

**Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

**LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL:
AVALIAÇÃO ECONÔMICA DOS ESQUEMAS DE
TRATAMENTO**

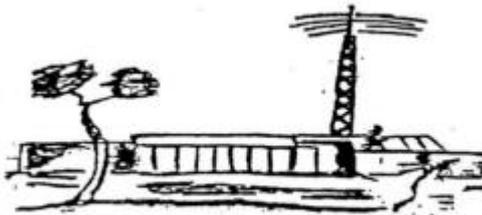
Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho

**BRASÍLIA
2019**

LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: AVALIAÇÃO ECONÔMICA DOS ESQUEMAS DE TRATAMENTO

Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical. Área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias. Orientadora: Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira. Coorientadores: Professor Doutor Gustavo Adolfo Sierra Romero e Professor Doutor Henry Maia Peixoto.



**BRASÍLIA
2019**

BANCA EXAMINADORA

Professora Maria Regina Fernandes de Oliveira (presidente)
Universidade de Brasília

Professora Glaucia Fernandes Cota (membro)
Instituto René Rachou/Fiocruz

Professor Everton Nunes da Silva (membro)
Universidade de Brasília

Professor Wildo Navegantes de Araújo (membro)
Universidade de Brasília

Professor Jonas Lotufo Brant de Carvalho (suplente)
Universidade de Brasília

Dedico este trabalho aos pacientes com leishmaniose visceral no Brasil, que, em meio às precárias condições de vida e dificuldades inerentes a uma doença negligenciada, possam ter acesso ao tratamento mais seguro e eficaz.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida e por todas as oportunidades.

Aos meus pais, Abel e Aparecida, e à minha irmã, Nanda, pelo apoio incondicional em todas as minhas escolhas durante a formação acadêmica.

Ao meu esposo, Diógenes, por todo incentivo e por sempre me mostrar um caminho mais simples e objetivo diante das situações mais difíceis.

Ao meu filho, Miguel, que chegou durante a elaboração desta tese e me fez redescobrir o sentido da vida.

À professora Maria Regina, pela orientação tão cuidadosa desta tese de doutorado, pela disponibilidade e presteza em tantas reuniões e revisões, por todos os apontamentos sempre oportunos, e pelo exemplo de dedicação à profissão.

Ao professor Henry Peixoto, meu coorientador, pela paciência em ensinar, por todas as correções e contribuições tão pertinentes para o aprimoramento deste trabalho.

Ao professor Gustavo Romero, meu coorientador, por toda a contribuição, especialmente em relação à sua experiência clínica com a leishmaniose visceral, imprescindível para o desenvolvimento deste trabalho.

Às amigas Lúcia, Pollyanna, Priscilla, Carla e Emanoele, pela motivação e agradável convívio durante esta fase.

Aos professores e funcionários do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília pelo apoio durante essa jornada.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Proporção de pacientes com LV internados no âmbito do SUS, estimada a partir de dados de estudo que desenvolveu escore prognóstico de LV.....	53
Tabela 2: Utilização de medicamentos pelos pacientes confirmados com leishmaniose visceral, segundo registros do SINAN (2014).	61
Tabela 3: Número de ampolas de antimoniato de meglumina, obtido a partir da distribuição por faixas de peso corporal, dos casos confirmados de LV que utilizaram esse medicamento.....	65
Tabela 4: Parâmetros epidemiológicos utilizados para a estimativa de custos da LV no Brasil, 2014.....	69
Tabela 5: Valores dos procedimentos considerados para o custo do diagnóstico complementar de casos confirmados de leishmaniose visceral.	73
Tabela 6: Óbitos e Anos Potenciais de Vida Perdidos em decorrência da mortalidade precoce por LV. Brasil, 2014.	77
Tabela 7: Parâmetros epidemiológicos considerados na análise de custo-efetividade. Brasil, 2014.....	89
Tabela 8: Parâmetros de custos para um caso de leishmaniose visceral. Brasil, 2014.	91
Tabela 9: Distribuições atribuídas aos parâmetros epidemiológicos e custos utilizados na análise de sensibilidade probabilística. Brasil, 2014.	100
Tabela 10: Parâmetros epidemiológicos utilizados para a análise de impacto orçamentário. Brasil, 2014.	104
Tabela 11: Custos do diagnóstico específico para os 9.895 casos suspeitos de leishmaniose visceral no Brasil, 2014.	109
Tabela 12: Custos do diagnóstico complementar para os 3.453 casos confirmados de leishmaniose visceral no Brasil, 2014.....	110
Tabela 13: Custos do tratamento para os 3.116 casos confirmados de leishmaniose visceral que utilizaram as opções terapêuticas recomendadas no Brasil, 2014.	111
Tabela 14: Custos da assistência hospitalar para os 3.067 casos de leishmaniose visceral tratados neste nível de atenção no Brasil, 2014.	112
Tabela 15: Custos da assistência ambulatorial para os 240 casos de leishmaniose visceral tratados nesse nível de atenção no Brasil, 2014....	114
Tabela 16: Perda salarial referente aos anos potenciais de trabalho perdidos em decorrência da mortalidade precoce por leishmaniose visceral. Brasil, 2014.	116
Tabela 17: Custos totais da leishmaniose visceral e resultado da análise de sensibilidade realizada em relação à proporção de pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação. Brasil, 2014.....	118
Tabela 18: Custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias, de acordo com o desfecho avaliado. Brasil, 2014.	120
Tabela 19: Custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias atualmente	

disponíveis no SUS para tratamento da leishmaniose visceral. Brasil, 2014.	126
Tabela 20: Resultados da análise de sensibilidade realizada com as três variáveis que tiveram maior impacto nos valores de RCEI, nas comparações realizadas, para os diferentes desfechos e perspectivas de estudo. Brasil, 2014.	141
Tabela 21: Custos do tratamento e retratamento da leishmaniose visceral considerados na composição do cenário de referência para análise de impacto orçamentário. Brasil, 2014.	153
Tabela 22: Custos do tratamento e retratamento da leishmaniose visceral considerados na composição do cenário alternativo para análise de impacto orçamentário. Brasil, 2014.	155
Tabela 23: Impacto orçamentário da utilização da anfotericina B lipossomal para tratamento de todos os casos confirmados de leishmaniose visceral no Brasil em 2014, 2015 e 2016.	157
Tabela 24: Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da utilização da anfotericina B lipossomal para tratamento de todos os casos confirmados de leishmaniose visceral no Brasil em 2014, 2015 e 2016.	158

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição dos novos casos de leishmaniose visceral no mundo em 2016. Fonte: WHO, 2018.	27
Figura 2: Estrutura da árvore de decisão para os desfechos falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias e dia de internação evitado, nas perspectivas do SUS e da sociedade. Brasil, 2014.....	85
Figura 3: Estrutura da árvore de decisão para o desfecho cura da leishmaniose visceral aos 180 dias, nas perspectivas do SUS e da sociedade. Brasil, 2014.	86
Figura 4: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, na perspectiva do SUS, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre a RCEI. Brasil, 2014.	129
Figura 5: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, na perspectiva da sociedade, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre a RCEI. Brasil, 2014.	131
Figura 6: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho dia de internação evitado, na perspectiva do SUS, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre a RCEI. Brasil, 2014.	133
Figura 7: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho dia de internação evitado, na perspectiva da sociedade, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre a RCEI. Brasil, 2014.	135
Figura 8: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho cura da leishmaniose visceral aos 180 dias, na perspectiva do SUS, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre a RCEI. Brasil, 2014.....	137
Figura 9: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho cura da leishmaniose visceral aos 180 dias, na perspectiva da sociedade, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre a RCEI. Brasil, 2014.	139
Figura 10: Curvas de aceitabilidade da comparação das estratégias avaliadas para os desfechos falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias e cura da leishmaniose visceral aos 180 dias, nas perspectivas do SUS e da sociedade. Brasil, 2014.	149
Figura 11: Curvas de aceitabilidade da comparação das estratégias atualmente disponíveis no SUS, para os desfechos falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias e cura da leishmaniose visceral aos 180 dias, nas perspectivas do SUS e da sociedade. Brasil, 2014.....	151

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Pressupostos assumidos para a estimativa de custos da leishmaniose visceral, a partir das recomendações do Ministério da Saúde do Brasil.	56
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
APVP	Anos Potenciais de Vida Perdidos
BPS	Banco de Preços em Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNDi	Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas
EA/EAS	Evento adverso ou evento adverso sério
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
HCG	Dosagem de gonadotrofina coriônica humana
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
LV	Leishmaniose visceral
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCR	Reação em Cadeia pela Polimerase
PP	<i>Per protocol</i>
PYLL	<i>Potential Years of Life Lost</i>
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RIFI	Reação de imunofluorescência indireta
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISMAT	Sistema Integrado de Administração de Material
SPSS®	<i>Statistical Packages for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TAP	Determinação de tempo de atividade da protrombina
TGO	Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VHS	Determinação da velocidade de hemossedimentação
YLL	<i>Years of Life Lost</i>

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	26
1.1 Epidemiologia, manifestações clínicas e diagnóstico da leishmaniose visceral	26
1.2 Evolução do tratamento	31
1.3 Projeto LV Brasil	37
1.4 Estudos de avaliação econômica em saúde	39
2 JUSTIFICATIVA	42
3 OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo Geral	43
3.2 Objetivos Específicos	43
4 METODOLOGIA	44
4.1 Tipos de estudo.....	44
4.2 Área e período de estudo.....	44
4.3 Metodologia utilizada no estudo descritivo de custos da leishmaniose visceral no Brasil, em 2014.	44
4.3.1 Delineamento do estudo	44
4.3.2 Definição de caso e fontes de informação	45
4.3.3 Recursos utilizados e pressupostos do estudo	47
4.3.3.1 Pressupostos relacionados ao diagnóstico específico para confirmação de casos de leishmaniose visceral	47
4.3.3.2 Pressupostos relacionados ao diagnóstico complementar para determinação da gravidade do paciente e direcionamento da conduta terapêutica	48
4.3.3.3 Pressupostos relacionados ao tratamento e à assistência dos pacientes	49
4.3.3.3.1 Determinação da proporção de pacientes com leishmaniose visceral tratados com antimoniato de meglumina em nível hospitalar e ambulatorial	51
4.3.3.3.2 Pressuposto relacionado à determinação da perda de produtividade	54
4.3.3.3.3 Pressuposto relacionado à determinação da perda de produtividade	54
4.3.4 Parâmetros epidemiológicos do estudo de custos	58
4.3.4.1 Estimativas dos parâmetros epidemiológicos relacionados ao diagnóstico (específico e complementar).....	58
4.3.4.2 Estimativas dos parâmetros epidemiológicos relacionados ao tratamento e à assistência (hospitalar e ambulatorial).....	59
4.3.4.2.1 Determinação do número de ampolas de antimoniato de meglumina utilizadas	62
4.3.4.2.2 Determinação do número de ampolas de anfotericina B utilizadas	65
4.3.4.2.3 Determinação do número de ampolas de outros medicamentos utilizados no SUS para tratamento da LV	67
4.3.4.3 Estimativas dos parâmetros epidemiológicos relacionados à perda de produtividade	68
4.3.5 Valoração dos recursos.....	70
4.3.5.1 Custos Diretos.....	70
4.3.5.1.1 Custos do diagnóstico específico.....	70

4.3.5.1.2 Custos do diagnóstico complementar	71
4.3.5.1.3 Custos do tratamento	74
4.3.5.1.4 Custos da assistência hospitalar	75
4.3.5.1.5 Custos da assistência ambulatorial	75
4.3.5.2 Custos Indiretos	76
4.3.6 Análise de sensibilidade do estudo de custos	79
4.4 Metodologia utilizada na análise de custo-efetividade dos esquemas de tratamento da leishmaniose visceral no Brasil	80
4.4.1 Delineamento do estudo, estratégias avaliadas e desfechos	80
4.4.2 Pressupostos considerados na análise de custo-efetividade	80
4.4.3 Modelos de decisão	82
4.4.4 Parâmetros epidemiológicos dos modelos de decisão	87
4.4.5 Custos considerados nos modelos de decisão	90
4.4.5.1 Custos considerados para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias	93
4.4.5.2 Custos considerados para o desfecho dia de internação evitado	97
4.4.5.3 Custos considerados para o desfecho cura da LV aos 180 dias	98
4.4.6 Cálculo da razão de custo-efetividade e análise de sensibilidade	98
4.5 Metodologia utilizada na análise de impacto orçamentário	102
4.5.1 Delineamento do estudo e estratégias avaliadas	102
4.5.2 Parâmetros epidemiológicos considerados na análise de impacto orçamentário	103
4.5.3 Custos considerados na análise de impacto orçamentário	105
4.6 Aspectos éticos	107
5 RESULTADOS	108
5.1 Estudo de custos da LV no Brasil	108
5.1.1 Custos diretos	108
5.1.2 Custos Indiretos	115
5.1.3 Custo total da leishmaniose visceral no Brasil em 2014 e análise de sensibilidade	117
5.2 Análise de custo-efetividade dos esquemas terapêuticos para tratamento da leishmaniose visceral	119
5.2.1 Análises de sensibilidade determinística e probabilística da análise de custo-efetividade	127
5.3 Análise de impacto orçamentário	152
5.3.1 Análise de sensibilidade do impacto orçamentário	157
6 DISCUSSÃO	159
7 CONCLUSÕES	176
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	178
9 APÊNDICES	188
10 ANEXO	202

