



MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DA VANCOMICINA

Relatório de Avaliação de Tecnologias em Saúde

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM
SAÚDE/SES-MT

RELATÓRIO 2/2023

DEZEMBRO 2023

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT) / Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da SES-MT.

Grupo de trabalho: Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Ternize Guenkka; Gilson Yugi Nakata; Daniela Vial; Maria do Carmo Souza; Jessica Weis Bonfanti; Leticia Rossetto da Silva Cavalcante; Weder Felipp Ochiuto Carvalho.

Consultoria Técnica/Experts convidados: Rodolff Nunes da Silva; Leticia Rossetto da Silva Cavalcante; Dr. Jonathan dos Santos Feroldi e Souza.

Revisão técnica: Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Maria do Carmo Souza; Rodolff Nunes da Silva; Leticia Rossetto da Silva Cavalcante; Dr. Jonathan dos Santos Feroldi e Souza.

Conflito de interesse: os autores declaram ausência de conflito de interesse.

Glossário

Monitoramento da concentração sérica guiada pela área sob a curva	Técnica utilizada para realizar monitoramento terapêutico de medicamentos que se baseia na área sob a curva – AUC (curva da concentração sérica do medicamento x tempo num intervalo definido) do medicamento.
Monitoramento da concentração sérica guiada pelo vale	Técnica utilizada para realizar monitoramento terapêutico de medicamentos que se baseia na dosagem do medicamento no vale.
Concentração sérica de medicamento no vale	Concentração no sangue de um determinado medicamento no final do intervalo de dosagem, antes do paciente receber a próxima dose.
Concentração sérica de medicamento no pico	Concentração no sangue de um determinado medicamento em uma a duas horas do início da infusão do medicamento.
Medicamento com faixa terapêutica estreita	Medicamentos em que discretas variações na dose ou concentração sanguínea podem desencadear eventos adversos graves ou falha terapêutica.

Resumo executivo

Demandante	Hospital Regional de Alta Floresta por ocasião do processo de construção da relação estadual de medicamentos de uso hospitalar
Tecnologia avaliada	Monitoramento terapêutico da vancomicina
Justificativa	<p>A vancomicina é um antibiótico amplamente utilizado no tratamento de infecções causadas por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina. No entanto, a faixa terapêutica desse antibiótico é estreita*. Ademais há ampla variabilidade farmacocinética entre pacientes e intrapaciente, juntamente com nefrotoxicidade dependente da exposição.</p> <p>Desta forma, o monitoramento da terapia com vancomicina é uma intervenção importante para maximizar a eficácia e reduzir a toxicidade induzida por vancomicina.</p> <p><i>*vide glossário</i></p>
Objetivo	Avaliar a viabilidade de implantação do monitoramento terapêutico da vancomicina nos hospitais estaduais de Mato Grosso.
Pergunta de pesquisa	O monitoramento terapêutico da vancomicina em indivíduos com infecção por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina em uso de vancomicina é seguro e eficaz quando comparado ao não monitoramento?
Evidências	O monitoramento terapêutico da vancomicina está associado a chances significativamente mais altas de eficácia clínica (OR = 2,62, IC 95% 1,34–5,11 p = 0,516; I ² =0%) em comparação ao grupo que não realiza o monitoramento. E, chances mais baixas de nefrotoxicidade em pacientes tratados com vancomicina para infecções por organismos Gram-positivos (OR = 0,27, IC 95% 0,12–0,58 P = 0,461; I ² =0%).
Parecer de agências internacionais	<p>Não foram encontrados relatórios de ATS avaliando a adoção do monitoramento terapêutico da vancomicina em comparação com a não adoção do monitoramento, quando consultadas as agências do Reino Unido; Inglaterra; Estados Unidos e Escócia.</p> <p>A agência canadense emitiu um relatório de ATS sobre o tema; entretanto, o objetivo deste foi avaliar a adoção do método de área sob a curva em detrimento da dosagem de vancomicina no vale.</p>
Impacto orçamentário	Num contexto de incorporação da tecnologia o impacto orçamentário se mostrou negativo indicando economia de recursos decorrentes da adoção da tecnologia ora avaliada. A economia pode variar de -R\$ 23.945,83 no primeiro ano e de -R\$ 42.144,65 no quinto ano. A economia cumulativa em 5 anos pode ser de até -R\$ 166.662,95.
Considerações finais	O monitoramento terapêutico da vancomicina pode trazer benefícios clínicos e econômicos.
Recomendação	O painel recomenda FORTEMENTE a incorporação da tecnologia “monitoramento terapêutico da vancomicina em pacientes em uso de vancomicina nos hospitais sob gestão direta do estado, atrelada a construção de um protocolo, bem como treinamento de equipe e viabilização do exame de vancocinemia para todos os hospitais estaduais.

Monitoramento terapêutico da Vancomicina

1-Introdução

A vancomicina tem sido há muito tempo o tratamento de escolha para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). No entanto, seu estreito índice terapêutico tem exigido que a terapia com a droga seja monitorada, com vistas a garantir eficácia clínica, minimização da toxicidade e a prevenção do surgimento de resistência bacteriana (3).

O monitoramento da terapia com vancomicina pode ser realizado por dois métodos: (a) dosagem guiada pelo vale; (b) concentração sérica guiada pela área sob a curva - AUC. O primeiro traduz-se em dosar a vancomicina no sangue num único ponto de exposição, ao final do intervalo de dosagem, sendo a meta de vancomicina para este método de 15 mcg/mL a 20 mcg/mL. Já a técnica baseada na área sob a curva (mais aceita) consiste em calcular a área sob a curva com base na dosagem de vancomicina sérica em dois pontos distintos de exposição: uma no “pico” (em um a duas horas após a infusão) e outra no vale (no final do intervalo de dosagem, antes da próxima dose) (3).

