UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ

ÉRIKA TAGUTI

AVALIAÇÃO DO USO DE LINEZOLIDA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

CASCAVEL

2014

ÉRIKA TAGUTI

AVALIAÇÃO DO USO DE LINEZOLIDA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação *stricto sensu*, nível mestrado, em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Andréia Cristina Conegero Sanches

Co-orientador: Edson Antonio Alves da Silva

CASCAVEL

2014

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

T135a

Taguti, Érika

Avaliação do uso de linezolida: revisão sistemática e estudo de custo-minimização. / Érika Taguti.— Cascavel, 2014.

120 p.

Orientadorª: Prof. Drª. Andréia Cristina Conegero Sanches

Co-orientador: Prof. Dr. Edson Antonio Alves da Silva

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, 2014

Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas

1. Fármacos – Custos. 2. Antibacterianos 4. Farmacoeconomia. 5. Custo - Minimização. I. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. II. Título.

CDD 21.ed. 615.1

Ficha catalográfica elaborada por Helena Soterio Bejio – CRB 9ª/965

FOLHA DE APROVAÇÃO

DISSERTAÇÃO DEFENDIDA E APROVADA EM 17 DE DEZEMBRO DE 2014.

PROFA. DRA. ANDREIA CRISTINA CONEGERO SANCHES

PCF-UNIOESTE (ORIENTADORA)

PROF. DR. RINALDO FERREIRA GANDRA

TITULAR INTERNO (UNIOESTE)

PROF. DR. ROBERTO PONTAROLO

(UFPR)

PROF. DR. EDUARDO BORGES DE MELO

COORDENADOR – PCF-UNIOESTE

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste, por fornecer subsídios para o desenvolvimento do programa de pós-graduação e dos projetos de pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação s*tricto sensu* em Ciências Farmacêuticas da Unioeste, na figura do professor Eduardo Borges de Melo, pelo incentivo e assistência.

Aos professores Andréia Cristina Conegero Sanches e Edson Antonio Alves da Silva pela orientação no desenvolvimento do projeto, mas principalmente pelo estímulo pessoal e profissional.

À Leondas Pereira Lacerda, Vilma Lucio Rosa e Silvane Nazario, funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), pela disponibilidade em sempre ajudar.

À Laiza Maria Steimbach, acadêmica de Farmácia da Unioeste, pela grande colaboração com a coleta de dados.

À Matheus Sagae, acadêmico de Farmácia da Unioeste, pela ajuda com tabulação de dados.

Aos colegas de mestrado e funcionários da Unioeste e do HUOP pelo auxílio nas mais diversas etapas da realização desse curso de pós-graduação.

À Fundação Araucária e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

AVALIAÇÃO DO USO DE LINEZOLIDA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

RESUMO

Os objetivos dessa pesquisa foram atualizar as revisões sistemáticas existentes de estudos econômicos parciais e completos da linezolida e descrever a economia de recursos com a hipotética troca da via de administração do medicamento (endovenosa para oral ou sonda nasoenteral) entre pacientes tratados em um hospital público. Foi conduzida uma revisão sistemática de estudos com os termos "clinical outcomes", "cost analysis", "economic outcomes" e "pharmacoeconomic studies" e "linezolid", nas bases de dados Cochrane, IPA, Medline e Scopus, associado a busca manual. Também foi conduzida uma análise de custo-minimização entre pacientes hospitalizados que utilizaram as formas oral e/ou endovenosa de linezolida entre agosto de 2009 e agosto de 2013 em um hospital público paranaense. As pesquisa foram apresentadas em três diferentes artigos. Para a revisão sistemática foram encontrados 1352 artigos, sendo que 24 preencheram os critérios de inclusão para a revisão sistemática de estudos econômicos parciais e 43 para a revisão sistemática de avaliações econômicas completas. No geral, a linezolida mostrou melhores resultados clínicos e econômicos frente a antimicrobianos como vancomicina, daptomicina, teicoplanina, especialmente nos casos de pacientes com pneumonia, infeções de pele e tecidos moles e infeções por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, para estudos econômicos parciais e completos, sendo um dos motivos relacionados à troca da via de administração endovenosa para oral. No estudo de custo-minimização, foram avaliados os prontuários de 152 pacientes, sendo 103 (67,8%) deles foram tratados com linezolida exclusivamente pela via endovenosa e em 33 (31,7%) oportunidades poderia ter ocorrido a troca para a forma oral de administração do antimicrobiano. O custo médio por paciente após a troca hipotética seria significativamente menor do que o valor real gasto ($p<0,01$) e a economia seria de R$ 32.680,03 em quatro anos.

Palavras-chave: Antibióticos, Custo efetividade; Custo-utilidade; Farmacoeconomia; Hospital.

ASSESMENT OF LINEZOLID USE: A SYSTEMATIC REVIEW AND COST-MINIMIZATION STUDY

ABSTRACT

The aims of this research were update systematic reviews available about partial and complete economic studies of linezolid and estimate differential cost between intravenous and oral administration with hypothetical linezolid switch therapy (intravenous to oral or nasogastric tube). A systematic review was conducted using the terms "clinical outcomes", "analysis cost", "economic outcomes" and "pharmacoeconomic studies" and "linezolid" in the databases Cochrane, IPA, Medline and Scopus, associated with manual search. It was also conducted a cost-minimization analysis among hospitalized patients who used oral and/or intravenous linezolid forms between August, 2009 and August, 2013 in a public hospital in southern Brazil. The research was presented in three different papers. For systematic review were found 1352 articles, of which 24 fulfilled inclusion criteria for the systematic review of partial economic studies and 43 for systematic review of complete economic evaluations. In general, linezolid showed better clinical and economic outcomes compared to antimicrobials such as vancomycin, daptomycin, teicoplanin, particularly in cases of pneumonia patients, infections of skin and soft tissues, infections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus,* for systematic review of partil and complete economic evaluations, due to the possibility switch therapy. In study of cost-minimization were evaluated records of 152 patients, 103 (67.8%) were treated with linezolid exclusively intravenous route and in 33 (31.7%) opportunities could have been the exchange to oral form administration of antimicrobial. The total cost per patient (mean) after changing from intravenous to oral administration was significantly lower than the real cost paid per patient (mean) ($p<0.001$). The cost savings associated with switching to oral linezolid administration would be US$14,328.32 over four years.

Keywords: Antibiotics; Cost effectiveness; Cost-utility; Pharmacoeconomics; Hospital.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 11
2. ANTIBIÓTICOS 12
2.1.LINEZOLIDA 16
2.1.1.Mecanismo de ação 17
2.1.2.Farmacocinética 20
2.1.3.Usos terapêuticos 21
2.1.4.Efeitos adversos 24
2.1.5.Interações medicamentosas 25
2.1.6. Resistência bacteriana 27
3. USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS NO AMBIENTE HOSPITALAR 29
4. CUSTOS DA TERAPIA ANTIMICROBIANA HOSPITALAR: O IMPACTO DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO ENDOVENOSA E ORAL 31
5. PRINCÍPIOS DA FARMACOECONOMIA 34
5.1.TIPOS DE ANÁLISES 36
5.1.1.Análise de custo-minimização 36
5.1.2.Análise de custo-efetividade 37
5.1.3.Análise de custo-utilidade 39
5.1.4.Análise de custo-benefício 40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 44
ARTIGO 1. EXISTEM VANTAGENS NA UTILIZAÇÃO DE LINEZOLIDA QUANDO COMPARADA ÀS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE CUSTO. 53
COVER LETTER 53
RESUMO 54
INTRODUÇÃO 55
METODOLOGIA 57
RESULTADOS 58
DISCUSSÃO 60
LIMITAÇÕES DO ESTUDO 65
CONCLUSÃO 65

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 67
ARTIGO 2. ANÁLISES FARMACOECONÔMICAS SOBRE LINEZOLIDA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA 75
COVER LETTER 75
RESUMO 76
INTRODUÇÃO 77
METODOLOGIA 78
RESULTADOS 79
DISCUSSÃO 80
Avaliações de custo-efetividade 80
Avaliações de custo-utilidade 85
LIMITAÇÕES DO ESTUDO 86
CONCLUSÃO 86
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 88
ARTIGO 3. ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO ENTRE AS FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO ORAL E ENDOVENOSA DE LINEZOLIDA EM UM HOSPITAL PÚBLICO DA REGIÃO SUL DO BRASIL 99
COVER LETTER 99
RESUMO 100
INTRODUÇÃO 101
MATERIAIS E MÉTODOS 102
RESULTADOS 105
DISCUSSÃO 106
CONCLUSÃO 110
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 111
ANEXO 1. NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS À REVISTA *INTERNATIONAL JOURNAL OF TECHNOLOGY ASSESSMENT IN HEALTH CARE* 117

LISTA DE TABELAS

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Tabela 1. Perfil de atividade antibacteriana da linezolida 17
Tabela 2. Posologia de linezolida – pacientes ≥ 12 anos..... 22
Tabela 3. Posologia de linezolida – pacientes < 12 anos 23
Tabela 4. Efeitos adversos relacionados ao uso de linezolida..... 24
Tabela 5. Fármacos que podem aumentar os níveis de serotonina e interagir com linezolida 26
Tabela 6. Interações medicamentosas com linezolida..... 27
Tabela 7. Sumário dos principais tipos de análises farmacoeconômicas 43

ARTIGO 1

Tabela 1. Características dos estudos de custo e custo-minimização..... 71

ARTIGO 2

Tabela 1. Características dos estudos de custo-efetividade e custo-utilidade..... 93

ARTIGO 3

Tabela 1. Custos médicos diretos diários associados ao uso de linezolida pelas vias oral, endovenosa e por sonda nasoenteral em pacientes internados entre agosto de 2009 e agosto de 2013 em um hospital público sul brasileiro..... 113
Tabela 2. Critérios para identificar pacientes elegíveis para a troca da terapia endovenosa para a terapia oral ou por sonda nasoenteral.....113
Tabela 3. Caracterização, segundo a via de administração de linezolida, dos pacientes internados entre agosto de 2009 e agosto de 2013 em um hospital público sul brasileiro.....114

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Mecanismo de ação dos antibacterianos 14
Figura 2. Timeline da introdução das classes de antimicrobianos. 16
Figura 3. Formação do complexo de iniciação (subunidade 70S)..... 18
Figura 4. Mecanismo de ação das oxazolidinonas: inibição da formação do complexo de iniciação da síntese proteica 19
Figura 5. Fórmulas para cálculo de ACER e ICER. 38
Figura 6. Plano de custo-efetividade 39
Figura 7. Componentes de uma análise de custo-benefício..... 41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACER	Average Cost-Effectiveness Ratio / Razão de Custo-Efetividade Média
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BGN	Bacilos Gram-Negativos
CA	Custo Ajustado
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	Clinical and Laboratory Standard Institute / Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais
CR	Custo Real
DNA	Deoxyribonucleic Acid / Ácido Desoxirrubonucleico
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
EERM	Espécies de Estafilicocos Resistentes à Meticilina
EV	Via Endovenosa
FDA	Food and Drug Administration / Administração de Medicamentos e Alimentos
GP	Gram-positivo
HIV	Human Immunodeficiency Virus / Vírus da Imunodeficência Humana
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio / Razão de Custo-Efetividade Incremental
ICPEE	Infecções Complicadas de Pele e Estruturas Epiteliais
ICPTM	Infecções Complicadas de Pele e Tecidos Moles
IM	Intramuscular
IMAO	Inibidores da MAO
IPEE	Infecções de Pele e Estruturas Epiteliais
IPTM	Infecções de Pele e Tecidos Moles
IRN	Inibidor da Receptação de Noradrenalina
IRSN	Inibidor da Receptação Seletiva de Noradrenalina
ISC	Infecção de Sítio Cirúrgico
ISRS	Inibidor Seletivo da Receptação de Serotonina
LYG	Life-Year Gained / Ano de Vida Ganho
m-RNA	RNA mensageiro
MAO	Monoamino Oxidase

met – tRNA	Formil-metionil RNAt
NS	Não Significante
OHPAT	Outpatient Home Parenteral Antibiotic Therapy / Antibioticoterapia Endovenosa Ambulatorial e Domiciliar
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAT	Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy / Antibioticoterapia Endovenosa Ambulatorial
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação
PIB	Produto Interno Bruto
PN	Pneumonia Nosocomial
QALY	Quality-Adjusted Life Year / Ano de Vida Ajustado à Qualidade
RNA	Ribonucleic Acid / Ácido Ribonucleico
r-RNA	RNA ribossômico
SARM	*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
SMX-TMP	Sulfametoxazol-Trimetoprima
SNC	Sistema Nervoso Central
SS	Síndrome Serotoninérgica
t- RNA	RNA transportador
TGI	Trato Gastrointestinal
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTI-G	Unidade de Terapia Intensiva Geral
VO	Via Oral
VRE	Enterococos Resistente à Vancomicina
VSNE	Via Sonda Nasoenteral
ZAAPS	Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum / Zyvox Avaliação Annual de Potência e Espectro

1. INTRODUÇÃO

Há mais de setenta anos medicamentos que podiam ser administrados oral ou parenteralmente juntaram-se ao sistema de defesa dos mamíferos para ajudar no combate às infecções, proporcionando uma mudança em favor da nossa sobrevivência e iniciando a "era do antibiótico" (OWENS JR, 2008). O sucesso foi tão grande que Jawetz em 1956 chegou a afirmar que

> "De um modo geral, a posição dos agentes antimicrobianos na terapia médica é altamente satisfatória. A maioria das infecções bacterianas pode ser curada de forma simples, eficaz e barata. A mortalidade e morbidade devido às doenças bacterianas têm caído a um nível tão baixo, que já não está mais entre os importantes problemas não resolvidos da medicina. Essas conquistas são amplamente conhecidas e apreciadas..." (JAWETZ, 1956 *apud* OWENS JR, 2008, p. 125, grifo nosso).

Entretanto, já em 1945 Alexander Fleming alertava para o perigo do excesso de confiança nos antibióticos e a ameaça da resistência (HOWARD, et al., 2013). Suas previsões se confirmaram já que a resistência antimicrobiana é uma realidade conhecida praticamente desde o início do uso desses medicamentos e nos últimos 20 anos o aparecimento de cepas resistentes têm surgido com regularidade preocupante (HOWARD et al., 2013; FAIR; TOR, 2014).

Além disso, o desenvolvimento de novos antimicrobianos tornou-se mais complexo do que era décadas atrás (OWENS JR, 2008). Os anos dourados do descobrimento dos antibióticos, quando a taxa de descoberta de novas moléculas acompanhava o ritmo da evolução bacteriana, é agora uma memória distante e é árida a fonte da descoberta de novos antimicrobianos (THE LANCET, 2013). Na verdade, nos últimos 20 anos apenas seis classes de antimicrobianos com mecanismos de ação totalmente novos foram aprovados para uso clínico, sendo a oxazolidinona linezolida uma delas (OWENS JR, 2008; FAIR; TOR, 2014).

A essa perspectiva, soma-se ainda o fato de que eficácia dos antibióticos no tratamento de infecções comuns é descrecente e se acelerou nos últimos anos, levando autores a presumir que estamos no alvorecer de uma "era pós-antibiótico" (LAXMINARAYAN et al., 2013).

Além dos impactos na vida humana, esse cenário de aumento das infecções multirresistentes, redução da utilidade dos antibióticos e baixa inovação no desenvolvimento de novos antibióticos, também gera altos custos socioeconômicos (TALBOT et al., 2006). Em adição, para a descoberta, desenvolvimento e distribuição de novos antimicrobianos também existem custos, e por isso parece haver uma contradição entre o valor que conferimos aos

benefícios desses medicamentos e o preço que estamos dispostos a pagar para assegurar antibióticos eficazes para as próximas gerações (WHITE, 2011).

Este conflito é o problema central da Economia, que busca encontrar a solução social aceitável entre as necessidadaes ilimitadas das pessoas e as habilidades limitadas da sociedade para responder a essas demandas com a produção da maior quantidade de bens e serviços disponíveis com o menor consumo de recursos possíveis, ou seja, ao menor custo praticável (DAVEY, 1995; RODRIGUEZ, 2004). A Farmacoeconomia é fundada sob esses princípios e é comumente definida como a identificação, medida e comparação dos custos e consequências dos produtos farmacêuticos e dos serviços de saúde (RASCATI; MOCZYGEMBA, 2007). Esta ciência permite uma melhor prática clínica, sistemas de saúde mais eficientes e uma utilização mais racional dos recursos. O uso desses estudos é necessário para estruturar programas de saúde e tomar decisões (DESANVICENTE-CELIS et al., 2011). Dentro dessa perspectiva e com relação aos novos antimicrobianos, é crescente o número de publicações que avaliam o impacto econômico dos agentes farmacológicos mais recentes, como a linezolida (WILKE, 2010).

2. ANTIBIÓTICOS

A definição de antibiótico tradicionalmente se refere a substâncias produzidas por microrganismos para suprimir o crescimento de outros microrganismos. Já o termo antimicrobiano tem um significado mais amplo, pois engloba tanto os agentes sintéticos, aqueles produzidos em laboratório, quanto os naturais, produzidos por seres vivos. Muitos agentes usados na clínica hoje em dia são produzidos industrialmente por síntese química, enquanto que muitos outros são semissintéticos, ou seja, a parte principal é produzida industrialmente por fermentação microbiana e outras partes são ligadas sinteticamente. Assim, a distinção entre os termos antibiótico e antimicrobiano tem pouco significado atualmente (NEU, 1997; NICHOLS, 2004).

Os antibacterianos podem atuar como bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano, ou bactericidas, quando causam a morte da bactéria, mas também dependem das defesas do hospedeiro para ajudar na eliminação dos patógenos bacterianos (NICHOLS, 2004; WALSH, 2003 apud GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). A capacidade do agente antimicrobiano de modificar quimicamente a parede ou a membrana celular de um microrganismo ou causar alterações permanentes em seu DNA resultam na

morte celular do mesmo. A lise celular também pode ocorrer devido à alta pressão osmótica interna das bactérias ou sua destruição por enzimas autolíticas. Por outro lado, os efeitos bacteriostáticos obtidos na terapia antimicrobiana resultam em alterações reversíveis no microrganismo. Na realidade, um determinado agente pode ser bactericida sob certas condições, como pode ser bacteriostático em outras situações, dependendo da sua concentração e do tipo de bactéria, e não apenas do modo de ação do fármaco (SNYDER; FINCH, 1996; NICHOLS, 2004).

Os agentes antibacterianos podem ser classificados em classes específicas, assim como divididos em cinco principais grupos de acordo com o mecanismo de ação primário de cada fármaco ou pela via bioquímica celular inibida. São eles: (1) inibição da síntese ou dano à parede celular de peptídeoglicano (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactâmicos, bacitracina e glicopeptídeos); (2) inibição da síntese ou dano à membrana citoplasmática (polimixinas); (3) modificação na síntese ou metabolismo de ácidos nucléicos (quinolonas, rifampicina, nitrofurantoína e metronidazol); (4) inibição ou modificação da síntese de proteínas (aminoglicosídeos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrolídeos, lincosamidas, oxazolidinonas) e (5) inibição do folato ou modificação no metabolismo energético (sulfonamidas e trimetoprima) (NEU, 1997; NICHOLS, 2004) (Figura 1).

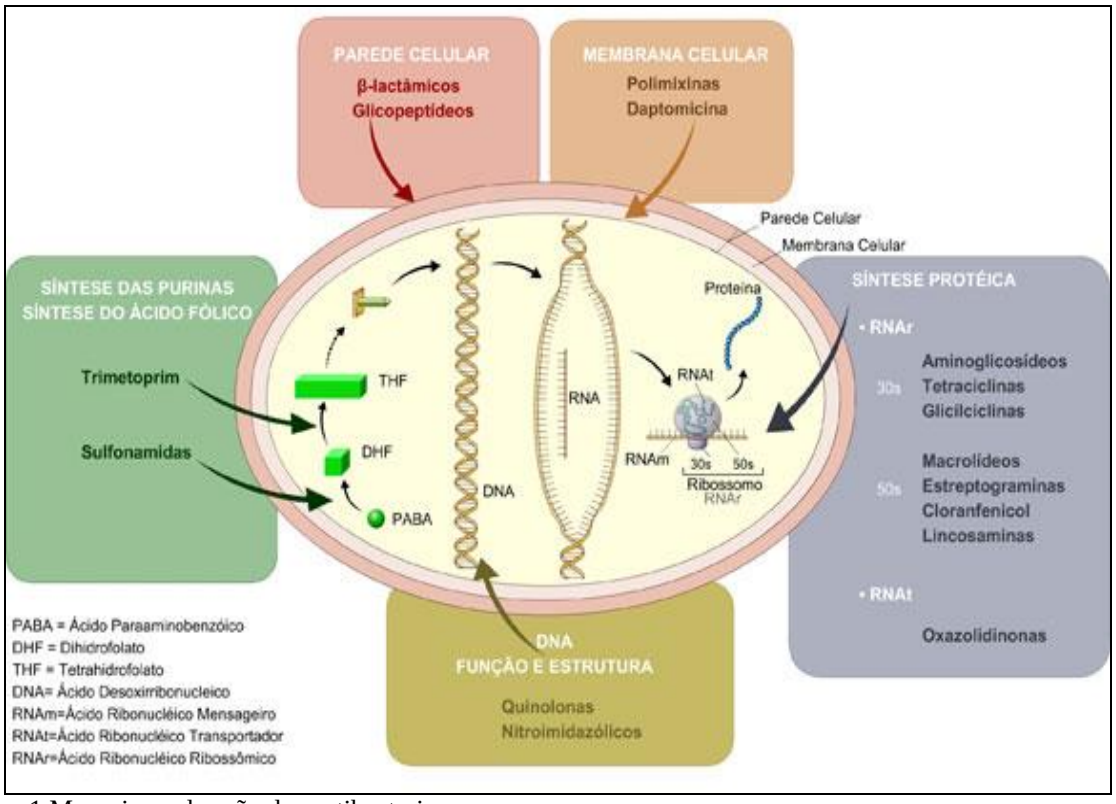

Figura 1 Mecanismo de ação dos antibacterianos
Fonte: Adaptado de Brasil, 2014.

Desde a descoberta das sulfonamidas e dos β-lactâmicos na década de 1930, os antibacterianos têm salvado inúmeras vidas (BUTLER et al., 2013). Esse é um dos motivos que contribui para que os antibióticos sejam a classe de medicamentos mais prescrita no mundo (OZKURT et al., 2005). Essa situação é especialmente observada nos países em desenvolvimento onde os gastos com esses fármacos giram em torno de 35% do orçamento público em saúde, contra 11% nos países desenvolvidos (ISTÚRIZ; CARBON, 2000), sendo amplamente utilizados tanto para o tratamento de infecções que trazem risco de morte quanto para aquelas consideradas triviais (SHARMA et al., 2012).

A propósito, as infecções geraram uma crise de proporções globais que ameaça a saúde e a expectativa de vida, causando mais de 13 milhões de mortes por ano entre crianças e adultos jovens em todo o mundo (REMESH et al., 2013). Nesse sentido, autores afirmam que o advento da antibioticoterapia beneficiou a história da medicina e revolucionou o tratamento das doenças infecciosas (SILVA, 2006; QUEIROZ et al., 2012). Segundo Brito & Cordeiro (2012), os antibióticos compõe uma classe farmacológica indispensável e sem eles haveria perdas na expectativa de vida que conquistamos ao longo dos anos.

Entretanto, apesar da grande importância dessa classe farmacológica, o uso irracional e a administração empírica, contribuíram para o surgimento de vários problemas de resistência microbiana, causando elevados índices de mortalidade (QUEIROZ et al., 2012), além de terapias mais precárias e com custos mais elevados (LEVY; MARSHALL, 2004). Este problema, que não é novo, pode ser considerado um fenômeno natural que ocorre como resposta da bactéria frente ao amplo e inadequado uso dos antibióticos, o que inclui a indicação errada, equívocos no modo de uso e a baixa adesão dos medicamentos prescritos, e sua presença no ambiente (LEVY, 2001; LEVY; MARSHALL, 2004; HANLON et al., 1992 apud AHMAD et al., 2012). Para solucionar esse problema, algumas estratégias podem ser adotadas, entre elas a descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos e o seu uso racional (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Esses fatos constituem um novo desafio para a terapêutica já que, ao longo do tempo, observa-se um declínio na susceptibilidade dos antibióticos, sem que novas classes desses medicamentos fossem produzidas para ajudar no combate às bactérias (BRITO; CORDEIRO, 2012). Diversas são as dificuldades envolvidas na síntese de novos antimicrobianos. Esse processo além de complexo e trabalhoso exige anos de pesquisa por parte da indústria o que o torna extremamente dispendioso e faz com que medicamentos cheguem ao mercado com um alto custo, o qual contribui para o uso restrito por parte da população, além da utilização de forma inadequada, resultando no surgimento de microrganismos com novos perfis de resistência, deixando assim de ser uma solução para esse problema (BAIDEN et al., 2010; WISE; PIDDOCK, 2010).

Prova disso é que desde os anos 60, apenas seis classes de antimicrobianos com mecanismos de ação totalmente novos foram aprovados para uso, sendo todas introduzidas nos últimos 15 anos - uma lacuna de 30 anos de inovação: a associação de quinupristina/dalfopristina pertencente à classe das estreptograminas (antibiótico sistêmico, aprovado em 1999), a oxazolidinona linezolida (antibiótico sistêmico, aprovado em 2000), o lipopeptídeo daptomicina (antibiótico sistêmico, aprovado em 2003), a pleuromutilina retapamulina (antibiótico tópico, aprovado em 2007), o macrolactona fidaxomicina (tratamento de infeccões por *Clostridium dificcile*, aprovado em 2011) e a diarilquinolina bedaquilina (antibiótico sistêmico, aprovado em 2012) (BUTLER et al., 2013; FAIR; TOR, 2014). A sequência cronológica da descoberta dos antimicrobianos é ilustrada na figura 2.

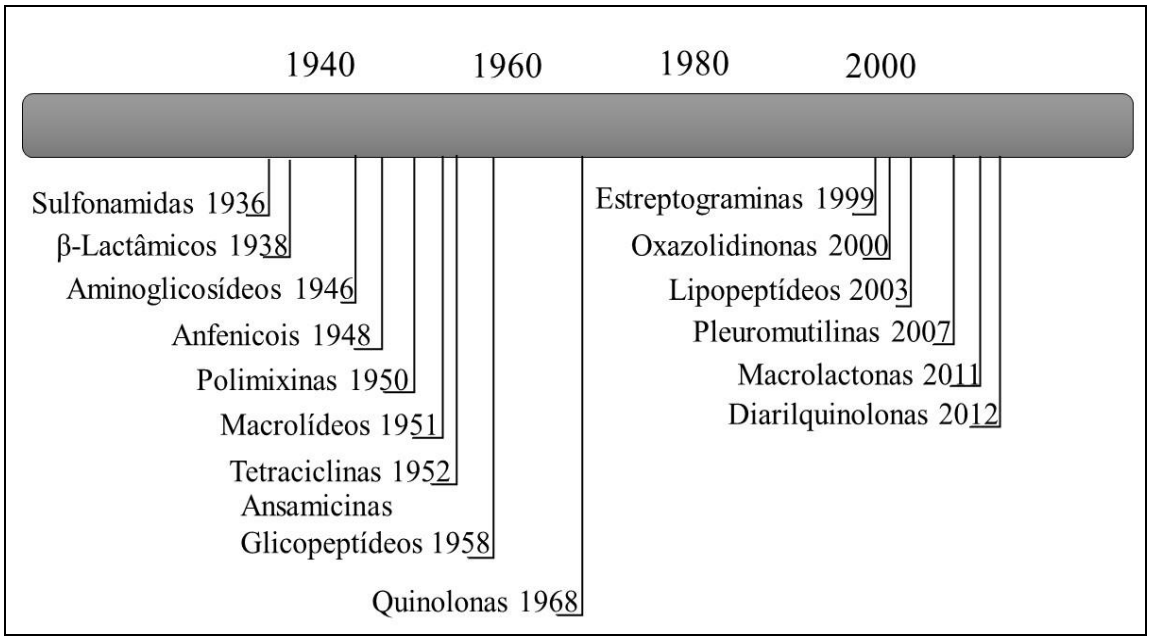

Figura 2 *Timeline* da introdução das classes de antimicrobianos.
Fonte: Adaptado de Fair & Tor, 2014.

2.1. Linezolida

O aumento da incidência de infecções por bactérias Gram-positivas e a aparição de resistência a esses microrganismo foi o que motivou o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas (GÓMEZ-GENER, 2002). As oxazolidinonas constituem um grupo que possui um mecanismo de ação diferente das outras classes, e que começou a ser desenvolvido em 1987 (PIGRAU, 2003). Os primeiros compostos estudados (DUP 721 e DUP 105) não puderam ser usados clinicamente devido aos efeitos tóxicos, como mielossupressão verificada em ratos. Porém, no início da década de 1990, outros análogos foram sintetizados, eperozilida e linezolida, com melhor perfil de segurança e semelhante atividade *in vitro* (ZHANEL et al., 2001; GÓMEZ-GENER et al., 2002; PIGRAU, 2003).

Aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) no ano 2000, a linezolida é um antibiótico sintético e foi o primeiro fármaco da classe das oxazolidinonas a ser liberada para uso clínico (FDA, 2000; LONG; VESTER, 2012). O perfil de atividade antimicrobiana da linezolida é descrito na tabela 1 (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006; MICROMEDEX, 2013):

Tabela 1 Perfil de atividade antibacteriana da linezolida.

Microrganismo	Ativa	Pouco ativa	Inativa
Cocos Gram-positivos	X		
Staphylococcus spp.	X		
Estafilococos resistentes à meticilina e vancomicina	X		
Streptococcus spp.	X		
Estreptococos resistentes à penicilina	X		
Enterococcus spp.	X		
Enterococos resistentes à meticilina			
Cocos Gram-positivos anaeróbios	X		
Bacilos Gram-positivos	X		
Corynebacterium spp.	X		
Listeria monocytogens	X		
Gram-negativos aeróbios e anaeróbios		X	
Haemophilus influenzae (in vitro)		X	
Legionella spp. (in vitro)		X	
Moraxella catarrahalis (in vitro)		X	
Neisseria gonorrhoeae (in vitro)		X	
Pasteurella spp. (in vitro)		X	
Acinetobacter spp.			X
Enterobacteriaceae spp.			X
Pseudomonas spp.			X
Mycobacterium tuberculosis		X	

Fonte: Adaptado de Brunton, Lazo & Parker (2006) e Micromedex (2013).

