custo por dose de terapia antibiótica.**

Parâmetro	Valor
<b>Meropenem</b>	
Frequência de doses	a cada 8 horas
Posologia por dose	2 g
Custo Unitário: Meropenem 1 g	R\$265,30
Custo por dose	R\$530,60

Ao considerar uma redução média de 1,28 dias nos dias de uso de antibióticos com a terapia guiada pela procalcitonina, calcula-se aproximadamente 30,72 horas ou 3,84 doses necessárias para o tratamento. Adotando uma premissa conservadora, arredondou-se o número de doses para baixo, considerando 3 doses da terapia antibiótica evitadas ao utilizar a terapia guiada pela procalcitonina. (3)

### **1.11 Resultados**

Em uma análise de custo-minimização os resultados são medidos pela comparação direta dos custos totais de tratamento de cada um dos comparadores em um horizonte temporal pré-estabelecido. Considerando-se a equivalência de eficácia entre os diferentes seguimentos, pode-se avaliar o impacto econômico da inclusão do teste de procalcitonina no acompanhamento dos pacientes com sepse.

O primeiro cenário considera o custo da diária de internação em UTI do estudo desenvolvido pelo ILAS. Ao considerar a redução média de 2 dias de permanência na UTI com o uso da procalcitonina, é esperada uma economia de R\$ 6.387,61 ao longo de um episódio de sepse. Apesar da inclusão do teste de procalcitonina resultar em incremento de custos de R\$ 935,07, tal custo é compensado pela diminuição na estadia em UTI. (Tabela 5)

**Tabela 5. Resultados da custo-minimização. (ILAS)**

Desfechos	Procalcitonina™	Diagnóstico padrão	Incremental
<b>Custo total</b>	<b>R\$56.156,10</b>	<b>R\$62.543,70</b>	<b>-R\$6.387,61</b>
Custo de internação em UTI	R\$52.845,09	R\$59.891,10	-R\$7.046,01
Custo de diagnóstico	R\$3.311,01	R\$2.652,60	R\$658,41
<b>Dias de internação*</b>	<b>15,00</b>	<b>17,00</b>	<b>-2,00</b>

\*Valores arredondados

Ao avaliar um cenário com o custo obtido pela pesquisa da UNIDAS, considerando o valor da diária equivalente a R\$ 3.304,90 referente a diária em enfermaria, os resultados assemelham-se ao cenário anterior, sendo esperada uma economia de R\$ 5.951,39 ao incluir o teste de procalcitonina para o seguimento do paciente com sepse. (Tabela 6)

**Tabela 6. Resultados da custo-minimização. (UNIDAS)**

Desfechos	Procalcitonina™	Diagnóstico padrão	Incremental
<b>Custo total</b>	<b>R\$52.884,51</b>	<b>R\$58.835,90</b>	<b>-R\$5.951,39</b>
Custo de internação em UTI	R\$49.573,50	R\$56.183,30	-R\$6.609,80
Custo de diagnóstico	R\$3.311,01	R\$2.652,60	R\$658,41
<b>Dias de internação*</b>	<b>15,00</b>	<b>17,00</b>	<b>-2,00</b>

\*Valores arredondados

Para a análise complementar, avaliando a redução de custo com terapia antibiótica, com o custo por dose de R\$ 530,60 e evitando-se 3 doses ao utilizar a procalcitonina, foi calculada uma econômica com medicamentos antibióticos de R\$ 1.591,79 ao longo de uma internação. Ressalta-se que o custo de terapia antibiótica evitado foi calculado considerando apenas um antibiótico. Tal cenário foi considerado conservado, uma vez que na prática clínica observa-se a utilização de mais de um antibiótico para o tratamento da sepse.

### 1.12 Análise de sensibilidade univariada

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza. As análises de sensibilidade univariada consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para valores limite e os resultados obtidos foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise.

Os parâmetros e suas respectivas variações estão apresentados na Tabela 7. Para a redução no tempo de internação em UTI, adotou-se os valores do intervalo de confiança apresentados na Figura 1, para os demais parâmetros foi adotada uma variação arbitrária de 20%.