Recentemente diretrizes internacionais (4, 5) recomendaram a técnica de área sob a curva para monitoramento terapêutico da vancomicina com base no pressuposto de que a atividade bactericida deste medicamento está na dependência do tempo em que sua concentração excede à concentração inibitória mínima. Esses documentos aduzem (4,5):

- **Quanto aos alvos de eficácia:** uma razão de $AUC/CIM \geq 400 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ é preditor de atividade da droga contra MRSA. Assim, o alvo de AUC é de 400–600 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$. Afirmam ainda que, para minimizar o risco de lesão renal aguda, a AUC deve ser $\leq 600 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$.
- **Falha no tratamento:** as taxas de falha do tratamento parecem significativamente menores em concentrações de vancomicina $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ do que em $< 15 \mu\text{g/mL}$ (odds ratio [OR] = 0,63, IC 95% = 0,47–0,85, $p = 0,003$).
- **Toxicodinâmica:** o risco de lesão renal aguda (LRA) aumenta na dependência da concentração mínima, principalmente quando permanece acima do intervalo de 15 a 20 mg/L ou quando a AUC diária excede 650 a 1.300 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$.
- **Reações adversas:** uma administração de vancomicina por $> 1 \text{ h}$ tem potencial para prevenir reações relacionadas à infusão. No caso de doses superiores a 1g recomenda-se administração prolongada adicional (30 min/0,5 g). Doses de manutenção diárias acima de 4g devem ser administradas com cautela para prevenir efeitos adversos.
- **Aumento de resposta precoce ao tratamento:** o uso rotineiro de dose de ataque, não dependente da função renal, pode aumentar a concentração da vancomicina e conseqüentemente de resposta ao tratamento. Recomenda-se uma dose de ataque de 30 mg/kg . Entanto, há escassez de dados de segurança para doses de ataque superiores a 3 g.

2-Vancomicina

A vancomicina é um antibiótico da classe dos glicopeptídeos usado para tratar infecções bacterianas graves a exemplo daquelas causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (do inglês, MRSA). É um medicamento administrado por via intravenosa, este antibiótico está indicado no tratamento de septicemia, endocardite infecciosa, infecções da pele, infecções ósseas e do trato respiratório inferior em pacientes adultos e pediátricos (1, 2).

O uso desse glicopeptídeo também pode ser indicado em indivíduos alérgicos à penicilina; aqueles com restrições/contraindicação ou sem respostas ótimas a outros fármacos no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas suscetíveis à vancomicina e resistentes a outros antimicrobianos (2). A associação de vancomicina com um outro antimicrobiano da classe dos aminoglicosídeos tem efeito sinérgico no combate a diversas cepas de *Staphylococcus aureus*, estreptococos não enterocócicos do grupo D, enterococos e estreptococos do grupo *Viridans* (1, 2).

A ação bactericida da vancomicina é resultante da inibição da síntese da parede celular em bactérias sensíveis, ligando-se com expressiva afinidade ao terminal D-alanil-D-alanina das unidades precursoras da parede celular. Adicionalmente, a droga altera a permeabilidade da membrana celular bacteriana e prejudica a síntese de RNA (1).

A vancomicina não é bem absorvida pelo trato gastrointestinal. No entanto, pode ter uma absorção sistêmica de até 60%. Seu volume de distribuição varia em torno de 0,4 a 1 L/kg, ligando-se as proteínas plasmáticas na ordem de 30 a 55% (2). O glicopeptídeo distribui-se através da placenta e atravessa a barreira hematoencefálica em pequena extensão. Já sua meia-vida de eliminação é de 4 a 6 horas em indivíduos com função renal regular; de 2,2 a 3 horas em crianças e de 7,5 dias em anéfricos (pacientes com insuficiência renal). A excreção da vancomicina se dá principalmente pela urina por meio de filtração glomerular (eliminação de 75-80% de uma dose/24 horas) (1, 2).

As reações adversas mais comuns relacionadas ao uso da vancomicina são flebite, reações pseudoalérgicas e rubor na parte superior do corpo conhecida como “síndrome do homem vermelho”, relacionada com rapidez na infusão intravenosa do medicamento. Foram relatadas ainda reações adversas cutâneas graves, a exemplo da síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda (1).

O uso racional da vancomicina exige considerações do patógeno implicado na infecção, assim como sua susceptibilidade a vancomicina; tipo e gravidade da infecção, além do peso e função renal do paciente.

3-Vancocinemia

A dosagem de vancomicina no sangue pode ser realizada a partir de soro ou plasma através de várias técnicas, a exemplo de imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência; ensaio imunoturbidimétrico; fluorescência polarizada; imunoensaio de inibição turbidimétrico melhorado de partículas homogêneas (PETINIA).

A depender do método e do reagente utilizado pode ser necessário analisadores bioquímicos diferentes para execução do teste. No Brasil, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, há mais de uma dezena de reagentes com registro sanitário para este fim conforme destacado no quadro 1 abaixo (6, 7, 8).

Quadro 1 – Analisadores bioquímicos para dosagem de vancomicina e seus respectivos métodos com registro sanitário válido.

Analizador bioquímico (fabricante)	Método
Architect (Abbott)	Imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA)
Analizador de química clínica (Winner)	Ensaio imunoturbidimétrico melhorado por látex
Beckman Coulter (Siemens healthcare diagnostics INC)	Técnica de imunoensaio enzimático homogêneo. Emit® 2000
D10, D20 da Beijing Diagreat Biotechnologies, Co., Ltd.	Fluorescência cromatografadas
Sistemas Químicos VITROS 5,1 FS/4600 e nos Sistemas Integrados VITROS 5600/XT 7600	Espectrofotometria.
Analizador Hitachi 717 (Roche)	Imunoensaio turbidimétrico homogêneo melhorado por partículas.
Cobas INTEGRA 400 plus ou Cobas INTEGRA 800 (Roche)	Fluorescência polarizada.
Hitachi cobas c 311, cobas c 501/502 (Roche)	Imunoensaio enzimático homogêneo.
Dimension (Siemens)	Imunoensaio de inibição turbidimétrico melhorado de partículas homogêneas (PETINIA)
Atellica® CI Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)	Imunoensaio de inibição turbidimétrico e homogêneo (particle-enhanced turbidimetric inhibition immunoassay — PETINIA)
Sistema ADVIA Centaur CP (Siemens)	Imunoensaio competitivo

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

4-Síntese de evidências científicas

A síntese de evidências científicas foi guiada pela seguinte pergunta de pesquisa: “O monitoramento terapêutico da vancomicina em indivíduos com infecção por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, em uso de vancomicina, é seguro e eficaz quando comparado ao não monitoramento?”