A linezolida é um fármaco bacteriostático contra enterococos e estafilococos e bactericida contra estreptococos. As concentrações inibitórias mínimas (CIM) são ≤ 2 μg/mL contra cepas do *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Strptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e de estreptococos viridans. São ≤ 4 μg/mL para cepas de *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos (CLSI, 2014). O *Mycobacterium tuberculosi*s é moderadamente sensível, com CIM de 2 μg/ml (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006).

2.1.1. Mecanismo de ação

As oxazolidinonas têm propriedades bacteriostáticas e inibem a síntese proteica (DALY et al., 1988a). A maioria dos antibióticos que inibem a síntese proteica tem demonstrado alguma interação direta com os ribossomos bloqueando algumas das fases de produção de proteínas dos organismos procarióticos (LANCINI et al., 1995 apud LIN et al.,

1997). A síntese de proteínas em bactérias é resumidamente retratada abaixo e em seguida é feita uma descrição específica de como a linezolida inibe esse processo (Figuras 3 e 4).

Os ribossomos são as estruturas celulares responsáveis pela síntese de proteínas e em procariotos são compostos pelas subunidades 30S e 50S (CARVALHAL; ALTERTHUM, 2004). A síntese protéica é iniciada com a formação do complexo de iniciação, constituído por RNA mensageiro (m-RNA), fração 30S do ribossomo e formil-metionil tRNA (met-tRNA). A este conjunto, acopla-se a fração 50S formando a subunidade 70S, com o met-tRNA posicionado no sítio peptidil (sítio P). No ribossomo 70S existem dois sítios denominados sítio do doador ou peptidil (sítio P) e sítio do receptor ou aminoacil (sítio A) (Figura 3) (ZHANEL et al., 2001; ALTERTHUM, 2004).

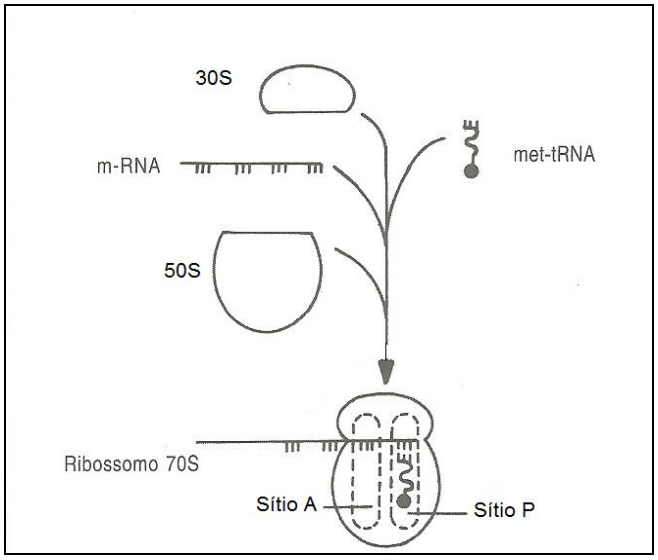

Figura 3 Formação do complexo de iniciação (subunidade 70S).
Fonte: Adaptado de Alterthum (2004).

O m-RNA é então traduzido por meio da ligação específica entre aminoácidos e os t-RNA, os quais permitem que aminoácidos individuais sejam corretamente sequenciados para formar proteínas específicas. Em seguida, procede-se a etapa do alongamento que permite estender a cadeia de proteínas até que entre no ribossomo o códon de terminação da cadeia peptídica (ZHANEL et al., 2001; ALTERTHUM, 2004).

A linezolida age impedindo a formação de um dos complexos necessários para a transcrição. Ela inibe a síntese de proteína através de sua ligação ao local P da subunidade 50 S do ribossomo impedindo a formação do maior complexo met-RNA, que dá início à síntese

de proteínas (BRICKNER et al., 1996; BRUTON et al., 2006) (Figura 4). Dessa forma, cessa o crescimento celular (LONG; VESTER, 2012).

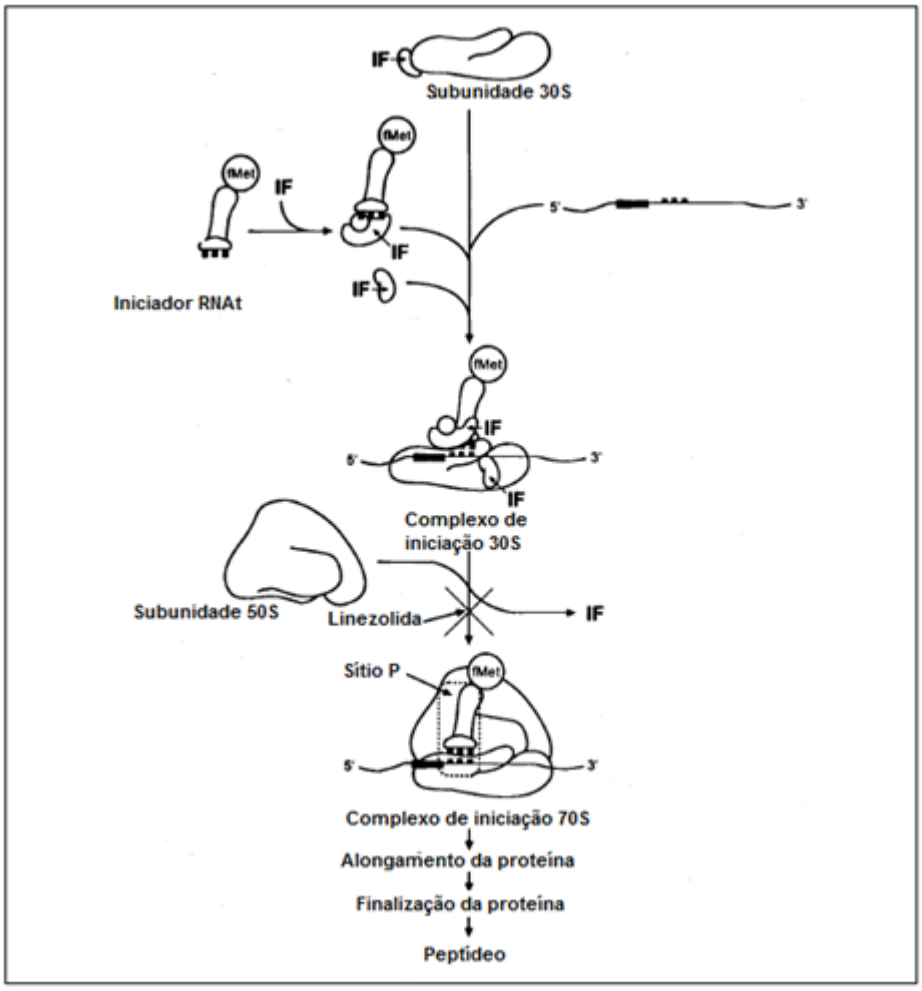

Figura 4 Mecanismo de ação das oxazolidinonas: inibição da formação do complexo de iniciação da síntese proteica.
Adaptado de Zhanel et al. (2001).

Outros antibióticos exercem sua ação bloqueando a síntese de proteínas ao unirem-se a subunidade 50S, entretanto a linezolida atua em uma fase mais precoce da tradução (GÓMEZ-GENER et al., 2002), conforme pôde ser observado no estudo de Lin et al. (1997) que testou a competição entre alguns antibióticos e as oxazolidinonas pelo sítio de ação deste grupo e verificou que o cloranfenicol, a lincomicina e a clindamicina podem inibir a ligação das oxazolidinonas à subunidade 50S do ribossomo, porém o mecanismo de ação desta última classe é diferente dos outros antimicrobianos avaliados. Por apresentar esse mecanismo de ação único, existe baixa possibilidade que os microrganismos apresentem resistência cruzada

entre a linezolida e outras classes de fármacos (DALY et al., 1988b; GÓMEZ-GENER et al., 2002, BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006, MICROMEDEX. 2013).

A resistência nos enterococos e estafilococos decorre de mutações puntiforme de múltiplas cópias de genes de r-RNA de 23S nas bactérias (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006) a qual permite que se fixe menos o antibiótico ao ribossomo (CLEMETT & MARKHAM, 2000 apud GÓMEZ-GENER et al., 2002).

2.1.2. Farmacocinética

No Brasil, a linezolida é encontrada em duas formas de apresentação: solução para infusão 2 mg/mL em bolsas de 300 mL e comprimidos revestidos de 600 mg (BRASIL, 2012). A solução intravenosa deve ser administrada num período entre 30 e 120 minutos. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos e são bem absorvidos após a administração oral. Com uma biodisponibilidade oral de que se aproxima de 100%, a dose para preparações orais e intravenosas é igual. As concentrações séricas máximas atingem, em média, 12 a 14 µg/mL dentro de uma a duas horas após uma dose única de 600 mg em adultos, alcançando cerca de 20 µg/mL no estado de equilíbrio dinâmico com a administração de uma dose a cada 12 horas. A meia-vida é de cerca de quatro a seis horas (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006). Cerca de 30% da linezolida se liga às proteínas, e a sua distribuição é ampla pelos tecidos bem profundidos, com volume de distribuição de 0,6 a 0,7 L/kg (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006; DRYDEN et al., 2011). Sua distribuição já foi reportada nos tecidos ósseo e adiposo, no pulmão, músculos e em fluídos de bolhas na pele (SWEETMAN, 2005).

A linezolida é metabolizada por oxidação não enzimática aos derivados ácido aminietoxiacético e hidroxil glicina. Cerca de 80% de uma dose de linezolida aparecem na urina, 30% na forma de composto ativo e 50% na forma dos dois principais produtos de oxidação. Dez por cento da dose administrada aparecem como produtos de oxidação nas fezes. Embora as concentrações séricas e a meia-vida do produto original não sejam apreciavelmente alteradas na presença de insuficiência renal, os produtos de oxidação acumulam-se na insuficiência renal, com aumento das meias-vidas em cerca de 50 a 100% (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006). A importância clínica disso não é conhecida, e, hoje, não se recomenda nenhum ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal, embora haja relatos de que o pico de concentração plasmática dos dois principais metabólitos da linezolida foram cerca de 10 vezes mais elevados em tais pacientes após vários dias de tratamento. A

linezolida e seus produtos de degradação são eliminados por diálise; cerca de 30% da dose é eliminado durante três horas de hemodiálise e, por conseguinte, o fármaco deve ser administrado após hemodiálise. (SWEETMAN, 2005; MICROMEDEX,2013)

Além de não ser necessário o ajuste de dose quando há insuficiência hepática ou renal moderadas, a mesma situação se observa na troca da formulação da via intravenosa para a via oral (DRYDEN, 2011). Estudos demonstram que para ambas as vias, a biodisponibilidade de linezolida é de aproximadamente 100% e que as mesmas apresentam uma farmacocinética linear com o esquema posológico de tomada de duas vezes ao dia. Ademais, o clearance, a meia-vida e o volume de distribuição também são similares, independente se a via de administração foi oral ou intravenosa (SLATTER et al., 2001; STALKER et al., 2003).

2.1.3. Usos terapêuticos

A linezolida foi aprovada para o tratamento de infecções causadas por:

- *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina;
- Pneumonia hospitalar causada por S. aureus tanto sensíveis quanto resistentes à meticilina;
- Pneumonia adquirida na comunidade causada por cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina;
- Infecções complicadas da pele e de estruturas cutâneas causadas por estreptococos.

Para infecções causadas por enterococos, deve-se utilizar a dose de 600 mg, duas vezes ao dia. O esquema posológico de 400 mg, duas vezes ao dia é indicado somente para o tratamento das infecções não complicadas da pele e de estruturas cutâneas. As tabelas 2 e 3 descrevem o esquema posológico de linezolida para pacientes maiores e menores de 12 anos, respectivamente (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006; MICROMEDEX, 2013).

Tabela 2 Posologia de linezolida – pacientes ≥ 12 anos.

Indicação	**Concentração**	**Dose/diária**	**Via de Administração**	**Duração do tratamento**
Bacteremia associada à linha intravascular causada por *Enterococcus faecalis/faecium* resistentes a ampicilina e vancomicina	600mg	12/12h	EV	-
Pneumonia comunitária	600mg	12/12h	EV/VO	10 a 14 dias
Pneumonia comunitária associada à SARM	600mg	12/12h	EV/VO	07 a 21 dias
Osteomielite associada à SARM	600mg	12/12h	EV/VO	08 semanas (mínimo)
Artrite séptica associada à SARM	600mg	12/12h	EV/VO	03 a 04 semanas
Infecção complicada de pele e/ou tecido subcutâneo	600mg	12/12h	EV/VO	10 a 14 dias
Infecção complicada de pele e/ou tecido subcutâneo associado à SARM	600mg	12/12h	EV/VO	07 a 14 dias
Infecção não complicada de pele e/ou tecido subcutâneo	400mg	12/12h	VO	10 a 14 dias
Pneumonia hospitalar	600mg	12/12h	EV/VO	10 a 14 dias
Pneumonia hospitalar associada à SARM	600mg	12/12h	EV/VO	07 a 14 dias
Infecção por *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina	600mg	12/12h	EV/VO	14 a 28 dias

Legenda: EV = endovenoso; VO = via oral; SARM = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

Fonte: Adaptado de Micromedex (2013)

Tabela 3 Posologia de linezolida – pacientes < 12 anos.

Indicação	Concentração	Dose/diária	Via de Administração	Duração do tratamento
Pneumonia comunitária ou hospitalar Infecção complicada de pele e/ou tecido subcutâneo				
07 dias a 11 anos	10mg/kg OU (Não ultrapassar 600mg)	8/8h	EV/VO	10 a 14 dias
0 a 07 dias	10mg/kg	12/12h OU 8/8h se a resposta for insatisfatória	EV/VO	10 a 14 dias
Infecção não complicada de pele e/ou tecido subcutâneo				
05 a 11 anos	10mg/kg	12/12h	VO	10 a 14 dias
0 dias a 4 anos	10mg/kg	8/8h	VO	10 a 14 dias
Neonatos pré-termos menores do que 34 semanas de gestação	10mg/kg	12/12h OU 8/8h se a resposta for insatisfatória	VO	10 a 14 dias
Infecção por *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina				
07 dias a 11 anos	10mg/kg OU (Não ultrapassar 600mg)	8/8h	EV/VO	14 a 28 dias
0 a 07 dias	10mg/kg	12/12h OU 8/8h se a resposta for insatisfatória	EV/VO	14 a 28 dias

Legenda: EV = endovenoso; VO = via oral.

Fonte: Adaptado de Micromedex (2013)

Em estudos comparativos randomizados, as taxas de cura com linezolida (cerca de 60%) foram semelhantes àquelas obtidas com vancomicina no tratamento de pneumonia hospitalar causada por *Staphylococcus aureus* tanto resistente quanto sensível à meticilina. A eficácia da linezolida também foi semelhante à da oxacilina ou da vancomicina no tratamento de infecções da pele e das estruturas cutâneas, sendo a maioria dos casos documentados microbiologicamente causada por *S. aureus*. Embora relativamente poucos pacientes com bacteremia por *S. aureus* tenham sido tratados, a linezolida parece ser comparável à

vancomicina na sua eficácia contra cepas resistentes à meticilina. A linezolida também pode constituir uma alternativa eficaz para pacientes com infecções causadas por *S. aureus* resistentes à meticilina, que não respondem à terapia com vancomicina ou cujos microrganismos isolados apresentem sensibilidade reduzida à vancomicina. Por ser bacteriostática para estafilococos e enterococos, provavelmente não deve ser utilizada no tratamento de suspeita de endocardite (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006).

A linezolida deve ser reservada para o tratamento de infecções causadas por cepas de microrganismos resistentes a múltiplos fármacos. Não deve ser utilizada quando houver outros agentes provavelmente eficazes. O uso indiscriminado e excessivo do fármaco irá acelerar a seleção de cepas resistentes, levando à perda desse novo valioso agente (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006).

2.1.4. Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentemente reportados em pacientes em uso de linezolida estão citados na tabela 4. Os efeitos mais graves têm maior probabilidade de serem observados em pacientes que utilizam o medicamento por um período superior a 10 dias (SWEETMAN, 2005; USP DI, 2006).

Tabela 4 Efeitos adversos relacionados ao uso de linezolida.

Efeitos adversos	**Comuns**	**Sérios**
Gastrointestinal		
Diarreia (adultos: 8,2% a 8,3%; crianças: 1,6% a 10,8%)	X	
Náusea (adultos: 5,1% a 6,6%; crianças: 1,9 a 3,7%)	X	
Vômitos (adultos: 2,0% a 4,3%; crianças: 9,4%)	X	
Colite pseudomembranosa		X
Neurológico		
Dor de cabeça (adultos: 5,7% a 8,8%; crianças: 0,9% a 6,5%)	X	
Neuropatia periférica		X
Convulsões		X
Metabolismo endócrino		
Acidose láctica		X
Hematológico		
Mielossupressão		X
Hepático		
Anormalidades na função hepática		X
Oftalmológico		
Neuropatia óptica		X
Outros		
Síndrome Serotoninérgica		X

Fonte: Adaptado de Micromedex (2013)

2.1.5. Interações medicamentosas

Originalmente a linezolida foi descoberta como um agente psicotrópico que apresentava efeitos antidepressivos por meio da inibição reversível e não seletiva da monoamina oxidase (MAO), somente depois é que mostrou ser eficaz como antibiótico contra cocos Gram-positivos multirresistentes (MOELLERING, 2003 apud QUINN; STERN, 2009).

Os inibidores da MAO (IMAO) podem inibir outras enzimas de metabolização de vários fármacos e, por isso, são responsáveis por inúmeras interações medicamentosas. Por ser um IMAO, a linezolida tem potencial para interagir com drogas serotoninérgicas causando a síndrome serotoninérgica (SS) e o risco de interação persiste por até duas semanas após a suspensão do tratamento com IMAO (MICROMEDEX, 2013). A SS é causada por níveis circulantes excessivos de serotonina no sistema nervoso central (SNC) e periférico (STERNBACH, 1991 apud QUINN; STERN, 2009). É caracterizada por alterações do estado mental, hiperatividade autonômica e anormalidades neuromusculares que podem variar em gravidade de quase imperceptível para letal (BOYER; SHANNON, 2005). Os sintomas geralmente incluem agitação semelhante à acatisia, abalos musculares e mioclonia, hiper-reflexia, sudorese, ereção peniana, calafrios e tremores como prelúdio de intoxicação mais grave, e se evidencia por convulsões e coma (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006).

Esse tipo de reação é especialmente observado durante o uso de IMAO com antidepressivos. Por esse motivo, IMAOs não deve ser administrado a pacientes que recebem antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS), inibidores da receptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), bupropiona, mirtazapina, nefazodona, reboxetina, ou trazodona. Deve ser observado um intervalo de tempo livre entre o término da administração do IMAO e o início do uso de um antidepressivo, e vice-versa (MICROMEDEX, 2013). Na tabela 5 estão resumidos alguns fármacos capazes de interagir com a linezolida e desencadear a SS.

Tabela 5 Fármacos que podem aumentar os níveis de serotonina e interagir com linezolida.

Antidepressivos	**Analgésicos**
ISRS	Tramadol
Paroxetina	Meperidina
Sertralina	Metadona
Fluoxetina	Dextrometorfano
Fluvoxamina	Destropropoxifeno
Citalopram	Pentazocina
Escitalopram	**Antituberculoso**
IRSN	Isoniazida
Venlafaxina	**Ansiolítico**
Duloxetina	Buspirona
Mirtazapina	**Hipnótico**
Tricíclicos	L – triptofano
Amitriptilina	**Contra a enxaqueca**
Clomipramina	Sumatriptana
Desipramina	**Estimulantes**
Doxepina	Anfetamina e derivados
Imipramina	**Antineoplásico**
Nortiptilina	Procarbazina
Protriptilina	
IRN	**Agonistas dopaminérgicos**
Trazodona	Bromocriptina
IMAO	**Psicotrópicos ilícitos**
Fenelzina	Cocaína
Selegilina	Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)
Fitoterápicos	Ecstasy
Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*)	
Ginseng (*Panax ginseng*)	

Legenda: IMAO (inibidor da monoamino oxidade), IRN (inibidor da receptação de noradrenalina), ISRN (inibidor da receptação de serotonina e noradrenalina), ISRS (inibidor seletivo da receptação de serotonina)

Fonte: Adaptado de Quinn & Stern (2009).

Também pode inibir o metabolismo de algumas aminas simpaticomiméticas que levam ao aumento da atividade pressórica destas. Efeito semelhante pode ser observado com o uso de anoréxicos e estimulantes (por exemplo, o metilfenidato) e com o ansiolítico buspirona. Além disso, a inibição de enzimas metabolizadoras de certos fármacos pelos IMAO podem potencializar os efeitos de bartitúricos e possivelmente outros hipnóticos, hipoglicemiantes e antimuscarínicos (MICROMEDEX, 2013).

Os fármacos anti-hipertensivos também podem ter seus efeitos elevados pela interação com os IMAO, podendo causar hipotensão. Alguns anti-hipertensivos com ação direta no sistema nervoso simpático, como a metildopa e a reserpina, são contraindicados ou devem ser utilizados com cautela, pois podem causar quadros de hipotensão ou hipertensão. A mesma

orientação é dada para o uso de analgésicos opiódes que podem causar efeitos excitatórios, levando ao desenvolvimento da SS, ou inibitórios cursando com depressão do sistema respiratório, hipotensão e coma, devido a inibição de enzimas microssomais hepáticas pelo IMAO levando ao acúmulo do analgésico opióide livre (MICROMEDEX, 2013). As potenciais interações da linezolida estão descritas na tabela 6.

Tabela 6 Interações medicamentosas com linezolida.

Classe farmacológica	Resultado
Simpaticomiméticos Anfetamina Dopamina Efedrina Levodopa Fenilefrina Pseudoefedrina **Anoréxicos e estimulantes com atividade simpaticomimética** Metilfenidato	Severas reações hipertensivas
Barbitúricos e outros hipnóticos **Hipoglicemiantes** **Antimuscarínicos** **Anti-hipertensivos** Inibidores da ECA Beta-bloqueadores Inibidores do canal de cálcio Diuréticos tiazídicos	Potencializam a ação desses fármacos
Alfa-agonista de ação central	Reações de hipotensão ou hipertensão
Analgésicos opióides Petidina Morfina	Síndrome serotoninérgica ou depressão respiratória, hipotensão e coma.
Neuroléptico Clozapina	Aumenta os efeitos dos IMAO no SNC

Legenda: ECA = enzima conversora de angiotensina; IMAO = inibidor da monoamino oxidase; SNC = sistema nervoso central.

Fonte: Adaptado de Micromedex (2013).

2.1.6. Resistência bacteriana

Na época da introdução da linezolida, alegou-se que não haveria resistência cruzada e que os casos de resistência a esse antibacteriano seriam muito difíceis e raros de ocorrer, entretanto, a resistência apareceu (VENKATA; GOLD, 2004; LONG; VESTER, 2012). Em 2001, um ano após a sua aprovação, o primeiro caso de *Staphylococcus aureus* resistente a linezolida foi reportado nos EUA em um paciente tratado durante um mês devido a uma peritonite associada à diálise (TSIODRAS et al., 2001). Dados mais recentes do programa

mundial de vigilância Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum – ZAAPS apontam uma taxa global de 0,21% de cepas não susceptíveis à linezolida, com casos identificados no Brasil inclusive (ROSS et al., 2013; MENDES et al. 2014).

Pesquisadores afirmam que, embora haja um aumento dos relatos de resistência ao longo dos anos, a linezolida ainda é uma estratégia contemporânea altamente ativa contra Gram-positivos, incluindo *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase negativa, diversos enterecococos e estreptococos (ROSS et al., 2013). Todavia, essa informação não deve reduzir a preocupação com o problema da resistência, já que a linezolida é a opção de tratamento para infecções causadas por bactérias Gram-positivas multirresistentes, principalmente as resistentes aos glicopeptídeos que são os antibióticos de escolha para esse tipo de infecção (AGER; GOULD, 2012).

Infelizmente o problema da resistência não acontece só com a linezolida, mas com praticamente todos os antimicrobianos e está espalhado a nível global (ALANIS, 2005). O problema tende a ficar ainda pior, dado que grandes estudos de vigilância em todo o mundo relatam que a resistência a quase todas as classes de antimicrobianos está aumentando, assim como o surgimento do que foram denominados patógenos pan-resistentes e extremamente resistentes a medicamentos (OWENS JR, 2008).

Existem inúmeras consequências negativas associadas à resistência bacteriana. Por exemplo, elas aumentam o risco de infecções cruzadas entre hospitais, levam à terapia empírica inadequada, atrasam o início do tratamento efetivo e aumentam o uso de medicamentos menos efetivos, mais tóxicos e mais caros, levando ao aumento da morbidade e da mortalidade, sendo este, talvez, o efeito mais importante (FRENCH, 2010; TILLOTSON, 2013). Embora não se tenha um número exato, só na Europa estima-se que 25.000 pessoas morerram devido às infecções multirresistenes no ano de 2007 (ECDC/EMEA, 2009).

Todavia, além das graves consequências para as vidas humanas, também existem altos custos econômicos para a saúde. O tratamento de pacientes com infecções por bactérias resistentes geralmente é mais caro, pois, entre os motivos, demandam antimicrobianos mais novos que geralmente apresentam maior custo de aquisição e exigem maior tempo de internação o que contribui para o aumento valor total do tratamento (HOWARD et al., 2013; LAXMINARAYAN et al., 2013).

Devido a essas e outras características, a resistência aos antibióticos é percebida como um problema de saúde complexo (LAXMINARAYAN, 2013). Por isso, as estratégias para o controle desse problema, como a redução da propagação de infecções bacterianas, o uso

correto dos antibióticos existentes e o desenvolvimento de novos antibióticos, são literalmente uma questão de vida e morte, e deve ser considerado como uma responsabilidade coletiva, pois diferente de todos os outros grupos de medicamentos, os efeitos uso dos antibióticos vão muito além de pacientes individuais (CARS; HEDIN; HEDDINI, 2011; LAXMINARAYAN, 2013). Devido à resistência antimicrobiana poder se desenvolver durante a antibioticoterapia, qualquer organismo resistente que surja pode ser transmitido para pessoas que nunca foram expostas ao antimicrobiano. Então, o uso e o uso indevido destes recursos têm uma "consequência social" que acentua a importância da administração no hospital, na comunidade e em populações que necessitam de cuidados em longo prazo (OWENS JR, 2008).

3. USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS NO AMBIENTE HOSPITALAR

Ao mesmo tempo em que há pressões para utilização de antibióticos cada vez mais eficazes também existe a necessidade, por fatores diversos como o custo e o aparecimento de resistência microbiana, da seleção do antimicrobiano correto para as condições de uso e a infecção correspondente (BRITO; CORDEIRO, 2012).

Comparando-se com a síntese de novos antimicrobianos, o uso racional dos antibióticos parece ser a estratégia mais viável tanto sob o aspecto prático, quanto sob o financeiro para ajudar a manter a efetividade desse arsenal terapêutico e também a controlar o problema da resistência. De acordo com Alanis (2005) e Fair & Tor (2014), nas últimas décadas, a indústria farmacêutica tem interrompido o desenvolvimento de um número significativo de novas moléculas antibacterianas em diferentes estágios de progresso, porque os antibacterianos não atendem suas expectativas devido a uma grande variedade de razões, incluindo dificuldades de fabricação, preocupações com a segurança, eficácia observada menor do que o esperado, obstáculos regulatórios ou simplesmente devido a considerações econômicas. Estes fatores fizeram com que os antibióticos se tornassem um investimento de muito alto risco, e com o custo em cerca de US $1.700.000,00 por fármaco e com um potencial de lucro muito pequeno para grandes empresas farmacêuticas. O resultado é que o desenvolvimento de fármacos foi praticamente encerrado, reduzindo assim o número global de moléculas na *pipeline* dos antibióticos.

Por outro lado, estudos envolvendo programas hospitalares de vigilância de uso de antimicrobianos apresentam resultados muito melhores. Um estudo desenvolvido na Turquia observou que, após a implantação de uma política de restrição ao uso dos antibióticos em um

hospital, houve uma diminuição em torno de 19,0% do orçamento gasto com esses medicamentos, representando uma economia de US$ 332.000,00 (cerca de R$712.804,00) por ano, além de um aumento de 55,5% para 64,4% no uso apropriado de antimicrobianos (OZRKUT et al., 2005). Outro estudo realizado em um hospital chileno comparou dois grupos de prescrições: um grupo onde os prescritores havia participando de um programa educacional para o uso racional de antibióticos, grupo A; e um grupo onde não houve esse processo, grupo B. O trabalho evidenciou que no grupo A uma redução de aproximadamente 36,0% no uso de antimicrobianos e de 55,0% nos custos, porém sem diferença entre os tempos de internação entre os grupos (CABRERA et al., 2012). No mesmo sentido, no Japão um estudo verificou o impacto das intervenções farmacêuticas nas prescrições de antibióticos para o tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI) e o resultado foi uma diminuição de cinco dias no uso de antibióticos e uma economia de US $92.328,00 (aproximadamente R$ 221. 900,00) (IMAURA et al., 2011).

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS) existe o uso racional de medicamentos quando pacientes recebem medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade (WHO, 1987). Uma definição semelhante também é proposta pelo Ministério da Saúde do Brasil:

> "É o processo que compreende a prescrição apropriada; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas; e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade" (BRASIL, 2001).