**Tabela 7. Análise de sensibilidade univariada: variação de parâmetros.**

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo
Procalcitonina: Redução no tempo de internação em UTI	-2,05	-3,14	-0,97
Custo da diária em UTI (ILAS)	R\$ 3.523,01	R\$ 2.818,40	R\$ 4.227,61
Custo da diária em UTI (UNIDAS)	R\$ 3.304,90	R\$ 2.643,92	R\$ 3.965,88
Procalcitonina: Número de exames realizados	3,00	1,00	10,00
Custo de diagnóstico: Com procalcitonina	R\$ 4.557,76	R\$ 3.646,21	R\$ 5.469,31
Custo de diagnóstico: Diagnóstico padrão	R\$ 2.652,60	R\$ 2.122,08	R\$ 3.183,12

UTI: Unidade de terapia intensiva; ILAS: Instituto Latino Americano de Sepse; UNIDAS: União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde

Para ambos cenários, considerando o custo de diária de internação do ILAS ou da UNIDAS, a análise de sensibilidade univariada confirmou a robustez do modelo, apresentando economia em todas as variações dos parâmetros de R\$ 10.048,94 a R\$ 2.322,67 ao incluir a procalcitonina para o seguimento de pacientes com sepse.

Uma vez que apenas os desfechos diferenciam-se apenas no custo da diária em UTI, o impacto das variáveis do modelo apresentou um comportamento semelhante nos dois cenários. Sendo os parâmetros relacionados a internação em UTI, redução de tempo de internação e custo da diária, os parâmetros com maior impacto no modelo seguido dos parâmetros referentes ao teste de procalcitonina, número de exames realizados e custo do teste de procalcitonina.

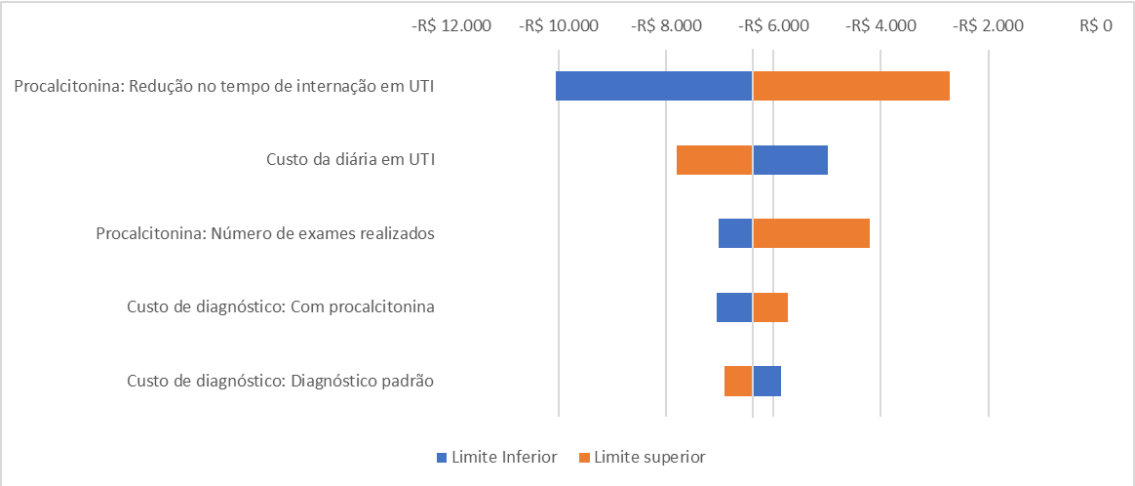


Figura 4. Diagrama de tornado. (ILAS)