RESUMO

Introdução: A leishmaniose visceral humana (LV) é uma doença tropical negligenciada, fatal quando não tratada. Estudo multicêntrico realizado no Brasil mostrou que os esquemas terapêuticos com anfotericina B lipossomal apresentaram eficácia semelhante e maior segurança em relação ao tratamento com antimoniato de meglumina. **Métodos:** Foram realizados três estudos econômicos - custos da doença, análise de custo-efetividade, e análise de impacto orçamentário. O estudo de custos da LV foi realizado nas perspectivas do SUS e da sociedade, considerando o número de casos registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no ano de 2014. Foram estimados os custos diretos médicos relacionados ao diagnóstico, à assistência e ao tratamento dos casos de LV; e os custos indiretos, relacionados à perda de produtividade por mortalidade precoce e por morbidade. A análise de custo-efetividade foi desenvolvida nas perspectivas do SUS e da sociedade, para um horizonte analítico de 180 dias, comparando as seguintes estratégias: 1) Antimoniato de meglumina; 2) Anfotericina B lipossomal; e 3) Combinação da anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina. A análise considerou os seguintes desfechos: 1) Falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias; 2) Dia de internação evitado; e 3) Cura da LV aos 180 dias. Foram realizadas análises de sensibilidade univariada determinística e probabilística. Para a análise de impacto orçamentário, o cenário de referência refletiu a recomendação atual para tratamento da LV. No cenário alternativo foi avaliada a utilização do medicamento anfotericina B lipossomal para todos os casos novos confirmados de LV, para horizonte temporal de três anos. **Resultados:** O custo total da LV no Brasil foi de R\$ 32.070.985,40 e 80% dos custos corresponderam à perda de produtividade por mortalidade precoce. Os custos diretos totalizaram R\$ 4.234.521,22, e a maioria foi relacionada à hospitalização (40%), seguida pelos custos com o tratamento (22%) e 18% com profilaxia secundária para pacientes que apresentavam coinfeção *Leishmania*-HIV. A análise de custo-efetividade demonstrou, para todos os desfechos analisados, que a estratégia anfotericina B lipossomal apresentou maior efetividade. A estratégia antimoniato de meglumina foi dominada pela estratégia que usa a combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina, para os desfechos falha terapêutica precoce evitada e cura. Foi estimado o custo de R\$ 629,55 para cada falha terapêutica precoce adicionalmente evitada, um custo de R\$ 60,74 a cada dia adicional de internação evitado e um custo de R\$ 203,14 para cada caso adicional de LV curado, para a estratégia anfotericina B lipossomal, em comparação ao antimoniato de meglumina, na perspectiva da sociedade. A análise de impacto orçamentário estimou que o custo total no cenário de referência para tratamento dos 3.453 casos confirmados de LV em 2014 foi de R\$ 3.271.602,57. O impacto orçamentário incremental com a utilização da anfotericina B lipossomal para todos os casos confirmados de LV foi de R\$ 1.045.766,04 no terceiro ano. **Conclusões:** O tratamento com anfotericina B lipossomal poderá prover uma terapêutica mais segura e eficiente aos pacientes com LV. A análise apresentada poderá subsidiar o processo de decisão para ampliação do uso da anfotericina B lipossomal para todos os casos confirmados de LV no Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Human visceral leishmaniasis (VL) is a neglected tropical disease, fatal when untreated. A multicenter study conducted in Brazil showed that the therapeutic regimens with liposomal amphotericin B presented similar efficacy and greater safety compared to the treatment with meglumine antimoniate. **Methods:** Three economic studies were carried out: a cost-of-illness study, cost-effectiveness analysis and budget impact analysis. Cost-of-illness study was carried out on the SUS and societal perspectives, considering the number of cases registered in the Notifiable Diseases Information System (SINAN) in the year of 2014. Direct medical costs regarding diagnostic, treatment, and care provided to VL patients; and indirect costs related to productivity loss due to premature mortality and morbidity. Cost-effectiveness analysis was developed on the SUS and societal perspectives, for a 180-day time horizon, comparing three strategies: 1) Meglumine antimoniate; 2) Liposomal amphotericin B; and 3) Combination of liposomal amphotericin B with meglumine antimoniate. The analysis considered the following outcomes: 1) Early therapeutic failure avoided at 30 days; 2) Day of hospitalization avoided; and 3) VL cure at 180 days. Univariate deterministic and probabilistic sensitivity analyzes were performed. For the budget impact analysis, the baseline scenario reflected the current recommendation for treatment of VL. In the alternative scenario, the use of the drug liposomal amphotericin B was evaluated for all new confirmed cases of VL, with a time horizon of three years. **Results:** The total VL cost in Brazil was R\$ 32,070,985.40 and 80% of the costs corresponded to the loss of productivity due to premature mortality. The total of direct costs corresponded to R\$ 4,234,521.22, and the majority of costs was associated with hospitalization (40%), followed by treatment (22%) and 18% secondary prophylaxis for patients with *Leishmania*-HIV coinfection (18%). Cost-effectiveness analysis showed, for all the analyzed outcomes, that the liposomal amphotericin B strategy presented greater effectiveness. Meglumine antimoniate strategy was dominated by the strategy that uses the combination of liposomal amphotericin B with meglumine antimoniate, for the outcomes early therapeutic failure avoided and cure. The cost of R\$ 629.55 was estimated for each additional early therapeutic failure avoided, a cost of R\$ 60.74 for each additional day of hospitalization avoided, and a cost of R\$ 203.14 for each additional case of cured VL for the liposomal amphotericin B strategy compared to meglumine antimoniate, from a societal perspective. The budget impact analysis estimated R\$ 3,271,602.57 as total costs in the baseline scenario for treatment of the 3,453 VL confirmed cases in 2014. The incremental budget impact with the use of liposomal amphotericin B for all confirmed cases of VL was R\$ 1,045,766.04 in the third year. **Conclusion:** Treatment with liposomal amphotericin B may provide safer and more efficient therapy for patients with VL. The analysis presented may support the decision process to increase the use of liposomal amphotericin B for all confirmed cases of VL in Brazil.

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral humana (LV) é uma antroponose causada por protozoários tripanossomatídeos do gênero *Leishmania*, transmitida pela picada de fêmeas de flebotomíneos infectadas. Na América Latina, *Leishmania infantum* é o principal agente etiológico (GRIMALDI; TESH; MCMAHON-PRATT, 1989; MOMEN; GRIMALDI JÚNIOR; DEANE, 1987). As principais espécies envolvidas na transmissão da doença no Brasil são *Lutzomyia longipalpis* e *Lu. cruzi*. Os principais reservatórios no ambiente silvestre são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyonthous*) e marsupiais (*Didelphis albiventris*) e na área urbana, os cães (DEANE, 1956; LAINSON; RANGEL, 2005).

A doença, que se caracteriza por um amplo espectro clínico, ainda constitui importante problema de saúde pública, tanto em decorrência de fatores de risco ambientais como migrações, urbanização e desmatamento, como também por fatores de risco individuais como co-infecção Leishmania-HIV, desnutrição e fatores genéticos (DESJEUX, 2004). Sua relevância deve-se à elevada letalidade na ausência de tratamento oportuno, podendo evoluir para óbito em mais de 95% dos casos não tratados (WHO, 2019).

1.1 Epidemiologia, manifestações clínicas e diagnóstico da leishmaniose visceral

A LV constitui uma das principais causas de mortalidade entre as doenças tropicais negligenciadas no Brasil e está fortemente relacionada à pobreza (MARTINS-MELO et al., 2016). A ocorrência de um caso de LV em uma família que vive em precárias condições financeiras pode agravar ainda mais a situação de pobreza, em decorrência da perda de produtividade do paciente acometido (BOELAERT et al., 2010).

Estima-se que ocorram cerca de 50.000 a 90.000 casos novos de LV anualmente no mundo, dos quais, mais de 95% estão concentrados em dez

países: Bangladesh, Brasil, China, Etiópia, Índia, Quênia, Nepal, Somália, Sudão do Sul e Sudão (Figura 1). (WHO, 2019).

Além de figurar entre as principais causas de mortalidade em todo o mundo, a LV incapacita milhões de pessoas. De acordo com dados do *Burden of Disease Study 2013*, as leishmanioses foram responsáveis por 4,28 (3,53 a 5,09) milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability Adjusted Life Years - DALY*) em 2013. A métrica DALY é uma ferramenta desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para avaliar a relevância e o impacto relativo de cada doença, refletindo o tempo de vida perdido devido à doença debilitante ou à morte prematura (IHME, 2013). No caso das leishmanioses, os DALY refletem principalmente o grande número de mortes decorrentes da LV e praticamente não consideram a deficiência decorrente da leishmaniose cutânea (HOTEZ et al., 2014).

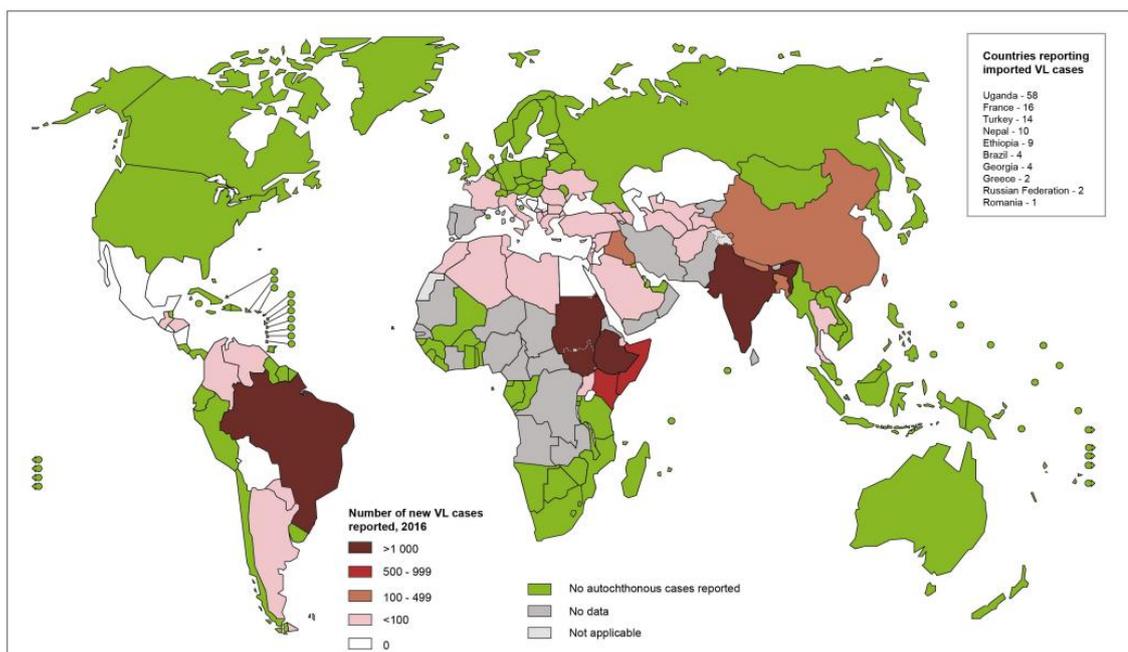


Figura 1: Distribuição dos novos casos de leishmaniose visceral no mundo em 2016. Fonte: WHO, 2019.

Na América Latina, os casos de LV estão distribuídos em 12 países, dos quais 90% foram registrados no Brasil. No período de 2000 a 2011 foram notificados 41.015 novos casos de LV no Brasil, com taxa de incidência de 1,84 casos/100.000 habitantes, e um total de 3.322 óbitos; cerca de 277 óbitos

por ano (MARTINS-MELO et al., 2014a). Em 2014 foram notificados, no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde, 3.453 casos e 238 óbitos por LV, com incidência de 1,7 casos por 100 mil habitantes e taxa média de letalidade de 6,9% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a). A maior parte dos casos ocorreu em homens (64,9%) e a faixa etária mais acometida foi de zero a nove anos (42,6%). A doença é mais frequente em crianças com menos de 10 anos e o sexo masculino é proporcionalmente o mais afetado. A maior suscetibilidade em crianças deve-se à relativa imaturidade imunológica celular, agravada pela desnutrição, tão comum nas áreas endêmicas, além de uma maior exposição ao vetor no peridomicílio (MARTINS-MELO et al., 2014a; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

Em relação à distribuição geográfica, ocorreram 404 (11,7%) casos na região Norte, 2.022 (58,5%) casos na região Nordeste, 456 (13,2%) casos na região Sudeste, quatro (0,1%) casos na região Sul, 184 (5,3%) casos na região Centro-oeste e houve 383 (11,2%) casos sem registro de unidade federada no SINAN. Os casos estavam distribuídos em 21 das 27 unidades federadas, com maior concentração na região Nordeste. De acordo com dados do Sistema de Internações Hospitalares (SIH/SUS), em 2014, foram registradas 2.511 internações por LV, com média de permanência hospitalar de 14,3 dias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017c).