Para se obter o uso racional de antibióticos, alguns pontos essenciais devem ser observados, entre eles o conhecimento de alguns aspectos técnicos a respeito do fármaco, como farmacocinética, farmacodinâmica, posologia, efeitos adversos, interações, contra-indicações e necessidade de ajustes de dose; além de saber quando indicar a profilaxia ou a terapia (SOUZA et al., 2008 apud SOUZA et al., 2008). Entretanto, as práticas de manejo de antibióticos incluem outras intervenções potencialmente úteis e de diferentes graus de eficácia, como a oferta de educação no uso racional de antimicrobianos aos estudantes, estagiários e residentes, profissionais formados e equipe auxiliar, com o objetivo de melhorar o uso e a prescrição de antibióticos (OHL; LUTHER, 2014).

Antes de tudo, porém, deve-se estabelecer um diagnóstico microbiológico correto, ou, pelo menos, provável, com base nas manifestações clínicas do paciente e em dados laboratoriais, o que permite que posteriormente possa ser verificado o perfil de sensibilidade do microrganismo frente a diferentes antibióticos (SILVA, 2006).

Embora os exames baseados na cultura microbiológica sejam considerados o padrão ouro para identificação do patógeno e verificação do perfil de sensibilidade, o diagnóstico laboratorial é demorado e por esse motivo é que, em um grande número de casos, o tratamento é instituído mesmo antes da identificação do microrganismo causador da infecção e utilizando um antibiótico de amplo espectro, uma vez que atrasos no tratamento podem aumentar o risco de mortalidade (HOWARD et al., 2013; LAXMINARAYAN et al., 2013). Porém, isso não deve ser motivo para que não haja uma avaliação criteriosa da situação clínica de cada indivíduo, pois há situações em que o uso do antibiótico, antes de se estabelecer a etiologia da infecção, pode acarretar em dificuldades diagnósticas e prejudicar o sucesso terapêutico do paciente (SILVA, 2006).

A próxima etapa depois que o microrganismo é identificado e sua sensibilidade antimicrobiana é determinada, é escolher o esquema com menor espectro eficaz e, se todos os outros fatores mencionados anteriormente forem iguais, o de menor custo (KASPER et al., 2006).

4. CUSTOS DA TERAPIA ANTIMICROBIANA HOSPITALAR: O IMPACTO DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO ENDOVENOSA E ORAL

É crescente a preocupação das instituições hospitalares com os custos a fim de desenvolver mecanismos de controle de gastos que, por sua vez, são fundamentais para a manutenção e a realização de investimentos em tecnologia (CAVASSINI et al., 2010). Nesse sentido, os antibióticos representam uma fração apreciável das despesas de aquisição da farmácia hospitalar e, por isso, tornaram-se destaque nas discussões em relação à redução de custos (KERR, 1995). Entretanto, os custos exatos com a antibioticoterapia hospitalar são difíceis de serem mensurados, pois envolvem a quantificação dos custos diretos dos tratamentos que exigem a utilização de medicamentos, bem como de terapias e outros serviços complementares (KODA-KIMBLE et al., 2005; NITA et al., 2010).

Para Kerr (1995), existem quatro elementos quantificáveis que, somados, representam o custo total da antibioticoterapia. O primeiro refere-se aos custos de aquisição dos antimicrobianos, o segundo diz respeito aos custos de preparação e administração dos

medicamentos, o terceiro aos custos de laboratório e monitoramento, e o quarto tem relação com as despesas com as complicações do tratamento com os antimicrobianos.

Com relação aos custos de preparação e administração dos antibióticos, autores afirmam que a terapia intravenosa representa uma despesa considerável nos orçamentos hospitalares (HOTCHKIES et al., 1996). Além das diferenças nos custos de aquisição das formas farmacêuticas enterais e parenterais, a via endovenosa (EV) requer gastos adicionais, por exemplo, tempo dos profissionais gasto com preparação e administração; materiais usados na aplicação dos medicamentos, como dispositivos de acesso intravenoso e de controle de infusão; a frequência com a qual o medicamento é administrado, pois múltiplas doses diárias requerem mais recursos; o perfil de toxicidade e efetividade, devido a necessidade de monitoramento e a possibilidade de prolongar o tempo de hospitalização e resultar intervenções caras, como a hemodiálise, ventilação mecânica e internação em UTI (KERR, 1995; HOTCHKIES et al., 1996; KODA-KIMBLE et al., 2005). Em última análise, a rede destes custos posteriores pode ser significativamente maior do que os custos com a aquisição da terapia.

Porém, a escolha da via de administração não deve levar em conta apenas os aspectos econômicos. A via de administração mais adequada depende de diferentes fatores, incluindo a severidade da infecção, biodisponibilidade do fármaco e de outros fatores ligados ao paciente (KODA-KIMBLE et al., 2005).

Para pacientes com quadros de infecção graves e que requerem hospitalização, a via EV é considerada padrão (DAVIS et al., 2005). Isso porque, em pacientes com septicemia, o fluxo sanguíneo costuma ser desviado para fora do mesentério e das extremidades, resultando em uma biodisponibilidade incerta para o trato gastrintestinal (TGI) ou músculos. Portanto, pacientes hemodinamicamente instáveis deveriam receber antibióticos pela via EV para garantir os níveis dos fármacos. Além disso, algumas interações medicamentosas podem resultar em concentrações séricas subterapêuticas, como por exemplo, a redução da biodisponibilidade associado ao uso concomitante de quinolonas e antiácidos ou a diminuição da absorção de cetoconazol ou itraconazol quando usado juntamente com antagonistas dos receptores de histamina (KODA-KIMBLE et al., 2005).

Por outro lado, em pacientes estáveis, quando a troca da via EV pela via oral (VO) é possível de ser realizada, estudos demonstram que os custos hospitalares e o tempo de internamento podem ser reduzidos sem que a eficácia e a segurança do paciente sejam comprometidas (SHENEP et al., 2001; PARODI; RHEW; GOETZ, 2003, LORGELLY et al.,

2010; DUNN et al., 2011). Isso é possível porque alguns antibióticos possuem biodisponibilidade quase completa, como é o caso da linezolida, e na maioria dos casos as opções de terapia oral são menos caras do que os antimicrobianos parenterais, além de possibilitar que o paciente receba alta hospitalar mais cedo e se recupere em casa, diminuindo potencialmente o risco de contrair uma infecção hospitalar ou relacionada com o uso de cateter intravenoso, como também reduzindo as despesas com internação e complicações (NG et al., 2002, OWENS JR, 2008; BUYLE et al., 2012).

Sob essa perspectiva, já há algum tempo muitos autores defendem um regime de tratamento intravenoso relativamente curto – dois a três dias – seguido pelo tratamento oral para o restante da terapia, a chamada terapia sequencial ou terapia alternada (em inglês, *sequential antibiotic therapy* ou *switch therapy*, respectivamente) (SEVINÇ et al., 1999). Segundo Mertz et al. (2009) o tempo ideal para a troca do antibiótico para a VO é de 2 a 4 dias de terapia EV, quando os resultados da cultura e o curso de evolução do diagnóstico clínico inicial permitirem uma reavaliação do plano de tratamento. Ainda de acordo com o mesmo autor, alguns fatores restringem essas re-avaliações, tais como limitações de tempo, mudança de pessoal, falta de vontade de mudar o modo de terapia ou treinamento insuficiente. Sob outro ponto de vista, o sucesso dos esforços para promover a troca oportuna para antibioticoterapia oral pode depender da extensão em que eles estão em consonância com as atitudes e as crenças dos médicos responsáveis pela prescrição do tratamento (HALM et al., 2001).

Fato é que diversos estudos vêm demonstrando os benefícios alcançados com a troca da via EV para a VO, como a redução dos custos e dos dias de internamento, mantendo a mesma qualidade terapêutica (MCLAUGHLIN et al., 2005; COLLI; CAMPODONICO; GHERLI, 2007; ADIBE et al., 2008; MERTZ et al., 2009; DRYDEN et al., 2012; KOHNO et al., 2013; ECKMANN et al., 2014; NATHWANI et al. 2014). Com relação à linezolida, o cenário não é diferente. Trabalhos mostram que o uso de linezolida pela VO está associado à economia de recursos no tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas, com destaque para os casos de infecção por SARM e em comparação com a vancomicina (MCCOLLUM; RHEW; PARODI, 2003; PARODI; RHEW; GOETZ, 2003; ITANI et al., 2005; MCCOLLUM, SORENSEN; LIU, 2007).

Considerando que recursos são finitos enquanto que o ser humano é um infinito querer e necessitar (JARDIM, 2007) ressalta-se a importância de estudos que avaliem o perfil de utilização no sentido de promover o uso racional de medicamentos e de estudos

farmacoeconômicos que avaliem o melhor tratamento com o menor custo para o paciente e para a sociedade, permitindo assim que um maior número de pessoas tenha acesso às tecnologias de saúde que se fazem necessárias para o reestabelecimento da saúde dos indivíduos.

5. PRINCÍPIOS DA FARMACOECONOMIA

A farmacoeconomia é o ramo da ciência que identifica, compara e mensura os custos e consequências do uso dos produtos farmacêuticos e intervenções médicas para os sistemas de saúde e para a sociedade (BOOTMAN et al., 1996). Dessa forma, em sua execução três critérios básicos devem ser considerados, a saber: a perspectiva do estudo, a determinação dos custos e benefícios e o tipo de análise (MOTA et al., 2003).

Determinar os custos e consequências de uma estratégia está intrinsicamente relacionado à perspectiva, ou seja, ao ponto de vista sob o qual a análise é conduzida, além de ser fundamental para a interpretação dos resultados obtidos. Uma avaliação farmacoeconômica pode se dar sob uma única perspectiva ou múltiplas. As mais comuns incluem a do paciente, a do provedor dos serviços de saúde, organismo financiador e da sociedade (SANCHEZ, 2008).

Uma vez que a perspectiva é escolhida, os custos e consequências associados com o produto ou serviço podem ser identificados e mensurados usando os métodos farmacoeconômicos (SANCHEZ, 2008). Segundo Walley & Haycox (1997), os custos nas avaliações farmacoeconômicas podem ser divididos em diretos, indiretos e intangíveis. Os custos diretos podem ainda ser custos médicos (específicos) e não médicos (inespecíficos). Os custos diretos médicos ou específicos são aqueles diretamente relacionados com as ações em saúde necessárias à intervenção terapêutica ou ao programa, tais como aqueles envolvidos com a dispensação e administração de medicamentos, exames laboratoriais, hospitalização, consultas médicas, horas de trabalho dos profissionais de saúde, etc. Por outro lado, os custos diretos não médicos ou inespecíficos estão associados ao apoio e à operacionalização da intervenção ou do programa de saúde que não sejam estritamente relacionados às ações em saúde, por exemplo, infraestrutura e insumos para atividades administrativas, transporte do paciente, alimentação, entre outros (PUIG-JUNOY; ORTÚN-RUBIO; PINTO-PRADES, 2001; NITA et al., 2010). Em teoria, os custos diretos são os mais fáceis de serem quantificados (WALLEY; HAYCOX, 1997).

Já os custos indiretos são aqueles relacionados com as mudanças na capacidade produtiva dos indivíduos doentes e é representado pelos dias de abstinência laboral, ou seja, estão relacionados com o tempo de trabalho perdido pelos pacientes (MOTA et al., 2003; DRUMMOND et al., 2005). Os custos de produtividade são estimados em termos de valor médio do tempo de trabalho perdido (método do capital humano) e sua inclusão nos estudos de avaliação econômica pode ser opcional (MOTA et al., 2003).

Com relação aos custos intangíveis, são, por exemplo, a dor, a preocupação ou qualquer outra aflição sentida por um paciente ou por sua família. São custos difíceis de serem mensurados, pois sua valorização é subjetiva (variabilidade interpessoal), e por esse motivo, carecem de uma quantificação em termos mononetários. Entretanto, são de grande importância para a qualidade de vida dos pacientes (WALLEY; HAYCOX, 1997; MOTA et al., 2003).

Similarmente aos custos, é essencial medir os resultados e as consequências ou desfechos de uma enfermidade. Estes são "variáveis-resposta" que avaliam, principalmente, a eficácia e/ou a segurança de um medicamento ou processo terapêutico. Também chamados *outcomes* ou *endpoints*, podem ser parâmetros clínicos e/ou laboratoriais (SANCHEZ, 2008; NITA et al., 2010). Existe mais de uma abordagem para classificá-los, todavia, uma forma é agrupar os desfechos em intermediários e finais. Os desfechos intermediários em análises farmacoeconômicas são comumente considerados *proxies* (aproximadores) preditivos de desfechos finais. Por exemplo, a redução de hemoglobina glicada é geralmente aceita como *proxy* para o manejo do diabetes tipo 2 (SANCHEZ, 2008).

Finalmente, após determinar os itens anteriores, pode-se eleger o tipo de análise econômica que será empregada. Os componentes básicos das avaliações econômicas são identificar, mensurar, valorar e comparar custos e consequências das alternativas consideradas (ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013). Por isso, as avaliações econômicas podem ser classificadas como completas, quando avaliam os custos e os desfechos; ou incompletas (ou parciais) quando apenas uma destas características é analisada (SANCHEZ, 2008). As análises farmacoeconômicas se diferenciam entre si pela forma como medem os benefícios das alternativas terapêuticas avaliadas, pois a forma como os custos são avaliados é, relativamente, padrão (BOOTMAN et al., 1996; MOTA et al., 2003; SANCHEZ, 2008).

5.1. Tipos de análises

A literatura identifica quatro métodos principais de estudos farmacoeconômicos: custo-minimização, custo-efetividade, custo-benefício e custo-utilidade (RASCATI, 2010; ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013). Os estudos podem ser assim definidos (tabela 7):

5.1.1. Análise de custo-minimização

Metodologia apropriada para as situações em que duas, ou mais, alternativas avaliadas demonstram ou assume-se que sejam equivalentes em termos dos resultados obtidos, e desejamos comparar os custos associados a cada intervenção, portanto esse método não pode ser usado quando isso não ocorre e os tipos de intervenção que podem ser avaliados por essa técnica são limitados (BOOTMAN et al., 2004; RASCATI, 2010; ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013). É um método relativamente fácil de realizar as avaliações, entretanto, deve-se lembrar de que apresenta apenas os recursos financeiros salvos de um programa, em detrimento do outro (SANCHEZ; LEE, 1994).

Desse modo, os custos incluídos na análise devem ir além dos gastos com aquisição dos medicamentos, abrangendo também os recursos gastos na preparação (farmacêuticos e equipe técnica), administração (tempo de enfermagem) e armazenamento. Quando apropriado, outras despesas podem ser incluídas, como visitas médicas e número de dias de internamento. Considera-se o agente preferido, o menos dispendioso, levando em conta todos os gastos (COX, 2003). Um exemplo usual da aplicação desse método refere-se à comparação de dois medicamentos genéricos. Se os mesmos possuem o mesmo princípio ativo, a mesma dosagem e as mesmas propriedades farmacológicas, ainda que produzidos e comercializados por laboratórios diferentes, devem gerar resultados similares. Nesse caso, apenas as diferenças de custos de medicamentos são utilizadas para escolher para aquele que provê o melhor valor, e a predileção será pela alternativa de menor custo (RASCATI, 2010; ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013). Este método tem sido usado frequentemente e a sua aplicação poderia ser expandida devido ao crescente número de produtos *me too* (fármaco estruturalmente muito similar a um fármaco conhecido, com pequenas diferenças farmacoterapêuticas) e à concorrência dos genéricos no mercado farmacêutico (SANCHEZ, 2008). Alguns críticos argumentam que essa análise trata-se de uma avaliação econômica parcial, já que os resultados não são mensurados (RASCATI, 2010; ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013).

5.1.2. Análise de custo-efetividade

Constituiu uma técnica analítica que envolve a comparação de programas ou alternativas terapêuticas com diferentes perfis de segurança e eficácia, e os custos envolvidos em cada opção (SANCHEZ, 2008). Os custos e os desfechos são sempre expressos em diferentes unidades de medida, sendo que os custos são medidos em unidades monetárias e os desfechos das intervenções em melhorias na saúde. Estes são frequentemente apresentados em unidades físicas, unidades naturais ou unidades não monetárias, como por exemplo, anos de vida ganhos, taxas de cura, vidas salvas, dias sem sintomas, níveis de pressão arterial, níveis de colesterol, etc (BOOTMAN et al. 2004; SANCHEZ, 2008; NITA et al., 2010; RASCATI, 2010).

A principal fonte para obtenção de dados de efetividade dos tratamentos avaliados é a literatura médica disponível, que pode ser um único ensaio clínico ou uma síntese obtida por revisão sistemática com ou sem metanálise de um conjunto de ensaios, desde que tenham qualidade e relevância. A medida de efetividade pode ainda estar relacionada a um resultado final na saúde, como anos de vida ganhos, ou, pelo contrário, pode representar um resultado intermediário, como casos detectados ou pacientes adequadamente tratados (ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013).

Os resultados das análises de custo-efetividade são expressos na forma de razões, seja como razão média de custo-efetividade (ou, em inglês, *average cost-effectiveness ratio* – ACER) ou como razão incremental de custo-efetividade (*incremental cost-effectiveness ratio* – ICER). A diferença é que a ACER mede o custo por benefício obtido com uma determinada intervenção, independente dos comparadores. Já o ICER tenta responder se o aumento do custo de uma estratégia é compensado pelo aumento do benefício obtido com ela, quando comparado à alternativa terapêutica. Assim, ao invés de comparar os ACERs de cada tratamento, o custo adicional que uma alternativa de tratamento impõe sobre outro tratamento é comparado com o efeito, benefício ou resultado adicional que ele proporciona (SANCHEZ, 2008). As formas de cálculo de cada razão estão expressas na figura 5.

Entretanto, como não se coloca nenhuma quantia monetária nos desfechos para indicar o valor desses desfechos, o paciente, o clínico ou o tomador de decisões é quem deve dizer se, na sua visão, os custos adicionais compensam os benefícios adicionais (RASCATI, 2010). Para ajudar a resolver essa questão, de uma perspectiva global, a OMS instituiu um critério de custo-efetividade que indica que uma tecnologia é mais custo-efetiva quando seu ICER é menor que três vezes o produto interno bruto (PIB) *per capita* de um país (ARNOLD, 2010).

$$\text{ACER} = \frac{\text{Custos dos cuidados de saúde (\$)}}{\text{Desfechos clínicos (unidades não monetárias)}}$$

$$\text{ICER} = \frac{\text{Custo A (\$)} - \text{Custo B (\$)}}{\text{Desfecho A (\%)} - \text{Desfecho B (\%)}}$$

Figura 5 Fórmulas para cálculo de ACER e ICER.
Fonte: Adaptado de Sanchez (2008).

Uma das formas de ilustrar graficamente os resultados de uma análise de custo-efetividade é por meio do plano de custo-efetividade. Este mostra quatro resultados qualitativos possíveis em análises de custo-efetividade e ajuda a decidir entre alternativas terapêuticas quando os recursos são escassos (SANCHEZ, 2010; ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013) (figura 6):

- Se os custos são mais baixos e os benefícios mais altos para uma alternativa nova em relação a outra, diz-se que o primeiro domina o segundo e pode ser o tratamento preferível (quadrante II);
- Caso contrário, isto é, se a nova alternativa é mais cara e menos efetiva, então ela é considerada dominada e sua introdução não é recomendada (quadrante IV);
- Quando a nova estratégia é mais efetiva e mais cara do que a alternativa padrão (quadrante I), o ICER deve ser a base para o julgamento levando em consideração se os benefícios adicionais compensam os custos extras. Nesse caso, um valor de limiar de ICER poderia ser utilizado para definir a custo-efetividade de um novo produto.
- Semelhante ao item anterior, mas os resultados da estratégia alternativa e padrão estão invertidos, ou seja, deve-se julgar se os benefícios adicionais providos pela estratégia padrão justificam os custos extras de mantê-lo como tratamento preferível, quando existe uma terapia nova mais barata e menos efetiva (quadrante III).

	Menos efetivo	Mais efetivo
Mais caro	IV O novo tratamento é menos efetivo e mais caro (DOMINADO)	I O novo tratamento é mais efetivo e mais caro
Mais barato	III O novo tratamento é menos efetivo e mais barato	II O novo tratamento é mais efetivo e mais barato (DOMINANTE)

Figura 6 Plano de custo-efetividade.
Adapatado de Arnold (2010) e Acurcio & Guerra Junior, (2013).

Portanto, a análise de custo-efetiviade compara os custos relacionados a um mesmo tipo de desfecho, cuja magnitude pode variar entre as alternativas (ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013). Por exemplo, comparar os custos do tratamento de alergia utilizando dois anti-histamínicos diferentes, um de primeira geração (ex.: difenidramina) e um de segunda geração (ex.: fexofenadina); e a quantidade de dias que os pacientes permaneceram sem apresentar sintomas utilizando as duas alternativas (RASCATI, 2010). Quando o tratamento é mais barato e tem melhor desfecho, a escolha é óbvia. O tratamento pode ser mais efetivo, porém mais caro, neste caso opta-se pelo menor preço por resultado (JARDIM, 2007; GUIMARÃES et al., 2007). Por isso, a melhor escolha nem sempre será a mais barata, mas a correta interpretação de "custo-efetividade" é que o benefício adicional compensa o custo suplementar de uma estratégia ou programa em relação às outras intervenções. Por isso, a análise de custo-efetividade não pode eleger a "melhor" escolha, mas ajuda a conhecer as consequências de cada alternativa (SANCHEZ, 2008; ARNOLD, 2010).

5.1.3. Análise de custo-utilidade

Trata-se de um caso especial de análise de custo-efetividade, onde os custos são medidos em unidades monetárias e os desfechos clínicos em termos de preferência ou satisfação ponderados pelo paciente, também chamadas de utilidades; ao invés de unidades físicas. Tipicamente os desfechos são mensurados em uma medida denominada qualidade ajustada aos anos de vida (ou, em inglês, *quality-adjusted life year* – QALY) ganho, que

incorpora tanto a qualidade de vida (morbidade), quanto a quantidade (mortalidade) (SANCHEZ, 2008; ARNOLD, 2010; RASCATI, 2010).

O QALY é um sistema de ponderação que designa um valor *q*, que varia de um (saúde perfeita) a zero (morte) para representar a qualidade de vida a cada ano (RASCATI, 2010; ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013). Por exemplo, um ano com saúde integral em um paciente, ou seja, livre de uma doença, seria igual a 1,0 QALY, enquanto que um ano passado com uma doença específica pode ter um valor significativamente menor, talvez até 0,5 QALY, dependendo da doença (SANCHEZ, 2008).

Os três métodos mais comuns para determinar as pontuações de preferências, ou utilidades, são a escala de avaliação, o *standard gamble* e o permuta com o tempo (ou em inglês, *time tradeoff*). Para cada um desses métodos, entrevista-se indivíduos que classificam, segundo suas opiniões, entre zero (morte) e um (saúde perfeita) um estado ou condição; ou mesmo múltiplos estados ou condições, de uma doença. Esses indivíduos podem ser pessoas com ou sem a doença, mas geralmente são profissionais da saúde, pois têm experiência com a doença e são de mais fácil acesso para as entrevistas. Entretanto, ainda não existe um consenso sobre que tipo de instrumento utilizar ou que grupo de pessoas entrevista para determinar os escores de utilidade, e os resultados podem variar com essas escolhas (RASCATI, 2010).

Os resultados das análises de custo-utilidade também são expressos na forma de razão, geralmente o custo por QALY ganho. A melhor alternativa será aquela com menor custo por QALY ou outra medida de satisfação do estado de saúde (SANCHEZ, 2008).

Em resumo, essa técnica procura levar em consideração a satisfação do paciente em relação ao tratamento ou intervenção utilizada e não tanto os resultados ou desfechos diretos proporcionados pelo fármaco. (JARDIM, 2007; GUIMARÃES et al., 2007).

5.1.4. Análise de custo-benefício

Tipo de análise realizada para determinar a aplicabilidade de uma opção terapêutica em termos de suas vantagens ou desvantagens econômicas (JARDIM, 2007; GUIMARÃES et al., 2007). Ao contrário da análise de custo-efetividade, nas análises de custo-benefício os custos e desfechos são mensurados em uma mesma unidade de medida, ou seja, ambos são determinados em valores monetários (ARNOLD, 2010).

Os componentes básicos de uma análise de custo-benefício estão representados na figura 7. Conforme pode ser observado, os custos podem ser divididos em duas categorias,

diretos médicos e diretos não médicos; e os benefícios em três, diretos (médicos e não médicos), indiretos (produtividade), medidos pelos métodos de capital humano ou disposição a pagar (em inglês, *willingness to pay*); e intangíveis, medido pelo métodos de preferências do paciente ou disposição a pagar . Uma análise de custo-benefício pode abordar desde uma categoria de benefícios até todas as três (RASCATI, 2010).

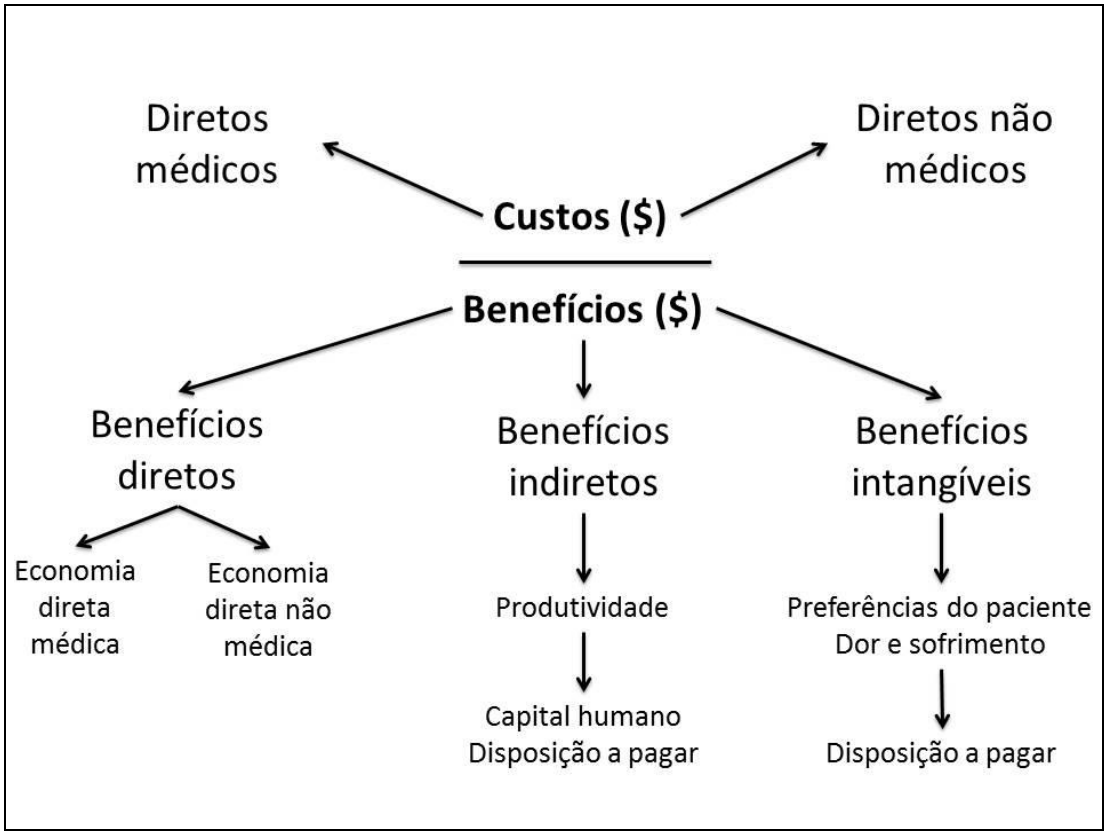

Figura 7 Componentes de uma análise de custo-benefício.
Adaptado de Rascati (2010).

É importante não confundir custos com benefícios. Por exemplo, suponhamos uma clínica especializada em asma deseja implantar um programa para pacientes asmáticos e que necessitaram de atendimento no pronto-socorro. Após o atendimento, esses pacientes seriam automaticamente encaminhados ao serviço de farmácia para receber orientações a respeito do manejo da doença. Nesse programa, um custo poderia ser o aumento dos custos médicos relacionados ao atendimento clínico pelo farmacêutico hospitalar. Um benefício, ou uma "economia de custos", poderia ser a redução das visitas ao setor de pronto-socorro como resultado das ações educativas que visam o melhor gerenciamento da asma (RASCATI, 2010).

O resultado das análises de custo-benefício também é expresso na forma de razão, o benefício pelo custo. Se a razão for maior do que 1 os benefícios superam os custos; se for igual a 1, custos e benefícios são iguais; e se for menor do que 1, os custos são maiores do que os benefícos de uma alternativa terapêutica (ARNOLD, 2010).

Em conclusão, o que se procura é identificar a opção de tratamento que permite reduzir custos ou aumentar lucros (JARDIM, 2007; GUIMARÃES et al., 2007). Uma vantagem desse método é que pode ser usado para comparar programas com diferentes objetivos, pois todos os benefícios são convertidos em unidades monetárias. Por exemplo, a implementação de um tratamento clínico de anticoagulação *versus* a implementação de um tratamento clínico de diabetes que competem pelos mesmos recursos (SANCHEZ, 2008; RASCATI, 2010). Entretanto, essa simplificação dos benefícos em termos monetários nem sempre é apropriada ou amplamente aceita. A dificuldade de transformar custos intangíveis em valores financeiros é a principal devantagem. Dos métodos de avaliação farmacoeconômicos, provavelmente é o menos utilizado (SANCHEZ, 2008; ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013).

Tabela 7 Sumário dos principais tipos de análises farmacoeconômicas.