O quadro 2 abaixo apresenta a pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICOS (P=população; I=intervenção; C=comparador; O=desfecho, do inglês, *outcome*; S=tipo de estudo).

Quadro 2 - Pergunta de pesquisa segundo estratégia PICOS.

População	Indivíduos com infecção por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina - MRSA em uso de vancomicina
Intervenção	Monitoramento terapêutico da vancomicina
Comparador	Não monitorar
Desfecho	Segurança: nefrotoxicidade* Eficácia: mortalidade; bacteremia por 7 dias ou mais; sucesso terapêutico**
Estudos	Revisão sistemática

*Nefrotoxicidade é definida como aumento da creatinina sérica em $\geq 0,5\text{mg/dl}$ em relação a concentração basal ou um aumento de 50% no valor basal da creatinina ou uma redução de 50% do *clearance de creatinina* em dois dias consecutivos.

**O sucesso terapêutico é definido como cura clínica e/ou cura microbiológica. A cura clínica é a ausência de sinais e sintomas de infecção sem necessidade de adição de outro antibiótico. Já a cura microbiológica é definida como hemoculturas negativas após o tratamento com vancomicina ter sido iniciado. A falha terapêutica inclui: (1) falha clínica e/ou (2) falha microbiológica e/ou (3) descontinuação antecipada do medicamento devido a reação adversa e/ou (4) mortalidade. É considerado falência clínica casos de resposta clínica insuficiente à terapia inicial com vancomicina, exigindo a troca do antibiótico. A falha microbiológica é definida como uma cultura positiva ≥ 5 dias após o início do tratamento com vancomicina.

5- Metodologia

Foram realizadas buscas por títulos, guiada pela pergunta de pesquisa acima descrita, nas bases de dados Pubmed; Cochrane Library e Lillacs (via Portal Regional da BVS) usando os seguintes descritores: *Drug Monitoring or Therapeutic Drug Monitoring AND Vancomycin or Vancomycin Hydrochloride or Vancocin*. Não houve restrição de língua.

Os seguintes critérios de elegibilidade foram considerados: (a) critérios de inclusão: estudos de revisões sistemáticas envolvendo a intervenção. O filtro de cada base foi utilizado para seleção desse desenho de estudo. (b) critérios de exclusão: estudos *in vitro*; estudos em animais; estudos de acurácia do teste de vancocinemia; estudos de reprodutibilidade; estudos focados apenas em farmacocinética e farmacodinâmica da vancomicina; estudos comparativos entre métodos de monitoramento da vancomicina.

A estratégia de busca é detalhada na tabela 1.

Tabela 1 - Busca por títulos segundo base de dados consultada.

Data	Base de dados	Descritores	Títulos recuperados
26/09/2023	Pubmed	Search: (#1) AND (#2) Filters: Systematic Review (("Vancomycin"[MeSH Terms] OR ("Vancomycin"[MeSH Terms] OR "Vancomycin"[All Fields] OR	33

		("Vancomycin"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "vancomycin hydrochloride"[All Fields] OR ("Vancomycin"[MeSH Terms] OR "Vancomycin"[All Fields] OR "vancocin"[All Fields] OR "vancomycine"[All Fields] OR "vancomycin s"[All Fields] OR "vancomycins"[All Fields])) AND ("Drug Monitoring"[MeSH Terms] OR ("Drug Monitoring"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "monitoring"[All Fields]) OR "Drug Monitoring"[All Fields] OR ("monitoring"[All Fields] AND "drug"[All Fields]) OR "monitoring drug"[All Fields])) AND (systematicreview[Filter])	
26/09/2023	Cochrane Library	"vancomycin hydrochloride" or vancomycin or "vancomycin hydrochloride" and "therapeutic drug monitoring" or "drug monitoring"	0
26/09/2023	Lillacs Portal Regional da BVS	("vancomycin hydrochloride" OR vancomycin OR "vancomycin hydrochloride") AND ("therapeutic drug monitoring" OR "drug monitoring") AND (type_of_study:("systematic_reviews" OR "sysrev_observational_studies"))	32

Os títulos recuperados foram enviados a base de dados Rayyan onde foram removidas as duplicatas e a triagem com base na leitura de títulos e resumos foi realizada por 3 técnicos independentes. As divergências foram resolvidas por consenso.

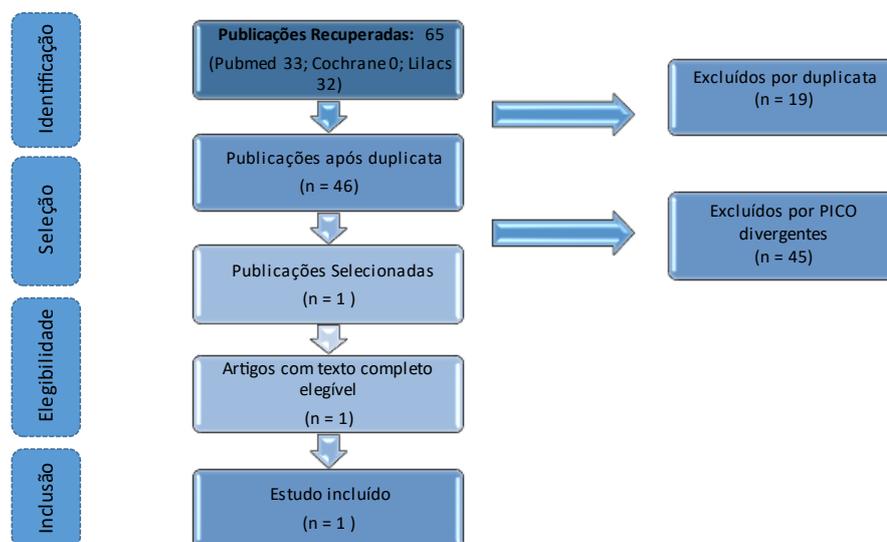
A qualidade metodológica do estudo incluído foi avaliada por duplicatas cegas utilizando a ferramenta AMSTAR 2 (9).