A LV está associada a precárias condições econômicas, migração de pessoas não imunes para áreas com ciclos de transmissão ativos, urbanização, a fatores ambientais como alterações climáticas e desmatamento, e a fatores de risco individuais, como desnutrição e infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) (WHO, 2019). Estudo de revisão sistemática conduzido na América Latina concluiu que a presença de cães constitui efetivamente um fator de risco para adquirir LV, uma vez que a presença de cães no domicílio e a maior soropositividade desses animais em áreas próximas às residências foram identificadas como fatores associados à ocorrência da doença. Além disso, o estudo constatou que jovens foram mais frequentemente infectados que adultos e que áreas com vegetação densa

também estiveram associadas com a ocorrência da infecção (BELO et al., 2013).

Estudo que estimou a carga das leishmanioses no Brasil, a partir de dados do Estudo Global da Carga de Doenças (*Global Burden of Disease - GBD*), observou que a taxa de incidência da LV aumentou em 52,9% e os anos de vida perdidos (*Years of Life Lost - YLL*) aumentaram em 108% considerando o período de 1990 a 2016. A maior taxa de YLL estava entre as crianças menores de um ano de idade, que aumentou 131,2% no mesmo período. De acordo com os autores, esse aumento pode ser devido às mudanças geográficas na incidência de casos de LV que vêm ocorrendo no Brasil desde 1980, caracterizadas pela expansão para grandes centros urbanos e áreas antes livres da doença (BEZERRA et al., 2018).

O padrão de transmissão da LV no Brasil tem apresentado mudanças importantes ao longo dos últimos anos. Historicamente, a incidência da doença era expressivamente maior na população rural, entretanto, a partir da década de 1980, tem sido observada alteração nesse padrão, com aumento persistente da incidência em áreas urbanas. Na década de 1990, apenas 10% dos casos ocorriam fora da Região Nordeste, e em 2007, esse percentual foi alterado para 50% dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b; WERNECK, 2010). Apesar das evidências da maior ocorrência da doença em áreas urbanas, o que parece ocorrer é uma heterogeneidade nos cenários de transmissão em meio urbano, nos quais são notadas características com maior ou menor similaridade em relação ao padrão epidemiológico rural (WERNECK, 2008).

Trata-se de doença sistêmica, cujas manifestações clínicas variam desde casos assintomáticos a quadros que incluem febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia, hepatoesplenomegalia e anemia com leucopenia, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia, emagrecimento, edema e estado de debilidade progressivo. Podem ocorrer, entre as possíveis complicações, otite média aguda, piodermites, infecções dos tratos urinário e respiratório e o desenvolvimento de quadro séptico com evolução fatal, caso não ocorra tratamento adequado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). Com o

propósito de identificar os pacientes que possuem risco aumentado de evoluir para óbito, o Ministério da Saúde recomenda a adoção de sistema de avaliação do risco de vida com base em modelos de predição construídos a partir da adição de variáveis clínicas ou de variáveis clínicas e laboratoriais, ponderadas pela força da associação estatística entre as respectivas variáveis e o desfecho morte (COSTA, 2009).

Outro grave problema emergente relacionado à LV é a coinfeção *Leishmania*-HIV em várias regiões do mundo. Altas taxas foram descritas no Brasil, Etiópia e no estado de Bihar, na Índia (WHO, 2019). Estudo identificou que LV e HIV/AIDS foram mencionadas em 272 registros do total de 3.322 óbitos atribuídos à LV no período de 2000 a 2011 (MARTINS-MELO et al., 2014b). Segundo dados do Ministério da Saúde, atualmente há aproximadamente 7% de coinfectados *Leishmania*-HIV no Brasil. A infecção pelo HIV aumenta o risco de LV clinicamente relevante em áreas endêmicas, reduz a probabilidade de resposta terapêutica e aumenta a probabilidade de recidiva (ALVAR et al., 1997). A profilaxia secundária demonstrou ter efeito protetor para evitar a ocorrência de recidiva por LV em pacientes coinfectados (COTA; DE SOUSA; RABELLO, 2011).

O diagnóstico da LV deve ser realizado o mais rapidamente possível, podendo ser baseado em achados clínicos e laboratoriais. O diagnóstico clínico deve ser suspeitado sempre que o paciente apresentar febre e esplenomegalia associadas ou não à hepatomegalia. O diagnóstico laboratorial, preconizado pelo Ministério da Saúde, consiste em métodos parasitológicos e imunológicos. O diagnóstico parasitológico é realizado pela visualização de formas amastigotas do parasito, em material biológico da medula óssea, do linfonodo ou do baço, por meio de exame direto, isolamento em meio de cultura (*in vitro*) ou isolamento em animais suscetíveis (*in vivo*). O diagnóstico imunológico, baseado na pesquisa de anticorpos contra *Leishmania*, pode ser realizado por meio da reação de imunofluorescência indireta (RIFI) - consideradas positivas as amostras reagentes a partir da diluição de 1:80 - e por meio de testes rápidos imunocromatográficos - considerados positivos quando a linha controle e a linha teste aparecem na

fita ou plataforma. O diagnóstico por ensaio imunoenzimático *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) não está disponível na rede pública de saúde no Brasil, apenas em unidades de saúde da rede privada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

Recomenda-se ainda que seja realizada sorologia para HIV em todos os pacientes com LV, tendo em vista que o diagnóstico da coinfeção com HIV tem implicações no prognóstico e na abordagem terapêutica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). Mais recentemente, os testes de diagnóstico molecular que utilizam a amplificação de DNA (Ácido desoxirribonucleico) do parasito por meio da Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) têm sido aplicados nos centros de referência e laboratórios de pesquisa, tanto em material obtido de medula óssea, quanto em amostras de sangue periférico, principalmente em pessoas coinfectadas com HIV, nas quais a acurácia dos testes sorológicos é precária (COTA et al., 2012).

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são estratégias fundamentais para reduzir a alta letalidade por LV no Brasil. Dessa forma, todos os pacientes diagnosticados com a doença necessitam de tratamento oportuno, seguro e eficaz (MARTINS-MELO et al., 2014a; WHO, 2019).

1.2 Evolução do tratamento

Estudo de revisão sistemática sobre tratamento da LV identificou os seguintes medicamentos atualmente disponíveis: antimoniato de meglumina, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B lipossomal, miltefosina e paramomicina. Os fármacos mais recentes (miltefosina e paramomicina) foram pouco avaliados e necessitam ser estudados em diferentes cenários epidemiológicos (MARINHO et al., 2015).

No Brasil, os medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento específico da doença são o antimoniato de meglumina e a anfotericina B. Além do tratamento específico, são recomendadas pelo Ministério da Saúde, medidas adicionais, como

hidratação, antitérmicos, antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

No País, o antimoniato de meglumina é utilizado como tratamento de primeira escolha da LV, apesar de seu uso apresentar elevada toxicidade e baixa adesão pelo paciente em função dos longos esquemas posológicos exigidos (GONTIJO; MELO, 2004). Além dos problemas relacionados à toxicidade, há evidências de que os pacientes imunodeprimidos, em geral, não respondem adequadamente ao tratamento com os antimoniais (DESJEUX, 1999).

O uso de antimoniais no tratamento da LV iniciou-se em 1912, ano em que Gaspar Viana descobriu a ação curativa do tartarato duplo de antimônio e potássio, denominado nas farmacopeias de tártaro emético (REZENDE, 2009). Christina e Caronia, em 1915, na Itália, trataram crianças com LV com injeções de repetidas doses de antimoniais trivalentes. Em 1940, o tártaro emético e outros medicamentos baseados em antimoniais trivalentes (Sb^{+3}) foram substituídos por antimoniais pentavalentes (Sb^{5+}), como o estibogluconato de sódio (Pentostan®) e o antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime®), sendo atualmente os principais medicamentos utilizados no tratamento das leishmanioses (COELHO et al., 2014). No Brasil, a única formulação disponível, distribuída no sistema público de saúde, é o antimoniato N-metil glucamina ou antimoniato de meglumina.

O mecanismo de ação preciso dos antimoniais pentavalentes permanece incerto, mas se sabe que atua nas formas amastigotas do parasito, inibindo sua atividade glicolítica e a via oxidativa de ácidos graxos. Os antimoniais parecem inibir a fosfofrutoquinase, com subsequente bloqueio da produção de adenosina trifosfato (ANVISA, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Os compostos distribuem-se em altas concentrações no plasma, fígado e baço. O tempo de meia-vida do fármaco é de oito horas em adultos e cinco horas em crianças, com rápida taxa de absorção e excreção urinária (OPAS, 2013).

O antimoniato de meglumina está disponível em apresentações de ampolas de 5mL contendo 1,5g de antimoniato, equivalentes a 405mg de

antimônio pentavalente (Sb^{+5}), correspondendo a 81mg/mL. Recomenda-se a posologia de 20mg/ Sb^{+5} /kg/dia, por via endovenosa ou intramuscular (preferencialmente por via endovenosa lenta), uma vez ao dia, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias, sendo a dose máxima de três ampolas ao dia (ANVISA, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). Os efeitos adversos observados relacionados ao tratamento são artralgias, mialgias, inapetência, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, dor no local da aplicação, febre, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e pancreatite (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

Estima-se que, em todo o mundo, até 15% das falhas terapêuticas ocorram com o uso do antimoniato, e, na Índia (estado de Bihar), de 37% a 64% dos pacientes não tratados previamente não respondem aos antimoniais (BOELAERT; LE RAY; VAN DER STUYFT, 2002). As principais desvantagens observadas são a elevada toxicidade e a necessidade de internação prolongada para administrar o medicamento em regime hospitalar (VANLERBERGHE et al., 2007).

A anfotericina B é um antibiótico poliênico derivado de culturas de *Streptomyces*. Os agentes poliênicos são antifúngicos de amplo espectro originalmente descobertos na década de 1950. Durante décadas, foi aceito que a sua natureza anfipática permitia que eles interagissem diretamente no ergosterol da membrana lipídica, resultando na formação de poros e permeabilização da membrana, com a conseqüente morte celular. Estudos recentes concluíram que a formação de canais não é o mecanismo primário da morte celular, uma vez que os agentes poliênicos formam grandes agregados extramembranosos que extraem ergosterol essencial das bicamadas lipídicas da membrana plasmática. Como o ergosterol participa de vários processos celulares essenciais, a causa da morte celular é provavelmente multifatorial (SPITZER; ROBBINS; WRIGHT, 2017).

A formulação convencional da anfotericina B contém o desoxicolato de sódio, cuja função é permitir a dissolução do fármaco em água e a estabilização da suspensão na forma de micélios. A aplicação por via endovenosa, em infusão lenta, é necessária para obter níveis úteis no sangue

e tecidos. A principal via de excreção é a renal, mas há também eliminação por via hepatobiliar. As preparações lipossomo-encapsuladas e com complexos lipídicos não possuem eficácia maior que o fármaco nativo, porém causam menos reações adversas (RANG; DALE; RITTER; GARDNER, 2011). As formulações lipídicas de anfotericina B (lipossomal, em dispersão coloidal ou em complexo lipídico) modificam a farmacocinética e distribuição tecidual do fármaco. A anfotericina B é liberada dos lipídeos no interior das células, atingindo maiores concentrações no fígado e no baço, em relação à formulação desoxicolato, mas no rim seus níveis de concentração são mais baixos (MARTINEZ, 2006).

A anfotericina B, na sua formulação lipossomal, é recomendada no Brasil para pacientes que apresentem pelo menos uma das seguintes condições: gravidez; idade menor que um e maior que 50 anos; insuficiência renal; insuficiência hepática; insuficiência cardíaca; infecção pelo HIV; comorbidades que comprometam a imunidade; uso de medicação imunossupressora; falha terapêutica ao antimonial pentavalente; intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca no eletrocardiograma maior que 450 milissegundos; uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT no eletrocardiograma; e escore de gravidade clínico maior que quatro ou clínico-laboratorial maior que seis no modelo de predição recomendado pelo Ministério da Saúde (COSTA, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

A anfotericina B lipossomal está disponível em frasco-ampola com 50 mg de anfotericina B lipossomal liofilizada. Devem ser administrados, diariamente, 3 mg/kg/dia, durante sete dias, ou 4 mg/kg/dia, durante cinco dias em infusão venosa. Os eventos adversos mais frequentes da anfotericina B lipossomal são febre, cefaleia, náuseas, vômitos, tremores, calafrios e dor lombar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

A anfotericina B desoxicolato pode ser utilizada quando o paciente apresentar hipersensibilidade ao antimonial pentavalente e não se enquadrar em nenhuma das condições para utilização da anfotericina B lipossomal. O desoxicolato está disponível em apresentação de frasco com 50 mg de desoxicolato sódico de anfotericina B liofilizada. Deve ser aplicado 1 mg/kg/dia

por infusão venosa, sendo a dose máxima diária de 50 mg, durante 14 a 20 dias. A duração do tratamento depende da evolução clínica, considerando a velocidade da resposta e a presença de comorbidades (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). Os eventos adversos relacionados à anfotericina B desoxicolato podem ser imediatos, relacionados à infusão, como febre, calafrios, taquicardia, hipertensão arterial, náuseas, vômitos e taquipnéia, ou podem ser tardios, relacionados diretamente à dose cumulativa recebida de anfotericina B e à sensibilidade do paciente, entre os quais se destacam a nefrotoxicidade e a anemia. Outras reações adversas incluem plaquetopenia, dispnéia, hipotensão arterial, arritmia cardíaca e toxicidade neurológica, além de tromboflebite no local de aplicação (MARTINEZ, 2006).