Método	Descrição	Aplicação	Unidade de custo	Unidade de desfecho	Exemplo
Custo-minimização	Encontra a alternativa menos cara	Usada quando os benefícios são os mesmos	$$$	Assume que os desfechos são equivalentes	Comparar dois antibióticos que apresentam os mesmos efeitos para resolver uma infecção, mas diferem nos custos de cuidados de enfermagem ou das vias de administração
Custo-Efetividade	Compara alternativa com efeitos terapêuticos medidos em unidades físicas; calcula a razão de custo-efetividade	Pode comparar medicamentos/programas que diferem em resultados clínicos e usam a mesma unidade de benefícios	$$$	Unidades naturais/físicas	Comparar os custos e os anos de vida ganhos entre dois anti-hipertensivos
Custo-Utilidade	Mensura as consequências terapêuticas em unidades de benefício ao invés das unidades físicas; calcula a razão de custo-utilidade	Usado para comparar medicamentos/programas que prolongam a vida com sérios efeitos colaterais ou aqueles que produzem redução na morbidade	$$$	QALY	Comparar os custos dois medicamentos contra o câncer e o QALY
Custo-Benefício	Mensura o benefício em unidades monetárias e calcula o lucro líquido	Pode comparar programas com diferentes objetivos	$$$	$$$	Comparar os custos de dois medicamentos para o tratamento do colesterol e os anos de vida ganhos, convertendo estes em unidades monetárias

Adaptado de Sanchez (2008) e Arnold (2010).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACURCIO, F. A.; GUERRA JÚNIOR, A. A. Aspectos Conceituais e abordagens metodológicas em farmacoeconomia. In: ACURCIO, F. A. (Org.). **Medicamentos: Políticas, Assistência Farmcêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia**. Belo Horizonte: Coopmed, 2013. p. 235 -263.

ADIBE, O. O. et al. Postoperative antibiotic therapy for children with perforated appendicitis: long course of intravenous antibiotics versus early conversion to an oral regimen. **Am J Surg**, v. 195, n. 2, p. 141 – 143, 2008.

AGER, S.; GOULD, K. Clinical update on linezolid in the treatment of Gram-positive bacterial infections. **Infect Drug Resist**, v. 5, p. 87-10, 2012.

AHMAD, A.; et al. A study on utilization pattern of higher generation antibiotics among patients visiting community pharmacies in Chidambaram, Tamil Nadu at South India. **Int J Pharm**, v. 2, n. 3, 466-471, 2012.

ALANIS, A. J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? **Arch Med Res**, v. 35, p. 697 – 705, 2005.

ALTERTHUM, F. Mecanismo de ação dos antibacterianos e mecanismos de resistência. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. (Ed). **Microbiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. 4 ed. p. 79 – 89.

ARNOLD, R. J. G. (Ed.). **Pharmacoeconomics : from theory to practice.** 1 ed. Boca Raton: CRC Press, 2010. 264 p.

BAIDEN, F.; et al. The need for new antibiotics. **Lancet**, v. 375, n. 9715, p. 637-638, 2010.

BOOTMAN, J. L.; TOWNSEND, R. J.; MCGAHAN, W. F. Introduction to pharmacoeconomics. In: _____ (Eds.). **Principles of pharmacoeconomic**. 3 ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 2004.

BOOTMAN, J. L.; TOWNSEND, R. J.; MCGHAN, W. F. Introduction to pharmacoeconomics. In: _____. **Principles of Pharmacoeconomics**, 1996. Cincinati: Whitney Books, 1996. 2 ed. p. 1 – 18.

BOYER E. W., SHANNON M. The serotonin syndrome. **N Engl J Med**, v. 352, n. 11, p. 1112–1120, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Antimicrobianos: Bases teóricas e uso clínico. Mecanismos de ação. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/mecamecani.htm> Acesso em: 04 abr. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota técnica n° 92/2012. Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de medicamentos 2001/Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BRICKNER, S. J.; et al. Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. **J Med Chem**, v. 39, n. 3, p. 673-679, 1996.

BRITO, M. A.; CORDEIRO, B. C. Necessidade de novos antibióticos. **J Bras Patol Med Lab**, v. 48, n. 4, p. 247-249, ago. 2012.

BRUNTON, L .L.; LAZO, J. S.; PARKER. K. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica.** Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.

BUTLER, M. S.; BLASKOVICH, M. A.; COOPER, M. A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. The Journal of Antibiotics, v. 66, n. 10, p. 571-591, 2013.

BUYLE, F. M.; et al. Prospective multicentre feasibility study of a quality of care indicator for intravenous to oral switch therapy with highly bioavailable antibiotics. **J Antimicrob Chemother,** v. 67, n. 8, p. 2043-2046, 2012.

CABRERA A., S.; et. al. Rational use of antibiotics in the department of internal medicine from a university hospital: results of a pilot experience. **Rev Chil Infectol**, v. 29, n. 1, p. 7-13, 2012.

CARS, O.; HEDIN, A.; HEDDINI, A. The global need for effective antibiotics—Moving towards concerted action. **Drug Resist Update**, v. 14, n. 2, p. 68 – 69, 2011.

CARVALHAL, M. L.; ALTERTHUM, F. Morfologia e estrutura da célula bacteriana. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. (Ed). **Microbiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. 4 ed. p. 7 – 19.

CAVASSINI, A. C. M.; et al. Avaliações econômicas em saúde: apuração de custos no atendimento de gestações complicadas pelo diabete. **Rev Adm Saúde**, v. 12, n. 46, p. 23-30, 2010.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARD INSTITUTE (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-fourth informational supplement. CLSI document M-100 S24. v. 34, n.1, 228 p., 2014.

COLLI, A.; CAMPODONICO, R.; GHERLI, T. Early switch from vancomycin to oral linezolid for treatment of gram-positive heart valve endocarditis. **Ann Thorac Surg**, v. 84, n. 1, p. 87 -91, 2007.

COX, E. Cost-minimization analysis. In GRAUER, D.; et al. (Eds.). **Pharmacoeconomics and Outcomes**. 2 ed. Kansas City, MO: American College of Clinical Pharmacy, 2003.

DALY, J. S.; et al. Activity and mechanism of action of DuP 105 and DuP 721, new oxazolidinone compounds. **J Antimicrob Chemother**, v. 21, n. 6, p. 721-30, 1988a.

DALY, J. S.; et al. Mechanism of action and in vitro and in vivo activities of S-6123, a new oxazolidinone compound. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 32, n. 9, p. 1341-1346, 1988b.

DAVEY, P. Pharmacoeconomics of appropriate antimicrobial use. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 22, n. 1, p. 225 – 229, 1995.

DAVIS, S. L.; JR., G. D.; MCKINNON, P. S. Pharmacoeconomic considerations associated with the use of intravenous-to-oral moxifloxacin for community-acquired pneumonia. **Clin Infect Dis**, v. 41, Suppl. 2, p. S136-S143, 2005.

DESANVICENTE-CELIS, Z. et al. Sobre la necesidad de la farmacoeconomía. Comenzar por los principios. **Rev Colomb Reumatol**, v. 18, n. 3, p. 187 – 202, 2011.

DRUMMOND, M. F.; et al. **Methods for the economic evaluation of health care programmes.** 3 ed. 385 p. New York: Oxford University Press. 2005

DRYDEN, M. S. et. al. Antibiotic stewardship and early discharge from hospital: impact of a structured approach to antimicrobial management. **J Antimicrob Chemother**, v. 67, n. 9, p. 2289 – 2296, 2012.

DRYDEN, M. S. Linezolid pharmcokinectis and pharmacodynamics in clinical treatment. **J Antimicrob Chemother**, v. 66, Suppl. 4, p. iv7–iv15, 2011.

DUNN, K.; et al. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. **Int J Clin Pharm**, v. 33, n. 2, p. 208-214, Apr. 2011.

ECDC/EMEA. European Centre for Diseases Prevention and Control/ European Medicines Agency. The bacterial challenge: time to react. Estocolmo, 2009. 42 p. Disponível

em: < http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf> Acesso em 07 out. 2014.

ECKMANN, C. Antibiotic treatment patterns across Europe in patients with complicated skin and soft-tissue infections due to meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A plea for implementation of early switch and early discharge criteria. **Int J Antimicrob Agents**, v. 44, n. 1., p. 54 – 64, 2014.

FAIR, R. J.; TOR, Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. **Perspect Medicin Chem**, v. 6, p. 25 – 64, 2014.

FRENCH, G. L. The continuing crisis in antibiotic resistance. **Int J Antimicrob Ag**, v. 36S3, p. S3 – S7, 2010.

GÓMEZ-GENER, A.; SALVADOR, P.; BOJ, M. Linezolida: una nueva alternativa em infecciones por gram positivos. **Farmacia Hosp** (Madrid), v. 26. n. 1, p. 44-48, 2002.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quim Nova**, v. 33, n. 3, 667-679, 2010.

GUIMARÃES, H. P.; et al. Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas: conceitos básicos. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 4, p. 265-268, 2007.

HALM, E. A.; et al. What factors influence physicians' decisions to switch from intravenous to oral antibiotics for community-acquired pneumonia? **J Gen Intern Med**, v. 16, n. 9, p. 599-605, 2001.

HOTCHKIES, L. et al. The total process cost of parenteral antibiotic therapy: beyond drug acquisition cost. **Clin Ther**, v. 18, n. 4, p. 716 – 725, 1996

HOWARD, S. J. et al. Antibiotic resistance: global response needed. **Lancet Infec Dis**, v. 13, n. 12, p. 1001-1003, 2013.

IMAURA, M.; et al. Effect of pharmacists' intervention on the antibiotic therapy for the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infectious diseases in the intensive care unit. **Yakugaku Zasshi**. v. 131, n. 4, p. 563-70, 2011.

ISTÚRIZ, R. E.; CARBON, C. Antibiotic use in developing countries. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 21, n. 6, p. 394-397, 2000.

ITANI, K. M. F. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to

suspected or proven methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). **Int J Antimicrob Agents**, v. 26, n. 6, p. 442 – 448, 2005.

JARDIM, J. R. A farmacoeconomia e o tratamento da asma. **J Bras Pneumol**, v. 33, n. 1, 2007.

KASPER, D. L.; et al. **Harrison: medicina interna**. 16 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda, 2006.

KERR, J. The antibiotic cost calculation; an expert system for global antibiotic cost calculation. **Comput Meth Prog Bio**, v. 46, p. 13 – 21, 1995.

KODA-KIMBLE, M. A.; et al. **Applied therapeutics: the use of drugs**. 8 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

KOHNO, S. et al. Early switch therapy from intravenous sulbactam/ampicillin to oral garenoxacin in patients with community-acquired pneumonia: a multicenter, randomized study in Japan. **J Infec Chemother**, v. 19, n. 6, p. 1035 – 1041, 2013.

LAXMINARAYAN, R. et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. **Lancet Infect Dis**, v. 13, n. 12, p. 1057 – 1098, 2013.

LEVY, S. B. Antibiotic resistance: consequences of inaction. **Clin Infect Dis**, v. 33, Suppl. 3, p. S124-S129, 2001.

LEVY, S. B.; MARSHAL, B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. **Nat Med**, v. 10, Suppl. 12, p. S122 – S129, 2004.

LIN, A. H.; et al. The oxazolidinone eperezolid binds to the 50s ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin. **Antim Agents Chemother**, v. 41, n. 10, p. 2127–2131, 1997.

LONG. K. S.; VESTER, B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. **Antim Agents Chemother**, v. 56, n. 2, p. 603– 612, 2012.

LORGELLY, P. K.; et al. Oral versus i.v. antibiotics for community-acquired pneumonia in children: a costminimisation analysis. **Eur Respir J**, v. 35, n. 4, p. 858–864; 2010.

MCCOLLUM, M.; RHEW, D. C., PARODI, S. Cost analysis of switching from IV vancomycin to PO linezolid for the management of methicillin-resistant *Staphylococcus* species. **Clin Ther**, v. 25, n. 12, p. 3173 – 3189, 2003.

MCCOLLUM, M.; SORENSEN, S. V.; LIU, L. Z. A comparison of costs and hospital length of stay associated with intravenous/oral linezolid or intravenous vancomycin treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by suspected or confirmed methicillin-

resistant Staphylococcus aureus in elderly US patients. **Clin Ther**, v. 29, n. 3, p. 469 – 477, 2007.

MCLAUGHLIN, C. M. et al. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. **QJM**, v. 98, n. 10, p. 745 – 752, 2005.

MENDES, R. E. et al. Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program: report of linezolid activity over 9 years (2004–12). **J Antimicrob Chemother**, v. 69, n. 6, p. 1582 – 1588, 2014.

MERTZ, D. et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. **J Antimicrob Chemother**, v. 64, n. 1, p. 188 – 199, 2009.

MICROMEDEX. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com> Acesso em 19 jun. 2013.

MOTA, D. M.; FERNANDES, M. E. P.; COELHO, H. L. L. Farmacoeconomia: um instrumento de eficiência para a política de medicamentos do Brasil. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 22, n.2, p. 177 – 186, 2003.

NATHWANI, D. et al. Influence of real-world characteristics on outcomes for patients with methicillin-resistant Staphylococcal skin and soft tissue infections: a multi-country medical chart review in Europe. **BMC Infec Dis**, v. 14, n. 1, p. 476, 2014.

NEU, H. C. Princípios do uso de antimicrobianos. Capítulo 46. p. 551 – 562. BRODY, T. M.; LARNER, J.; MINNEMAN, K. P.; NEU, H. C. **Farmacologia Humana: da molecular à clínica.** 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1997.

NG, F. H.; et al. Sequential intravenous/oral antibiotic vs. continuous intravenous antibiotic in the treatment of pyogenic liver abscess. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 16, n. 6, p. 1083–1090, 2002.

NICHOLS, W. K. Antiinfecciosos. Capítulo 87. p. 1567 -1629. GENNARO, A. R. (Ed). **Remington: A ciência e a prática da Farmácia.** 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004.

NITA, M. E.; et al. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. 1 ed., 600p. Porto Alegre: Artmed, 2010.

OHL, C. A.; LUTHER, V. P. Health care provider education as a tool to enhance antibiotic stewardship practices. Infec Dis Clin N Am, v. 28, n. 2, p. 177 – 193, 2014.

OWENS JR, R. C. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. **Diag Microbiol Infect Dis**, v. 61, n. 1, p. 110-128, 2008.

OZKURT, Z.; et al. Change in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialist. **Jpn J Infect Dis**, v. 58, n. 6, p. 338-343, 2005.

PARODI, S.; RHEW, D. C.; GOETZ, M. B. Early switch and early discharge opportunities in intravenous vancomycin treatment of suspected methicillin-resistant staphylococcal species infections. **J Manag Care Pharm**, v. 9, n. 4, p. 317-326, 2003.

PIGRAU, C. Oxazolidinonas y glucopéptidos. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 21, n. 3, p. 157-165, 2003.

PUIG-JUNOY, J.; ORTÚN-RUBIO, V.; PINTO-PRADES, J. L. Los costes en la evaluación económica de tecnologias sanitárias. In: DILLA, T.; SACRISTÁN, J. A. **Evaluación económica de intervenciones sanitarias**. 311p. Barcelona: Doyma, 2001.

QUEIROZ, G. M. DE; et al. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. **Rev Bras Clin Med**, v. 10, n. 2, p. 132-138, 2012.

QUINN, D. K.; STERN, T. A. Linezolid and serotonin syndrome. **Prim Care Companion J Clin Psychiatry**, v. 11, n. 6, p. 353-356, 2009.

RASCATI, K. L. & Moczygemba L. R. The Need for Pharmacoeconomic Studies of Pharmacy Services. **Clin Ther**, v. 29, n. 7, p. 1488 – 1490, 2007.

RASCATI, K. L. **Introdução à farmacoeconomia**. Porto Alegre: Artmed, 2010. 280p.

REMESH, A.; et al. The knowledge, attitude and the perception of prescribers on the rational use of antibiotics and the need for an antibiotic policy–a cross sectional survey in a tertiary care hospital. **J Clin Diag Res**, v. 7, n. 4, p. 675-679, Apr. 2013.

RODRIGUEZ, C. Farmacoeconomía Aplicada a la Antibióticoterapia. **Acta Farm Bonaerense**, v. 23, n. 2, p. 226 – 230, 2004.

ROSS, J. E. et al. Report of linezolid activity from the Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program 2012 (Europe, Latin America, Asia Pacific, Canada). In: 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013, Denver, CO, Poster C2-088. Disponível em: <https://jmilabs.com/data/posters/ICAAC2013%5CC2-088.pdf> Acesso em: 07 out. 2014.

SANCHEZ, L. A. Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications. In: DIPIRO, J. T.; et al. **Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach**. 7 ed. Online Learning Center: McGraw-Hill, 2008. Disponível em: <http://highered.mcgraw-hill.com/sites/007147899x/student_view0/> Acesso em: 08 abr. 2014.

SANCHEZ, L. A.; LEE, J. T. Use and misuse of pharmacoeconomic terms. **Top Hosp Pharm Manage**, v. 13, p. 11–22, 1994.

SEVINÇ, F. et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. **J Antimicrob Chemoter**, v. 43, p. 601 – 606, 1999.

SHARMA, M.; et al. Antibiotic prescribing in two private sector hospitals; one teaching and one non-teaching: A cross-sectional study in Ujjain, India. **BMC Infec Dis**, v. 12, p. 155, 2012.

SHENEP, J. L.; et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. **Clin Infect Dis**, v. 32, n. 1, p. 36-43, 2001.

SILVA, P. **Farmacologia**. 808p. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SLATTER, J. G.; et al. Pharmacokinetics, metabolism and excretion of linezolid following an oral dose of 14C linezolid to healthy human subjects. **Drug Metab Dispos**, v. 29, n. 8, p. 1136–45, 2001.

SNYDER, I. S.; FINCH, R. G. Introdução à quimioterapia. Capítulo 47. p. 481 a 486. In: CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1996.

SOUZA, H. P.; et al. Auditoria no uso de antimicrobianos em enfermaria cirúrgica. **Rev Col Bras Cir**, v. 35, n. 4, 2008 .

STALKER D. J.; et al. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers. **J Antimicrob Chemother**, v. 51, n. 5, p. 1239–1246, 2003.

SWEETMAN, S. C. (Ed). **Martindale: The complete drug reference**. ed. 34. London: Pharmaceutical Press, 2005. Part 1.

TALBOT, G. H. et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the Infectious Disease Society of America. **Clin Infect Dis**, v. 42, n. 5, p. 657-668, 2006.

THE LANCET Infectious Disease. **Lancet Infect Dis**, v. 13, n. 12, p. 995, 2013.

TILLOTSON, G. S. Light at the end of the tunnel of antibiotic development. **Lancet**, v. 13, n. 12, p. 1008 – 1009, 2013.

TSIODRAS S. et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of Staphylococcus aureus. **Lancet**, v. 358, n. 9277, p. 207 – 208, 2001.

U. S. Food and Drug Administration (FDA). Updates. First Antibiotic in New Class of Drugs Fights Resistant Infections. FDA Consumer Magazine. Jul.-Aug. 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11924635> Acesso em: 06 jun. 2013.

USP DI. Drug Information for the Health Care Professional. ed. 26, Greenwood Village: Thomson Micromedex, 2006. Vol. 1.

VENKATA, G. M. & GOLD, H. S. Antimicrobial resistance to linezolid. **Clin Infec Dis**, v. 39, n. 7, p. 1010-1015, 2004.

WALLEY, T.; HAYCOX, A. Pharmacoeconomics: basis concepts and terminology. **Br J Clin Pharmacol**, v. 43, p. 343–348, 1997.

WHITE, A .R. Effective antibacterials: at what cost? The economics of antibacterial resistance and its control. **J Antimicrob Chemother**, v. 66, n. 9, p. 1948 – 1953, 2011.

WILKE, M. H. Multiresistant bacteria and current therapy – the economical side of the story. **Eur J Med Res**, 2010; 15(12): 571 – 578.

WISE, R.; PIDDOCK, L. The need for new antibiotics. **Lancet**, v. 375, n. 9715, p. 638, 2010.

World Health Organization (WHO). **The Rational use of drugs: report of the conference of experts.** Nairóbi, 25-29 november 1985. Geneva: WHO; 1987

ZHANEL, G.G.; et al. A critical review of oxazolidinones: An alternative or replacement for glycopeptides and streptogramins? **Can J Infect Dis**, v. 12, n. 6, p. 379-390, 2001.

Artigo 1. Existem vantagens na utilização de linezolida quando comparada às alternativas terapêuticas? Uma revisão sistemática de estudos de custo.

Cover letter

Título: Existem vantagens na utilização de linezolida quando comparada às alternativas terapêuticas? Uma revisão sistemática de estudos de custo.

Título de execução: Linezolida e estudos de custo: uma revisão sistemática.

[1]Érika Taguti. Farmacêutica. Mestranda do Programa de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste.

[2]Andréia Cristina Conegero Sanches. Doutora em Ciências Farmacêuticas. Professora da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste.

[3]Edson Antonio Alves da Silva. Doutor em Métodos Numéricos em Engenharia. Professor da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste.

[2]E-mail: andreiaconegero@gmail.com. Endereço: Rua Universitária, n° 1619. Telefone: (45) 3220-7242 / (45) 9924-4695.

Todos os autores declaram que contribuíram igualmente para a construção do projeto, análise e interpretação dos dados e para a redação do texto. Bem como afirmam que a versão apresentada foi aprovada por todos os autores e que o conteúdo não foi e não está sendo submetido à publicação em outra revista.

Por fim, os autores asseguram não haver qualquer conflito de interesse e que a pesquisa está em conformidade com os padrões éticos e legais do país onde a mesma foi realizada.

RESUMO: O objetivo dessa pesquisa foi reunir evidências disponíveis sobre os custos de utilização da linezolida e atualizar as revisões sistemáticas existentes a respeito do tema. Foi conduzida uma revisão sistemática de estudos econômicos parciais envolvendo a linezolida, utilizando os termos “clinical outcomes”, “cost analysis”, “economic outcomes” e “pharmacoeconomic studies” e “linezolid”, nas bases de dados Cochrane, IPA, Medline e Scopus, associado a uma extensiva busca manual. Foram encontrados 1352 artigos, sendo que 24 preencheram os critérios de inclusão. No geral, a linezolida mostrou melhores resultados clínicos e melhor desempenho econômico frente a maior parte dos antimicrobianos na grande maioria de literatura consultada e os motivos pareceram estar associados às taxas de efetividade clínica superiores as alternativas; menor tempo de internamento entre os pacientes que utilizam a linezolida, o que pode ser devido a possibilidade da troca da via de administração endovenosa para a via oral. Esse cenário parece ocorrer especialmente nos casos de infeções de pele e tecidos moles, infecções sérias por Gram positivos e infeções por espécies de estafilococos sensíveis ou resistentes à meticilina.

Palavras-chave: Antibacterianos; Linezolida; Farmacoeconomia; Custos; Custo-minimização.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à CAPES e à Fundação Araucária pelo apoio financeiro.

INTRODUÇÃO

As bactérias Gram-positivas multirresistentes representam um grupo de patógenos emergentes, responsáveis por significante morbidade e mortalidade no ambiente comunitário e hospitalar (1,2). *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* são Gram-positivos comumente isolados em pacientes hospitalizados e frequentemente associados à resistênca a múltiplos antibióticos, comprometendo a efetividade terapêutica. *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes* são importantes Gram-positivos comunitários e o *S. aureus*, inclusive os clones resistentes à meticilina, tem recentemente surgido como uma importante bactéria adquirida na comunidade (2, 3).

A nível global, o *S. aureus* resistente à meticilina (SARM) ainda é o patógeno resistente a antimicrobiano mais comumente identificado em hospitais em diversas partes do mundo, incluindo a Europa, as Américas, o Norte da África e Oriente Médio (4). Um trabalho conduzido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) mostrou que a maioria das regiões do mundo relatou taxa total de infecção por SARM acima de 20%, e que em alguns locais essa proprorção era superior a 80% (5). Na Europa a ocorrência de SARM é variável entre os países, mas a maioria deles reporta porcentagens gerais abaixo de 20% (4). Taxa semelhante é encontrada nos EUA, onde aproximadamente 24% das infecções totais são causadas por SARM (6). O Programa SENTRY de Vigilância Antimicrobiana na América Latina revelou um aumento na prevalência de SARM entre infecções estafilocócicas em unidades hospitalares de 33,8% em 1997 para 40,2% em 2006, embora esses dados tenham sido fortemente influenciados por países específicos: 41% das cepas de SARM coletadas foram provenientes do Brasil (7).

Devido à resistência desses patógenos aos antimicrobianos convencionais, hoje em dia o tratamento de infecções por Gram-positivos é um desafio terapêutico (8). Tradicionalmente, a vancomicina tem sido o antibiótico de escolha para o tratamento desses patógenos

multirresistentes, mas o aumento de cepas resistentes a esse glicopeptídeo contribui para o surgimento das falhas terapêuticas (2). Os principais problemas terapêuticos atualmente referem-se à resistência de *S. aureus* e de outros estafilococos coagulase negativa a meticilina, ao ciprofloxacino e aos macrolídeos, além da multirresistência dos enterococos (9).

Este cenário que mescla a incidência de infecções por Gram-positivos e o aparecimento de resistência por esses microrganismos estimulou a busca e a produção de novas alternativas terapêuticas e resultou no desenvolvimento da linezolida, entre outros novos antibióticos (10,11). A linezolida, aprovada no ano de 2000, foi o primeiro fármaco da classe das oxazolidinonas a ser liberado para uso clínico (2, 12). Possui um mecanismo de ação único, por isso os microrganismos não apresentam resistência cruzada entre linezolida e outros antimicrobianos; e biodisponibilidade de aproximadamente 100%, o que justifica o intercâmbio da formulação endovenosa para a oral sem que seja necessário ajuste e dose (2, 10, 13, 14). É ativa contra microrganismos Gram-positivos multirresistentes tais como SARM, *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e enterococos resistentes à vancomicina (ERV) (11, 13). É indicada para pneumonia comunitária e nosocomial, infeccões de pele e tecidos moles (2).

Todavia, o uso atual dos antibióticos gera outras questões interessantes, como quando se aborda essa temática do ponto de vista econômico. Historicamente, está comprovado que neste grupo farmacológico acontecem os maiores desvios em relação ao uso racional de medicamentos, de modo que as consequências econômicas podem ser muito significativas, sobretudo em medicamentos de alto custo (15), como é o caso da linezolida. As dificuldades e os limites monetários encontrados pelas instituições de saúde no oferecimento de serviços de qualidade, a necessidade de tomar decisões que beneficiem o maior número de pessoas são

alguns dos fatos que mostram que é necessário maximizar o princípio de que o importante é saber gastar melhor, e não gastar menos (16).

A otimização da utilização dos recursos terapêuticos e financeiros pode ser alcançada com o auxílio da farmacoeconomia. Trata-se de um ramo da economia da saúde, que se concentra particularmente sobre os custos e benefícios da terapia medicamentosa. Portanto, o conhecimento farmacoeconômico é vital para farmacologistas clínicos que estão envolvidos na promoção do uso racional de medicamentos ou em ensaios clínicos, que incorporam um componente econômico (17). No que concerne à linezolida, já foram publicados alguns artigos de revisão sistemática agregrando estudos farmacoeconômicos a respeito desse medicamento (18, 19, 20). O objetivo dessa pesquisa foi reunir todas as evidências disponíveis a cerca das avaliações econômicas parciais da linezolida e atualizar as revisões sistemáticas existentes.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados Cochrane, IPA, Medline e Scopus, utilizando os termos *"clinical outcomes", "cost analysis", "economic outcomes"* e *"pharmacoeconomic studies"*, sendo cada um deles associado ao termo *"linezolid"* pelo operador boleano *AND*. Posteriormente, foi efetuada uma extensiva busca manual.

Foram incluídas avaliações econômicas parciais, ou seja, estudos que observam somente custos ou apenas benefícios (ex.: análises de custos, estudos de descrição de custos e de resultados); e ensaios clínicos, estudos prospectivos e retrospectivos que reportavam informações mais limitadas, como estimativas de uso de recursos e custos, todos associados à linezolida em comparação a outros antimicrobianos. Não houve restrição de tempo, entretanto as buscas ocorreram até dezembro de 2013. Optou-se por artigos escritos em língua espanhola, inglesa ou portuguesa.

Com relação aos participantes, não se restringiu a pesquisa à idade dos mesmos, bem como não foi selecionado nenhum tipo de condição ou doença específica.

Quanto à intervenção, foram incluídos estudos nos quais um grupo recebeu linezolida comparado a outro grupo que fez uso de outro antimicrobiano, independente da dose, número de doses diárias, duração, forma farmacêutica ou via de administração de ambos os tratamentos. Também não houve restrição quanto ao tipo de antibiótico comparador.

No que se refere aos desfechos, incluíram-se estudos que abordavam isolados ou em combinação, resultados relativos aos custos, uso de recursos e benefícios entre linezolida e outros antimicrobianos.

Os dados foram extraídos por dois revisores, e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. A fim de facilitar as comparações, os resultados monetários foram padronizados para serem expressos em dólar americano e o cálculo da conversão das moedas foi feito utilizando o conversor *online* do Banco Central do Brasil (21). Os resultados foram agrupados conforme o tipo ou causa de infecção mencionado em cada artigo.

RESULTADOS

No total, entre ensaios clínicos, estudos farmacoeconômicos, estudos prospectivos e retrospectivos, 1352 trabalhos foram obtidos. Após a remoção das duplicações e da exclusão por não obedecerem aos critérios de inclusão depois da leitura dos títulos e resumos, 24 artigos preencheram os critérios de inclusão. Estes tratavam de estudos de custos ou custo-minimização e os resultados estão resumidos na tabela 1.

Com relação ao desenho dos estudos, nove tratavam de modelos de decisão analítica (22-24, 26, 29, 30, 35, 39, 45), sete de estudos retrospectivos (25, 27, 34, 37, 38, 42, 44), seis de ensaios clínicos randomizados (31-33, 36, 40, 41) e os demais eram estudo prospectivo (43) e piloto (28). A respeito da nacionalidade, três estudos eram multinacionais (33, 40, 41),

enquanto que os demais foram desenvolvidos em apenas um país: Brasil (26), Canadá (24, 38), Chile (29), China (44), Colômbia (30), EUA (22, 25, 27, 28, 31, 32, 36, 37, 39, 42, 43, 45), Hong Kong (35) e Reino Unido (23, 34) (Tabela 1).