A extração de dados foi realizada por um pesquisador e revisada por um segundo em instrumento previamente padronizado para extrair as seguintes informações: identificação do estudo; título; objetivo; desenho do estudo; amostra (n); intervenção estudada; comparador considerado; critérios de elegibilidade; desfechos considerados; resultados; conclusão dos autores; financiamento; conflito de interesse; limitações; observações.

6-Resultados da síntese de evidências

A estratégia de busca resultou em 65 títulos conforme detalhado abaixo na figura 1.

Figura 1 – Processo de identificação e seleção de títulos.



Apenas um título foi considerado elegível para ser incluído nesse relatório.

Resultados de eficácia e segurança (10)

Os resultados apresentados abaixo são provenientes de uma revisão sistemática com metanálise conduzida por Ye Z-K et. al. (2013) (10) cujo objetivo foi o de avaliar as evidências disponíveis sobre os benefícios do monitoramento terapêutico da vancomicina em indivíduos com infecções por bactérias Gram-positivas tratados com vancomicina. A referida revisão incluiu um ensaio clínico randomizado (ECR) e cinco estudos de coorte (n=521 indivíduos).

Os resultados de eficácia e segurança são apresentados por desfecho.

I-Eficácia clínica (4 estudos, 1 ECR e 3 coortes): a eficácia clínica foi definida como ausência de sinais e sintomas e sucesso na erradicação dos patógenos causadores.

-Resultado Global (4 estudos, 1 ECR e 3 coortes; n=221): considerando todos os tipos de estudo, o grupo do monitoramento terapêutico da vancomicina teve uma chance significativamente maior de eficácia clínica (OR = 2,62, IC 95% 1,34–5,11 p = 0,516; I²=0%) em comparação com o grupo que não realizou o monitoramento.

-Subgrupo de estudos de coorte (3 coortes; n=151 participantes): o grupo do monitoramento terapêutico da vancomicina teve uma chance significativamente maior de eficácia clínica (OR = 3,04, IC 95% 1,34–6,90 P = 0,008; I²=3,2%) em comparação ao grupo que não realizou o monitoramento.

-Subgrupo ECR (1 estudo; 66 indivíduos): o grupo do monitoramento terapêutico da vancomicina teve uma chance significativamente maior de eficácia clínica OR 1,94 (IC 95% 0,61-6,20).

II- Nefrotoxicidade (5 estudos, 1 ECR e 4 coortes): a nefrotoxicidade foi definida como um aumento na concentração sérica de creatinina superior a 44 $\mu\text{mol/L}$ (0,5 mg/dl) ou 50% maior que o valor basal durante a terapia com vancomicina.

- Resultado Global (5 estudos, 1 ECR e 4 coortes; n=442): o grupo do monitoramento terapêutico da vancomicina teve uma chance significativamente menor de nefrotoxicidade (OR = 0,25, IC 95% 0,13–0,48 p = 0,604; $I^2=0\%$) em comparação ao grupo que não realizou o monitoramento.

-Subgrupo de estudos de coorte (4 coortes; n=372 participantes): o grupo do monitoramento terapêutico da vancomicina teve uma chance significativamente menor de nefrotoxicidade (OR = 0,27, IC 95% 0,12–0,58 P = 0,461; $I^2=0\%$) em comparação ao grupo que não realizou o monitoramento.

-Subgrupo ECR (1 estudo; 70 indivíduos): o grupo do monitoramento terapêutico da vancomicina teve uma chance significativamente menor de nefrotoxicidade (OR = 0,21, IC 95% 0,07–0,68; P=0,009) em comparação ao grupo que não realizou o monitoramento.

III- Mortalidade (1 ECR; n=70 indivíduos)

Houve 2/37 mortes no grupo de monitoramento da vancomicina e 6/33 mortes ocorreram no grupo do não monitoramento.

Os autores concluíram que o monitoramento terapêutico da vancomicina está associado a chances significativamente mais altas de eficácia clínica e chances mais baixas de nefrotoxicidade em pacientes tratados com vancomicina para infecções por organismos Gram-positivos.

O estudo de Ye Z-K e colaboradores (2013) foi independente, sem financiamento, tendo sido classificado pela ferramenta AMSTAR quanto a qualidade metodológica como criticamente baixo. Algumas limitações foram observadas: (a) número relativamente pequeno de estudos e apenas um ECR; (b) apenas um estudo relatou as taxas de mortalidade; (c) alguns estudos incluíram infecções por outros patógenos Gram-positivos além de MRSA; (d) não foi informada a metodologia do monitoramento da vancomicina aplicada em cada um dos estudos incluídos; (e) não foram relatados os conflitos de interesse dos estudos individuais incluídos.

7-Posição de Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde - ATS

Após buscas nas principais agências de avaliações de tecnologias em saúde como: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) - Reino Unido; *National Institute for Health Research Innovation Observatory* (NIHRIO) - Inglaterra; *National Institute of Health* - Estados Unidos da América; *Centre for Reviews and Dissemination* – Canadá e *Scottish Medicines Consortium* (SMC) – Escócia, não foram identificadas, até a finalização desse relatório, nenhuma publicação sobre o monitoramento terapêutico da vancomicina.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, agência canadense emitiu um relatório de ATS que abordou o tema ora discutido. No entanto, seu objetivo foi o de realizar uma avaliação crítica da diretriz de consenso da prática clínica americana (4) sobre o monitoramento terapêutico da vancomicina em pacientes com infecções graves por MRSA para subsidiar decisões políticas nos hospitais canadenses quanto a incorporação da abordagem baseada em área sob a curva (AUC/MIC) para otimizar a dosagem de vancomicina no tratamento de pacientes com infecção grave por MRSA (11).