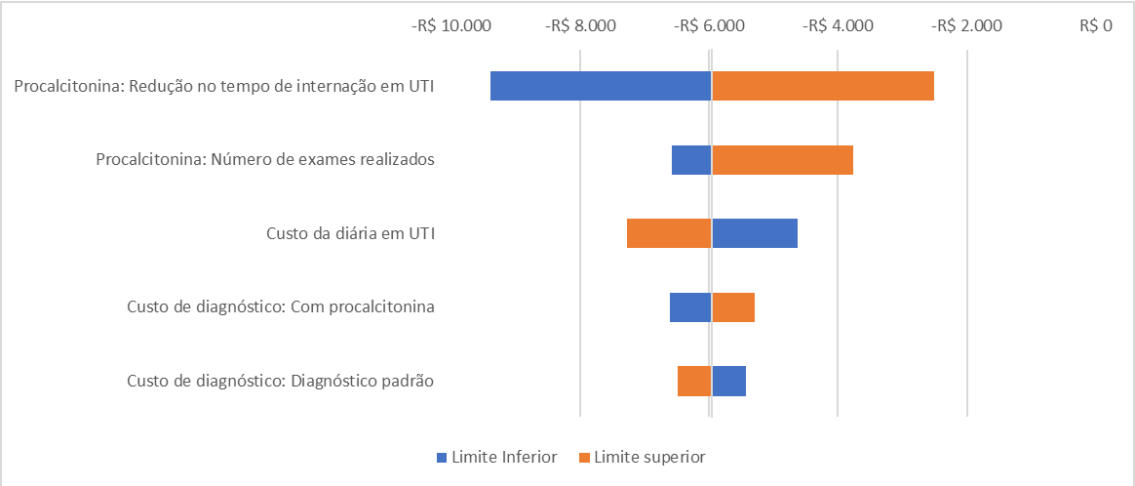


Figura 5. Diagrama de tornado. (UNIDAS)



### 1.13 Análise de sensibilidade bivariada

Em adição a análise de sensibilidade univariada, desenvolveu-se uma análise de sensibilidade bivariada, variando simultaneamente o custo da diária em UTI e o número de testes de procalcitonina utilizados no modelo.

Para o custo da diária de internação foram considerados valores arbitrários de R\$ 3.500, R\$ 5.000 e R\$ 10.000, enquanto a quantidade de teste foi variada entre 3 a 10 exames por internação.

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.**Tabela 8 apresenta a economia de custos proporcionada pela inclusão do teste de procalcitonina em comparação ao seguimento padrão, sendo a linha referente ao número de testes de procalcitonina e a coluna o valor considerado para a diária de internação em UTI.

**Tabela 8. Análise de sensibilidade bivariada.**

Número de exames	Diária de internação em UTI		
	R\$3.500	R\$5.000	R\$10.000
3	-R\$6.341,59	-R\$9.341,59	-R\$19.341,59
4	-R\$6.029,91	-R\$9.029,91	-R\$19.029,91
5	-R\$5.718,22	-R\$8.718,22	-R\$18.718,22
6	-R\$5.406,53	-R\$8.406,53	-R\$18.406,53
7	-R\$5.094,84	-R\$8.094,84	-R\$18.094,84
8	-R\$4.783,15	-R\$7.783,15	-R\$17.783,15
9	-R\$4.471,46	-R\$7.471,46	-R\$17.471,46
10	-R\$4.159,77	-R\$7.159,77	-R\$17.159,77

Nos resultados da análise de sensibilidade bivariada corroboraram com os resultados determinísticos da custo-minimização, apresentando economia em todas as iterações testadas.

## **2 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Uma avaliação de custo-minimização foi elaborada com o objetivo de avaliar o potencial econômico do teste de procalcitonina no auxílio do manejo da sepse, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar.

Os resultados econômicos sugerem que o teste de procalcitonina resultaria em uma economia de aproximadamente R\$ 6 mil, decorrente da diminuição da permanência na UTI. Estes resultados foram avaliados em análise de sensibilidade, univariada e bivariada, onde todas as simulações resultaram em economia a favor do uso do teste de procalcitonina em combinação ao seguimento padrão, sugerindo robustez na análise.

### 3 REFERÊNCIAS

1. Conde KAP, Silva E, Silva CO, Ferreira E, Freitas FGR, Castro I, et al. Differences in Sepsis Treatment and Outcomes between Public and Private Hospitals in Brazil: A Multicenter Observational Study. PLoS One. 2013;8(6).
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
3. Andriolo B, Andriolo R, Salomão R, Atallah A. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis , severe sepsis or septic shock. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(1):CD010959.
4. AMB - Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. 2016.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). 2019.