Quanto aos motivos de uso, 12 artigos (22-33) avaliaram o uso dos antimicrobianos para celulite, infecções de pele, tecidos moles e estruturas epiteliais, complicadas ou não; sendo que cinco destes tratavam de infecções causadas por SARM (24, 26, 31-33). A linezolida apresentou alguma vantagem econômica em todos os artigos, frente aos comparadores vancomicina, tigeciclina, daptomicina, flucloxacilina e oxacilina. Nas infecções por SARM a economia de recursos por tratamento com linezolida variou de US $97,00 a US $6.438,00 com relação à vancomicina. Do total de estudos, dois compararam o uso de linezolida com teicoplanina (34) e com vancomicina (35) para o tratamento de infeções ósseas e articulares, sendo que as alternativas quando usadas no ambiente domiciliar ou ambulatorial apresentaram menores custos em relação à oxazolidinona. Além disso, em quatro trabalhos essa comparação foi feita para as infecções por espécies de estafilococos, incluindo SARM, tratadas com linezolida *versus* vancomicina (36, 38, 39), daptomicina e trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) (37). A linezolida apresentou-se como a alternativa econonomicamente mais favorável em dois artigos (38, 39) e apenas com relação à vancomicina .

Ainda dois estudos confrontaram os resultados econômicos do uso de linezolida e teicoplanina para infecções sérias por bactérias Gram positivas (40, 41) e mostraram uma economia de recursos de US$ 335,00 a US $ 691,00 em favor do primeiro antimicrobiano. Resultado semelhante também foi observado no trabalho que comparou linezolida e vancomicina no tratamento de pneumonia (42). Finalmente, três estudos investigaram os custos da utilização de linezolida, daptomicina, vancomicina e oxacilina/cefazolina em infecções variadas ou não especificadas (43-45). Em dois deles, os comparadores

apresentaram resultados estatisticamente significantes com relação à redução de gastos no tratamento das enfermidades (43, 44).

DISCUSSÃO

Nessa revisão, a economia de recursos obtida com o uso de linezolida frente a seus comparadores foi predominante nas situações avaliadas. Embora os estudos tenham diferenças na metodologia, nos comparadores, no tipo de infecção tratada, entre outras, no geral os motivos apresentados para a redução de custos utilizando linezolida estão ligados principalmente à efetividade do antimicrobiano e a possibilidade da administração do mesmo pela via oral.

Para Vinken *et al.*, a superior eficácia da oxazolidinona frente à infecções por microrganismos resistentes à meticilina pode reduzir os custos associados às maiores taxas de falha terapêutica observadas com o uso de vancomicina, oxacilina e flucloxacilina para o tratamento de celulite (22, 23). No estudo de Sharpe *et al.*, 3% dos pacientes que utilizaram linezolida apresentaram falha no tratamento para infecções complicadas de pele e tecidos moles por SARM (ICPTM – SARM), enquanto que no grupo que usou vancomicina, essa proporção foi de 57% dos pacientes. Os mesmos autores reportaram ainda uma significativa redução no número de amputações no grupo tratado com linezolida (p=0,011) (31). Ainda sob esse prisma, Mullins *et al.*, Barron *et al.* e McKinnon *et al.* observaram que tratamento com linezolida para pneumonia e ICPTM apresentou menor utilização de recursos, como requisição de exames laboratoriais, cuidados de enfermagem, visitas médicas, hospitalizações e re-hospitalizações e internamentos em salas de emergência; quando comparado a vancomicina e daptomicina (25, 27).

De acordo com McCollum *et al.*, Nathwani *et al*. e Clincea *et al.*, a redução dos custos de tratamento para infecções graves por Gram positivos (GP), ICPTM – SARM e infecções

mistas teve ligação com a troca da via de administração endovenosa para oral, possível apenas com o uso de linezolida, porque eliminou a necessidade de equipamentos médicos, como aqueles para acesso venoso, além de reduzir o tempo de enfermagem gasto com os cuidados com o paciente e o número de complicações, como os eventos adversos relacionados ao uso do cateter intravenoso (33, 41, 45). No trabalho de Pettigrew *et al.,* que abordou infecções complicadas de pele e estruturas epiteliais por SARM (ICPEE – SARM), a redução dos gastos com preparação, administração e monitoramento, foi responsável pelo menor custo de tratamento com linezolida (24). Além disso, Rosner *et al.* citam que os benefícios da terapia oral incluem a melhora na mobilidade do paciente e redução da sua exposição à patógenos nosocomiais (38). Nos artigos revistos nesse trabalho, a redução do tempo de uso da via endovenosa variou de 2,2 a 9,5 dias, quando se contrastou a administração de linezolida, vancomicina e teicoplanina (32, 33, 41).

Em referência às infecções nosocomiais, Vinken *et al.* afirmam que os custos da antibioticoterapia estão diretamente relacionados ao risco de infecção por microrganismos multirresistentes, o que, em última análise, pode ter associação com a falta de uma alternativa oral para tratamento. Estudos apontaram que, em se tratando de celulite, a terapia empírica com linezolida mostrou-se menos dispendiosa quando o risco do paciente estar infectado por SARM era superior à 18,7% e 24,1% em relação à oxacilina e flucloxacilina, respectivamente, e em qualquer nível de resistência se comparado à vancomicina (22, 23). Os motivos descritos estão ligados à menor frequência de falha terapêutica da linezolida, possível associação entre complicações relacionadas ao catéter endovenoso, perfil toxicológico da vancomicina e redução no tempo de permanência hospitalar em decorrência da troca da via de administração endovenosa para oral da oxazolidinona.

Respaldando o último argumento, vários autores atribuem a redução nos custos à alta precoce dos pacientes pelo uso de linezolida pela via oral, pois essa forma permite ao

paciente continuar a antibioticoterapia fora do ambiente hospitalar, desde que apresente condições clínicas favoráveis para a alta (22, 24, 33, 38, 39, 40, 41, 44). Outros afirmam ainda que a alta precoce ajudaria a balancear o efeito do aumento das chances de resistência a linezolida em virtude do seu maior consumo (39). Adicionalmente, os estudos avaliados nessa revisão apontaram que os custos com a hospitalização giraram em torno de 56% a 80% do valor total gasto no tratamento das infecções (38, 40, 45). Logo, é lógico deduzir que a redução no tempo de internamento consequentemente causará abatimento nos custos da terapia. Nesta revisão, pode-se observar que o tempo de internação foi reduzido de 1,0 a 9,4 dias, quando se utilizou linezolida (31-33, 38, 40, 41).

De forma semelhante, quando o paciente dá seguimento ao tratamento com antibiótico pela via endovenosa sem que esteja internado é chamado em inglês de *Outpatient or Home Parenteral Antibiotic Therapy* (Antibioticoterapia Parenteral Ambulatorial ou Domiciliar, grifo nosso) e representado pela sigla OHPAT. É uma forma de administração de medicamentos em constante ascensão durante as últimas décadas (28) e consiste na aplicação dos antibióticos endovenosos na casa do paciente e/ou no ambulatório. Também se pode encontrar a denominção *Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy* – OPAT. Durante essa revisão, alguns trabalhos confrontavam a utilização oral ou endovenosa de linezolida com outros antibióticos por esse método.

O estudo de Nathwani *et al.* mostrou que a terapia com linezolida oral no ambiente domiciliar era cerca de US $15.000,00 mais econômica sobre o tratamento hospitalar com teicoplanina, porém, US $ 1.350,00 mais dispendiosa em relação à administração de teicoplanina, em dose única diária, pelo método OHPAT para o tratamento de infecções ósseas e articulares no Reino Unido (34). Nos casos de infecções graves por bactérias Gram positivas, os mesmos autores constataram que, para pacientes tratados pelo método OHPAT os custos eram US $440,00 maiores para aqueles que utilizavam linezolida comparados

àqueles que eram tratados com teicoplanina, mas US $201,00 menores quando não havia presença desse método (41). Quando avaliado os custos da terapia com linezolida oral ambulatorial e vancomicina hospitalar e pelo método OHPAT para infeções de próteses articulares, na perspectiva do sistema público de saúde de Hong Kong, You *et al.* também demonstrou que o uso da oxazolidinona foi mais onerosa do que do glicopeptídeo em aproximadamente US $ 3.400,00 quando ambas as opções eram utilizadas no ambiente domiciliar, mas US $ 20.103,00 mais barata comparada ao uso hospitalar de vancomicina (35). Contrariamente aos resultados que demonstram as vantagens econômicas do uso de linezolida, esses estudos atribuíram a economia de recursos à superioridade clínica e ao menor tempo e custo de internamento dos comparadores.

Já para Stein *et al*, quando confrontado o uso ambulatorial de linezolida oral com outros antibióticos pelo método OPAT, para infecções de pele e tecidos moles, a primeira alternativa foi aproximadamente US $800,00 mais econômica, possivelmente devido a maior taxa de sucesso da linezolida (28). Entretanto, as limitações do estudo, como pequena amostra (n=20), uso de antibióticos variados no grupo OPAT, entre outros, podem dificultar a extrapolação dos resultados para as situações reais.

Contudo, Nathwani *et al.* comparou os pacientes tratados com linezolida pelo método OHPAT com aqueles que realizaram a antibioticoterapia durante a hospitalização, o grupo que teve a possibilidade de terminar o tratamento com linezolida em casa ou no ambulatório, apresentou um valor de tratamento de US $120,00 a menos por tratamento (34). Essa informação pode pressupor que o uso de linezolida pelo método OHPAT é economicamente mais viável do que quando esse antimicrobiano é utilizado exclusivamente no ambiente hospitalar, todavia, essa vantagem não se aplica quando comparado ao uso de outros antibióticos, como a teicoplanina e a vancomicina no ambiente domiciliar ou ambulatorial. Acredita-se que isso seja devido ao valor de compra dos antimicrobianos já que,

tradicionalmente, a linezolida é a alternativa com maior custo de aquisição (23-26,45) e a nível ambulatorial o custo do medicamento é responsável pela maior parte dos gastos do tratamento, enquanto que, para infecções sérias, que requerem a hospitalização do paciente, devem-se considerar os recursos de maior impacto econômico para o hospital, como a diária hospitalar, adicionando também ao custo de aquisição, preparo e administração do antimicrobiano (41). Sob outra perspectiva, Sharpe *et al*, McCollum *et al.* e Clincea *et al.*, afirmam que o uso ambulatorial de linezolida pela via oral pode compensar seus elevados custos de compra uma vez que elimina a necessidade de materiais médicos para acesso intravenoso e complicações inerentes à via, além de reduzir o tempo de enfermagem em cuidados com o paciente, em comparação ao uso endovenoso de vancomicina (31, 33, 45).

Por outro lado, em quatro dos 24 artigos selecionados para essa revisão, a linezolida mostrou os piores resultados econômicos em todas as avaliações realizadas (36, 37, 43, 44). Nesses trabalhos, o tratamento utilizando linezolida custou cerca de US $ 1643,00 a US $ 9163,08 a mais do que com o emprego de vancomicina, TMP/SMX e oxacilina/cefazolina. Sinteticamente, os resultados foram atribuídos ao maior custo de hospitalização, bem como ao superior tempo de tratamento e internamento utilizando linezolida (37, 43, 44). Além disso, alternativas como TMP/SMX apresentaram melhores resultados clínicos e menor mortalidade (37).

No entanto, outras características comuns a esses estudos podem levantar questionamentos a respeito dos resultados obtidos. Primeiramente, em todos eles a amostra era constituída de indivíduos com variados tipos de infecções causados por espécies de estafilococos resistentes à meticilina ou, num espectro mais amplo, microrganismos Gram positivos. Ou seja, não houve estratificação dos resultados de acordo com a patologia apresentada pelos pacientes. Adicionalmente, no estudo de Campbell *et al*., o grupo que utilizava TMP/SMX era composto por pessoas mais jovens, com menos comorbidades,

menor prevalência de doenças severas e que receberam o tratamento mais rapidamente (37). Condições semelhantes foram reportadas no trabalho de Yang *et al.* para o grupo que recebeu vancomicina. Esta por sua vez, representava 93,6% da amostra, enquanto que o restante referia-se a pacientes tratados com linezolida.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Há potenciais limitações nesta revisão sistemática que reconhecemos serem provenientes das características dos estudos selecionados. Observou-se uma variedade nos resultados obtidos tanto em termos qualitativos (se favoreciam ou não ao uso de linezolida), quanto quantitativos (diferenças de valores nos custos dos tratamentos). Acredita-se que isso possa ocorrer em razão da heterogeneidade metodológica, ou seja, as diferenças nos desenhos de estudo; e da heterogeneidade clínica, isto é, a diferença real entre os estudos devido a suas características: participantes (critérios de inclusão e exclusão, diagnóstico, etc), intervenção (tipo, dose, duração, etc), desfechos clínicos (tipo, escala, ponto de corte, duração de acompanhamento, etc.). Soma-se ao fato dos trabalhos terem sido desenvolvidos em diferentes países, os quais apresentam condições ímpares de utilização de tecnologias de saúde e disponibilidade de recursos. Por fim, os protocolos usados como base para avaliar a utilização de recursos de saúde e realizar análises econômicas de certos ensaios clínicos podem não estar analisando adequadamente o uso dos medicamentos em condições compatíveis com o "mundo real", o que dificultaria na extrapolação dos resultados.

CONCLUSÃO

Os aspectos econômicos do uso de linezolida parecem ser uma preocupação global, visto que foram encontrados artigos de diversas nacionalidades. Nessa revisão sistemática, cerca de 80% deles mostraram que o uso de linezolida vem apresentando menores custos

totais no tratamento de infecções. Nos artigos analisados as comparações das despesas foram realizadas em sua maioria com relação à vancomicina e daptomicina e para situações onde o paciente apresentava infecções de pele e tecidos moles.

Os estudos parecem concordar que a linezolida apresenta melhores desfechos com menores gastos, devido a fatores como: taxa de efetividade clínica superior às alternativas; alta hospitalar precoce entre os pacientes que utilizam a linezolida; bem como menor tempo de internamento dos mesmos, o que parece ser devido à possibilidade da troca da via de administração endovenosa para a via oral. Isso porque, a via oral é associada a menores custos, menores riscos de complicações que podem culminar em valores adicionais e menor tempo de enfermagem, entre outras vantagens.

Em relação às revisões sistemáticas já publicadas a respeito do tema, esse trabalho traz uma análise apenas de avaliações econômicas parciais relativas à terapêutica com linezolida, enquanto que as outras englobam conjuntamente avaliações completas. Também apresenta um maior número de estudos realizados fora do cenário norte-americano e europeu, como aqueles conduzidos na América do Sul e Ásia, uma discussão mais profunda no tocante aos motivos dos resultados financeiros obtidos, além, é claro, da atualização das informações a respeito das análises econômicas da oxazolidinona.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manfredi R. Update on the appropriate use of linezolid in clinical practice. Ther Clin Risk Manag 2006; 2(4): 455–464.

2. Ager S, Gould K. Clinical update on linezolid in the treatment of Gram-positive bacterial infections. Infect Drug Resist 2012; 5: 87–102.

3. Willems RJL, et al. Population biology of Gram-positive pathogens: high-risk clones for dissemination of antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev 2011; 35(5):872 – 900.

4. The European Antimicrobial Surveillance System (EARSS). Survellaince Report. Antimicrobial Resistance Survellaince in Europa, 2012. Disponível em: < http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx> Acesso em: 22 jul 2014.

5. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/surveillance/en/> Acesso em: 22 jul. 2014.

6. CDC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report Emerging Infections Program Network Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, 2012. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mrsa/index.html> Acesso em: 22 jul. 2014.

7. Mejía C, Zurita J, Guzman-Blanco M. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant staphylococcus aureus in Latin America. Braz J Infect Dis 2010; 14 (Suppl.2): 79 – 86.

8. Wilcox MH. Efficacy of linezolid versus comparator therapies in Gram-positive infections. J Antimicrob Chemother, 2003 May; 51 (Suppl 2): ii27 – 35.

9. Cercenado E. Actualización en las resistencias de las bacterias grampositivas. Med Clin (Barc). 2010; 135(Supl 3): 10 – 15.

10. Gómez-Gener A, Salvador P, Boj M. Linezolida: una nueva alternativa en infecciones por gram positivos. Farmacia Hosp (Madrid) 2002; 26(1): 44 – 48.

11. Soriano F. Nuevos antibióticos frente a grampositivos: linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26(Supl 2): 13 – 20.

12. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. The Lancet. 2001; 358: 1975 – 1981.

13. Zhanel GG. A critical review of oxazolidinones: An alternative or replacement for glycopeptides and streptogramins? Can J Infect Dis, 2001; 12(6): 379 – 390.

14. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. J Antimicrob Chemother, 2011; 66(Suppl 4): iv7– iv15.

15. Rodriguez C. Farmacoeconomía aplicada a la antibioticoterapia. Acta Farm. Bonaerense, 2004; 23 (2): 226 – 30.

16. Sacristán Del Castilho JA, Llach XB. Farmacoeconomia: evaluación económica de medicamentos. Madrid (ES): Ed. Medica; 1995.

17. Walley T, Haycox A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. Br J Clin Pharmacol, 1997; 43: 343–348.

[18. Plosker GL. Figgitt D. Linezolid: a pharmacoeconomic review of its use in serious Gram-positive infections. Pharmacoeconomics, 2005; 23(9): 945 – 969.

19. Grau S, Rubio-Terrés C. Pharmacoeconomics of linezolid. Expert Opin Pharmcother, 2008; 9(6): 987 – 1000.

20. Wilke MH. Multiresistant bacteria and current therapy – the economical side of the story. Eur J Med Res, 2010; 15: 571 – 576.

21. Banco Central do Brasil. Conversor de Moedas. Disponível em: <http://www4.bcb.gov.br/PEC/CONVERSAO/CONVERSAO.ASP> Acesso em: 29 jul. 2014.

22. Vinken A, et al. Comparison of linezolid with oxacillin or vancomycin in the empiric treatment of cellulitis in US hospitals. Am J Ther, 2003; 10(4): 264-74.

23. Vinken A, et al. Economic evaluation of linezolid, flucloxacillin and vancomycin in the empirical treatment of cellulitis in UK hospitals: a decision analytical model. J Hosp Infect, 2001; 49(24): S13-24.

24. Pettigrew M, et al. Cost comparison of linezolid versus vancomycin for treatment of complicated skin and skin-structure infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Quebec. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, 2012; 23(4): 187-195.

25. Barron J. et al. Comparing the use of intravenous antibiotics under the medical benefit with the use of oral antibiotics under the pharmacy benefit in treating skin and soft tissue infections. Managed Care, 2012; 21(9): 44-52.

26. Grinbaum R, et al. Cost minimization analysis: use of linezolid vs vancomycin for MRSA skin and soft tissues infections. Rev Panam Infectol 2005;7(1):16-27.

27. McKinnon PS, et al. The economic effect of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the outpatient setting: the payer perspective. Managed Care Interface, 2007: 20 (1): 23-34.

28. Stein GE, et al. Outpatient intravenous antibiotic therapy compared with oral linezolid in patients with skin and soft tissue infections: a pharmacoeconomic analysis. Infectious diseases in clinical practice, 2008; 16(4): 235-239.

29. Mould-Quevedo JF, et al. Budget impact analysis of linezolid in the treatment of complicated skin and soft tissue infections (cSSTI) in Chile – Public scenario. Value in Health, 2013; 16(3): A84.

30. Diaz-Sotelo OD, et al. Budget impact analysis of linezolid in the treatment of complicated skin and soft tissue infections in Colombia. Value in Health, 2013; 16(3): A92.

31. Sharpe JN, Shively EH, Polk JR HC. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The American Journal of Surgery, 2005; 189(4): 425-428.

32. McKinnon PS, et al. Impact of linezolid on economic outcomes and determinants of cost in clinical trial-evaluating patients with MRSA complicated skin and soft-tissue infections. Annals of Pharmacotherapy, 2006: 40(6): 1017-1023.

33. McCollum M, Sorensen SV, Liu LZ. A comparison of costs and hospital length of stay associated with intravenous/oral linezolid or intravenous vancomycin treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by suspected or confirmed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in elderly US patients. Clinical Therapeutics, 2007; 29(3): 469-477.

34. Nathwani D, et al. Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003; 51(2): 391-396.

35. You JHS, et al. Linezolid versus vancomycin for prosthetic joint infections: A cost analysis. Infection, 2007; 35(4): 265-270.

36. Glick HA, et al. Comparing hospital costs between linezolid and vancomycin in the treatment of methicillin-resistant Staphylococcal species (MRSS) infections:a randomized multi-center clinical trial.Value in Health, 2002: 5(6): 565-566.

37. Campbell ML, et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with a minimal inhibitory concentration of 2 μg/mL to vancomycin: old (trimethoprim/sulfamethoxazole) versus new (daptomycin or linezolid) agents. Ann Pharmacother, 2012; 46(12): 1587-97.

38. Rosner AJ, et al. The costs and consequences of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection treatments in Canada. Canadian Journal of Infectious Diseases, 2004: 15(4): 213-220.

39. McCollum M, Rhew DC, Parodi S. Cost analysis of switching from IV vancomycin to PO linezolid for the management of methicillin-resistant *Staphylococcus* species. Clinical Therapeutics, 2003; 25(12) 3173-3189.

40. López H, et al. Hospital resource use and cost of treatment with linezolid versus teicoplanin for treatment of serious gram-positive bacterial infections among hospitalized

patients from South America and Mexico: Results from a multicenter trial. Clinical Therapeutics, 2003; 25(6): 1846-1871.

41. Nathwani D, et al. An economic evaluation of a European cohort from a multinational trial of linezolid versus teicoplanin in serious Gram-positive bacterial infections: The importance of treatment setting in evaluating treatment effects. International Journal of Antimicrobial Agents, 2004; 23(4): 315-324.

42. Mullins CD, et al. Rehospitalization and costs among patients treated with linezolid versus vancomycin following hospitalization for pneumonia in the real-world setting. Value in Health, 2012; 15(4): A247.

43. Hermsen ED, et al. Prospective evaluation of clinical and economic outcomes associated with treatment of serious infections due to Gram-positive cocci. Infectious Diseases in Clinical Practice, 2009; 17(1): 17-21.

44. Yang Y, et al. Resource use and outcomes of patients treated with vancomycin or linezolid in a tertiary hospital in Shanghai. Value in Health, 2013; 16(7): A360.

45. Clincea R, et al. Pharmacoeconomic comparison of vancomycin and linezolid within the home health care setting of a veterans administration population. 42nd Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America 2004 September 30 - October 3; Boston, 2004.

Tabela 1. Características dos estudos de custo e custo-minimização.

País	Tipo de infecção	Desenho do estudo	Antibióticos	Amostra (n)	Variáves	*Time horizon*	Resultados	p-valor
EUA Vinken AG, et al., 2003 (22)	Celulite	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 2g/dia (EV) Oxacilina 8g/dia (EV)	124 - 133	Custo total de tratamento com linezolida *vs* vancomicina e oxacilina	-	O tratamento com linezolida é mais econômico quando o risco de infecção por SARM é maior que 18,7%	-
Reino Unido Vinken A, et al., 2001 (23)	Celulite	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Flucloxacilina (EV) Vancomicina (EV)	133 - -	Custo total de tratamento com linezolida *vs* vancomicina e flucoxacilina	-	O tratamento com linezolida é mais econômico quando o risco de infecção por SARM é maior que 24,1%	–
Canadá Pettigrew M, et al, 2012 (24)	ICPEE – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 2 g/dia (EV)	-	Custo de tratamento por paciente com linezolida *vs* vancomicina – pacientes hospitalizados e ambulatoriais	-	Hospitalizado US$2.264,00 *vs* US$1733,00 Ambulatorial US$1.284,00 *vs* US$3.048,00 Ambos US$3.547,00 *vs* US$4.781,00	-
EUA Barron J, et al., 2012 (25)	IPTM	Estudo coorte retrospectivo	Linezolida (VO) Daptomicina (EV) Vancomicina (EV)	2123 1279 5503	Custos totais de tratamento com linezolida VO *vs* daptomicina EV *vs* vancomicina EV (média e IC95%)	36 meses	US$11.328,00 (7.716,00 – 14.940,00) *vs* US$22.510,00 (19.207,00–36.664,00) *vs* US$27.935,00 (15.652,00–29.368,00)	0,0001
Brasil Grinbaum, et al., 2005 (26)	IPTM – SARM	Estudo coorte retrospectivo e modelo farmacoeconômico	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 2 g/dia (EV)	70 74	Custo total do tratamento com linezolida *vs* vancomicina	-	Linezolida: US$3.801,64 Vancomicina genérica: US$4.267,39 Vancomicina de marca: US$4.504,06	-
EUA McKinnon PS, et al., 2007 (27)	ICPTM	Estudo coorte retrospectivo	Linezolida (VO) Vancomicina (EV)	205 205	Custo total do tratamento com linezolida *vs* vancomicina	27 meses	US$8401,00 *vs* US$13.108,00	< 0,001

Siglas: EV= via endovenosa; VO= via oral; IM= via intramuscular; ICPEE= infecções complicadas de pele e estruturas epitelias; IPTM= infecções de pele e tecidos moles; ICPTM= infecções complicadas de pele e tecidos moles; GP = Gram positivos; EERM= espécies de estafilococos resistentes à meticilina; SARM= *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; NS = não significante.

Tabela 1. Características dos estudos de custo e custo-minimização (continuação).

País	Tipo de infecção	Desenho do estudo	Antibióticos	Amostra (n)	Variáves	*Time horizon*	Resultados	p-valor
EUA Stein GE, et al, 2008 (28)	ICPTM	Estudo piloto	Linezolida 1,2g /dia (VO) Outros antibióticos (EV)	10 10	Custo total por paciente do tratamento ambulatorial com linezolida VO *vs* com antibióticos EV	-	US$1038,00 *vs* US$1855,00	-
Chile Mould-Quevedo JF, et al., 2013 (29)	ICPTM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 2 g/dia (EV) Daptomicina 350 mg/dia (EV) Tigeciclina 100 mg/dia (EV)	-	Redução nos custos totais no tratamento com linezolida em três anos, sob a perspectiva do sistema público de saúde	36 meses	US$65.577,05	-
Colômbia Diaz-Sotelo OD, et al., 2013a (30)	ICPTM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 2 g/dia (EV) Daptomicina 350 mg/dia (EV) Tigeciclina 100 mg/dia (EV)	-	Redução nos custos totais no tratamento com linezolida em três anos, sob a perspectiva do terceiro pagador	36 meses	US$ 15.609.105,97	-
EUA Sharpe JN, et al, 2005 (31)	ICPTM – SARM	Ensaio clínico randomizado	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 2 g/dia (EV)	30 30	Redução nos custos totais de tratamento com linezolida VO *vs* vancomicina EV – pacientes hospitalizados e ambulatoriais	-	Hospitalizado: US$6.438,00 Ambulatorial: US$388,00	0,069 < 0,001
EUA McKinnon PS, et al., 2006 (32)	ICPTM – SARM	Ensaio clínico randomizado	Linezolida (VO) Vancomicina (EV)	366 351	Custo de tratamento com linezolida *vs* vancomicina (média ± DP) – grupo *intent to treat* e grupo SARM	-	*Intent to treat:* US$4865,00 ± 4367,00 *vs* US$5738,00 ± 5190,00 SARM: US$4881,00 ± 3987,00 *vs* US$6006,00 ± 5039,00	0,017 0,041
Multinacional McCollum M, et al., 2007 (33)	ICPTM – SARM (idosos)	Ensaio clínico randomizado	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 2 g/dia (EV)	87 76	Custos totais (média) com linezolida *vs* vancomicina	35 dias	US$6009,00 *vs* US$7329,00	0,03

Siglas: EV= via endovenosa; VO= via oral; IM= via intramuscular; ICPEE= infecções complicadas de pele e estruturas epitelias; IPTM= infecções de pele e tecidos moles; ICPTM= infecções complicadas de pele e tecidos moles; GP = Gram positivos; EERM= espécies de estafilococos resistentes à meticilina; SARM= *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; NS = não significante.

Tabela 1. Características dos estudos de custo e custo-minimização (continuação).

País	Tipo de infecção	Desenho do estudo	Antibióticos	Amostra (n)	Variáves	*Time horizon*	Resultados	p-valor
Reino Unido Nathwani D, et al., 2003 (34)	Infecções de ossos e articulações	Estudo coorte retrospectivo	Linezolida (hipotética) (VO) Teicoplanina 6mg/kg/dia (EV)	55	Custos totais por paciente tratado com teicoplanina *vs* tratamento hipotético com linezolida oral – pacientes hospitalizados e ambulatoriais	-	Teicoplanina – hospitalar: US$19.308,18 Teicoplanina – ambulatorial: US$2.962,28 Linezolida – domiciliar: US$4.312,16	-
Hong Kong You JHS, et al., 2007 (35)	Infecções de próteses articulares	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 10 a 15 mg/L (EV)	-	Custos totais (média) por paciente tratado com vancomicina vs linezolida – pacientes hospitalizados e ambulatoriais	-	Vancomicina – ambulatorial/domiciliar: US$14.470,00 Linezolida – ambulatorial: US$17.877,00 Vancomicina – hospitalar: US$19.980,00	-
EUA Glick HA, et al. 2002 (36)	Infecções devido à EERM	Ensaio clínico randomizado	Linezolida (EV/VO) Vancomicina (EV)	240 220	Custos totais de tratamento com linezolida *vs* vancomicina	-	Os custos totais foram maiores com linezolida	NS
EUA Campbell ML, et al., 2012 (37)	Infecções devido à SARM	Estudo coorte retrospectivo	Linezolida Daptomicina Trimetoprima - Sulfametoxazol (TMP/SMX) (EV/VO)	75 89 143	Custo médio por paciente tratado com linezolida *vs* daptomicina e TMP/SMX	12 meses	US$1670,00 US$2576,00 US$27,00	-
Canadá Rosner AJ, et al., 2004 (38)	Infecções devido à SARM	Revisão de prontuários e análise de custo	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina (EV)	89 89	Redução de custos com linezolida	44 meses	US$ 750,00	-
EUA McCollum M, et al., 2003 (39)	Infecções devido à EERM	Modelo de decisão analítica	Linezolida (EV/VO) Vancomicina (EV)	107 107	Custos totais (média) de tratamento com linezolida VO vs vancomicina EV – pacientes com alta precoce e hospitalizados	12 meses	Alta precoce: US$11.800,00 *vs* US$306.550,00 Hospitalizados: US$276.250,00 *vs* US$269.910,00	-

Siglas: EV= via endovenosa; VO= via oral; IM= via intramuscular; ICPEE= infecções complicadas de pele e estruturas epitelias; IPTM= infecções de pele e tecidos moles; ICPTM= infecções complicadas de pele e tecidos moles; GP = Gram positivos; EERM= espécies de estafilococos resistentes à meticilina; SARM= *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; NS = não significante.