A referida agência avaliou a diretriz por meio do instrumento *Agree II* que apresentou a seguinte pontuação por domínio: clareza (94,44%); escopo e propósito (55,56%); rigor metodológico (29,17%); envolvimento das partes interessadas (16,6%); aplicabilidade (16,67%) e independência editorial (50%). O relatório julgou ainda necessário avaliar outros domínios como balanço entre benefícios e danos; custos; custo-efetividade; equidade; viabilidade e aceitabilidade das partes interessadas e concluiu que há necessidade de mais investigações para apoiar o debate entre as opções de monitoramento da vancomicina (11).

8-Custos relacionados à intervenção

Para implantação do monitoramento da terapia com vancomicina é imprescindível a realização de dosagem sérica da vancomicina (vancocinemia). Tal dosagem pode ser realizada por diversos métodos, através de um analisador bioquímico.

O preço de reagentes e insumos para a vancocinemia praticado em compras públicas depende se no processo de aquisição é solicitado equipamentos em sistema de comodato ou aluguel ou se a compra é apenas do reagente. Ademais os preços para sistema comodato e aluguel podem variar em função do número de testes a serem adquiridos e o número de equipamentos a serem comodatados.

Em consulta ao banco de preço em saúde o valor do teste variou de R\$ 24,23 a R\$33,30 conforme descrito na tabela 2 (12).

Tabela 2 – Preços de reagentes para teste de vancocinemia segundo método e quantidade adquirida

Método	Quantidade adquirida	Preço
Quimioluminescência	80	R\$ 33,30
Química seca	400	R\$ 31,00
Quimioluminescência	500	R\$ 24,23
Fluorescência polarizada	1.200	R\$ 29,75
Média aritmética		R\$ 29,57

Fonte: banco de preço em saúde (12)

9-Impacto orçamentário

9.1-Pergunta de Pesquisa

Qual é o potencial impacto orçamentário anual, para o estado de Mato Grosso, de uma provável incorporação do monitoramento terapêutico da vancomicina para todos os pacientes internados e em uso de vancomicina nos hospitais estaduais sob gestão do estado?

9.2-Métodos

O impacto orçamentário de uma possível incorporação do monitoramento terapêutico da vancomicina foi realizado no Microsoft excel para um horizonte temporal de 5 anos sob a perspectiva do estado de Mato Grosso. E, foi calculado como sendo a diferença entre os custos médios anuais do cenário hipotético de incorporação da tecnologia e o cenário atual, o qual não contempla o monitoramento terapêutico da vancomicina, levando-se em consideração a difusão da tecnologia ano a ano.

Não foram realizados ajustes para inflação ou descontos conforme recomendação da diretriz metodológica para análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde brasileiro (13).