Considerando que não há vacina disponível para prevenção da LV e o controle do vetor possui eficácia limitada, a OMS e o Brasil consideram como a mais importante estratégia para o controle da doença a detecção dos casos com tratamento oportuno, tornando necessária a adoção de regimes de tratamento menos complexos e mais seguros (VANLERBERGHE et al., 2007). Estudos com medicamentos alternativos como anfotericina B lipossomal, em esquemas mais curtos e menos tóxicos, assim como miltefosina administrada pela via oral representam avanços na superação dos desafios impostos pela toxicidade associada ao uso do antimoníato de meglumina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; VANLERBERGHE et al., 2007).

Em relação aos custos do tratamento, estudo que comparou os custos e a relação de custo-efetividade de diferentes regimes terapêuticos utilizados no tratamento da LV em áreas endêmicas da Índia, Nepal e alguns países da África, concluiu que o custo médio para aquisição do medicamento anfotericina B lipossomal foi 40 vezes maior quando comparado ao do antimoníato: enquanto que o custo do antimoníato foi de US\$ 28,00 (28,00-149,00), a anfotericina B lipossomal custou US\$1.120,00 (455,00-4.138,00). No referido estudo, foram considerados como custos de aquisição dos medicamentos, os valores fornecidos pela Campanha de Acesso a Medicamentos Essenciais da Organização Médicos Sem Fronteiras, para tratamento de um paciente de 35 kg. No entanto, quando foram considerados

os custos dos cuidados médicos, os custos do tratamento com antimoniato - US\$143,00 (US\$ 143,00-420,00) – foram superiores aos custos do tratamento com a anfotericina B lipossomal - US\$90,00 (US\$ 90,00-111,00) -, considerando dados de estudos prévios realizados na Índia, que incluíram o custo de um dia de hospitalização, medicamentos auxiliares e tratamento adjuvante para os efeitos secundários da estratégia escolhida, materiais injetáveis, testes laboratoriais (rotina e complementares) e honorários médicos (VANLERBERGHE et al., 2007).

A OMS vem realizando importantes ações para promover o acesso equitativo aos medicamentos essenciais, entre as quais pode ser citada a redução dos preços dos medicamentos para o tratamento da LV e de outras doenças negligenciadas. Essas doenças geram uma situação de iniquidade em saúde, uma vez que afetam principalmente populações em situação de pobreza, agravando ainda mais a situação de vulnerabilidade social em que se encontram. Há um desinteresse do mercado farmacêutico em investimento de recursos para pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias para o atendimento dessas doenças, além dos expressivos custos para o registro sanitário dessas tecnologias em diversos países (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b; WHO, 2012).

Muitas empresas fabricantes concordaram em produzir os medicamentos atualmente disponíveis a preços subsidiados após negociação com a OMS. Com isso, o preço da anfotericina B lipossomal foi reduzido em 90% e o preço do antimoniato de meglumina, em 60% (WHO, 2018). Ainda de acordo com dados da OMS, o custo para o tratamento de um paciente com LV, em 2010, com anfotericina B lipossomal seria de US\$ 252, enquanto que o tratamento com antimoniato custaria US\$ 59,30, considerando apenas os custos de aquisição dos medicamentos para tratamento de um paciente de 35kg (WHO, 2010).

De acordo com dados dos registros de compras do Ministério da Saúde, o custo de uma ampola de 5mL de antimoniato de meglumina, adquirida em 2013 do fornecedor Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA, foi de R\$ 2,79 a unidade, enquanto que a anfotericina B lipossomal 50mg foi

adquirida, em 2014, do fornecedor Gilead Sciences, por R\$ 42,39 o frasco-ampola. O Ministério da Saúde adquire esses medicamentos por meio de organismos multilaterais internacionais, como a Organização Pan-Americana de Saúde – OPAS, uma vez que não estão disponíveis no mercado brasileiro e são necessários para o tratamento da doença. Nota-se expressiva diferença entre os custos de aquisição do antimoniato de meglumina e da anfotericina B lipossomal, entretanto, é necessário considerar os custos da assistência hospitalar associada ao tratamento e os benefícios para os pacientes a partir da utilização dos diferentes regimes terapêuticos.

1.3 Projeto LV Brasil

Com o objetivo de identificar novas alternativas para o tratamento da LV, considerando que os medicamentos atualmente disponíveis possuem elevada toxicidade, risco de resistência e alto custo, foi realizado ensaio de fase IV randomizado e aberto para avaliar a eficácia e a segurança do desoxicolato de anfotericina B, da anfotericina B lipossomal, e da combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina, comparados com o tratamento atualmente recomendado pelo Ministério da Saúde, que utiliza o antimoniato de meglumina.

O “Estudo multicêntrico de eficácia e segurança dos fármacos recomendados para o tratamento da leishmaniose visceral no Brasil”, também denominado de “Projeto LV Brasil” (ROMERO et al., 2017), foi coordenado pela Universidade de Brasília no ano de 2011, com financiamento do Ministério da Saúde do Brasil. O estudo foi desenvolvido em parceria com pesquisadores de instituições das regiões Norte, Nordeste, Centro-oeste e Sudeste do país, assim como da Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi).

A população-alvo do estudo foi composta por pacientes (adultos e crianças) das seguintes cidades: Aracaju, Belo Horizonte, Fortaleza, Montes Claros e Teresina. Um total de 377 pacientes foi considerado para as análises de eficácia e segurança, entretanto, para a comparação formal de

significância e estimação da magnitude dos efeitos observados, somente foram considerados os grupos de tratamento com antimoniato de meglumina (comparador), com anfotericina B lipossomal e com a terapia combinada de anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina, devido à suspensão de inclusão de participantes no braço de tratamento do desoxicolato de anfotericina B, por motivo de segurança.

Para a análise do desfecho primário de cura, aos seis meses de acompanhamento, foram consideradas as abordagens por intenção de tratar clássica (ITT - *Intention-to-treat*), na qual as falhas terapêuticas, recidivas e perdas de seguimento foram consideradas como não curados e a abordagem por protocolo (PP - *Per protocol*), na qual foram excluídas as falhas terapêuticas por eventos adversos e perdas de seguimento.

Os resultados relativos à eficácia revelaram, na abordagem por intenção de tratar, que o tratamento com anfotericina B lipossomal apresentou maior taxa de cura (87,2%), seguida do tratamento com a terapia combinada (taxa de cura de 83,9%) e do tratamento com o comparador, antimoniato de meglumina (taxa de cura de 77,5%), embora não tenha mostrado diferença com significância estatística entre os grupos de intervenções e comparador. Na abordagem por protocolo, observou-se uma maior proporção bruta de cura no grupo que recebeu a terapia combinada (98,9%), seguida pelo grupo tratado com a anfotericina B lipossomal (92,2%). Entretanto, a diferença na taxa de cura, quando comparada ao grupo tratado com antimoniato (94,5%), não atingiu significância estatística.

Em relação à segurança, quanto à ocorrência de eventos adversos sérios, observou-se que 37,5% dos pacientes tratados com a terapia combinada apresentaram eventos adversos sérios, seguida de 30,6% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina e 27,5% dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, sem diferença estatística entre os grupos de intervenção e comparador. Observou-se uma maior proporção de suspensão precoce do tratamento por ocorrência de eventos adversos ou eventos adversos sérios nos grupos tratados com antimoniato (13,5%) e com a terapia combinada (8,9%), enquanto que no grupo tratado com anfotericina

B lipossomal essa proporção foi de 0,92%. Foi demonstrada significância estatística entre o tratamento com anfotericina B lipossomal e o tratamento com o comparador ($p < 0,001$), quanto à necessidade de suspensão precoce do tratamento por eventos tóxicos.

Dessa forma, o estudo concluiu que a principal vantagem observada no tratamento com anfotericina B lipossomal foi a redução da ocorrência de eventos adversos graves, que impõem a necessidade de interrupção do tratamento. Este melhor perfil de segurança, associado a um período mais curto de tratamento e de hospitalização, sugere que o tratamento da LV com anfotericina B lipossomal poderia ser recomendado como tratamento de primeira linha no Brasil e provavelmente na América Latina.

1.4 Estudos de avaliação econômica em saúde

As avaliações econômicas em saúde são técnicas analíticas formais para comparar duas ou mais alternativas de ação, ponderando os custos dos recursos aplicados e consequências para a saúde, para subsidiar as decisões sobre a priorização de intervenções e a alocação de recursos (DRUMMOND; STODDARD; TORRANCE, 2015). Os principais tipos de avaliações econômicas completas, nas quais existe comparação entre diferentes alternativas e são avaliados os custos e consequências de cada alternativa, são os estudos de custo-efetividade, custo-benefício, custo-minimização e custo-utilidade.

As análises de custo-efetividade constituem a forma mais comum de avaliação econômica em saúde, devido à forma prática e acessível de medir as consequências das intervenções em saúde por meio de medidas de desfecho da prática clínica ou unidades naturais, tais como “pacientes curados” e “óbitos evitados”, entre outros desfechos. Essas análises baseiam-se na comparação de pelo menos duas intervenções, sendo assim, são sempre relativas. Essa comparação sistemática dos custos e consequências de intervenções em saúde é apresentada como “razão de custo por unidade de desfecho de saúde”, como por exemplo, o “custo por caso curado da

doença” ou “custo por óbito evitado”. O resumo dos resultados de uma avaliação comparativa de diferentes estratégias de cuidados à saúde é expresso pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), sendo esse o principal resultado de uma análise econômica. A RCEI é obtida por meio da divisão da diferença de custos das alternativas pela diferença das suas efetividades (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014c).

A análise de custo-utilidade, compreendida como uma variação da análise de custo-efetividade, compara distintas intervenções de saúde, cujos custos são expressos em unidades monetárias e os efeitos em utilidades (unidades padronizadas que combinam a estimativa do efeito das tecnologias comparadas no tempo e na qualidade de vida, como os anos de vida ajustados para a qualidade ou os anos de vida ajustados para a incapacidade). Na análise de custo-benefício, tanto os custos das tecnologias comparadas, quanto seus efeitos, são valorados em unidades monetárias. Na análise de custo-minimização são comparados os custos de duas ou mais tecnologias somente quando os efeitos das tecnologias comparadas sobre a saúde são considerados similares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014c).

Os estudos de custos de doença são considerados avaliações econômicas incompletas, pois descrevem apenas o componente dos custos. Esses estudos constituem etapa necessária para elaboração da análise de custo-efetividade, pois contemplam a identificação dos custos relevantes à avaliação, a mensuração dos recursos utilizados, e a valoração dos recursos (DRUMMOND; STODDARD; TORRANCE, 2015).

Os estudos de avaliação econômica utilizam modelos analíticos para subsidiar a decisão sobre a utilização de diferentes intervenções em saúde. Esses modelos de decisão, que devem representar, ao máximo, a realidade, são utilizados de acordo com as especificidades de cada doença em estudo e devem contemplar os eventos envolvidos e suas probabilidades de ocorrência, os custos e os desfechos em saúde. São exemplos de modelos analíticos: árvore de decisão, modelo de Markov, simulação de eventos discretos e modelo dinâmico. Enquanto que a árvore de decisão é um modelo utilizado para representar melhor doenças agudas com base em coortes

hipotéticas fechadas e horizonte temporal reduzido, os modelos de Markov e simulação de eventos discretos são mais apropriados para doenças crônicas e horizonte temporal longo. Por sua vez, o modelo dinâmico permite considerar externalidades da doença e destinam-se àquelas em que há interação entre grupos de indivíduos (SILVA et al., 2016).

Uma vez constatada a eficiência da tecnologia, por meio de avaliações econômicas completas, procede-se à realização de análise de impacto orçamentário, que integra as informações de custos com estimativas epidemiológicas relativas ao tamanho da população que utilizará a nova tecnologia, sob a perspectiva do gestor do sistema de saúde. A análise de impacto orçamentário consiste na avaliação das consequências financeiras decorrentes da adoção de uma nova tecnologia em um cenário de saúde com recursos finitos. São comparados cenários de uma doença em relação aos seus custos, sendo um deles o cenário de referência, que representa a realidade atual da doença com as intervenções já utilizadas, e um cenário alternativo, que considera os efeitos da nova intervenção no custo do manejo da doença (FERREIRA-DA-SILVA et al., 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011b).

No Brasil, compete ao Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, mediante evidências científicas sobre eficácia, segurança, avaliação econômica comparativa dos benefícios e custos e análise de impacto orçamentário, de acordo com o Decreto 7.646/2011.

Considerando os resultados de eficácia e segurança que apoiam a utilização da anfotericina B lipossomal como tratamento de primeira linha no Brasil (ROMERO et al., 2017), esse estudo propõe realizar uma análise de custo-efetividade para comparar os esquemas para o tratamento de LV no país, considerando como desfechos a falha terapêutica precoce evitada, dia de internação evitado e a cura.

2 JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento da LV mostra-se relevante, tanto do ponto de vista da saúde pública, visando ao controle da doença, quanto em relação ao cuidado individual, considerando a necessidade de redução dos eventos adversos e a adesão dos pacientes ao tratamento.