Tabela 1. Características dos estudos de custo e custo-minimização (continuação).

País	Tipo de infecção	Desenho do estudo	Antibióticos	Amostra (n)	Variáves	*Time horizon*	Resultados	p-valor
América do Sul e México López H, et al., 2003 (40)	Infecções graves devido à GP	Ensaio clínico randomizado	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Teicoplanina (EV/IM)	97 106	Redução dos custos totais (média) com linezolida *vs* teicoplanina	12 meses e 25 dias	US$335,00	NS
Europa Nathwani D, et al, 2004 (41)	Infecções graves devido à GP	Ensaio clínico randomizado	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Teicoplanina (EV/IM)	118 109	Custos totais do tratamento com linezolida *vs* teicoplanina – pacientes hospitalizados e ambulatoriais	12 meses e 25 dias	Hospitalizados: US$7788,00 *vs* US$7989,00 Ambulatoriais: US$6668,00 *vs* US$6228,00	0,70 0,88
EUA Mullins CD, et al., 2012 (42)	Pneumonia	Estudo coorte retrospectivo	Linezolida Vancomicina	929 956	Redução de custo de tratamento com linezolida – grupo "amplo' e grupo "reduzido"	33 meses	"Amplo" US$1525,00 "Reduzido" US$341,00	- 0,63
EUA Hermsen ED, et al., 2009 (43)	ICPEE, bacteremia, endocardite, osteomielite	Estudo de coorte prospectivo *open label*	Linezolida Daptomicina Vancomicina Oxacilina/Cefazolina	117	Custo de internação com linezolida *vs* daptomicina, vancomicina e oxacilina/cefalozina	-	Custo de hospitalização foi maior com linezolida	0,004
China Yang Y, et al., 2013 (44)	-	Estudo coorte retrospectivo	Linezolida Vancomicina	207 3027	Custos totais de hospitalização com linezolida *vs* vancomicina (média ± DP)	43 meses	US$20.292,02±18.937,87 *vs* US$11.128,94±10.508,98	< 0,001
EUA Clincea R, et al., 2004 (45)	-	Estudo coorte retrospectivo e modelo farmacoeconômico	Linezolida (VO) Vancomicina (EV)	72	Redução no custo de tratamento por paciente com troca hipotética de vancomicina EV para linezolida VO (ambos no ambiente domiciliar)	23 meses	US$2413,00	-

Siglas: EV= via endovenosa; VO= via oral; IM= via intramuscular; ICPEE= infecções complicadas de pele e estruturas epitelias; IPTM= infecções de pele e tecidos moles; ICPTM= infecções complicadas de pele e tecidos moles; GP = Gram positivos; EERM= espécies de estafilococos resistentes à meticilina; SARM= *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; NS = não significante.

Artigo 2. Análises farmacoeconômicas sobre linezolida: uma revisão sistemática

Cover letter

Título: Análises farmacoeconômicas sobre linezolida: uma revisão sistemática

Título de execução: Linezolida e farmacoeconomia: uma revisão sistemática.

[1]Érika Taguti. Farmacêutica. Mestranda do Programa de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste.

[2]Andréia Cristina Conegero Sanches. Doutora em Ciências Farmacêuticas. Professora da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste.

[3]Edson Antonio Alves da Silva. Doutor em Métodos Numéricos em Engenharia. Professor da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste.

[2]E-mail: andreiaconegero@gmail.com. Endereço: Rua Universitária, n° 1619. Telefone: (45) 3220-7242 / (45) 9924-4695.

Todos os autores declaram que contribuíram igualmente para a construção do projeto, análise e interpretação dos dados e para a redação do texto. Bem como afirmam que a versão apresentada foi aprovada por todos os autores e que o conteúdo não foi e não está sendo submetido à publicação em outra revista.

Por fim, os autores asseguram não haver qualquer conflito de interesse e que a pesquisa está em conformidade com os padrões éticos e legais do país onde a mesma foi realizada.

RESUMO: O objetivo dessa pesquisa foi reunir todas as evidências disponíveis a cerca das avaliações econômicas completas da linezolida e atualizar as revisões sistemáticas existentes. Foi realizada uma busca sistemática por artigos utilizando os descritores “clinical outcomes”, “cost analysis”, “economic outcomes” e “pharmacoeconomic studies” e “linezolid”, nas bases de dados Cochrane, IPA, Medline e Scopus, associado a uma extensiva busca manual. Foram encontrados 1352 artigos, preencheram os critérios de inclusão 43 artigos. No geral, a linezolida mostrou-se uma estratégia custo-efetiva frente a antimicrobianos como vancomicina, daptomicina, teicoplanina, entre outros, na extensa maioria da literatura consultada. Esse cenário parece ocorrer especialmente nos casos de pacientes com pneumonia (nosocomial ou associada à ventilação mecânica), infeções de pele e tecidos moles e infeções por Staphylococcus aureus resistente a meticilina.

Palavras-chave: Antibacterianos; Linezolida; Farmacoeconomia; Custo efetividade; Custo-utilidade.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à CAPES e à Fundação Araucária pelo apoio financeiro.

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida do homem, bem como a relevante redução na morbidade e mortalidade das mais diversas doenças, pode ser considerado resultado da ampliação das possibilidades de tratamentos advindos dos avanços da ciência médica e sua aplicabilidade na clínica diária (1). Entre elas, a descoberta e evolução dos antibióticos vêm provocando alterações significativas no perfil epidemiológico das doenças (2). Em razão da sua importância para a manutenção da saúde, torna-se difícil mensurar o valor dos antimicrobianos, porém, estima-se que o montante do seu estoque atual varie de US $60 trilhões a US $300 trilhões, somente nos EUA. Infelizmente, esse estoque está sendo gradualmente esgotado devido às mutações genéticas em bactérias e da pressão seletiva causada pelo dilúvio de antibacterianos liberados no ambiente. Calcula-se que o consumo diário desses medicamentos seja de 51 milhões de toneladas apenas pelos norte-americanos (3).

O uso indiscriminado dessa classe terapêutica contribuiu para que os microrganismos Gram-positivos se tornassem resistentes aos antibacterianos convencionais, o que atualmente é considerado um desafio terapêutico. Esse cenário também fomentou o desenvolvimento de novas alternativas medicamentosas, como a linezolida. Esta pertence à classe das oxazolidinonas e é ativa contra microrganismos Gram-positivos multirresistentes incluindo, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e enterococos resistentes à vancomicina (ERV) (4).

Todavia, além da questão microbiológica, o uso dos antibióticos tanto no ambiente hospitalar quanto ambulatorial é fortemente modelada por fatores culturais e econômicos (5). A respeito deste último quesito, a linezolida é um dos antibacterianos mais caros. Porém, a escolha de uma terapia não deve basear-se apenas no valor custo de aquisição de um medicamento. Custos de preparo, administração, monitoramento, eventos adversos

associados à medicação, entre outros, deveriam permear a seleção dos medicamentos dentro de um contexto clínico para o qual se indica o fármaco (6, 7). Nesse sentido, a linezolida apresenta características que proporcionam vantagens farmacoeconômicas associadas a seu uso (7).

Por definição, a farmacoeconomia é um ramo da economia da saúde, que se concentra particularmente sobre os custos e benefícios da terapia medicamentosa. Portanto, o conhecimento farmacoeconômico é vital para farmacologistas clínicos que estão envolvidos na promoção do uso racional de medicamentos ou em ensaios clínicos, que incorporam um componente econômico (8). No que concerne à linezolida, já foram publicados alguns artigos de revisão sistemática reunindo estudos farmacoeconômicos a respeito desse medicamento (9, 10, 11). O objetivo dessa pesquisa foi reunir todas as evidências disponíveis a cerca das avaliações econômicas completas da linezolida e atualizar as revisões sistemáticas existentes.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados Cochrane, IPA, Medline e Scopus, utilizando os termos *"clinical outcomes", "cost analysis", "economic outcomes"* e *"pharmacoeconomic studies"*, sendo cada um deles associado ao termo *"linezolid"* pelo operador boleano *AND*. Posteriormente, foi efetuada uma extensiva busca manual.

Foram incluídos estudos de avaliações econômicas completas, ou seja, aquelas que analisam comparativamente alternativas terapêuticas em termos de custos e consequências (ex.: análises de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício). Não houve restrição de tempo, entretanto as buscas ocorreram até dezembro de 2013. Optou-se por artigos escritos em língua espanhola, inglesa ou portuguesa.

Com relação aos participantes, não se restringiu a pesquisa à idade dos mesmos, bem como não foi selecionado nenhum tipo de condição ou doença específica.

Quanto à intervenção, foram incluídos estudos nos quais um grupo recebeu linezolida comparado a outro grupo que fez uso de outro antimicrobiano, independente da dose, número de doses diárias, duração, forma farmacêutica ou via de administração de ambos os tratamentos. Também não houve restrição quanto ao tipo de antibiótico comparador.

No que se refere aos desfechos, incluíram-se estudos que abordavam isolados ou em combinação, resultados relativos a custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício, entre linezolida e outros antimicrobianos.

Os dados foram extraídos por dois revisores, e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. A fim de facilitar as comparações, os resultados monetários foram padronizados para serem expressos em dólar americano e o cálculo da conversão das moedas foi feito utilizando o conversor *online* do Banco Central do Brasil (12). Os resultados foram agrupados conforme o tipo de avaliação farmacoeconômica e tipo ou causa de infecção mencionado em cada artigo.

RESULTADOS

No total, entre ensaios clínicos, estudos farmacoeconômicos, estudos prospectivos e retrospectivos, 1352 trabalhos foram obtidos. Após a remoção das duplicações e da exclusão por não obedecerem aos critérios de inclusão depois da leitura dos títulos e resumos, 43 obedeceram aos critérios de inclusão. Estes tratavam de estudos de custo-efetividade e custo-utilidade e os resultados estão resumidos na tabela 1.

Os trabalhos realizaram comparações entre a linezolida e vancomicina (14-28, 31-55), daptomicina (14, 16, 18-20, 24, 25), teicoplanina (13, 24, 27, 29, 30, 44, 49, 50), tigeciclina (18-20), imipinem (44) e ceftarolina (22). Com relação ao desenho dos estudos, três foram baseados em resultados de ensaios clínicos (22, 30, 45) e os outros 40 utilizavam método de decisão analítica (13-21, 23, 29, 31-44, 46-55). Quanto ao local de realização dos trabalhos,

dois eram multinacionais (22, 30) e os demais desenvolvidos em um único país: Alemanha (23, 46, 47), Argentina (48), Brasil (17, 24, 49, 50), Chile (18, 19), China (45, 51), Colômbia (20, 66), Costa Rica (33), Espanha (13, 14, 29, 31, 34, 52), EUA (15, 16, 25, 32, 43, 53, 54), França (17, 26, 55), Guatemala (35), Honduras (36), Itália (27), Jamaica (37), México (44), Panamá (38), Portugal (28), República Dominicana (39, 40) e Rússia (21).

Com relação ao tipo de estudo farmacoeconômico, a maioria dos artigos tratava de análises de custo-efetividade, sendo que somente dois estudos avaliavam o custo-utilidade dos antimicrobianos (34, 43).

No que diz respeito aos motivos de uso dos antimicrobianos, a maioria dos trabalhos avaliaram o uso dos antibióticos para infecções complicadas de pele e tecidos moles (ICPTM) (14-28) e pneumonias (33 – 55), ambas provocadas ou não por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM). Outros estudos ainda trataram de infecções devido a microrganismos Gram-positivos (GP) (29, 30), infecções de sítio cirúrgico por SARM (ISC – SARM) (31, 32) e bacteremia (13,14). A linezolida apresentou ser estratégia dominante, ou seja, com melhores resultados clínicos e menores custos, para todas as patologias avaliadas, exceto em um estudo envolvendo bacteremia (14) e dois para infecções cutâneas (15, 21). Segundo os autores, a principal hipótese para o fato de a linezolida ser dominante as outras terapias é devido a sua maior eficácia e menor tempo de internamento o que pode ser devido à possibilidade da troca da via de administração endovenosa para oral (17-20, 25, 41, 43, 47, 51).

DISCUSSÃO

Avaliações de custo-efetividade

Infecções de pele

Quinze trabalhos analisaram pacientes com ICPTM ou infecções de pele e estruturais epiteliais (IPEE), e destes, 10 eram devido à SARM (15-17, 22-28). Nestes casos, a

linezolida apresentou-se como a opção dominante em nove dos 10 estudos avaliados (16, 17, 22-28). As alternativas comparadas eram daptomicina (16, 24, 25), vancomicina (15-17, 22-28) e teicoplanina (24, 27). Em relação à vancomicina, a economia de recursos variou cerca de US $974,00 a US $1.887,00 por paciente tratado, e de US $2.973,00 a US $5.505,00 em comparação à daptomicina. Além dos custos, os anos de vida ajustada à qualidade (no inglês *Quality-Adjusted Life Year* - QALY) também foram estimados para as terapias e encontrou-se um ganho de 0,003 QALY e 0,002 QALY, nessa ordem, para a linezolida frente à vancomicina (25, 28); e ainda de 0,002 QALY em relação à daptomicina (28). Na visão de Stephens *et al.*, o ganho em QALY foi pequeno, devido ao modelo de curto prazo utilizado (*time horizon* de quatro semanas) (25).

Todavia, Bounthavong *et al.* usando um modelo de decisão analítica, compararam quatro alternativas para testar qual delas seria a mais custo-efetiva para ICPTM por SARM. São elas: linezolida endovenosa (EV) para oral (LIN), tratamento hospitalar com vancomicina intravenosa (VAN-1), vancomicina EV alternada para linezolida oral (VAN-2) e vancomicina EV alterada para linezolida oral no ambiente ambulatorial (VAN-3). Os resultados desse estudo demonstraram que a linezolida dominou (menos onerosa e mais eficaz) sobre a estratégia VAN-1. No entanto, quando comparada com VAN-2 e VAN-3, o tratamento empírico com linezolida não era rentável. Isso possivelmente foi devido à redução no tempo de hospitalização e à alta precoce, favorecida por essas duas últimas alternativas. A estratégia mais custo-efetiva foi a VAN-3, com uma razão de custo-efetividade média de US $26.831,42 por cura (15).

De forma semelhante, comparando o custo-efetividade da daptomicina usada como tratamento de primeira linha, e de linezolida e vancomicina frente à falha com daptomicina para bacteremia e infecções complicadas de pele e tecidos moles (ICPTM) por microrganismos GP, Grau *et al.* observaram que a daptomicina foi a alternativa dominante.

Os autores atibuíram esse resultado ao fato do tempo de internamento ser menor quando se utilizou daptomicina (14).

Ainda três estudos avaliaram o desempenho farmacoeconômico da linezolida em oposição ao da vancomicina, da daptomicina e tigeciclina para ICPTM (18-20). Dois deles eram chilenos, executado sob a perspectiva dos sistemas público (19) e privado de saúde desse país (18); e o terceiro foi realizado na Colômbia, sob a perspectiva do pagador (20). Os trabalhos basearam-se em dados da literatura para estimar os valores de eficácia, segurança e qualidade. Entretanto, os custos e recursos de saúde foram extraídos dos serviços dos sistemas de saúde avaliados individualmente em cada estudo. Em todos eles, a linezolida apresentou o melhor QALY (linezolida= 0,063; vancomicina= 0,060; daptomicina= 0,061 e tigeciclina= 0,059), maior porcentagem de pacientes curados (linezolida= 84,4%; vancomicina= 74,7%; daptomicina= 78,1% e tigeciclina= 70,4%) e com os menores custos por paciente tratado, que foram de US $12.905,10 para o sistema privado chileno; US $8.221,70 para o sistema público chileno e US $3.489,00 para o sistema privado colombiano (18-20). Entretanto, quando Kulikov & Kamarov confrontaram o desempenho da linezolida frente à vancomicina e à ceftarolina para ICPTM, esta apresentou menor custo por paciente curado, em relação às alternativas apresentadas no cenário Russo (21).

Pneumonia

Onze estudos investigaram se a linezolida possuía maior custo-efetividade em situações de pneumonia nosocomial por SARM (PN – SARM) (45-55). Nove comparavam a linezolida somente à vancomicina (45-48, 51-55) enquanto que os outros dois acrescentaram ainda a teicoplanina aos dois antimicrobianos anteriores (49, 50). Em todos a linezolida mostrou melhores razões entre o valor do tratamento e os resultados clínicos obtidos.

Outros parâmetros foram também estimados nessas análises farmacoeconômicas, tais como: custo por morte evitada, custo por ano de vida salvo (no inglês, *cost per life-year gained* – LYG), anos de vida ganhos, custo por vida salva e custo incremental.

Estudos realizados na Alemanha (46), Argentina (48), Espanha (52) e França (55) mostraram que o custo por morte evitada variou de US $6.342,46 a US $17.065,63 quando os pacientes foram tratados com linezolida para pneumonia nosocomial por SARM. De acordo com os mesmos trabalhos, para cada ano de vida ganho gastou-se de US $482,00 a US $918,52, sendo que pacientes com idade igual ou maior do que 65 anos e tratados com esse antibiótico viveram de 1,90 a 2,49 anos a mais do que aqueles que usaram vancomicina. Os autores avaliaram ainda o custo adicional por paciente curado que foi de US $8.249,00 a US $11.004,47.

Para as análises de razão de custo-efetividade incremental (no inglês, *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* – ICER), o custo adicional por vida salva ou por terapia de sucesso com linezolida variou de – US $100.887,50 a US $ 24.505,90 nos cenários brasileiro, chinês e norte-americano para o tratamento de pneumonia nosocomial por MRSA (49-51, 53, 54). Nesses estudos, a linezolida apresentou um menor ICER frente aos comparadores vancomicina e teicoplanina, demonstrando sua dominância com relação às outras estratégias.

Da mesma forma, 12 estudos trataram da relação de custo-efetividade da linezolida em relação a outros antimicrobianos nos casos de pneumonia associada à ventilação (PAV) e a oxazolidinona se mostrou uma estratégia dominante em todos os casos (33-44). Dentre eles, nos trabalhos realizados no Panamá (38), República Dominicana (39, 40), Jamaica (37), Costa Rica (33), Honduras (36) e Guatemala (35) a taxa de sucesso clínico da linezolida foi 4,9% maior e o custo até US $ 5.000,00 menor do que o tratamento com vancomicina para PAV.

Nos trabalhos que investigaram pacientes com PAV devido à SARM, observou-se que no Brasil houve uma redução de aproximadamente US $ 2.454,00 quando se comparou a administração de linezolida à vancomicina de marca (Vancocina CP, Eli Lilly), e de US $1.577,00 com relação à vancomicina genérica (Vancomicina, Eurofarma) (41). De acordo com os autores, esse resultado se deve à alta taxa de pacientes curados que utilizaram linezolida (linezolida = 62.2% *versus* vancomicina = 21.2%). Para a mesma patologia, além da redução de custos, observou-se que pacientes colombianos tratados com linezolida permaneciam internados cerca de 2,23 dias a menos do que aqueles tratados com vancomicina (42).

Bacteremia, Infecções por Gram-positivos e Infecções de sítio cirúrgico

Avaliando-se a linezolida com relação à teicoplanina nos casos de bacteremias por Gram-positivos na Espanha, Grau *et al.* observaram que o custo por paciente curado era cerca de US $ 6.500,00 menor com o uso da oxazolidinona (13).

De acordo com os mesmos autores, nas situações em que os pacientes apresentavam infecções variadas por Gram-positivos, a terapia com linezolida obteve uma taxa de sucesso clínico significativamente maior (p= 0,005) e uma dedução média de 7,6% no valor do tratamento por paciente em relação à teicoplanina. Na visão de Grau *et al.* essa redução deve-se sobretudo à diminuição em dois dias de internamento e da atenuação dos custos de administração do medicamento proporcionada pela troca da via endovenosa para oral em pacientes tratados com linezolida (29). Da mesma forma Li *et al.* verificaram em ensaio clínico conduzido em países da Europa e da América do Sul, que a linezolida apresentava uma redução no ICER quando confrontada com a teicoplanina em infecções sérias por microrganismos Gram-positivos, sendo que a probabilidade da oxazolidinona dominar, ou

seja, apresentar menor custo e superior efetividade para com o glicopeptídeo foi de 65,3% e 86,9% para o tratamento de pacientes europeus e sul-americanos, nessa ordem (30).

Resultados semelhantes foram obtidos nos dois estudos avaliaram a linezolida em relação à vancomicina e infecções de sítio cirúrgico por SARM (31, 32). Em todos, a linezolida mostrou melhores razões entre o valor do tratamento e os resultados clínicos obtidos.

Avaliações de custo-utilidade

Finalmente, foram encontrados somente dois estudos de custo-utilidade envolvendo a oxazolidinona. Estes faziam comparações entre a linezolida e a vancomicina, basearam-se em dados de custo e eficácia previamente obtidos, utilizaram a mesma árvore de decisão e, entre outros fatores, utilizaram como critérios de eficácia custo por ano de vida salvo (em inglês, *Life-Years Gained* - LYG) e anos de vida ajustados à qualidade (em inglês, *Quality-Adjusted Life Year* - QALY) (34, 43). O mais antigo foi executado em 2004, sob a perspectiva do sistema privado de saúde dos EUA e obteve um custo incremental para a linezolida de US $22.072,00/LYG e de US $29.945,00/QALY para pacientes com PAV devido à *Staphylococcus aureus* (43). Já o mais recente, de 2005, subdividiu os pacientes em quatro grupos: 1) todos aqueles diagnosticados com PAV; 2) PAV devido a microrganismos Gram-positivos; 3) PAV devido à *S. aureus*; 4) PAV devido à SARM. Para o terceiro grupo, o custo incremental por LYG e por QALY com linezolida foi US $1.280,7 e US $1.540,69, na mesma ordem, na perspectiva espanhola (34). Os autores do último estudo destacam que, embora o custo absoluto no modelo americano fosse maior do que no espanhol, possivelmente devido, entre outras razões, às diferenças nos custos com a saúde e para o fato de que, no estudo dos EUA, custos a longo prazo também foram considerados; a linezolida ainda seria rentável de acordo com os parâmetros aplicáveis na Espanha. Nas duas situações, a linezolida mostrou-se custo-efetiva em relação à vancomicina.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas discrepâncias nos resultados podem ser explicadas pelo fato dos trabalhos terem sido realizados em diferentes países, utilizando diferentes antimicrobianos e posologias, diferentes metodologias e sob diferentes perspectivas. Embora os mesmos demonstrem uma boa confiabilidade devido ao aparente bom delineamento metodológico, algumas limitações devem ser levadas em consideração antes de extrapolarmos os resultados obtidos, como por exemplo, o fato de que muitos são patrocinados pelas empresas que produzem os medicamentos.

CONCLUSÃO

Os aspectos econômicos do uso de linezolida parecem ser uma preocupação global, visto que foram encontrados artigos de diversas nacionalidades. De acordo com os trabalhos avaliados, cerca de 93% deles mostraram que a linezolida foi a estratégia mais custo-efetiva. Os principais parâmetros de efetividade e utilidade empregados foram: cura, mortes evitadas, anos de vida ganhos, QALY, entre outros. A maioria dos artigos tratava do uso do antibiótico para casos de pneumonia e os resultados foram confrontados frente ao desempenho principalmente da vancomicina, daptomicina e teicoplanina.

Os estudos parecem concordar que a linezolida é uma estratégia dominante, ou seja, apresenta melhores desfechos com menores gastos, e alguns citam motivos como: taxas de efetividade clínicas superiores às alternativas e menor tempo de internamento, o que parece ser devido a possibilidade da troca da via de administração endovenosa para a via oral.

Em relação às revisões sistemáticas já publicadas a respeito do tema, esse trabalho traz uma análise apenas de avaliações econômicas completas relativas à terapêutica com linezolida, enquanto que outras englobam conjuntamente avaliações parciais. Também apresenta um maior número de estudos realizados fora do cenário norte-americano e europeu,

como aqueles conduzidos na América Latina e Ásia, além, é claro, da atualização das informações a respeito das análises econômicas da oxazolidinona.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Glick HA, et al. Comparing hospital costs between linezolid and vancomycin in the treatment of methicillin-resistant Staphylococcal species (MRSS) infections: a randomized multi-center clinical trial. Value in Health, 2002: 5(6): 565-566.

2. López H, et al. Hospital resource use and cost of treatment with linezolid versus teicoplanin for treatment of serious gram-positive bacterial infections among hospitalized patients from South America and Mexico: Results from a multicenter trial. Clinical Therapeutics, 2003; 25(6): 1846-1871.

3. Nathwani D, et al. An economic evaluation of a European cohort from a multinational trial of linezolid versus teicoplanin in serious Gram-positive bacterial infections: The importance of treatment setting in evaluating treatment effects. International Journal of Antimicrobial Agents, 2004; 23(4): 315-324.

4. Sorensen SV, et al. Linezolid for the treatment of skin and soft-tissue MRSA infections—a cost-effective alternative to vancomycin: evidence from a multinational clinical trial. Value in Health, 2004; 7(6): 758-759.

5. Avorn J & Solomon DH. Cultural and economic factors that (mis) shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. Annals of Internal Medicine, 2000; 133(2): 128-135.

6. Lerma FA. Linezolid en el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos en pacientes críticos. Revista Española de Quimioterapia 2010; 23(1):1-3.

7. Nathwani D & Malek M. Cost considerations in the evaluation of new therapies for Gram-positive bacteria. International Journal of Antimicrobial Agents, 1999; 13: 71–78.

8. McCollum M, Sorensen SV, Liu LZ. A comparison of costs and hospital length of stay associated with intravenous/oral linezolid or intravenous vancomycin treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by suspected or confirmed methicillin-resistant Staphylococcus aureus in elderly US patients. Clinical Therapeutics, 2007; 29(3): 469-477.

9. Plosker GL. Figgitt D. Linezolid: a pharmacoeconomic review of its use in serious Gram-positive infections. Pharmacoeconomics, 2005; 23(9): 945 – 969.

10. Grau S, Rubio-Terrés C. Pharmacoeconomics of linezolid. Expert Opinion on Pharmcotherapy, 2008; 9(6): 987 – 1000.

11. Wilke MH. Multiresistant bacteria and current therapy – the economical side of the story. European Journal of Medical Research, 2010; 15: 571 – 576.

12. Banco Central do Brasil. Conversor de Moedas. Disponível em: <http://www4.bcb.gov.br/PEC/CONVERSAO/CONVERSAO.ASP> Acesso em: 29 jul. 2014.

13. Grau S, et al. Pharmacoeconomic evaluation of linezolid versus teicoplanin in bacteremia by Gram-positive microorganisms. Pharmaceutical World Science, 2005a; 27(6): 459-64.

14. Grau S, et al. Pharmacoeconomic assessment of daptomycin as first-line therapy for bacteraemia and complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive pathogens in Spain. Revista Española de Quimioterapia, 2011; 24(3): 154-63.

15. Bounthavong M, Hsu DI, Okamoto MP. Cost-effectiveness analysis of linezolid *vs.* vancomycin in treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections using a decision analytic model. International Journal of Clinical Practice, 2009; 63(3): 376-386.

16. Bounthavong M., et al. Cost-effectiveness analysis of linezolid, daptomycin, and vancomycin in methicillin-resistant S*taphylococcus aureus*: Complicated skin and skin structure infection using Bayesian methods for evidence synthesis. Value in Health, 2011; 14(5): 631-639.

17. De Cock E, et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin for hospitalized patients with complicated skin and soft-tissue infections in France. Medecine et Maladies Infectieuses, 2009; 39(5): 330-340.

18. Mould-Quevedo JF. Cost-effectiveness of linezolid in the treatment of complicated skin and soft tissue infections (cSSTI) in Chile – Private scenario. Value in Health, 2013a; 16(3): A88.

19. Mould-Quevedo JF, et al. Linezolid for the treatment of complicated skin and soft tissue infections (cSSTI) – A cost-effectiveness analysis for the Chilean national fund of health. Value in Health, 2013b; 16(3): A88.

20. Diaz-Sotelo OD, et al. Cost-effectiveness analysis of linezolid in the treatment of complicated skin and soft tissue infections in Colombia. Value in Health, 2013; 16(3): A92.

21. Kulikov A, Komarov I. Cost-effectiveness of antimicrobials as treatment for patients with complicated skin and soft tissues infections: a comparison between ceftaroline, linezolid and vancomycin in the Russian health care. Value in Health, 2013; 16(7): A355.

22. Sorensen SV, et al. Linezolid for the treatment of skin and soft-tissue MRSA infections — a cost-effective alternative to vancomycin: evidence from a multinational clinical trial. Value in Health, 2004; 7(6): 758-759.

23. Schürmann D, et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin for hospitalised patients with complicated skin and soft-tissue infections in Germany. European Journal of Health Economics, 2009; 10(1): 65-79.

24. Fujii RK, et al. Clinical and economic analysis of linezolid for the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* confirmed complicated skin and soft tissue infections under the Brazilian private health care system. Value in Health, 2012; 15(7): A571.

25. Stephens JM, et al. Economic burden of inpatient and outpatient antibiotic treatment for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft-tissue infections: A

comparison of linezolid, vancomycin, and daptomycin. ClinicoEconomics and Outcomes Research, 2013; 5(1): 447-457.

26. De Cock E, et al. Cost-effectiveness of linezolid *vs*. vancomycin in complicated skin and soft-tissue infection due to suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in France. Value in Health, 2007a; 10(6): A439.

27. Eandi M, et al. The economic impact of linezolid in the treatment of skin and soft tissue MRSA infections in Italy. 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease, 2006; 12 (4): P1495.