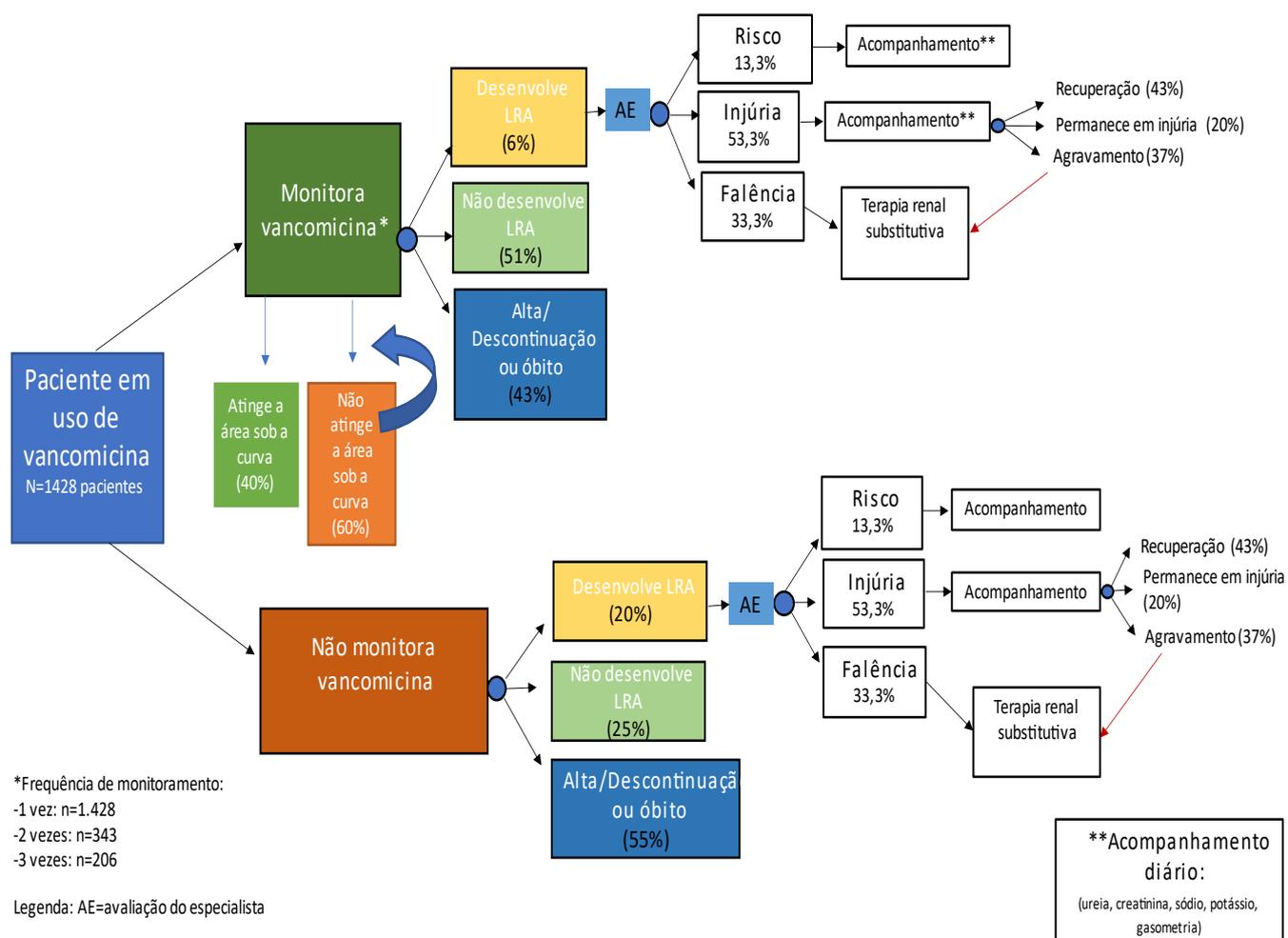
9.2.1-Definição da população

A população elegível para o monitoramento terapêutico da vancomicina foi a estimativa de todos os pacientes internados nos hospitais estaduais, em uso de vancomicina no período de um ano. Assim, a população de interesse foi definida pelo método da demanda aferida, com base no número médio de indivíduos que utilizaram vancomicina nos anos de 2020, 2021 e 2022.

9.2.2-Custos

Os custos foram calculados para cada cenário com fulcro no curso clínico dos indivíduos, considerando apenas os custos diretos médicos. Já o curso clínico para cada cenário foi baseado na síntese de evidências detalhada no tópico “6” desse relatório; especificamente na chance de nefrotoxicidade do grupo que realizou monitoramento em comparação ao grupo que não realizou conforme figura 2.

Figura 2 – Modelo de decisão baseado no curso clínico.



O cálculo dos custos não levou em consideração os benefícios da tecnologia medidos em termos de eficácia clínica e mortalidade. Também não foi considerado a necessidade de terapia renal substitutiva no período pós alta.

Os parâmetros inseridos no modelo são apresentados na tabela 3.

Tabela 3 – Parâmetro considerados na análise de impacto orçamentário.

Parâmetro	Valor	Referência
Proporção de pacientes em uso de vancomicina cuja concentração da droga espera-se estar abaixo da meta	60%	Neely MN et. al., 2014 (14)
Proporção de pacientes em monitoramento da vancomicina que desenvolvem LRA	6%	Ye ZK et. al., 2013(10)
Proporção de pacientes em monitoramento da vancomicina que não desenvolvem LRA	51%	Ye ZK et. al., 2013(10)
Proporção de pacientes em monitoramento da vancomicina com alta, descontinuação ou óbito	43%	Calculado

Proporção de pacientes sem monitoramento vancomicina que desenvolvem LRA	20%	Ye ZK et. al., 2013(10)
Proporção de pacientes sem monitoramento vancomicina que não desenvolvem LRA	25%	Ye ZK et. al., 2013(10)
Proporção de pacientes sem monitoramento da vancomicina com alta, descontinuação ou óbito	55%	Calculado
Proporção de pacientes com LRA classificada como “risco”	13,3%	Ramirez et. al., 2013(15)
Proporção de pacientes com LRA classificada como “injúria”	53,3%	Ramirez et. al., 2013 (15)
Proporção de pacientes com LRA classificada como “falência”	33,3%	Ramirez et. al., 2013(15)
Proporção de pacientes classificado como injúria que se recuperam	43%	Wahrhaftig K de M et. al., 2012 (16)
Proporção de pacientes classificado como injúria que permanecem em injúria	20%	Wahrhaftig K de M et. al., 2012 (16)
Proporção de pacientes classificado como injúria que se agravam	37%	Wahrhaftig K de M et. al., 2012 (16)
Proporção de pacientes classificado como falência que permanecem em falência	58%	Wahrhaftig K de M et. al., 2012 (16)
Proporção de pacientes classificado como falência que se recuperam	42%	Wahrhaftig K de M et. al., 2012 v
Dias para recuperação (mediana)	17 (11-37)	Ramirez et. al., 2013 (15)
Média de sessões de hemodiálise em 15 dias	9 (5-12)	Opinião de especialista
Média de sessões de hemodiálise em 07 dias	5	Opinião de especialista
Legenda: LRA-lesão renal aguda		

Os custos dos procedimentos e exames foram extraídos da tabela de procedimentos do SUS, Sigtap: Sistema de Gerenciamento da Tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS conforme discriminadas na tabela 4 (17).

Tabela 4 - Custos considerados no modelo

	Custo	Fonte
Avaliação com especialista		
Consulta médica em atenção especializada (03.01.01.007-2)	R\$ 10,00	SIGTAP
Tratamento da lesão renal aguda classificada como “falência”		
Hemodiálise p/ pacientes renais agudos / crônicos agudizados s/ tratamento dialítico iniciado (03.05.01.013-1)	R\$ 265,41	SIGTAP
Acompanhamento laboratorial		
Dosagem de ureia (02.02.01.069-4)	R\$ 1,85	SIGTAP
Dosagem de creatinina (02.02.01.031-7)	R\$ 1,85	SIGTAP
Dosagem de sódio (02.02.01.063-5)	R\$ 1,85	SIGTAP
Dosagem de potássio (02.02.01.060-0)	R\$ 1,85	SIGTAP
Gasometria (02.11.08.002-0)	R\$ 2,78	SIGTAP
Custo acompanhamento laboratorial até recuperação	R\$ 173,06	Calculado
Teste de vancocinemia		

Custo com teste de vancocinemia/dosagem	R\$ 50,00	Cotação na iniciativa privada (18)
---	-----------	------------------------------------

9.2.3-Taxa de implantação

A taxa de implantação do monitoramento terapêutico da vancomicina foi assumida como sendo 50%, 60%, 70%, 80% e 88% para os anos 1, 2, 3, 4 e 5, respectivamente com base em estudos de adesão a protocolos de monitoramento de vancomicina. A maior taxa foi assumida com base no estudo de Heckler et. al. (2021) e a menor taxa conforme estudo de Rybak M et. al. (2009) que relataram uma adesão de 87,8% e 47,8%, respectivamente (19, 20).