Estudo multicêntrico realizado no Brasil mostrou que a eficácia dos esquemas terapêuticos com anfotericina B lipossomal foi equivalente à eficácia do tratamento com antimoniato de meglumina. Entretanto, foi observada uma taxa de suspensão precoce do tratamento por eventos adversos menor no grupo de pacientes tratados com a anfotericina B lipossomal (ROMERO et al., 2017).

Considerando que o custo de aquisição da anfotericina B lipossomal é substancialmente superior ao do antimoniato de meglumina e que há custos relacionados aos cuidados em saúde e aos eventos adversos que podem diferir entre as diferentes estratégias de tratamento, torna-se necessária a realização de estudo de custo-efetividade para avaliar a eficiência dos esquemas propostos (VANLERBERGHE et al., 2007). A avaliação econômica é imprescindível frente ao cenário de possibilidade de incorporação no SUS de esquemas terapêuticos com anfotericina B lipossomal, combinada ou não com antimoniato de meglumina, para o tratamento de primeira linha da LV, além das indicações de uso já estabelecidas pelo Ministério da Saúde.

Neste trabalho, serão estimados os custos, em relação aos benefícios esperados, da utilização de anfotericina B lipossomal e da combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina, comparados ao antimoniato de meglumina para o tratamento de primeira linha da LV no SUS.

As evidências econômicas geradas poderão auxiliar a tomada de decisão no âmbito do SUS, de forma a beneficiar a sociedade brasileira, o próprio sistema de saúde e as pessoas que realizam tratamento para LV no Brasil.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar os custos da leishmaniose visceral no Brasil e estimar a eficiência de esquemas terapêuticos baseados no uso da anfotericina B lipossomal combinada ou não ao antimoniato de meglumina, em comparação ao antimoniato de meglumina, medicamento de primeira linha atualmente recomendado no Brasil.

3.2 Objetivos Específicos

- Estimar os custos diretos relacionados ao diagnóstico específico e complementar, ao tratamento medicamentoso e à assistência hospitalar e ambulatorial prestada aos pacientes com LV no Brasil em 2014;
- Estimar os custos indiretos relacionados à perda de produtividade por mortalidade precoce e por morbidade dos pacientes com LV no Brasil em 2014;
- Avaliar a relação de custo-efetividade de esquemas terapêuticos com anfotericina B lipossomal combinada ou não ao antimoniato de meglumina no tratamento da LV no Brasil, em comparação ao tratamento com antimoniato de meglumina, atualmente recomendado pelo Ministério da Saúde;
- Avaliar o impacto orçamentário da utilização da anfotericina B lipossomal para o tratamento de todos os casos confirmados de LV no Brasil, no âmbito do SUS.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipos de estudo

Foram realizados três estudos econômicos: i) custos da doença; ii) análise de custo-efetividade, utilizando modelo de decisão analítico; e iii) análise de impacto orçamentário.

4.2 Área e período de estudo

Foi estudada uma coorte hipotética a partir de dados epidemiológicos de notificação de casos de LV no Brasil no ano de 2014.

4.3 Metodologia utilizada no estudo descritivo de custos da leishmaniose visceral no Brasil, em 2014.

4.3.1 Delineamento do estudo

Foi realizado estudo de custos da LV no Brasil, baseado em casos incidentes da doença, nas perspectivas do SUS e da sociedade, considerando o número de casos registrados no SINAN no ano de 2014.

Foram estimados os custos diretos médicos - relacionados ao diagnóstico (exames específicos e complementares), à assistência (ambulatorial e hospitalar) e ao tratamento (medicamentos) dos casos de LV - e os custos indiretos, relacionados à perda de produtividade.

A mensuração dos custos diretos foi realizada por meio da abordagem de macrocusteio (*gross costing* ou *top-down*), na qual foram utilizados valores médios nacionais efetivamente pagos com recursos federais. A principal vantagem dessa abordagem é a validade externa, pois utiliza fontes de dados

nacionais, que abrangem variações regionais e institucionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014c). O macrocusteio foi realizado a partir dos casos de LV notificados ao SINAN e foram utilizados custos unitários de sistemas oficiais de dados que disponibilizam valores pagos ou desembolsados pelo Ministério da Saúde para as hospitalizações e aquisições de exames diagnósticos e medicamentos.

A mensuração dos custos indiretos foi realizada por meio do método do capital humano, no qual os dias de ausência ao trabalho, por falecimento ou por doença, transformam-se em unidades monetárias por meio da aplicação de remunerações médias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014c).

Foram estimados os custos indiretos relacionados à perda de produtividade por mortalidade precoce e por morbidade. Para obtenção dos custos relativos à perda de produtividade por mortalidade precoce, foram calculados os *Potential Years of Life Lost* (PYLL) e os anos potenciais de trabalho perdidos em decorrência da mortalidade precoce por LV. Os custos relacionados à perda de produtividade por morbidade foram obtidos a partir dos dias de ausência ao trabalho dos pacientes internados ou dos acompanhantes de pacientes internados.

4.3.2 Definição de caso e fontes de informação

Como a LV é uma doença de notificação compulsória no Brasil, foram definidos como casos para este estudo, os casos novos da doença notificados ao SINAN em 2014, excluindo-se os registros de recidivas e transferências (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). O banco de dados foi analisado com base nas variáveis selecionadas a partir da Ficha de Investigação da Leishmaniose Visceral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005a). A base de dados não-nominal do SINAN, referente ao ano 2014, para o agravo leishmaniose visceral (CID-10: B55), foi fornecida pela área técnica do Ministério da Saúde responsável pela vigilância do agravo, em formato *.dbf, após retirada de duplicações e

inconsistências identificadas por meio do programa RecLink (aplicativo utilizado para relacionamento probabilístico de registros de bases de dados).

A análise da base para obtenção dos dados foi realizada por meio do software Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS®), versão 23. Em 2014 a base de dados do SINAN para LV foi composta por 10.278 registros, dos quais foram excluídos 225 registros de recidivas e 158 de transferências, resultando em 9.895 casos novos suspeitos de LV.

O SINAN foi utilizado como fonte dos parâmetros epidemiológicos para determinação dos custos diretos (número de pacientes diagnosticados e tratados) e dos custos indiretos (número de óbitos por LV).

O Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS) foi utilizado como fonte dos custos de internações hospitalares, tendo em vista que por meio desse sistema são processados os registros do atendimento do paciente internado, que são enviados ao Ministério da Saúde para compor o banco de dados nacional. A Autorização de Internação Hospitalar (AIH) é o instrumento de registro utilizado por todos os gestores e prestadores de serviços SUS e apresenta como característica a proposta de pagamento por valores fixos dos procedimentos médico-hospitalares, que incluem os materiais utilizados, os procedimentos realizados, os profissionais de saúde envolvidos e estrutura de hotelaria (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a). Além do SIH-SUS, a valoração dos custos diretos foi realizada a partir dos valores pagos e reembolsados pelo SUS para os diferentes itens, obtidos nas seguintes fontes: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), Banco de Preços em Saúde (BPS) e informações fornecidas pelo Ministério da Saúde.

Os custos foram apresentados em reais (R\$), moeda corrente brasileira. Os valores de custos identificados em anos diferentes ao ano de 2014 foram ajustados para esse ano com base na taxa oficial de inflação determinada pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) acumulado. O IPCA é o índice oficial do Governo Federal para medição das metas inflacionárias desde julho de 1999 e é medido pelo IBGE (IBGE, 2017).

4.3.3 Recursos utilizados e pressupostos do estudo

De forma a identificar os recursos utilizados, foram consideradas as recomendações vigentes do Ministério da Saúde que norteiam as ações de diagnóstico e tratamento da LV no âmbito do SUS. A partir dessas recomendações, foram definidos os pressupostos assumidos neste trabalho, descritos nos itens subsequentes.

4.3.3.1 Pressupostos relacionados ao diagnóstico específico para confirmação de casos de leishmaniose visceral

De acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, para a confirmação dos casos clinicamente suspeitos da doença, devem ser realizados os seguintes métodos diagnósticos: a) diagnóstico parasitológico, que consiste na identificação do parasito em material biológico por meio de exame direto ou isolamento em meio de cultura; ou b) diagnóstico imunológico por meio da pesquisa de anticorpos contra *Leishmania*, pela reação de imunofluorescência indireta – RIFI ou teste rápido imunocromatográfico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

No banco de dados do SINAN, fonte dos parâmetros epidemiológicos deste estudo, há as seguintes variáveis: “diagnóstico parasitológico”, “diagnóstico imunológico RIFI” e “diagnóstico imunológico outro”.

Considerando que não há discriminação de qual método parasitológico foi utilizado nos casos notificados ao SINAN, assumiu-se que foi realizado exame parasitológico direto de aspirado da medula óssea. De acordo com a literatura, esse teste apresenta baixa sensibilidade (77%) e especificidade de 99%. A reação de imunofluorescência indireta – RIFI, o teste sorológico mais amplamente utilizado no Brasil, apresenta sensibilidade de 88% e especificidade de 83% (MACHADO DE ASSIS; RABELLO; WERNECK, 2012).

Em relação ao outro método de diagnóstico imunológico que consta no SINAN, assumiu-se que foi realizado o teste rápido imunocromatográfico

Kalazar Detect®, considerando que este era o teste rápido disponível nos laboratórios de referência do SUS em 2014, embora tenha sido substituído por outro teste rápido no ano posterior (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a). Este teste possui sensibilidade de 88,1% e especificidade de 90,6% (PERHUYPE-MAGALHÃES; MACHADO-DE-ASSIS; RABELLO, 2012).

O teste ELISA, que também poderia estar incluído nesta variável do SINAN, atualmente é realizado prioritariamente em hospitais de referência e não está recomendado nas publicações vigentes do Ministério da Saúde para o diagnóstico de LV no âmbito do SUS.

Dessa forma, assumiu-se o pressuposto de que os casos suspeitos de LV realizaram os seguintes testes: exame parasitológico direto de aspirado da medula óssea, reação de imunofluorescência indireta (RIFI), e teste rápido imunocromatográfico.

Foi assumida a realização de uma consulta médica ambulatorial para todos os casos novos suspeitos de LV, para solicitação dos exames diagnósticos e para solicitação de Autorização para Internação Hospitalar (AIH), para os pacientes cujas condições clínicas justificaram a necessidade de hospitalização, de acordo com o fluxo para internação no SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a).

4.3.3.2 Pressupostos relacionados ao diagnóstico complementar para determinação da gravidade do paciente e direcionamento da conduta terapêutica

Uma vez confirmado o caso de LV, torna-se necessária a realização de exames complementares, cujos resultados direcionam para o tratamento adequado. Esses exames, descritos nas recomendações do Ministério da Saúde, permitem a identificação de condições determinantes da gravidade do paciente e do maior risco de evoluir para óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005b; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011a).

Dessa forma, assumiu-se o pressuposto de que os seguintes exames foram realizados em todos os casos confirmados de LV: eletrocardiograma

(ECG), teste rápido de HIV, hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, provas de função hepática (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, atividade de protrombina, proteínas totais e frações, fosfatase alcalina e bilirrubinas) e provas de função renal (creatinina e ureia) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005b; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011a).

Foi assumida ainda a realização de teste de gravidez para todas as mulheres com LV em idade fértil, que, de acordo com o Ministério da Saúde, compreende a faixa etária de 10 a 49 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Além destes, foi assumida a realização dos seguintes testes com o objetivo de prevenir ou detectar precocemente complicações infecciosas e hemorrágicas: sumário de urina, hemocultura, urocultura e radiografia do tórax (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011a).

Considerou-se que os testes citados foram realizados em nível ambulatorial, tanto para os pacientes tratados neste nível de atenção, quanto para aqueles tratados em nível hospitalar, antes da internação.

4.3.3.3 Pressupostos relacionados ao tratamento e à assistência dos pacientes

De acordo com as orientações do Ministério da Saúde, os medicamentos utilizados para o tratamento da LV no âmbito do SUS são o antimoniato de meglumina e a anfotericina B, nas formulações lipossomal e desoxicolato (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

O tratamento com antimoniato de meglumina, fármaco de primeira escolha para o tratamento de LV no âmbito do SUS, pode ser realizado em nível ambulatorial ou hospitalar, a depender da gravidade e risco de evoluir para óbito. É recomendada a utilização de um sistema de escores indicadores de gravidade, como critério para decisão sobre o nível de atenção no qual o tratamento do paciente deverá ser realizado (Costa, 2009). Neste trabalho assumiu-se que uma proporção dos pacientes que utilizaram antimoniato de meglumina foi tratada em nível ambulatorial e outra em nível hospitalar, de acordo com metodologia a ser descrita no item 4.3.3.3.1, abaixo.

Durante o período do tratamento com antimoniato de meglumina é recomendada a realização de exames eletrocardiográficos e laboratoriais (função hepática, renal e pancreática), para acompanhar a evolução e identificar possível toxicidade medicamentosa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011a). Para os pacientes tratados em âmbito hospitalar, estes procedimentos foram considerados contemplados na AIH. Já para os pacientes tratados em ambulatório, foi considerada a realização semanal de: a) eletrocardiograma (para pacientes com idade maior que 40 anos, a fim de monitorar o intervalo QT corrigido, arritmias e achatamento da onda T); b) velocidade de hemossedimentação e exames para monitoramento da função hepática (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, atividade de protrombina, proteínas totais e frações, fosfatase alcalina e bilirrubinas), renal (creatinina e ureia) e pancreática (amilase e lipase); e c) consulta médica para análise dos exames e acompanhamento clínico, que incluiu uma prescrição de antitérmico disponível no âmbito do SUS (dipirona), de acordo com posologia recomendada. Assim, durante o período de tratamento de 20 dias (considerado período de três semanas), foi assumida a realização de três eletrocardiogramas, três conjuntos dos exames laboratoriais citados e três consultas médicas por paciente.