28. Inês M, Saramago P, Pinto A. Cost-effectiveness analysis of linezolid and vancomycin in patients with complicated skin and soft-tissue infections caused by methicilin-resistant *Staphylococcus* in Portugal. Value in Health, 2013; 16(7): A506.

29. Grau S, et al. Economic evaluation of linezolid versus teicoplanin for the treatment of infections caused by gram-positive microorganisms in Spain. Journal of Chemotherapy, 2007; 19(4): 398-409.

30. Li JZ, et al. Cost effectiveness analysis of linezolid *vs*. teicoplanin for the treatment of serious gram-positive bacterial infections in a multinational randomized trial. Value in Health, 2003; 6(3): 259-260.

31. Grau CS, et al. Linezolid: una alternativa eficiente para el tratamineto de la infección de la herida quirúrgica por SARM. Farmacia Hospitalaria, 2007; 31(69).

32. Patanwala AE, Erstad BL, Nix DE. Cost-effectiveness of linezolid and vancomycin in the treatment of surgical site infections. Current Medical Research and Opinion, 2007; 23(1): 185-193.

33. Garita M, et al. A cost-effectiveness analysis of linezolid versus vancomycin for ventilator-associated pneumonia patients in Costa Rica. Value in Health, 2013a; 16(7): A353-A354.

34. Grau S, et al. Cost-effectiveness analysis of the treatment of ventilator-associated pneumonia with linezolid or vancomycin in Spain. Journal of Chemotherapy, 2005b; 17(2): 203-211.

[35] Lutz MA, et al. Economic evaluation of linezolid versus vancomycin for ventilator-associated pneumonia patients in Guatemala. Value in Health, 2013a; 16 (3): A235.

36. Lutz MA, et al. A cost-effectiveness analysis of linezolid versus vancomycin for ventilator-associated pneumonia patients in Honduras. Value in Health, 2013b; 16(3): A234.

37. Garita M, et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in the treatment of ventilator associated pneumonia in Jamaica. Value in Health, 2013b; 16(7): p. A352.

38. Lutz MA, et al. A cost-effectiveness analysis of linezolid versus vancomycin for ventilator-associated pneumonia patients in Panama. Value in Health, 2011; 14(7): A274.

39. Lutz MA, et al. Cost-effectiveness analysis of linezolid versus vancomycin for ventilator-associated pneumonia patients in the Dominican Republic Public case. Value in Health, 2012a; 15(4): A55.

40. Lutz MA, et al. Economic evaluation of linezolid *vs* vancomycin for ventilator-associated pneumonia patients in private hospitals of Dominican Republic. Value in Health, 2012b; 15(4): A56.

41. Machado ARL, et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in mechanical ventilation-associated nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Brazilian Journal of Infectious Disease, 2005; 9(3): 191-200.

42. Cortes J, et al. Cost-effectiveness analysis of linezolid versus vancomycin in patients with suspected mechanical ventilator-associated pneumonia in Colombia. Value in Health, 2012; 15(4): A244.

43. Shorr AF, Susla GM, Kollef MH. Linezolid for treatment of ventilator-associated pneumonia: A cost-effective alternative to vancomycin. Critical Care Medicine, 2004; 32(1): 137-143.

44. Contreras-Hernandez I, et al. Economic evaluation for the antimicrobial empiric treatment of hospitalized patients with ventilator—associated pneumonia due to *Staphylococcus aureus* in Mexico. Value in Health, 2006; 9(3): A156.

45. Wan Y, et al. Cost-effectiveness analysis (CEA) of linezolid versus vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA-NP) based on a phase IV clinical trial: results from four major cities in China. Value in Health, 2013; 16(7): A358.

46. Grünewald T, et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nosocomial pneumonia in Germany. Value in Health, 2004; 7(6): 758.

47. Patel DA, et al. An economic model to compare linezolid and vancomycin for the treatment of confirmed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in Germany. Value in Health, 2013; 16(7): A354.

48. Aiello EC, et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia in Argentina. Value in Health, 2006; 9(3): A155-A156.

49. Fujii RK, et al. Cost-effectiveness evaluation of linezolid, vancomycin and teicoplanin in treating nosocomial pneumonia caused by methicilin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) – Private health care system perspective. Value in Health, 2013a; 16(3): A88-A89.

50. Fujii RK, et al. Cost-effectiveness evaluation of linezolid, vancomycin and teicoplanin in treating nosocomial pneumonia caused by methicilin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) – Public health care system perspective. Value in Health, 2013b; 16(3): A92-A93.

51. Tan SC, et al. Linezolid for the treatment of patients with confirmed MRSA nosocomial pneumonia in Nanjing, China: A cost effective alternative to vancomycin. Value in Health, 2013; 16(7): A353.

52. León C, et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia suspected to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain. Value in Health, 2007; 10(6): A439-A440.

53. Mullins CD, et al. Cost-effectiveness analysis of linezolid compared with vancomycin for the treatment of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical Therapeutics, 2006; 28(8): 1184-1198.

54. Li JZ, et al. Cost-effectiveness analysis of linezolid versus vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) based on a phase 4 clinical trial. Value in Health, 2013; 16(3): A91.

55. De Cock E, et al. Cost-effectiveness of linezolid *vs.* vancomycin in nosocomial pneumoniadue to suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in France. Value in Health, 2007b; 10(6): A439.

Tabela 1. Características dos estudos de custo-efetividade e custo-utilidade.

País	Tipo de infecção	Desenho do estudo	Antibióticos	Amostra (n)	Variáves	*Study time horizon*	Resultados
Espanha Grau S, et al., 2005a (13)	Bacteremia devido a GP	Modelo de decisão analítica	Linezolida Teicoplanina	-	Custo por cura – linezolida (média e IC95%) Custo por cura – teicoplanina (média e IC95%)	28 dias	US$ 8.419,65 (95% IC US$7.992,30 – 8.729,80) US$14.963,77 (95% IC US$14.569,15 –16.958,76) Linezolida é a opção dominante*
Espanha Grau S, et al, 2011 (14)	Bacteremia e ICPTM devido a GP	Modelo de decisão analítica	Daptomicina Vancomicina Linezolida 1,2 g/dia	76 100 69	Custo por tratamento de sucesso – daptomicina (1ª linha) (média) Custo por tratamento de sucesso – daptomicina após falha com vancomicina (média) Custo por tratamento de sucesso – daptomicina após falha com linezolida (média)	43 meses	Bacteremia US$12.105,06 US$14.648,72 US$26.576,77 ICPTM US$6.881,76 US$20.418,50 US$20.986,04 Daptomicina como 1ª linha é a opção dominante*
EUA Bounthavong M, et al., 2009 (15)	ICPEE – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 2 g/dia (EV)	-	Custo por cura – linezolida EV seguido de linezolida VO (LIN) Custo por cura – vancomicina EV tratamento hospitalar (VAN-1) Custo por cura – vancomicina EV seguido de linezolida VO (VAN-2) Custo por cura – vancomicina EV tratamento hospitalar seguido de ambulatorial com linezolida EV (VAN-3)	-	US$22.281.72 US$45.923,97 US$27.626,07 US$26.831,42 A estratégia VAN-3 é a opção dominante*
EUA Bounthavong M, et al., 2011 (16)	ICPEE – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Daptomicina 4mg/kg/dia (EV) Vancomicina 2 g/dia (EV)	-	Custo por cura – linezolida Custo por cura – daptomicina Custo por cura – vancomicina	-	US$37.604,00 US$44.086,00 US$52.663,00 Linezolida é a opção dominante*
França De Cock, et al., 2009 (17)	ICPEE – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 600 mg (EV/VO) Vancomicina 1000 mg (EV)	-	ICER custo por morte evitada – linezolida *vs* vancomicina ICER custo por cura – linezolida *vs* vancomicina	-	Linezolida é a opção dominante*

Siglas: EV= via endovenosa; VO= via oral; IM= via intramuscular; ICPEE= infecções complicadas de pele e estruturas epitelias; ICPTM= infecções complicadas de pele e tecidos moles; ISC = infecção de sítio cirúrgico; PAV = pneumonia associada à ventilação; PN = pneumonia nosocomial; GP = Gram positivos; SARM= *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; ICER = *Incremental Cost-Effetiveness Ratio*; QALY = *Quality-Adjusted Life Year;* *Dominante = melhores resultados clínicos e menores custos.

Tabela 1. Características dos estudos de custo-efetividade e custo-utilidade (continuação).

País	Tipo de infecção	Desenho do estudo	Antibióticos	Amostra (n)	Variáves	*Study time horizon*	Resultados
Chile Mould-Quevedo, et al., 2013a (18)	ICPTM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 2 g/dia (EV) Daptomicina 350 mg/dia (EV) Tigeciclina 100 mg/dia (EV)	-	ICER – linezolida comparada à vancomicina, daptomicina e tigeciclina Perspectiva do sistema privado	28 dias	Linezolida é a opção dominante*
Chile Mould-Quevedo, et al., 2013b (19)	ICPTM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 2 g/dia (EV) Daptomicina 350 mg/dia (EV) Tigeciclina 100 mg/dia (EV)	-	ICER – linezolida comparada à vancomicina, daptomicina e tigeciclina Perspectiva do sistema público	28 dias	Linezolida é a opção dominante*
Colômbia Diaz-Sotelo OD, et al., 2013 (20)	ICPTM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 2 g/dia (EV) Daptomicina 350 mg/dia (EV) Tigeciclina 100 mg/dia (EV)	-	ICER – linezolida comparada à vancomicina, daptomicina e tigeciclina	28 dias	Linezolida é a opção dominante*
Rússia Kulikov A, Kamarov I, 2013 (21)	ICPTM	Modelo de decisão analítica	Linezolida Ceftarolina Vancomicina	-	Custo por cura – linezolida Custo por cura – ceftarolina Custo por cura – vancomicina	-	US$4.655,60 US$3.219,50 US$3.286,55 Ceftarolina é a opção dominante*
Multinacional Sorensen SV, et al., 2004 (22)	ICPTM - SARM	Ensaio clínico randomizado	Linezolida (EV/VO) Vancomicina (EV)	592 588	Custo por paciente tratado com linezolida *vs* vancomicina Taxa de cura com linezolida *vs* vancomicina	11 meses	US$3629 *vs* US$4140 92% *vs* 88% Linezolida é a estratégia dominante*
Alemanha Schürmann D, et al., 2009 (23)	ICPTM – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Vancomicina 2 g/dia (EV)		Probabilidade de dominância* com linezolida	-	81,7%
Brasil Fujii RK, et al., 2012 (24)	ICPTM – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida (EV/VO) Vancomicina (EV) Daptomicina (EV) Teicoplanina (EV)	-	Custos totais por paciente com linezolida *vs* vancomicina, daptomicina e teicoplanina Taxas de sucesso clínico com linezolida *vs* vancomicina, daptomicina e teicoplanina	-	US$12.861,00 *vs* US$17.766,00 *vs* US$18.366,00 *vs* US$18.529,00 84,4% *vs* 74,7% *vs* 78,1% *vs* 74,7% Linezolida é a opção dominante*
EUA Stephens JM, et al., 2013 (25)	ICPTM – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Daptomicina 4 mg/kg/dia (EV) Vancomicina 2 g/dia (EV)	-	Custos totais de tratamento com linezolida *vs* vancomicina *vs* daptomicina QALY ganha no tratamento com linezolida *vs* vancomicina *vs* daptomicina	28 dias	US$11.458,00 *vs* US$13.030,00 *vs* US$14.856,00 0,063 *vs* 0,060 *vs* 0,061 Linezolida é a opção dominante*

Siglas: Siglas: EV= via endovenosa; VO= via oral; IM= via intramuscular; ICPEE= infecções complicadas de pele e estruturas epitelias; ICPTM= infecções complicadas de pele e tecidos moles; ISC = infecção de sítio cirúrgico; PAV = pneumonia associada à ventilação; PN = pneumonia nosocomial; GP = Gram positivos; SARM= *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; ICER = *Incremental Cost-Effetiveness Ratio*; QALY = *Quality-Adjusted Life Year;* *Dominante = melhores resultados clínicos e menores custos.

Tabela 1. Características dos estudos de custo-efetividade e custo-utilidade (continuação).

País	Tipo de infecção	Desenho do estudo	Antibióticos	Amostra (n)	Variáves	*Study time horizon*	Resultados
França De Cock, et al., 2007a (26)	ICPTM – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida (EV/VO) Vancomicina (EV)	-	Custo por ano de vida ganho – linezolida Custo por morte evitada – linezolida	-	US$918,52 US$17.065,63
Itália Eandi M, et al., 2006 (27)	ICPTM – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida (EV/VO) Vancomicina (EV) Teicoplanina (EV)	-	Custo por cura – linezolida *vs* vancomicina Custo por cura – linezolida *vs* teicoplanina	-	US$30.041,52 US$22.929,39
Portugal Inês M, et al., 2013 (28)	ICPTM – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida Vancomicina	-	Custo por paciente – linezolida (média) Custo por paciente – vancomicina (média) QALY ganha com linezolida	-	US$20.374,98 US$23.257,91 0,002QALYs Linezolida é a opção dominante*
Espanha Grau S, et al., 2007 (29)	Infecções devido a GP	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV/VO) Teicoplanina 400 a 800 mg/dia (EV/IM)	215 215	Custo por cura – linezolida (média e IC95%) Custo por cura – teicoplanina (média e IC95%)	31 dias	US$11.323,61 (95% IC $10.989,88 – 11.678,23) US$13.359,04 (95% IC US$12.962,53 – 14.082,44) Linezolida é a opção dominante*
Europa e América do Sul Li JZ, et al., 2003 (30)	Infecções graves devido a GP	Ensaio clínico randomizado	Linezolida (EV/VO) Teicoplanina (EV/IM)	430	Probabilidade de dominância* com linezolida	-	Países europeus – 65,3 % Países sul-americanos – 86,9 %
Espanha Grau CS, et al., 2007 (31)	ISC – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida (VO) Vancomicina (EV)	-	Custo por cura – linezolida VO Custo por cura – vancomicina EV seguida de linezolida VO Custo por cura – vancomicina EV	-	US$8.045,40 US$11.117,40 US$16.208,88 Linezolida é a opção dominante*
EUA Patanwala AE, et al., 2007 (32)	ISC – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida (VO) Vancomicina (EV)	-	Custo por cura – linezolida VO Custo por cura – vancomicina EV seguida de linezolida VO Custo por cura – vancomicina EV	-	US$10.292,00 US$14.486,00 US$17.653,00
Costa Rica Garita M, et al., 2013a (33)	PAV	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia Vancomicina 2g/dia	-	Custos totais por paciente com linezolida *vs* vancomicina Taxas de sucesso clínico por paciente com linezolida *vs* vancomicin	84 dias	US$87.782,52 *vs* US$92.771,51 64,4% *vs* 56,1% Linezolida é a opção dominante*

Siglas: EV= via endovenosa; VO= via oral; IM= via intramuscular; ICPEE= infecções complicadas de pele e estruturas epitelias; ICPTM= infecções complicadas de pele e tecidos moles; ISC = infecção de sítio cirúrgico; PAV = pneumonia associada à ventilação; PN = pneumonia nosocomial; GP = Gram positivos; SARM= *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; ICER = *Incremental Cost-Effetiveness Ratio*; QALY = *Quality-Adjusted Life Year;* *Dominante = melhores resultados clínicos e menores custos.

Tabela 1. Características dos estudos de custo-efetividade e custo-utilidade (continuação).

País	Tipo de infecção	Desenho do estudo	Antibióticos	Amostra (n)	Variáves	*Study time horizon*	Resultados
Espanha Grau S, et al., 2005b (34)	PAV	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia Vancomicina 2 g/dia	282 262	Custo por QALY ganho com linezolida – todos os pacientes Custo por QALY ganho com linezolida – Gram-positivos Custo por QALY ganho com linezolida – *S.aureus* Custo por QALY ganho com linezolida - MRSA	38 dias	US$2.418,81 US$1.337,21 US$1.540,69 US$467,77
Guatemala Lutz MA, et al., 2013a (35)	PAV	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia Vancomicina 30 mg/kg/dia	-	Custos totais por paciente com linezolida *vs* vancomicina Taxas de sucesso clínico por paciente com linezolida *vs* vancomicina	84 dias	US$23.089,15 *vs* US$26.384,63 64,4% *vs* 56,1% Linezolida é a opção dominante*
Honduras Lutz MA, et al., 2013b (36)	PAV	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia Vancomicina 2 g/dia	-	Custos totais por paciente com linezolida *vs* vancomicina Taxas de sucesso clínico por paciente com linezolida *vs* vancomicina	84 dias	US$22.825,45 *vs* US$26.227,27 64,4% *vs* 56,1% Linezolida é a opção dominante*
Jamaica Garita M, et al., 2013b (37)	PAV	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia Vancomicina 2 g/dia	-	Custos totais por paciente com linezolida *vs* vancomicina Taxas de sucesso clínico por paciente com linezolida *vs* vancomicina	84 dias	US$36.721,65 *vs* US$40.776,82 64,4% *vs* 56,1% Linezolida é a opção dominante*
Panamá Lutz MA, et al., 2011 (38)	PAV	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia Vancomicina 2 g/dia	-	Custos totais por paciente com linezolida *vs* vancomicina Taxas de sucesso clínico por paciente com linezolida *vs* vancomicina	84 dias	US$19.507,00 *vs* US$20.411,00 64,0% *vs* 59,5% Linezolida é a opção dominante*

Siglas: EV= via endovenosa; VO= via oral; IM= via intramuscular; ICPEE= infecções complicadas de pele e estruturas epitelias; ICPTM= infecções complicadas de pele e tecidos moles; ISC = infecção de sítio cirúrgico; PAV = pneumonia associada à ventilação; PN = pneumonia nosocomial; GP = Gram positivos; SARM= *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; ICER = *Incremental Cost-Effetiveness Ratio*; QALY = *Quality-Adjusted Life Year;* *Dominante = melhores resultados clínicos e menores custos.

Tabela 1. Características dos estudos de custo-efetividade e custo-utilidade (continuação).

País	Tipo de infecção	Desenho do estudo	Antibióticos	Amostra (n)	Variáves	*Study time horizon*	Resultados
República Dominicana Lutz MA, et al., 2012a (39)	PAV	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia Vancomicina 2 g/dia	-	Custos totais por paciente com linezolida *vs* vancomicina Taxas de sucesso clínico por paciente com linezolida *vs* vancomicina Perspectiva da assistência pública	84 dias	US$35.077,18 *vs* US$39.980,57 64,0% *vs* 59,5% Linezolida é a opção dominante*
República Dominicana Lutz MA, et al., 2012b (40)	PAV	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia Vancomicina 2 g/dia	-	Custos totais por paciente com linezolida *vs* vancomicina Taxas de sucesso clínico por paciente com linezolida *vs* vancomicina Perspectiva da assistência privada	84 dias	US$53.922,91 *vs* US$67.437,44 64,0% *vs* 59,5% Linezolida é a opção dominante*
Brasil Machado ARL, et al., 2005 (41)	PAV – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia (EV) Vancomicina 2 g/dia (EV)	44 47	Custo por cura – linezolida Custo por cura – vancomicina de marca Custo por cura – vancomicina genérica	-	US$3.485,38 US$5.939,33 US$5.062,21
Colômbia Cortes J, et al., 2012 (42)	PAV – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia Vancomicina 2 g/dia	-	Custos totais (media) por paciente com linezolida *vs* vancomicina Anos de vida ganho com linezolida *vs* vancomicina	90 dias	US$3356,29 *vs* US$3566,42 5,63 *vs* 3,40 Linezolida é a opção dominante*
EUA Shorr AF, et al., 2004 (43)	PAV devido à *S. aureus*	Modelo de decisão analítica	Linezolida Vancomicina		Custo por QALY – linezolida (média e IC 95%) Custo por vida salva – linezolida Custo por ano de vida salva - linezolida	-	US$29.945,00 (IC 95% US$23.637 – US$42.785) US$ 67.000,00 US$22.072,00
México Contreras-Hernandez I, et al., 2006 (44)	PAV devido à *S. aureus*	Modelo de decisão analítica	Linezolida Vancomicina Teicoplanina Imipenem		Custos totais por paciente tratado com linezolida *vs* vancomicina, teicoplanina e imipenem Taxas de sucesso clínico por paciente tratado com linezolida *vs* vancomicina e teicoplanina	84 dias	US$38.182,90 *vs* US$39.345,50 *vs* US$42.235,00 57,4% *vs* 37,2% *vs* 32,1% Linezolida é a opção dominante*
China Wan Y, et al., 2013 (45)	PN – SARM	Ensaio clínico randomizado	Linezolida Vancomicina	186 205	Probabilidade de dominância* com linezolida em quatro cidades chinesas	-	Beijing: 33% Guangzhou: 38% Nanjing: 37% Xi'an: 32%

Siglas: EV= via endovenosa; VO= via oral; IM= via intramuscular; ICPEE= infecções complicadas de pele e estruturas epitelias; ICPTM= infecções complicadas de pele e tecidos moles; ISC = infecção de sítio cirúrgico; PAV = pneumonia associada à ventilação; PN = pneumonia nosocomial; GP = Gram positivos; SARM= *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; ICER = *Incremental Cost-Effetiveness Ratio*; QALY = *Quality-Adjusted Life Year;* *Dominante = melhores resultados clínicos e menores custos.

Tabela 1. Características dos estudos de custo-efetividade e custo-utilidade (continuação).

País	Tipo de infecção	Desenho do estudo	Antibióticos	Amostra (n)	Variáves	*Study time horizon*	Resultados
Alemanha Grünewald T, et al., 2004 (46)	PN - SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida Vancomicina	-	Custo por cura – linezolida Custo por morte evitada – linezolida Custo por ano de vida ganho – linezolida		US$8740,24 US$576,97 US$418,08
Alemanha Patel DA, et al., 2013 (47)	PN – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida Vancomicina	-	Custo por tratamento de sucesso – linezolida	28 dias	US$11.004,77 Linezolida é a opção dominante*
Argentina Aiello EC, et al., 2006 (48)	PN – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida Vancomicina	-	Custo por cura – linezolida Custo por morte evitada – linezolida Custo por ano de vida ganho – linezolida	-	US$8429,00 US$7299,00 US$482,00
Brasil Fujii RK, et al., 2013a (49)	PN – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia Teicoplanina 800 mg/dia Vancomicina 2 g/dia	-	ICER por resposta clínica – linezolida vs vancomicina ICER por resposta clínica – teicoplanina vs vancomicina Perspectiva da assistência média privada	12 meses	-US$100.887,50 US$470.386,13 Linezolida é a opção dominante*
Brasil Fujii RK, et al., 2013b (50)	PN – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia Teicoplanina 800 mg/dia Vancomicina 2 g/dia	-	ICER por resposta clínica – linezolida *vs* vancomicina ICER por resposta clínica – teicoplanina *vs* vancomicina Perspectiva da assistência média pública	12 meses	US$24.505,90 US$26.246.03 Linezolida é a opção dominante*
China Tan SC, et al., 2013 (51)	PN – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida Vancomicina	-	ICER por tratamento de sucesso – linezolida ICER por tratamento de sucesso– vancomicina	-	US$26,37 US$5.117,78 Linezolida é a opção dominante* na maioria dos cenários analisados
Espanha León C, et al., 2007 (52)	PN – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida Vancomicina	-	Custo por cura – linezolida Custo por morte evitada – linezolida Custo por ano de vida ganho – linezolida	-	US$9.157,01 US$6.342,46 US$544,41
EUA Mullins CD, et al., 2006 (53)	PN – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida 1,2 g/dia Vancomicina 2 g/dia	75 85	ICER por vida salva com linezolida	24 meses	US$3600,00
EUA Li J, et al., 2013 (54)	PN – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida Vancomicina	186 205	ICER – linezolida *vs* vancomicina	-	US$16.516,00
França De Cock E, et al., 2007b (55)	PN – SARM	Modelo de decisão analítica	Linezolida Vancomicina	-	Custo por morte evitada – linezolida Custo por ano de vida ganho – linezolida	-	US$17.065,63 US$918,52

Siglas: EV= via endovenosa; VO= via oral; IM= via intramuscular; ICPEE= infecções complicadas de pele e estruturas epitelias; ICPTM= infecções complicadas de pele e tecidos moles; ISC = infecção de sítio cirúrgico; PAV = pneumonia associada à ventilação; PN = pneumonia nosocomial; GP = Gram positivos; SARM= *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; ICER = *Incremental Cost-Effetiveness Ratio*; QALY = *Quality-Adjusted Life Year;* *Dominante = melhores resultados clínicos e menores custos.

Artigo 3. Análise de custo-minimização entre as formas de administração oral e endovenosa de linezolida em um hospital público da região sul do Brasil

Cover letter

Título: Análise de custo-minimização entre as formas de administração oral e endovenosa de linezolida em um hospital público da região sul do Brasil

Título de execução: Análise de custo-minimização de linezolida

[1]Érika Taguti. Farmacêutica. Mestranda do Programa de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste.

[2]Andréia Cristina Conegero Sanches. Doutora em Ciências Farmacêuticas. Professora da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste.

[3]Edson Antonio Alves da Silva. Doutor em Métodos Numéricos em Engenharia. Professor da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste.

[2]E-mail: andreiaconegero@gmail.com. Endereço: Rua Universitária, n° 1619. Telefone: (45) 3220-7242 / (45) 9924-4695.

Todos os autores declaram que contribuíram igualmente para a construção do projeto, análise e interpretação dos dados e para a redação do texto. Bem como afirmam que a versão apresentada foi aprovada por todos os autores e que o conteúdo não foi e não está sendo submetido à publicação em outra revista.

Por fim, os autores asseguram não haver qualquer conflito de interesse e que a pesquisa está em conformidade com os padrões éticos e legais do país onde a mesma foi realizada.

RESUMO: Os objetivos do trabalho foram descrever as características dos pacientes tratados com linezolida durante o período do estudo e a economia de recursos com a hipotética troca da via de administração do medicamento (endovenosa para oral ou sonda nasoenteral). Foi conduzido um estudo de coorte retrospectivo e uma análise de custo-minimização entre os pacientes hospitalizados e que utilizaram as formas oral e/ou endovenosa de linezolida entre agosto de 2009 e agosto de 2013 em um hospital público da região do Brasil, sob a perspectiva da instituição. Foram avaliados os prontuários de 152 pacientes. Destes, 103 (67,8%) receberam a antibioticoterapia exclusivamente pela forma endovenosa (grupo EV), e os demais receberam pelas formas endovenosa e/ou oral (grupo misto). Entre os pacientes do grupo EV, em 33 (31,7%) oportunidades poderia ter ocorrido a troca da via de administração do antimicrobiano. Verificou-se que o custo médio por paciente após a troca era significativamente menor do que o valor real gasto ($p<0,01$). A economia seria de R$ 32.680,03 em quatro anos, caso houvesse a permuta. Os resultados demonstram a importância da análise farmacoeconômica de linezolida para o hospital contribuindo para o uso racional de recursos financeiros e terapêuticos.

Palavras-chave: Custo-minimização; Farmacoeconomia; Hospital; Linezolida; Via endovenosa; Via oral.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à CAPES e à Fundação Araucária pelo apoio financeiro.

INTRODUÇÃO

A linezolida é o primeiro antibiótico da classe das oxazolidinonas aprovado para uso clínico (1). Age bloqueando a síntese protéica por um mecanismo de ação distinto em relação aos existentes, o que diminui as chances de resistência cruzada (1, 2). A linezolida foi introduzida para tentar conter o crescente problema do surgimento de bactérias Gram-positivas multirresistentes que se conheciam na época de sua descoberta, fundamentalmente *Staphylococcus aureus* e *Entereococcus faecium* (2), sendo então aprovada para uso humano no ano de 2000 (3).

Possui 100% de biodisponibilidade e sua absorção não sofre interferência da presença de alimentos (2). Essa particularidade permite que a troca da via endovenosa (EV) para a via oral (VO) ocorra sem que a efetividade do medicamento seja alterada (4).

O uso de linezolida no tratamento de infecções sérias por bactérias Gram-positivas vem sendo avaliado em numerosas análises farmacoeconomicas nos EUA e em outras regiões geográficas. Os estudos dividem-se essencialmente em duas categorias: A) avalição do uso dos recursos de saúde e/ou custos totais associados entre linezolida e os agentes comparadores; B) análises de custo-efetividade (5). Entretanto nenhuma dessas pesquisas contrapôs diretamente os custos do tratamento com linezolida pela via EV *versus* a VO.

Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma avaliação de custo-minimização de linezolida utilizada no tratamento de pacientes internados em um hospital público brasileiro, bem como mensurar o montante de recursos financeiros que deixariam de ser dispendidos com a troca hipotética da via de administração do medicamento – via EV para VO ou via sonda nasoenteral (VSNE).

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada em um hospital público da região sul do Brasil que possui 195 leitos e os serviços hospitalares executados atingem uma gama enorme de ações assistenciais na área da saúde (6).

A população do estudo foi constituída por pacientes com idade igual ou superior a 12 anos, que foram internados no hospital entre 01 de agosto de 2009 a 31 de agosto de 2013 e que utilizaram linezolida por pelo menos 72 horas durante a hospitalização. Convencionou-se que seriam utilizados apenas aqueles referentes a primeira utilização de linezolida em um mesmo internamento. Dados sociais e clínicos foram coletados dos prontuários dos pacientes que preencheram os critérios de inclusão. O horizonte temporal deste estudo foi de quatro anos e o mesmo foi realizado sob a perspectiva do hospital.

Estudo de coorte retrospectivo

A população foi dividida em dois grupos de acordo com a via de administração de linezolida: grupo EV, aqueles que utilizaram o antibiótico durante o tratamento somente pela via endovenosa; e grupo misto, aqueles que utilizaram por mais de uma via, seja VO e/ou VSNE e /ou EV. Os dados dos dois grupos foram comparados por meio de medidas estatísticas de tendência central.