9.2.4-Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade multivariada, onde foram variados simultaneamente o preço do teste de vancocinemia e a população elegível. Essa última foi variada com base no menor e maior número de pacientes em uso de vancomicina nos hospitais regionais nos anos de 2020, 2021 e 2022. Já o preço do teste de vancocinemia foi variado em 50% para mais e para menos com bases nos preços praticados no Brasil para órgãos públicos.

9.3-Resultados

Os custos decorrentes da incorporação da tecnologia foram inferiores ao custo do cenário atual onde não há monitoramento terapêutico da vancomicina.

Tabela 5 – Custos totais para os dois cenários considerados no modelo

Custos com a incorporação da tecnologia	
Custo com testes de vancocinemia	R\$ 218.300,00
Custo com tratamento de LRA em pacientes que realizam monitoramento	R\$ 115.271,91
Custo total no grupo de monitoramento	R\$ 333.571,91
Custos com o cenário atual (sem monitoramento)	
Custo com tratamento de LRA em pacientes que não monitoram a vancomicina	R\$ 381.463,56
Legenda: LRA-lesão renal aguda	

O impacto orçamentário de uma provável adoção da tecnologia de monitoramento terapêutico da vancomicina foi negativo indicando que no cenário de implantação haveria uma economia de recursos monetários (tabela 6).

Tabela 6 – Impacto orçamentário

Ano	Impacto Orçamentário
IO ano 1	-R\$ 15.054,59
IO ano 2	-R\$ 18.065,51
IO ano 3	-R\$ 21.076,43
IO ano 4	-R\$ 24.087,34
IO ano 5	-R\$ 26.194,99
IO cumulativo	-R\$ 104.478,86

9.4-Análise de sensibilidade

Considerando um cenário otimista (maior adesão ao monitoramento e desconto no preço do exame) e um cenário pessimista com menor adesão a tecnologia e maior preço no exame de vancocinemia, o impacto orçamentário pode variar de uma economia de -R\$ 155.092,65 até um consumo de recurso incremental na ordem de R\$ 82.683,35 conforme tabela 7 abaixo:

Tabela 7 – Análise de impacto orçamentário por cenários.

Horizonte temporal	Cenário otimista	Cenário intermediário	Cenário pessimista
Ano 1	-R\$ 79.229,59	-R\$ 15.054,59	R\$ 55.870,41
Ano 2	-R\$ 95.075,51	-R\$ 18.065,51	R\$ 67.044,49
Ano 3	-R\$ 110.921,43	-R\$ 21.076,43	R\$ 78.218,57
Ano 4	-R\$ 126.767,34	-R\$ 24.087,34	R\$ 89.392,66
Ano 5	-R\$ 137.859,49	-R\$ 26.194,99	R\$ 97.214,51

10. Viabilidade de implantação

Os benefícios da estratégia de monitoramento terapêutico da vancomicina só podem ser alcançados se a unidade hospitalar puder garantir o uso seguro e racional da vancomicina. Para tanto é essencial a elaboração de um protocolo de monitorização terapêutica deste antimicrobiano estabelecendo critérios de elegibilidade para o monitoramento, frequência de monitoramento, recomendações para administração da vancomicina, horários da coleta de amostras sanguíneas e ajuste de dose.

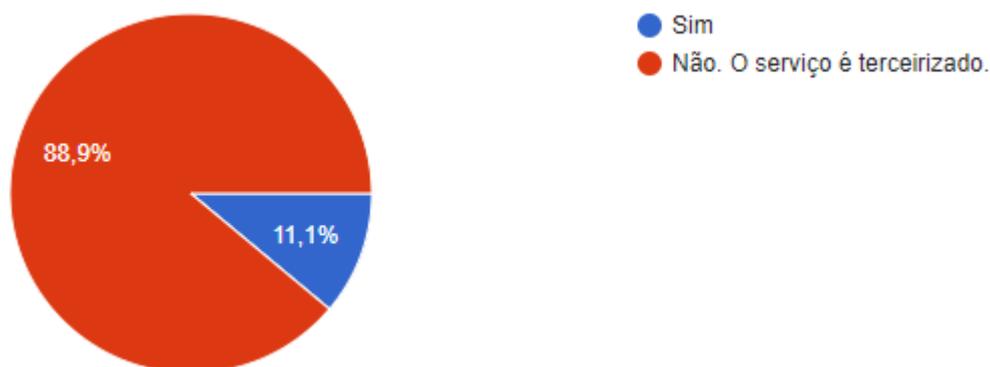
Desta forma, o sucesso e a segurança da terapêutica com vancomicina dependem de seu monitoramento e este por sua vez exige a construção de um protocolo, bem como a adoção de ações que favoreçam a adesão ao protocolo incluindo ações que fortaleçam a educação continuada à equipe de saúde.

A implantação de um protocolo de monitoramento depende de capacidade instalada dos laboratórios de análises clínicas para dosagem sérica da vancomicina. Um

levantamento junto as unidades hospitalares do estado foi realizado para informar sobre a capacidade instalada desses laboratórios no que tange a realização do teste de vancocinemia.

O referido levantamento concluiu que a maioria dos hospitais estaduais possuem um serviço de análises clínicas terceirizado conforme demonstra a figura 3 abaixo:

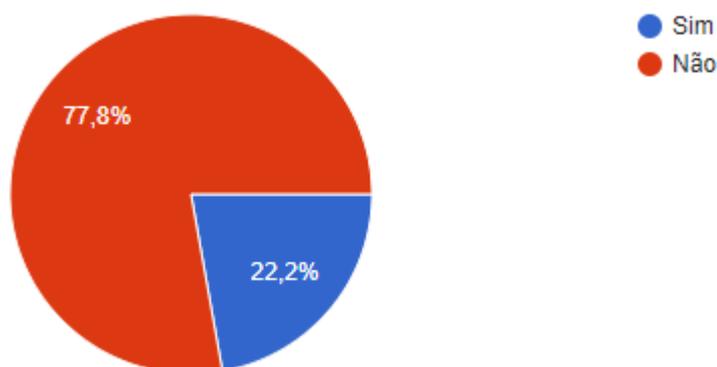
Figura 3- Percentual de hospitais estaduais que possuem serviço de análises clínicas terceirizada.