O tratamento de LV com o medicamento anfotericina B lipossomal está indicado para os pacientes que apresentem condições clínicas específicas, motivo pelo qual foi assumido que todos os pacientes tratados com esse medicamento - de acordo com dados SINAN - foram internados. A anfotericina B lipossomal foi também utilizada para realização da profilaxia secundária para pacientes com coinfeção *Leishmania*-HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b). Nesses casos, considerou-se que os pacientes foram internados por um dia a cada duas semanas. A anfotericina B desoxicolato é recomendada quando o paciente apresenta hipersensibilidade ao antimônio pentavalente e não se enquadra em nenhuma das condições para utilização da anfotericina B lipossomal.

Apesar de o Ministério da Saúde recomendar apenas os medicamentos antimoniato de meglumina e a anfotericina B para o tratamento da LV, no

banco de dados do SINAN há registros de utilização da pentamidina e de outros medicamentos (sem informação sobre quais seriam os outros medicamentos).

Para o total de pacientes tratados com essas outras opções terapêuticas que não constam nas recomendações vigentes, foi assumido apenas o custo da assistência hospitalar necessária para realização do tratamento, considerando que a possibilidade de realização do tratamento em regime ambulatorial está prevista apenas para uma proporção de pacientes tratados com antimoniato de meglumina.

Assumiu-se o pressuposto de que todos os medicamentos acima descritos para tratamento etiológico da LV foram utilizados conforme a posologia recomendada. Portanto, o número de ampolas utilizadas foi determinado em função do peso corporal dos pacientes.

Foi considerado ainda que medidas adicionais ao tratamento específico como hidratação, antitérmicos, antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional, quando necessárias, justificariam a necessidade de internação do paciente, logo seus custos estariam incluídos no custo da internação.

Assumiu-se que foram realizadas quatro consultas ambulatoriais após a realização do tratamento (tanto para pacientes tratados em âmbito hospitalar, como para aqueles tratados em nível ambulatorial), para acompanhamento da evolução clínica do paciente, aos 30, 60, 90 e 180 dias, exceto para aqueles que evoluíram para óbito.

4.3.3.3.1 Determinação da proporção de pacientes com leishmaniose visceral tratados com antimoniato de meglumina em nível hospitalar e ambulatorial

As publicações do Ministério da Saúde indicam a possibilidade de realização do tratamento de LV tanto em nível hospitalar, quanto em nível ambulatorial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). Todos os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, anfotericina B desoxicolato e com outros medicamentos são internados. Para o antimoniato de meglumina, foi

necessário estimar, a partir de dados da literatura, a proporção de pacientes tratada em nível hospitalar e ambulatorial, uma vez que a ficha de notificação do agravo não contempla variáveis relacionadas ao nível de atenção no qual o tratamento foi realizado. Essa informação é de grande relevância para a determinação dos custos da doença, pois interfere nos custos com internação.

Essa proporção foi determinada, de forma indireta, a partir de dados de um estudo que desenvolveu um sistema de escores para determinar o prognóstico de óbito por LV (COURA-VITAL et al., 2014). Nesse estudo, desenvolvido a partir da análise de características dos casos novos de LV registrados no SINAN, durante um período de cinco anos, foi possível identificar precocemente os pacientes com elevado risco para óbito por LV. Considerou-se que essa proporção de pacientes críticos corresponde à proporção de pacientes que precisam ser tratados em regime de internação, uma vez que os casos de LV com maior risco de evoluir para o óbito devem ser internados e tratados em hospitais de referência.

No trabalho realizado, os autores analisaram todos os casos confirmados de LV registrados no SINAN entre 2007 e 2011, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Foram incluídos os casos de LV que evoluíram para cura ou óbito por LV, e excluídas as seguintes situações: casos de LV não confirmados por diagnóstico laboratorial específico e aqueles sem esta informação, casos que evoluíram para óbito por outras causas, casos de abandono de tratamento, de transferência ou sem esta informação.

Os casos foram divididos em duas séries, sendo dois terços dos casos para construir o modelo de escores e um terço deles para validação do modelo. Ambos os grupos possuíam a mesma proporção de curados e óbitos. Para construir o modelo de escores, foram avaliadas quais variáveis clínicas estavam associadas à ocorrência de óbito por LV. Foram então definidos escores, variando de 0 a 14, de acordo com a ocorrência dos fatores prognósticos, entretanto nenhum dos pacientes avaliados obteve score superior a 13. Para validar o modelo, os autores distribuíram os casos em cada score de acordo com o desfecho cura ou óbito.

No presente trabalho, foram então somados os quantitativos de pacientes em cada escore, para ambos os desfechos, apresentados no estudo de Coura-Vital. Dessa forma, observou-se que 12,1% dos pacientes possuíam escores 0 e 1 (sendo 2,5% dos pacientes com escore 0 e 9,6% dos pacientes com escore 1), que 37% dos pacientes possuíam escores 2 e 3, e que 50,9% apresentavam escores de 4 ou mais (Tabela 1).

Tabela 1: Proporção de pacientes com LV internados no âmbito do SUS, estimada a partir de dados de estudo que desenvolveu escore prognóstico de LV.

Score prognóstico	Cura ¹		Óbito ¹		Pacientes ²		Nível de atenção à saúde para tratamento
	N	%	n	%	n	%	
0	96	2,6	1	0,4	97	2,5	Ambulatorial
1	376	10,1	1	0,4	377	9,6	Ambulatorial
2	782	21,1	11	4,9	793	20,2	Hospitalar/ Ambulatorial
3	644	17,4	17	7,6	661	16,8	Hospitalar/ Ambulatorial
4	669	18	30	13,5	699	17,8	Hospitalar
5	447	12	37	16,6	484	12,3	Hospitalar
6	311	8,4	30	13,5	341	8,7	Hospitalar
7	182	4,9	31	13,9	213	5,4	Hospitalar
8	101	2,7	19	8,5	120	3,1	Hospitalar
9	47	1,3	13	5,8	60	1,5	Hospitalar
10	40	1,1	16	7,2	56	1,4	Hospitalar
11	7	0,2	10	4,5	17	0,4	Hospitalar
12	4	0,1	4	1,8	8	0,2	Hospitalar
13	2	0,1	3	1,4	5	0,1	Hospitalar
Total	3708	100	223	100	3931	100	

1. Dados apresentados no estudo de Coura-Vital (2014), referentes à validação do sistema de escores, que representam um terço dos casos novos de LV registrados no SINAN no período de 2007 a 2011, considerando os critérios de inclusão e exclusão definidos no estudo.
2. Total de pacientes em cada escore, obtido a partir da soma dos valores apresentados no estudo de Coura-Vital (2014) que se referiam ao número de pacientes que evoluíram para cura ou para óbito.

De acordo com os autores, o sistema de escores poderá orientar sobre o nível de atenção em saúde no qual os pacientes deverão ser tratados e acompanhados, considerando que o adequado manejo clínico poderá contribuir para a redução da ocorrência de óbitos por LV. Assim, um paciente que apresenta escore de 4 ou mais deveria receber a máxima atenção do sistema de saúde, pois possui elevado risco de morte, sendo necessária

hospitalização para garantir a realização de medidas como hidratação, tratamento com antipiréticos e antibióticos, terapia sanguínea, suporte nutricional, além dos exames requeridos para monitorar o paciente durante a realização do tratamento específico. Pacientes com escore 2 ou 3 apresentam redução no risco de evoluir para o óbito, o que tornaria possível a realização do tratamento em nível hospitalar, por um curto período de tempo, ou ainda em ambulatório, caso pudesse receber um acompanhamento próximo. Finalmente, pacientes com escore de 0 ou 1 apresentam baixo risco de morte e poderiam ser tratados em nível ambulatorial.

Os dados do estudo apresentado foram utilizados neste trabalho como *proxy* da proporção de pacientes com LV internados no âmbito do SUS. Considerou-se como caso-base a proporção de 88%, que corresponde à soma da proporção de pacientes com escores de 2 e 3 (37%) e da proporção de pacientes com escores de 4 ou mais (51%). Para os pacientes com escores 2 e 3, apesar de haver tanto a possibilidade de tratamento em nível hospitalar quanto em nível ambulatorial, assumiu-se que estes pacientes foram internados, considerando a dificuldade para realização de um acompanhamento mais próximo no ambulatório.

Assim, foi assumido que 88% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina foram internados e que 12% foram tratados em regime ambulatorial, para o caso-base.

Para a variação (análise de sensibilidade) foram consideradas duas situações: uma em que apenas os pacientes com escore 4 ou mais são internados (51%) e outra na qual todos os pacientes de LV (100%) são tratados em regime hospitalar.

4.3.3.4 Pressuposto relacionado à determinação da perda de produtividade

Para a determinação da perda de produtividade por morbidade, em decorrência das internações pela doença, foi assumido o pressuposto de que todas as crianças e idosos com LV, internadas para a realização do

tratamento, foram acompanhadas por um adulto em idade produtiva, considerada a idade mínima de 18 anos, e máxima de 65 anos para homens e 60 anos para mulheres, conforme detalhamento posterior. Dessa forma, para os cálculos de determinação da perda de produtividade, foi considerado o total de pacientes internados, independentemente da idade do paciente, uma vez que houve ausência ao trabalho tanto por parte dos pacientes internados que se ausentaram do trabalho, como dos acompanhantes de crianças e idosos internados. Assumiu-se ainda que os pacientes internados ausentaram-se ao trabalho por 15 dias para recuperação em domicílio após a alta hospitalar, de acordo com opinião de especialistas. Os pressupostos assumidos estão sintetizados no Quadro 1.

Quadro 1: Pressupostos assumidos para a estimativa de custos da leishmaniose visceral, a partir das recomendações do Ministério da Saúde do Brasil.

Diagnóstico específico
Foi considerado que todos os casos suspeitos de LV realizaram uma consulta médica para atendimento e solicitação dos exames para diagnóstico da doença.
Considerou-se que as variáveis do SINAN “diagnóstico parasitológico” e “outro diagnóstico imunológico” referem-se respectivamente ao exame parasitológico direto de aspirado da medula óssea e ao teste rápido imunocromatográfico.
Diagnóstico complementar
Foi considerado que todos os casos confirmados de LV realizaram exames complementares, em nível ambulatorial, para determinação da gravidade e direcionamento da conduta terapêutica (medicamento e nível de atenção).
Exames complementares realizados: eletrocardiograma (ECG), teste rápido para detecção da infecção pelo HIV, hemograma completo, determinação da velocidade de hemossedimentação – VHS, provas de função hepática (dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética - TGO/AST, dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica - TGP/ALT, determinação de tempo de atividade da protrombina - TAP, dosagem de proteínas totais e frações, dosagem de fosfatase alcalina e dosagem de bilirrubina total e frações), provas de função renal (dosagens de creatinina e ureia), teste de gravidez (dosagem de gonadotrofina coriônica humana) e exames para detectar precocemente complicações infecciosas (sumário de urina, hemocultura, urocultura e radiografia do tórax).
Considerou-se que a dosagem de gonadotrofina coriônica foi realizada apenas para as mulheres com LV em idade fértil (entre 10 e 49 anos).
Tratamento
Para tratamento da LV foram obtidos apenas os custos dos medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde. Os registros de casos que utilizaram outros medicamentos foram considerados apenas para os custos da assistência hospitalar.
O número de ampolas de antimoniato de meglumina foi determinado com base na posologia e no número de pacientes em cada faixa de peso correspondente à utilização de uma, duas ou três ampolas. Para os outros medicamentos, foi considerada a posologia recomendada com base no peso médio dos pacientes (36,4kg), obtido pelo peso médio dos casos confirmados de LV tratados com antimoniato de meglumina (preenchimento da variável no SINAN ocorre apenas quando este medicamento é prescrito).
Para os pacientes tratados com antimoniato de meglumina, a proporção de pacientes internados foi estimada a partir de dados de estudo anterior (COURA-VITAL et al., 2014). Considerou-se que uma proporção de pacientes com escores de gravidade mais elevados (com maior risco de evoluir para óbito) foi internada (88%) e outra proporção foi tratada em nível ambulatorial (12%). Todos os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, anfotericina B desoxicolato e com outros medicamentos foram internados.