Análise dos custos

Foram analisados os custos médicos diretos da utilização da linezolida. Levantamos os custos com a aquisição do medicamento nas duas formas farmacêuticas, comprimido e solução endovenosa, e dos insumos utilizados para sua administração. Os custos médicos diretos diários individuais e totais dos materiais e medicamentos são apresentados na tabela 1.

Para os medicamentos e insumos, consideramos os valores pagos para cada um no processo de compra do mês de agosto de 2014.

Os custos indiretos e intangíveis não foram abordados. Os custos dos recursos que ao longo do tratamento foram usados de forma semelhante pelos pacientes do grupo EV e misto não foram considerados no cálculo para efeito de simplificação, uma vez que não representavam custo adicional para nenhum dos grupos. Por esse motivo, as despesas com exames e internamento não foram acrescentadas ao estudo, pois se julgou que independente da via de administração elas estariam presentes. Além disso, considerando que os funcionários têm remuneração fixa, os valores pagos pelo trabalho destes não foram incluídos.

Análise de custo-minimização

Considerando que análises de minimização de custos são apropriadas para situações nas quais as alternativas terapêuticas consideradas apresentam níveis de eficácia equivalentes, diferindo somente no que se refere aos respectivos custos (7), como para a linezolida, esse trabalho avaliou o impacto financeiro da troca hipotética da via de administração de linezolida daqueles pacientes que utilizaram exclusivamente pela via EV para a VO ou VSNE, de acordo com os critérios estabelecidos na tabela 2 e que foram adaptados do estudo de Conly *et al.* (8).

Para definirmos se o paciente utilizaria a linezolida pela VO ou pela VSNE após a suposta mudança na forma de aplicação do fármaco, padronizamos que aqueles que, durante o uso de linezolida, estivessem recebendo alimentação e/ou pelo menos um medicamento por sonda nasoenteral, trocariam a via EV para a VSNE. Do contrário, mudariam para VO.

Para o cálculo do custo real (CR) gasto por paciente durante o internamento, multiplicou-se o custo acumulado diário, referente à via de administração pela qual foi usado

o medicamento (tabela 1), pelos dias utilizados. Procedeu-se da mesma forma para o cálculo do custo ajustado (CA) após a troca hipotética. Adicionalmente, para aqueles indivíduos que tivessem condições de realizar a permuta da via de administração, padronizou-se que os três primeiros dias de antibioticoterapia seriam feitos pela via endovenosa, e o restante pela VO ou VSNE. Essa decisão foi baseada no trabalho realizado por Lelekis & Gould (9).

Posteriormente foi calculada a quantidade de recursos que poderia ser poupada com a troca da via de administração, diminuindo o CR do CA. Para aquelas pessoas que não apresentavam critérios para a substituição da via de administração, manteve-se o mesmo valor do CR para o CA.

Análise estatística

Para caracterizar as variáveis quantitativas foram empregadas a média e desvio padrão. Já para as variáveis qualitativas, calculou-se a frequência absoluta e a relativa. Para compararmos as variáveis quantitativas que não apresentaram distribuição normal, foi aplicado o teste não paramétrico de Wilcoxon (Mann-Whitney). Quando os dados eram quantitativos e apresentavam distribuição normal, o teste escolhido foi o t-Student. Para as proporções, aplicou-se o teste de proporções. Estabelecemos níveis de significância de 5% para todos os testes empregados. A decisão sobre as hipóteses foi tomada com base no p-valor. Empregou-se na análise o software estatístico R Core Team (2013) (10).

Análise de sensibilidade

A robustez do estudo foi avaliada pela técnica de análise de sensibilidade de extremos. Esta testa o melhor e o pior cenário da tecnologia em análise, sendo utilizadas as estimativas mais otimistas e as mais pessimistas. Para tanto, adicionou-se e subtraiu-se 10% aos valores pagos pela instituição para a aquisição dos itens que compõe os custos médicos

diretos relacionados ao uso de linezolida descritos na tabela 1, e aplicou-se o teste de Wilcoxon para sabermos se as despesas antes e depois da troca hipotética da via de administração apresentavam diferenças estatisticamente significantes.

Critérios de exclusão

Pacientes que utilizaram linezolida por um período inferior a 72 horas;

Pacientes pediátricos menores de 12 anos que fizeram uso de linezolida, pois abaixo dessa idade faz-se necessário o ajuste de dose;

Pacientes cujos prontuários incompletos ou ilegíveis, que pudessem prejudicar a análise.

RESULTADOS

Observou-se que 152 pacientes fizeram uso de linezolida entre 01 de agosto de 2009 e 31 de agosto de 2013. Do total de pacientes, 103 (67,8%) pertenciam ao grupo EV e os demais ao misto. As características dos grupos estão discriminadas na tabela 3.

Quanto aos aspectos sociais e clínicos os grupos apresentaram aspectos semelhantes entre si, havendo diferença estatisticamente significante apenas no tempo de internamento e no motivo de alta hospitalar, sendo que pacientes do grupo misto permaneceram hospitalizados por menos dias ($p < 0,05$) e a proporção deles que saiu da instituição por melhora foi maior do que no grupo EV ($p < 0,05$).

Descrevendo as características do uso de linezolida, entre os grupos não houve diferença com significado estatístico para nenhuma das variáveis analisadas. Ou seja, a posologia e motivo de uso do agente antimicrobiano, o exame de cultura microbiológica e o microrganismo isolado obedeceram a proporções similares em ambos os grupos. Assim também ocorreu com o custo do tratamento que foi de R$ 4459,79 ± R$ 2119,54 para os

pacientes que receberam o medicamento no grupo EV e de R$ 4197,42 ± R$1709,26 quando a administração da linezolida deu-se no grupo misto ($p > 0,05$).

Na análise de custo-minimização, dos 103 pacientes que utilizaram a oxazolidinona exclusivamente pela via EV, 33 (32,0%) deles atendiam aos critérios para a troca da via de administração. Desconsiderando a divisão em dois grupos, o valor real total gasto por paciente com o tratamento foi de R$ 4375,21 ± R$ 1994,62. Se fosse aplicada a mudança hipotética, o custo ajustado da antibioticoterapia passaria a ser R$ R$ 4146,22 ± R$ 1891,74 por paciente ($p < 0,001$). Os resultados se mantiveram durante a análise de sensibilidade, tanto no melhor ($p < 0,001$) quanto no pior cenário ($p < 0,001$), isto mostra a robustez do resultado encontrado, confirmando que a mudança de via de administração é economicamente viável. Se somássemos o montante financeiro utilizado por cada paciente para a situação real e para aquela ajustada à permuta da via de administração do medicamento, alcançaríamos uma suposta economia de R$ 34.807,90 ao longo de quatro anos e de R$ 229,00 por paciente.

DISCUSSÃO

Tão notável quanto à coerência no uso dos recursos clínicos, faz-se necessário o uso racional dos recursos econômicos, com destaque para a classe dos antibióticos, pois representam uma porção significante do total das despesas em saúde (11).

Nesse trabalho foram avaliados 152 prontuários de pacientes que fizeram uso de linezolida em um hospital público brasileiro em um horizonte temporal de quatro anos. Estudos semelhantes foram realizados na Espanha (12), Canadá (13), França (14, 15), Irlanda (16) e Reino Unido (17). Comparado a esses estudos a idade média dos pacientes desta análise, cerca de 46 anos, foi um pouco abaixo do apresentado nos outros trabalhos que variou de 57,8 a 69,5 anos (12-17). Isso pode ser devido às diferenças na expectativa de vida

entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. Em comum, a maioria dos indivíduos pertencia ao gênero masculino, com frequência próxima a 60% em todos os estudos.

Quanto às características de utilização de linezolida a forma endovenosa foi a mais prescrita e a oral a menos, sendo que do total de pacientes 103 (67,8%) utilizaram exclusivamente a via EV, enquanto que apenas 6 (3,9%) receberam o medicamento somente pela VO. O restante utilizou tanto a via oral e/ou sonda nasoenteral quanto endovenosa. Em outros trabalhos a frequência de prescrição da forma oral variou de 50% a 62% (13, 15). Essa discrepância acontece porque o uso dos antimicrobianos varia conforme as características e protocolos de cada hospital.

O tempo de utilização do fármaco para o grupo que EV foi de 10,5±4,9 dias, e de 11,5±4,4 dias para o grupo misto, não havendo diferença estatística entre a duração do tratamento neste estudo (p = 0,1506). Em análises semelhantes, a antibioticoterapia teve duração próxima aos resultados encontrados nessa pesquisa e poucos foram os casos onde a terapia ultrapassou a recomendação de duração máxima de 28 dias (12, 14, 16, 17), o que ocorreu com apenas um paciente neste estudo.

Quanto aos motivos de uso, o principal encontrado nos trabalhos já publicados foram as infecções de pele e tecidos moles (12, 13, 15, 17), porém destacam-se também os casos de pneumonia nosocomial e pneumonia associada à ventilação (12-15, 17), infecções osteoarticulares (15, 17) e bacteremia (13). Ziglam *et al.* destacam o crescimento do uso de linezolida para infecções do trato respiratório inferior, principalmente nas unidades de tratamento intensivo (UTI), cujas causas poderiam ser devido à falha clínica, disfunção renal ou a perda de eficácia dos glicopeptídeos frente aos casos de pneumonia nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM) (17). Nessa pesquisa, predominaram os casos de pneumonia hospitalar (35,6% e 32,7%) seguido de sepse (34,6% e 26,0%), tanto

para o grupo EV quanto para o misto, e cerca de 70% dos pacientes estiveram internados na UTI antes ou durante a antibioticoterapia com linezolida.

Nesta avaliação os patógenos mais frequentemente isolados foram *Staphylococcus aureus*, identificado em 22,1% das culturas no grupo EV) e em 30,6% no grupo misto, seguido dos ECN em 14,4% e 16,3%, na mesma ordem. Não foram verificadas as taxas de SARM na amostra analisada, porém, de todos os antibiogramas executados, em torno de 20% deles o microrganismo isoldado foi caracterizado como resistente à meticilina. Comparando com dados da literatura, os resultados foram semelhantes sendo os patógenos mais frequentemente isolados SARM (12, 13, 16, 17), *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina (14, 15) e estafilococos coagulase negativo (ECN) (12), como taxas de 29% a 56%.

Ainda sobre a questão da identificação dos microrganismos, em mais de 40% dos prontuários avaliados, em ambos os grupos, não continham o exame de cultura para microrganismos. No grupo EV, 12,5% dos exames identificaram bacilos Gram-negativos nas culturas, aos quais a linezolida não apresenta espectro de ação. Além disso, em 19,2% dos perfis de sensibilidade aos antimicrobianos no grupo EV, e em 25,0% no grupo misto, as bactérias mostraram-se sensíveis à vancomicina. A auditoria realizada por McNicholas *et al*. apontou que é relativamente frequente o uso de linezolida sem justificativa microbiológica e que esta alternativa terapêutica esteja possivelmente sendo usada como terapia de primeira linha quando poderia haver resposta com a vancomicina (16). Esses dados podem indicar a hipótese do uso inapropriado de linezolida.

Alguns autores avaliaram ainda a adequação da terapia frente às diretrizes estabelecidas para cada país ou instituição e as taxas variaram de 40% a 54% das prescrições estavam fora dos padrões acordados (12, 15, 17). Acredita-se que, semelhante ao que ocorreu nesses estudos, uma avaliação posterior da adequabilidade das prescrições de linezolida nesse

hospital universitário poderá contribuir para o melhor entendimento do uso desse medicamento.

Na análise de custo-minimização, verificou-se que 33 (32,0%) dos 103 pacientes que utilizaram a linezolida exclusivamente pela via EV, atendiam aos critérios da troca da via de administração. Zigalm *et al.*, em auditoria do uso desse antibiótico em um hospital escola no período de três anos, observaram que apenas 18 (14,8%) dos 88 indivíduos avaliados poderiam realizar essa permuta (17). No entanto nessa ocasião não foram feitas análises farmacoeconomicas a respeito desse fenômeno. Por outro lado, neste estudo, concluímos que a troca hipotética traria uma economia de mais de R$ 30.000,00 no período de quatro anos e que os custos antes eram realmente superiores àqueles obtidos após a adequação da via de administração ($p < 0,01$).

Até o presente momento, foram encontrados dois artigos que afirmaram ter utilizado a metodologia de análise de custo-minimização envolvendo a linezolida. Um destes comparou a linezolida frente à vancomicina para infecções complicadas de pele e tecidos moles por SARM no cenário brasileiro. Observou-se que apesar de o preço unitário do glicopeptídeo ser menor que o da oxazolidinona, o custo do tratamento hospitalar com a linezolida foi de até R$ 1834,00 menor que o com a vancomicina de referência ou genérica. Segundo os autores, a principal razão para a obtenção dessa economia é a possibilidade de oferecer um tratamento oral em regime domiciliar, obtido somente com a linezolida (18).

O outro realizou uma comparação entre linezolida e teicoplanina para infecções ósseas e de articulações e concluiu que quando o tratamento foi realizado no ambulatório para ambas as alternativas, a linezolida foi cerca R$ 3153,00 mais cara, porém foi R$ 35.035,00 mais barata quando confrontado o uso ambulatorial da oxazolidinona com o hospitalar do glicopeptídeo. A hipótese é que a possibilidade da administração ambulatorial de teicoplanina em dose única diária poderia contribuir para a redução dos custos (19).

CONCLUSÃO

A análise da utilização e dos recursos financeiros empenhados no tratamento de infecções utilizando linezolida mostra-se extremamente relevante, uma vez que contribui com o melhor uso dessa alternativa terapêutica seja no campo clínico ou econômico, considerando que se trata de um dos últimos recursos disponíveis para o tratamento de patologias provocadas por bactérias Gram-positivas multirresistentes e apresenta elevado custo, tanto para os sistemas públicos quanto privados. Por meio do estudo de custo-minimização, comprovamos nossa hipótese de que para o hospital avaliado o custo antes da hipotética troca da via de administração de linezolida é maior do que o custo após esse processo. Essa condição confirmou-se pelas análises estatísticas e de sensibilidade, tanto no pior quanto no melhor cenário ($p < 0,001$), confirmando a robustez deste estudo. A economia de recursos seria de R$ 34.807,90 ao longo de quatro anos, caso houvesse a troca da via de administração. Espera-se que os resultados aqui divulgados possam contribuir para o uso racional desse antimicrobiano tanto no local de pesquisa quanto em outras instituições de saúde, com ênfase na economia de recursos que a terapia sequencial de linezolida pode proporcionar aos sistemas de saúde, sem que a qualidade do tratamento do paciente seja prejudicada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Butler MS, Blaskovich MA, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. J Antibiot 2013;571-91.

2. Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopéptidos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21(3):157-65.

3. Food and Drug Administration (FDA). Updates. First Antibiotic in New Class of Drugs Fights Resistant Infections. FDA Consumer Magazine. 2000; 34(4): 4. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11924635> Acesso em: 08 abr. 2014.

4. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. J Antimicrob Chemother 2011;66(Suppl 4):iv7– iv15.

5. Plosker GL, Figgitt DP. Linezolid. A pharmacoeconomic review of its use in serious Gram-positive infectious. Pharmacoeconomics. 2005;23(9):945-64.

[6] Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP). Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Disponível em: <http://www.unioeste.br/huop/> Acesso em: 24 jun. 2013.

7. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes (2nd ed). Oxford: Oxford University Press, 1997.

8. Conly JM, Stiver HG, Weiss KA, et al. A retrospective analysis of practice patterns in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections at three Canadian tertiary care centres. Can J Infect Dis 2003;14(6):315-21.

9. Lelekis M, Gould IM. Sequential antibiotic therapy for cost containment in the hospital setting: why not? J Hosp Infect 2001,48:249–57.

10. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

11. Sipahi OR. Economics of antibiotic resistance. Expert Rev Anti Infect Ther 2008; 6(4):523-39.

12. Rivas R, Barrera M, González L, et al. Efectividad y uso del linezolid en planta de hospitalización. Farm Hosp 201;35(6):322-25.

13. Walker S. An assessment of linezolida utilization in selected Canadian provinces. Can J Infect Dis Med Microbiol 2006;17(3):177-82.

14. Duhalde V, Lahille B, Camou F, et al. Bon usage des antibiotiques: étude prospective sur l'utilisation du linézolide dans un hôpital universitaire français. Pathol Biol 2007; 55(2007):478–81.

15. Aubin G, Lebland C, Corvec S, et al. Good practice in antibiotic use: what about linezolid in a French university hospital? Int J Clin Pharm 2011;33(6):925–28

16. McNicholas S, Barber A, Corbett-Feeney G, et al. Linezolid audit: similarities and contrasts with published experience. J Antimicrob Chemother 2006;57(5):1008-9.

17. Ziglam HM, Elliott I, Wilson V, et al. Clinical audit of linezolid use in a large teaching hospital. J Antimicrob Chemother 2005;56(2):423–26.

18. Grinbaum R, Salles MJC, Serra RAM, et al. Análise de minimização de custos do uso de linezolida vs vancomicina em infecções de pele e partes moles por MRSA. Rev Panam Infectol 2005;7(1):16-27.

19. Nathwani D, Barlow GD, Ajdukiewickz K, et al. Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy. J Antimicrob Chemother 2003;51(2):391–6.

Tabela 1. Custos médicos diretos diários associados ao uso de linezolida pelas vias oral, endovenosa e por sonda nasoenteral em pacientes internados entre agosto de 2009 e agosto de 2013 em um hospital público sul brasileiro.

Materiais e medicamentos	Preço (R$)	Consumo diário	Valor diário do item (R$)	Valor acumulado (R$)
Via endovenosa				
Linezolida solução intravenosa	209,92	2	419,84	
Equipo fotossensível para bomba de infusão	10,68	1	10,68	**430,52**
Via oral				
Linezolida comprimido	155,00	2	310,00	**310,00**
Via sonda nasoenteral				
Linezolida comprimido	155,00	2	310,00	
Água destilada de 10 mL	0,11	4	0,42	
Seringa descartável de 20 mL	0,28	2	0,56	**310,98**

*Os valores se referem ao custo médio pago por unidade pelo hospital durante o período de estudo.

Tabela 2. Critérios para identificar pacientes para a troca da terapia endovenosa para a terapia oral ou por sonda nasoenteral

- Pacientes que toleram nutrição oral (NO) ou nasogástrica (NG) ou recebem medicamentos pela boca ou tubo NG
- Pacientes que tem a função do trato gastrintestinal preservada
- Sinais e sintomas relatados da infecção foram resolvidos ou apresentam melhora
- Paciente não se enquadra nos critérios de exclusão

Critérios de exclusão de pacientes a serem considerados na troca da terapia

- Paciente tem uma infecção para a qual é indicada a continuação da terapia endovenosa, como as sepses com bacteremia por *Staphylococcus aureus*.
- Paciente é neutropênico (contagem absoluta de neutrófilos < 500/mm^3) e tem febre (temperatura > 38°C)
- Resposta a medicação oral pode ser incerta, por exemplo, na presença de sucção NG contínua, síndrome de má absorção, obstrução, vômitos prolongados ou diarreias severas.

Fonte: Adaptado de Conly *et al.* (2003).

Tabela 3. Caracterização, segundo a via de administração de linezolida, dos pacientes internados entre agosto de 2009 e agosto de 2013 em um hospital público sul brasileiro.

	Endovenosa (n=103)		**Mista (n=49)**		**p-valor**
Características sociais					
Gênero					
Masculino	68	66,0%	26	53,1%	0,1743
Idade (média ± DP) (anos)	46,3 ± 18,8		46,7 ± 21,2		0,9717
Características clínicas					
Tempo de internamento (média ± DP) (dias)	52,4 ± 68.4		35,3 ± 21,5		0,04091
Comorbidades					
Sim	68	66,0%	30	61,2%	0,6921
Comorbidades - Tipos					
HIV/AIDS	4	3,9%	0	0	0,3921
Hepatopatia	3	2,9%	1	2,0%	1,0000
Distúrbios Hematológicos	0	0	0	0	NA
Nefropatia	6	5,8%	3	6,1%	1,0000
Diálise	2	1,9%	0	0	0,8255
Outros	64	62,1%	29	59,2%	0,8642
Nenhuma	30	29,1%	18	36,7%	0,4493
Não informado	5	4,9%	1	2,0%	0,6988
Motivo de internamento					
Cirúrgico	60	58,3%	23	46,9%	0,2563
Não cirúrgico	43	41,7%	26	53,1%	0,2563
Motivo de alta					
Melhora	59	57,3%	37	75,5%	0,04576
Óbito	44	42,7%	12	24,5%	0,04576
Ala de internamento					
Clínica médica/cirúrgica	24	23,3%	15	30,6%	0,4437
Ortopedia/Neurologia	9	8,7%	2	4,1%	0,4855
UTI – Geral	35	34,0%	15	30,6%	0,8193
Pediatria	1	1,0%	1	2,0%	1,0000
UTI - Pediátrica	1	1,0%	0	0	1,0000
Pronto Socorro	8	7,7%	1	2,0%	0,3028
Misto	25	24,3%	15	30,6%	0,5270
Antes ou durante o tratamento, esteve internado na UTI-G?					
Sim	77	74,8%	34	69,4%	0,6159
Tempo de internamento – UTI (média ± DP) (dias)	23,5 ± 45,3		16,2 ± 19,6		0,3266

Tabela 3 - Caracterização, segundo a via de administração de linezolida, dos pacientes internados entre agosto de 2009 e agosto de 2013 em um hospital público sul brasileiro (continuação).

Características do uso de linezolida	**Endovenosa (n=103)**		**Mista (n=49)**		**p-valor**
Formas de administração					
Endovenosa	103	100%			
Oral			6	12,2%	
Mista			43	87,8%	
Dose					
600 mg	102	99,0%	49	100%	1,0000
Frequência					
12/12 h	102	99,0%	48	98,0%	0,7030
Tempo de uso (média ± DP) (dias)	10,5 ± 4,9		11,5 ± 4,4		0,1506
Custo de uso (média ± DP) (R$)	4459,79 ± 2119,54		4197,42 ± 1709,26		0,4973
Motivo de uso					
Pneumonia comunitária	0	0	1	2,0%	0,7030
Pneumonia hospitalar	37	35,9%	16	32,7%	0,8312
Infecções complicadas e não complicadas de pele e/ou tecidos moles	12	11,7%	4	8,2%	0,7099
Infecções de ossos e/ou articulações	1	1,0%	1	2,0%	1,0000
Infecções enterocócicas	1	1,0%	0	0	1,0000
Sepse	35	35,9%	13	26,0%	0,4612
Outras	13	12,6%	10	26,5%	0,3125
Não descrito	4	3,9%	4	8,2%	0,4741
Tipo de infecção					
Hospitalar	93	90,3%	44	89,8%	1,0000
Não hospitalar	10	9,7%	5	10,2%	
Cultura microbiológica					
Possui	59	57,3%	25	51,0%	0,5816
Microrganismo isolado					
Staphylococcus aureus	23	22,3%	15	30,6%	0,3672
Enterococcus faecium	3	2,9%	0	0	0,5600
Enterococcus faecalis	3	2,9%	0	0	0,5600
Estafilococos coagulase negativo	15	14,6%	8	16,3%	0,9670
Bacilo Gram negativo	12	11,6%	1	2,0%	0,09497
Outro	3	2,9%	1	2,0%	1,0000
Não identificado	44	42,7%	24	49,0%	0,5816

Tabela 3 - Caracterização, segundo a via de administração de linezolida, dos pacientes internados entre agosto de 2009 e agosto de 2013 em um hospital público sul brasileiro (continuação).

Características do uso de linezolida	**Endovenosa (n=103)**		**Mista (n=49)**		**p-valor**
Microrganismo era sensível à linezolida					
Sim	42	40,8%	22	55,1%	0,7602
Não	0	0	0	0	NA
Não disponível	61	59,2%	27	44,9%	0,7602
Microrganismo era sensível à meticilina					
Sim	10	9,7%	11	22,4%	0,06065
Não	25	24,3%	9	18,4%	0,5430
Não disponível	68	66,0%	29	59,2%	0,5227
Microrganismo era sensível à vancomicina					
Sim	20	19,4%	12	24,5%	0,6142
Não	0	0	0	0	NA
Não disponível	83	80,6%	37	75,5%	0,6142
Paciente atende aos critérios de troca da via de administração?					
Sim	33	32,0%			

ANEXO 1. NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS À REVISTA *INTERNATIONAL JOURNAL OF TECHNOLOGY ASSESSMENT IN HEALTH CARE*

Instructions for Contributors

The Journal welcomes submissions of articles that evaluate health technologies to support health policy or practice decisions, or discuss methods of assessing such technologies; please see Journal Aims and Scope for details. Manuscripts are screened by the Editors and members of the Editorial Board. Those that pass proceed to an international review process, which usually is completed within 4 to 10 weeks. Accepted manuscripts will be published within 4 to 6 months. Articles must be in English. Spelling, capitalization, and punctuation should conform to the 15th Edition of The Chicago Manual of Style (University of Chicago Press).

Manuscript Submission and Review. All manuscript submissions to the International Journal of Technology Assessment in Health Care must be made electronically via ScholarOne Manuscripts, at the website:

http://mc.manuscriptcentral.com/thc

Please follow the detailed instructions on the website to avoid delays. The authors are asked to provide contact information and they may suggest reviewers. The website automatically acknowledges receipt of the manuscript and provides a manuscript reference number. Every effort will be made to provide the author with a rapid review. Correspondence must quote manuscript reference number and should be sent by email to the Editorial Office at IJTAHC@thl.fi.

Preparation of Manuscript. The manuscript, including all references, must be provided in Word or RTF format, double spaced on 8½ × 11 inch or A4 page sizes, with at least 1-inch (2.54 cm) margins. Manuscripts should typically have less than 4,000 words, including the abstract of 250 words aximum, and usually no more than 25 references. Manuscripts should be arranged as follows:

1) cover sheet with title and short title;

2) abstract and keywords;

3) acknowledgments, including source of funding;

4) text;

5) references;

6) tables with titles; and

7) figures, with captions on a separate page.

The Journal accepts no more than four tables or fi gures altogether for the print version. Tables and fi gures exceeding these limits may be posted on the Journal's web site (www.journals.cambridge.org/thc) as supplementary materials. Supplementary tables and fi gures should be numbered separately from the tables and fi gures in the printed issue, beginning with Supplementary Table 1 and Supplementary Figure 1. The Journal does not accept footnotes or appendices.

Where relevant, manuscripts should include a paragraph on the policy implications of the fi ndings of the study. Acronyms should be clearly spelled out on fi rst use. The use of product trade names should be avoided; generic names should be used except where discussion of proprietary brands is essential to the manuscript.

Cover Sheet and Cover Letter. A cover letter, signed by all authors, must attest that 1) each author contributed to the conception and design or analysis and interpretation of data and the writing of the paper; 2) each has approved the version being submitted; and 3) the content has not been published nor is being considered for publication elsewhere.

As relevant to the content of the paper, the letter should also attest to the fact that any research with human or animal subjects conforms to the legal and ethical standards of the country in which it was performed. All authors must disclose any fi nancial arrangements with companies whose products are discussed in the paper or their competitors; such information will not be revealed to reviewers but may be included in a suitable format in the fi nal publication if the manuscript is accepted.

Access the Confl ict of Interest disclosure form at http://www.icmje.org/coi_instructions.html. The cover letter should also provide all authors' full names, professional degrees, and institutional mailing addresses.

The cover sheet should list

1) the article's full title,

2) a short title (50 characters or less) for the running head

3) the name of the corresponding author and her/his

4) complete mailing address,

5) telephone number, and

6) e-mail address.

Abstract and Keywords. A 100- to 250-word abstract, submitted on a separate page, should summarize the objectives of the study or analysis, the article's major arguments and/or results, and its conclusions/ recommendations. Abstracts must be submitted in four sections:

Objectives; Methods; Results; and Conclusions, except where the subject or format of the article does not permit. Three to fi ve key words, using terms from the Medical Subject Headings from Index Medicus, should follow the abstract.

References and Notes. The references must be arranged according to the ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts (URM): numbered consecutively in order of appearance in the text, identifi ed by Arabic numerals in parentheses. Bibliographic citations in the text should be indicated by Arabic numerals in parentheses. When authors are mentioned in the text, the citation number should immediately follow the name(s) as follows:

In-text citations: "Jones and Smith (7) maintained that. . . "

If a work has more than fi ve authors, the fi rst three authors should be listed, followed by et al. Abbreviate journal titles according to the listing in the current Index Medicus.

Book: 1. Jones AB, Smith JK. Computer diagnosis and results. New York: Penta Publishers; 2011.

Journal: 1. Jones AB, Smith JK. The relationship between health needs, the hospital, and the patient. J Chron Dis. 2012;49:310-2.

Article in edited work: 1. Jones AB, Smith JK. The diagnostic process. In: Brown R, Wilson T, eds. New technology and its medical consequences, vol. 1. New York: Apple Publishers; 2013:101-34.

In the reference list, do not include material that has been submitted for publication but has not yet been accepted. This material, with its date, should be noted in the text as "unpublished data" as follows:

Unpublished data: "Similar fi ndings have been noted by L. W. Smith (unpublished data, 2013)."

See http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html for details.

Tables and Figures. Tables and fi gures should be numbered consecutively. All tables and figures must have a caption and must be cited in the text. Abbreviations in tables and figures should be avoided, except in the case of acronyms already used in the text. Table footnotes appear directly after the table; table references follow the footnotes. Tables must be submitted in Word or RTF and figures in tif, jpg or eps format.

Permissions. Authors are responsible for obtaining written permission to publish material for which they do not own the copyright. Contributors will be asked to assign their copyrights to Cambridge University Press.

Open Access. Our standard copyright forms allow Open Access Archiving (for instance posting the Accepted Manuscript in an Institutional Repository or on a personal webpage). Authors can also choose to publish Open Access (making articles freely available for non-commercial use) in a large number of our Journals by using Cambridge Open Option. For complete information on all the options available please visit
http://journals.cambridge.org/OpenAccess

Copyediting and Proofreading. The publishers reserve the right to copyedit and proofread all accepted articles. Page proofs will be sent to the lead author for fi nal review.

Reprints. Reprints may be purchased if ordered at proof stage.