Quando questionados se os laboratórios terceirizados possuem algum analisador bioquímico capaz de realizar a dosagem de vancomicina sérica, apenas os hospitais de Alta Floresta e Sorriso não possuem essa capacidade.

Outro critério determinante no sucesso do monitoramento é a existência de serviço de farmácia clínica atuante, o que não é realidade para quase 80% dos hospitais estaduais (figura 4).

Figura 4 - Percentual de hospitais estaduais com serviço de farmácia clínica atuante.



11. Considerações finais

- A vancomicina tem ação bactericida e nefrotoxicidade dependente da exposição; desta forma, o monitoramento terapêutico de medicamentos é recomendado.

- O monitoramento terapêutico da vancomicina implica em uma chance significativamente maior de eficácia clínica e menor taxa de nefrotoxicidade em comparação com o não monitoramento.
- A análise de impacto orçamentário apresentou-se negativo implicando que gastar-se-ia menos se essa tecnologia fosse incorporada ao sistema.
- A implementação do monitoramento terapêutico da vancomicina depende de treinamento de pessoal, fluxo de trabalho entre equipes envolvimento enfermagem, farmácia clínica, prescritores e laboratório de análises clínicas, desenvolvimento de protocolos; uso de software ou calculadoras, reagentes e equipamentos para dosagem de vancomicina.
- Há disponibilidade de calculadoras gratuitas para o cálculo da área sob a curva necessária para implantação do monitoramento terapêutica da vancomicina.

12. Recomendação

A equipe técnica após avaliação do material produzido **RECOMENDA FORTEMENTE** a incorporação do monitoramento da vancocinemia atrelada a construção de um protocolo e treinamento das equipes envolvidas, assim como viabilização do exame de vancocinemia para todos os hospitais estaduais podendo haver negociação de preços com os prestadores de serviços de laboratório.

Referência

- 1-Novamicin®. [Bula]. São Paulo: Fresenius Kabi Brasil Ltda;2021
- 2-Drugbank [homepage na internet]. Vancomycin [acesso em 01 set 2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00512>
- 3-UpToDate [Homepage na internet]. Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults [acesso em 04 set 2023]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosing-monitoring-and-adverse-effects-in-adults/print?search=monitoramento>
- 4- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2020 May 19;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036. PMID: 32191793.
- 5- Matsumoto K, Oda K, Shoji K, Hanai Y, Takahashi Y, Fujii S, Hamada Y, Kimura T, Mayumi T, Ueda T, Nakajima K, Takesue Y. Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in the Framework of Model-Informed Precision Dosing:

A Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmaceutics*. 2022 Feb 23;14(3):489. doi: 10.3390/pharmaceutics14030489. PMID: 35335866; PMCID: PMC8955715.

6- Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Homepage na Internet]. Consulta a produtos para saúde. [acesso em 24 Out 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?nomeTecnico=vancomycin>

7-Vanc [Bula]. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2019. Newark, DE 19714 USA

8-ARCHITECT iVancomycin [Bula]. Alemanha: ABBOTT GMBH; 2022.

9- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008

10- Ye Z-K, Tang H-L, Zhai S-D (2013) Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8(10): e77169. doi:10.1371/journal.pone.0077169

11- Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring for Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections. Ottawa: CADTH; 2020 September. (CADTH Technology Review: Focused Critical Assessment).

12- Banco de preço em Saúde [Homepage na Internet]. Relatório de Cotação: cotação rápida 3274 [acesso em 25 Out 2023]. Disponível em: <http://www.bancodepreos.com.br/CertificadoAutenticidade?token=rDC0p6B9EIUh5qQPSfZkNLOd%252fEpQwkELldTjFjtGgxoqHU8nPtm6WA%253d%253d>

13- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 76 p.: il. – (Série A: Normas e manuais técnicos)

14-Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, Lodise TP. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):309-16. doi: 10.1128/AAC.01653-13. Epub 2013 Oct 28. PMID: 24165176; PMCID: PMC3910745.

15- Ramírez E, Jiménez C, Borobia AM, Tong HY, Medrano N, Krauel-Bidwell L, Carcas AJ, Selgas R, Frías J. Vancomycin-induced acute kidney injury detected by a prospective pharmacovigilance program from laboratory signals. *Ther Drug Monit*. 2013 Jun;35(3):360-6. doi: 10.1097/FTD.0b013e318286eb86. PMID: 23666575.

16-Wahrhaftig K de M, Correia LCL, Souza CAM de. Classificação de RIFLE: análise prospectiva da associação com mortalidade em pacientes críticos. *Braz J Nephrol* [Internet]. 2012Oct;34(4):369–77. Available from: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20120027>

17-Datasus. Sistema de Gerenciamento da Tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS [homepage na internet]. Consultar procedimentos [acesso em 01 dez 2023]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

18- MS Diagnóstica (remetente). Cotação de teste de vancocinemia. [mensagem institucional] mensagem recebida por farmacioterapeutica@ses.mt.gov.br em 30 de novembro de 2023.

19-Heckler, Adriane Maris; Hahn, Siomara Regina. Implementation of a vancomycin therapeutic monitoring protocol in adults. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, [S.l.], v. 10, n. 3, july 2020. ISSN 2238-3360. Available at: Date accessed: 20 apr. 2021. doi:<https://doi.org/10.17058/jeic.v10i3.14582>

20-Rybak m, Lomaestro B, Rotschafer J.C et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Disease Pharmacists. *Am J HealthSystPharm.*, v. 66, p. 82-96, 2009.