(continua)

(continuação)

Assistência hospitalar
O custo da assistência hospitalar foi estimado para a proporção de pacientes internados para tratamento com antimoniato de meglumina e para todos os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, anfotericina B desoxicolato e outros medicamentos.
Os custos dessa categoria consideraram o valor pago pelo Ministério da Saúde pelas Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) e realização de consultas médicas após a alta hospitalar (término do tratamento), exceto para aqueles que evoluíram para óbito. Foram consideradas quatro consultas para acompanhamento dos pacientes aos 30, 60, 90 e 180 dias a fim de detectar possíveis recaídas.
Foi considerado que medidas adicionais ao tratamento específico como hidratação, antitérmicos, antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional, quando necessárias, justificariam a internação do paciente, logo seus custos estariam incluídos no custo da internação.
Assistência ambulatorial
Foram realizados os seguintes procedimentos para a proporção de pacientes tratados com antimoniato de meglumina em ambulatório, considerando o período de 20 dias de tratamento: <ul style="list-style-type: none">• Procedimentos diários de administração do medicamento (20 procedimentos);• Consultas médicas semanais para acompanhamento clínico durante a realização do tratamento (três consultas);• Exames semanais para identificar possível toxicidade medicamentosa (três conjuntos de exames): ECG (para pacientes com idade maior que 40 anos); velocidade de hemossedimentação, exames para monitoramento da função hepática e renal (os mesmos utilizados no diagnóstico complementar, descritos acima) e função pancreática (amilase e lipase).
Foi considerada a utilização de antitérmico disponível no âmbito do SUS (dipirona), pelos pacientes tratados em ambulatório: <ul style="list-style-type: none">• Um frasco de dipirona solução oral 500mg/ml para os pacientes com até 12 anos;• 30 comprimidos de dipirona 500mg para os pacientes com mais de 12 anos de idade.
Foram consideradas quatro consultas médicas após o término do tratamento para acompanhamento dos pacientes aos 30, 60, 90 e 180 dias a fim de detectar possíveis recaídas, exceto para aqueles que evoluíram para óbito.
Profilaxia secundária
Foi considerado que os casos confirmados de LV no SINAN, que possuíam coinfeção <i>Leishmania</i> -HIV, realizaram profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal, por um dia a cada duas semanas.
Perda de produtividade
Assumiu-se que todas as internações geraram período de ausência ao trabalho, porque o indivíduo em idade produtiva (idade mínima de 18 anos e máxima de 65 anos para homens e 60 anos para mulheres) estava ou na condição de paciente de VL internado ou na condição de acompanhante de outro paciente internado com a doença (crianças ou idosos).
Foi considerado que, após a alta hospitalar, os pacientes internados ausentaram-se ao trabalho por 15 dias para recuperação em domicílio.
Para estimar a perda de produtividade por morbidade (internação), o número de pacientes hospitalizados foi o mesmo utilizado para estimar os custos diretos com assistência hospitalar, com exceção daqueles que evoluíram para óbito.

4.3.4 Parâmetros epidemiológicos do estudo de custos

Os dados epidemiológicos que subsidiaram a obtenção dos custos relacionados à LV foram obtidos a partir dos registros de casos da doença notificados ao SINAN.

Os parâmetros cujos valores não puderam ser obtidos diretamente do SINAN foram calculados com base nos pressupostos assumidos. A identificação, a quantificação e a forma de obtenção dos parâmetros epidemiológicos selecionados estão descritas nos itens subsequentes.

4.3.4.1 Estimativas dos parâmetros epidemiológicos relacionados ao diagnóstico (específico e complementar)

A base de dados foi composta por 10.278 registros. Para obter o número de casos novos suspeitos de LV no ano de 2014, foram desconsiderados os casos registrados na variável “tipo de entrada” como “recidiva” (225 registros) e “transferência” (158 registros), por meio da função seleção de casos do SPSS®, utilizando o comando: ENTRADA <> "2" AND ENTRADA <> "3". Os casos de “transferência” foram excluídos, pois se referem àqueles pacientes que comparecem a uma unidade de saúde para dar continuidade ao tratamento já iniciado em outra unidade, e os casos de “recidiva” representam as situações em que houve recrudescimento da sintomatologia após a cura clínica. Em ambas as situações, os registros foram excluídos, pois o objetivo deste estudo foi avaliar os custos relacionados aos casos novos de LV no Brasil. Dessa forma, a base de dados para as análises foi constituída de 9.895 casos suspeitos de LV.

A partir dessa seleção de casos, foram obtidas, por meio da função análise de estatística descritiva do SPSS®, as frequências das seguintes variáveis relacionadas ao diagnóstico de LV, para os casos suspeitos: “diagnóstico parasitológico”, “diagnóstico imunológico IFI” e “diagnóstico imunológico outro”, que apresentaram completude de 94,5%. Para essas variáveis, as categorias de resposta eram “positivo”, “negativo” e “não

realizado”. Assim, foram somados os valores das categorias “positivo” e “negativo” para obter o número de casos suspeitos que realizaram cada teste. Foram desconsiderados os valores das categorias “não realizado” e sem preenchimento. Dessa forma, obteve-se que 2.198 casos suspeitos de LV realizaram exame parasitológico direto de aspirado da medula óssea, 4.968 realizaram reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e 4.690 realizaram teste rápido imunocromatográfico. Ressalta-se que um paciente pode ter realizado mais de um teste específico, tendo em vista que o somatório das frequências de pacientes que fizeram cada um dos testes é superior ao total de pacientes do estudo.

Em relação aos exames diagnósticos complementares, descritos nos pressupostos para determinação da gravidade do paciente e direcionamento da conduta terapêutica, com exceção da dosagem de gonadotrofina coriônica, o parâmetro utilizado como base foi o número de casos confirmados de LV. Para obter essa frequência, foi utilizada a função seleção de casos do SPSS®, utilizando o comando ENTRADA <> "2" AND ENTRADA <> "3" AND CLASSI_FIN = "1", resultando em 3.453 casos.

Conforme pressuposto assumido, considerou-se que o exame dosagem de gonadotrofina coriônica foi realizado apenas para os 365 casos confirmados de LV, do sexo feminino, com idades entre 10 e 49 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Esse valor foi obtido a partir das frequências por faixa etária, considerando a seguinte seleção no SPSS®: ENTRADA <> "2" AND ENTRADA <> "3" AND CLASSI_FIN = "1" AND CS_SEXO = "F".

4.3.4.2 Estimativas dos parâmetros epidemiológicos relacionados ao tratamento e à assistência (hospitalar e ambulatorial)

Para determinar o número de pacientes com LV que receberam assistência hospitalar no âmbito do SUS, para os quais foram geradas AIH, foi considerado o total de pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, anfotericina B desoxicolato e com outros medicamentos, pois foi assumido o pressuposto de que esses seriam internados. Foi necessário estimar o

número de pacientes tratados com antimoniato de meglumina em âmbito hospitalar, considerando que uma proporção destes (88%) foi internada.

Para estimar o número de indivíduos que realizaram tratamento com cada medicamento, utilizou-se o seguinte procedimento: foram excluídos os casos registrados na variável “tipo de entrada” como “recidiva” e “transferência” e foi selecionada apenas a opção “confirmado” da variável “classificação final”, tendo em vista que apenas os casos confirmados da doença receberam tratamento. Esse procedimento foi realizado no SPSS® por meio do comando ENTRADA <> "2" AND ENTRADA <> "3" AND CLASSI_FIN = "1", que resultou em um total de 3.453 registros. Foi então utilizada a função análise de estatística descritiva para obter a frequência das variáveis “droga inicial administrada” e “outra droga utilizada, na falência do tratamento inicial”, que apresentaram completude de 92,9% e 49,4%, respectivamente. A baixa completude da última variável pode decorrer do fato de que ela é preenchida apenas nas situações em que houve falha terapêutica no tratamento inicial.

De acordo com o preenchimento das variáveis do SINAN “droga inicial administrada” e “outra droga utilizada, na falência do tratamento inicial”, verificou-se que 1.997 pacientes foram tratados com antimoniato de meglumina (dos quais 88% ou 1.757 pacientes foram internados), 704 com anfotericina B lipossomal, 415 com anfotericina B (desoxicolato) e 191 com outros medicamentos para as quais não há recomendações vigentes. Verificou-se ainda que, de acordo com os registros, nenhum medicamento foi utilizado em 110 casos (Tabela 2). Dessa forma, considerou-se que 3.067 pacientes foram internados para tratamento de LV. De acordo com pressuposto assumido, foi considerada a realização de quatro consultas ambulatoriais após a alta hospitalar para cada um desses pacientes, com exceção daqueles que evoluíram para óbito. Estimou-se o número de óbitos entre o total de pacientes internados a partir da proporção de óbitos por LV entre os casos confirmados no SINAN (6,7%). Dessa forma, obteve-se que 205 pacientes internados evoluíram para óbito, e que 2.862 pacientes realizaram consulta ambulatorial após a alta hospitalar.

Tabela 2: Utilização de medicamentos pelos pacientes confirmados com leishmaniose visceral, segundo registros do SINAN (2014).

Medicamento	Tratamento inicial¹	Tratamento posterior²	Total
Antimoniato de meglumina	1997	-	1997
Anfotericina B lipossomal	617	87	704
Anfotericina B desoxicolato	317	98	415
Pentamidina	18	-	18
Outros	149	24	173
Não utilizado	110	-	110
Total	3.208	209	3.417

1. Valores obtidos a partir da frequência da variável do SINAN “droga inicial administrada”, cuja completude foi de 92,9% (sem registro em 245 casos).
2. Valores obtidos a partir da frequência da variável do SINAN “outra droga utilizada, na falência do tratamento inicial”, cuja completude foi de 49,4% (sem registro em 1.747 casos). Além das categorias apresentadas, houve 1.497 registros na categoria “não se aplica”.

Para determinar o número de pacientes com LV que receberam assistência ambulatorial, foi considerado o número de pacientes tratados com antimoniato de meglumina nesse nível de atenção, conforme proporção estabelecida no item 4.3.3.3.1 (12%) aplicada ao total de pacientes que utilizaram esse medicamento com base nos registros do SINAN (1.997). Dessa forma, 240 pacientes foram tratados em âmbito ambulatorial.

Para esses pacientes, no período de tratamento de 20 dias, foram realizados 20 procedimentos diários de administração do medicamento, três conjuntos de exames laboratoriais, três eletrocardiogramas e três consultas médicas, conforme os pressupostos assumidos. Assim, foram realizados 4.800 procedimentos de administração do medicamento, 720 consultas médicas e 720 conjuntos de exames laboratoriais.

De acordo com as recomendações do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a), o eletrocardiograma (ECG) foi realizado apenas para os pacientes com idade maior que 40 anos. Para determinar esse número, foi identificada, no banco do SINAN, a proporção de pacientes com mais de 40 anos de idade entre os pacientes tratados com antimoniato de meglumina, por meio da recodificação da variável idade em uma nova variável (comando “transformar” do SPSS®). Aplicando-se a proporção obtida (17%)

ao número de pacientes tratados em nível ambulatorial (240), obteve-se o total de 41 pacientes. Considerando esse número, foram realizados 123 ECG.

Para os pacientes tratados em nível ambulatorial com antimoniato de meglumina, foi considerada também a utilização de dipirona, para tratamento sintomático da febre, de acordo com os esquemas de administração recomendados. Para obtenção do total de pacientes com idade até 12 anos, multiplicou-se o total de pacientes tratados ambulatorialmente (240) pela proporção de pacientes nesta faixa etária entre todos os pacientes tratados com antimoniato de meglumina (53%).

Dessa forma, foi considerada a utilização de um frasco de dipirona solução oral 500mg/ml para 127 crianças menores de 12 anos tratadas ambulatorialmente (total de 127 frascos) e 30 comprimidos de dipirona 500mg para os 113 casos de LV tratados ambulatorialmente com idade igual ou superior a 12 anos (total de 3.390 comprimidos).

4.3.4.2.1 Determinação do número de ampolas de antimoniato de meglumina utilizadas

Para obter o número de ampolas de antimoniato de meglumina utilizadas para o tratamento dos 1.997 pacientes que utilizaram esse medicamento, analisou-se inicialmente a frequência da variável “número total de ampolas prescritas”, a partir do banco do SINAN filtrado de forma a selecionar apenas os registros da categoria “antimonial pentavalente” da variável “droga inicial administrada”, por meio do comando do SPSS® ENTRADA <> "2" AND ENTRADA <> "3" AND CLASSI_FIN = "1" AND DROGA = "1". Observou-se que 11,3% dos registros estavam sem preenchimento para a variável “número total de ampolas prescritas” e que 20,6% dos valores não estavam em conformidade com o número necessário de ampolas para o tratamento, que deveria variar entre 20 e 60 ampolas, conforme posologia recomendada (máximo de três ampolas por dia de tratamento, durante 20 dias). Dessa forma foi necessário utilizar outro método para determinar o parâmetro.

Para identificar o número de pacientes tratados com uma, duas ou três ampolas de antimoníato de meglumina por dia, buscou-se relacionar o peso dos pacientes com o número de ampolas necessárias.

Foi considerada a posologia recomendada de 20mg de antimônio pentavalente (Sb^{+5}) para cada 1kg de peso do paciente, limitando-se ao máximo de três ampolas por dia. Como uma ampola possui 5mL, e cada mL contém 81mg de Sb^{+5} , logo cada ampola possui um total de 405mg de Sb^{+5} . Considerando que 20mg de Sb^{+5} são necessários para 1Kg de peso, logo 405mg de Sb^{+5} ou uma ampola é necessária para pacientes que pesam até 20,2kg. Da mesma forma, é necessário utilizar duas ampolas (810mg de Sb^{+5}) para tratar pacientes que possuem peso entre 20,3kg e 40,5kg e três ampolas (1.215mg de Sb^{+5}) para aqueles que possuem peso superior a 40,5kg.

Uma vez estabelecida a relação entre o número de ampolas e faixa de peso corporal, procedeu-se à análise da frequência da variável “peso” no SINAN, considerando que a variável é de preenchimento obrigatório para pacientes tratados com antimoníato de meglumina. Identificou-se a presença de registros *outliers* (sendo 251 registros com valor zero, um registro com valor 1kg e 21 registros com valores de peso superiores a 150kg) e foi criada a variável “peso_cat” de forma a criar categorias de peso e incluir apenas aquelas que não corresponderam aos valores *outliers* citados.

Finalmente, foi criada no banco de dados uma nova variável, “faixas de peso”, para categorizar os valores da variável existente “peso” em faixas estabelecidas com base na concentração do medicamento por ampola e no número de ampolas necessárias para cada faixa de peso. Obteve-se então a frequência dessa nova variável, a partir da aplicação do seguinte filtro no SPSS®: ENTRADA <> "2" AND ENTRADA <> "3" AND CLASSI_FIN = "1" AND DROGA = "1" AND (peso_cat = 2 OR peso_cat = 3 OR peso_cat = 4).

Dessa forma, o parâmetro “número de ampolas de antimoníato utilizadas” foi obtido pela soma dos produtos da multiplicação entre o número de ampolas utilizadas por dia (uma, duas ou três ampolas), o número de dias do tratamento (20 dias) e o número de pacientes em cada faixa de peso. Foi obtido então o total de 68.660 ampolas de antimoníato de meglumina para o

tratamento de 1.724 pacientes, uma vez que foram desconsiderados os registros de peso *outliers*. Assim foram utilizadas 39,82 ampolas por paciente por tratamento, ou aproximadamente duas ampolas de antimoniato de meglumina por paciente por dia.

Para obtenção do número de ampolas para os 1.997 pacientes tratados com esse medicamento, multiplicou-se esse total de pacientes pelo número médio de ampolas por paciente por dia (duas) e pelo número de dias do tratamento (20), obtendo-se o total de 79.880 ampolas (Tabela 3).

Foram avaliados os casos registrados no SINAN que utilizaram o antimoniato de meglumina de acordo com a idade. Para obter a correspondência entre as faixas etárias e as faixas de peso, foram utilizados dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 - Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil (IBGE, 2010), na qual foram realizadas medições de peso em uma amostra de 188.461 pessoas, sendo considerado um total de 159.941 registros válidos. Foram utilizados os dados da tabela apresentada na pesquisa e criadas, por meio do Excel, faixas etárias e faixas de peso correspondentes. Foi então criada uma nova variável no banco de dados, de forma a categorizar as idades dos casos registrados no SINAN nas faixas estabelecidas, por meio do comando “transformar” do SPSS que permite recodificar variáveis, e obtida a frequência de casos em cada faixa. Assim, observou-se que os pacientes que apresentavam peso corporal de até 20,2kg tinham idade de até cinco anos, pacientes incluídos na faixa de peso de 20,3kg a 40,5kg tinham de seis a 11 anos, e pacientes com peso superior a 40,5kg possuíam mais de 12 anos de idade.

Tabela 3: Número de ampolas de antimoniato de meglumina, obtido a partir da distribuição por faixas de peso corporal, dos casos confirmados de LV que utilizaram esse medicamento.

Nº de ampolas/paciente/dia ¹	Peso corporal ²	Nº de casos ³	Nº de ampolas
1	Até 20,2kg	777	15.540
2	De 20,3kg a 40,5kg	185	7.400
3	Mais de 40,5kg	762	45.720
Total		1.724	68.660
Nº médio de ampolas para tratamento de um paciente por dia⁴			2
Total de ampolas para o tratamento dos 1.997 pacientes que utilizaram o antimoniato de meglumina⁵			79.880

1. Número de ampolas de antimoniato de meglumina (405mg Sb⁺⁵/5mL) por paciente por dia.
2. Peso corporal considerando a posologia do antimoniato (20mg Sb⁺⁵/kg/dia).
3. Frequência de casos confirmados de LV no SINAN tratados com antimoniato de meglumina, distribuídos nas faixas de peso. O total de 1.724 casos deve-se ao fato de terem sido excluídos os registros com peso "0" (251), "1" (1) e "mais de 150kg" (21).
4. Número médio de ampolas para tratamento de um caso (1,99 ou aproximadamente duas ampolas), obtido pela divisão do número total de ampolas (68.660) pelo número de pacientes (1.724) e pelo número de dias de tratamento (20).
5. Cálculo do número total de ampolas: (Nº de ampolas/paciente/dia) x (nº de pacientes) x (período do tratamento de 20 dias).

4.3.4.2.2 Determinação do número de ampolas de anfotericina B utilizadas

O total de 704 pacientes utilizou o medicamento anfotericina B lipossomal, seja como primeira opção terapêutica (617 pacientes) ou posteriormente, em caso de falha do tratamento inicial (87 pacientes).

A indicação do número de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para o tratamento, assim como ocorre com o antimoniato de meglumina, também é dependente do peso do paciente, sem haver, no entanto, limitação quanto ao número máximo de ampolas. Para o cálculo do número de ampolas, foi considerado como peso médio de um paciente de LV, o valor do peso médio dos pacientes que utilizaram o medicamento antimoniato de meglumina, uma vez que o Dicionário de Dados no SINAN NET versão 5.0 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010) recomenda o preenchimento da variável peso somente quando este medicamento for prescrito. Essa informação foi confirmada ao verificar que não houve preenchimento da variável peso em 634 registros entre os 704 pacientes que

utilizaram a anfotericina B lipossomal.

Foi então calculado o peso médio dos pacientes que utilizaram antimoniato de meglumina, após a exclusão dos registros *outliers*, por meio do comando “análise de estatística descritiva”, aplicado ao banco com a seguinte seleção: ENTRADA <> "2" AND ENTRADA <> "3" AND CLASSI_FIN = "1" AND DROGA = "1" AND (peso_cat = 2 OR peso_cat = 3 OR peso_cat = 4). O peso médio obtido para o total de 1.724 pacientes (após exclusão de *outliers*) foi de 36,4kg, sendo o valor mínimo de 3kg e o valor máximo de 138kg.

A posologia recomendada da anfotericina B lipossomal é de 3mg/kg/dia, por sete dias consecutivos. A apresentação do medicamento é em frasco-ampola com 50mg de anfotericina B lipossomal liofilizada. Como para 1kg de peso corporal são indicados 3mg da droga, para o tratamento de um paciente com peso médio de 36,4kg, são necessários 109,2mg de anfotericina B lipossomal. Uma vez que cada frasco-ampola contém 50mg, foram considerados necessários três frascos-ampola (aproximação de 2,18) por dia e 21 frascos-ampola por paciente para o período de sete dias.

Considerando que há recomendações vigentes do Ministério da Saúde sobre o tratamento e acompanhamento de pacientes com coinfeção *Leishmania*-HIV, mas que não há informações sobre a profilaxia no banco de dados do SINAN, foi necessário estimar o custo desse tratamento. Para determinar o número de pacientes que possuíam co-infecção *Leishmania*-HIV, que realizaram profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal, foi utilizada a função análise de estatística descritiva do SPSS® para obter a frequência da variável “co-infecção HIV”, considerando o banco de dados selecionado apenas para os casos confirmados de LV, conforme comando descrito anteriormente, obtendo-se o total de 234 pacientes.

Para obtenção do número de frascos-ampola de anfotericina B lipossomal necessários para profilaxia secundária dos pacientes que possuem co-infecção *Leishmania*-HIV, foi considerado o esquema recomendado de anfotericina B lipossomal de 3mg/kg a cada duas semanas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b). Conforme descrito acima, para um paciente com peso médio

de 36,4kg, são necessários três frascos-ampola por semana em que for realizada a profilaxia. Considerando que em um ano há 52 semanas e que a profilaxia ocorre a cada duas semanas, multiplicou-se o número de ampolas necessárias para um paciente (três) por 26 e obteve-se o total de 78 ampolas para a profilaxia secundária de um paciente. Como há 234 casos de co-infecção *Leishmania*-HIV entre os casos confirmados de LV registrados no SINAN, foram estimados 18.252 frascos-ampola de anfotericina B lipossomal para o tratamento desses pacientes no ano de 2014.

Para obtenção dos custos do tratamento com anfotericina B desoxicolato, conforme recomendações do Ministério da Saúde, foram consideradas a posologia do medicamento (1mg/kg/dia durante 14 a 20 dias, com dose máxima diária de 50mg) e sua apresentação (frascos com 50mg de desoxicolato sódico de anfotericina B liofilizada).

Considerando que 1mg do medicamento é necessário para 1kg de peso corporal, para um paciente com o peso médio de 36,4kg, são necessários 36,4mg de anfotericina B e, portanto, uma ampola é suficiente. Dessa forma, para o tratamento de um paciente com anfotericina B desoxicolato são necessárias 14 ampolas durante o período considerado de 14 dias, e para o tratamento dos 415 pacientes que utilizaram esse medicamento serão necessários 5.810 frascos.

4.3.4.2.3 Determinação do número de ampolas de outros medicamentos utilizados no SUS para tratamento da LV

No Brasil, os medicamentos disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da LV são o antimoniato de meglumina e a anfotericina B, nas apresentações lipossomal e desoxicolato. Entretanto, na ficha de notificação do agravo e conseqüentemente no banco de dados do SINAN, há, além dessas, as seguintes opções para o tratamento de LV, de acordo com preenchimento das variáveis “droga inicial administrada” e “outra droga utilizada, na falência do tratamento inicial”: “pentamidina” e “outras drogas”. Para esses medicamentos, para os quais não há recomendações vigentes

sobre a sua utilização no tratamento da LV, não foi determinado o número de ampolas utilizadas, e o custo do tratamento desses pacientes foi baseado apenas no valor da assistência hospitalar (valores referentes às AIH).

4.3.4.3 Estimativas dos parâmetros epidemiológicos relacionados à perda de produtividade

Para estimar a perda de produtividade por mortalidade precoce, foi utilizado como parâmetro epidemiológico a distribuição dos óbitos por faixas etárias, de acordo com dados do SINAN, sendo esta a fonte utilizada pela área responsável pela vigilância do agravo no Ministério da Saúde para análises de morbimortalidade. Para obtenção da frequência de óbitos por idade, o banco de dados foi selecionado da seguinte forma: ENTRADA <> "2" AND ENTRADA <> "3" AND CLASSI_FIN = "1" AND EVOLUCAO = "3". Os 230 óbitos por LV registrados em 2014 no SINAN foram estratificados em faixas etárias e excluídos os menores de um ano de idade (24) e maiores de 70 anos (32). Outro parâmetro utilizado, a partir de dados do SINAN, foi a estratificação dos óbitos que ocorreram em indivíduos em idade produtiva (idade mínima de 18 anos para ingresso no mercado de trabalho, e as idades de aposentadoria de 65 anos para homens e 60 anos para mulheres), por sexo.

Em relação à perda de produtividade por morbidade, decorrente da internação por LV, foi considerado como parâmetro epidemiológico, o total de pacientes internados, estimado a partir de dados do SINAN, conforme item 4.3.4.2. Foram consideradas todas as 3.067 internações, independentemente da idade do paciente, uma vez que haveria ausência ao trabalho tanto por parte dos pacientes internados que se ausentaram do trabalho, como dos acompanhantes de crianças e idosos internados.

A tabela 4 apresenta os parâmetros epidemiológicos utilizados.

Tabela 4: Parâmetros epidemiológicos utilizados para a estimativa de custos da LV no Brasil, 2014.

Variável ¹	N
Número de casos novos suspeitos de LV	9.895
Número de casos suspeitos de LV que tinham resultados de teste de diagnóstico parasitológico ²	2.198
Número de casos suspeitos de LV que tinham resultados de teste de imunofluorescência indireta (RIFI) ²	4.968
Número de casos suspeitos de LV que tinham resultados de teste de outro diagnóstico imunológico ²	4.690
Número de casos confirmados de LV	3.453
Número de casos confirmados de LV do sexo feminino em idade fértil (entre 10 e 49 anos)	365
Número de casos confirmados de LV tratados com antimoniato de meglumina ³	1.997
Número de casos confirmados de LV tratados com anfotericina B lipossomal ⁴	704
Número de casos confirmados de LV tratados com anfotericina B desoxicolato ⁴	415
Número de casos confirmados de LV tratados com outros medicamentos ^{4,5}	191
Número de óbitos por LV entre os casos confirmados ⁶	230
Número de óbitos por LV em menores de um ano de idade entre os casos confirmados	24
Número de óbitos por LV em maiores de 70 anos de idade entre os casos confirmados	32
Número de casos confirmados de LV que apresentavam coinfeção <i>Leishmania</i> -HIV	234
Número de pacientes internados ⁷	3.067
Número de pacientes tratados com antimoniato de meglumina em nível ambulatorial	240

1. Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com exceção dos números de pacientes internados e tratados em ambulatório com antimoniato de meglumina, obtidos a partir de proporções calculadas com base em dados de estudo anterior (COURA-VITAL et al., 2014).
2. Variáveis correspondentes a realização de cada teste no SINAN. Pacientes podem ter realizado diferentes testes concomitantemente.
3. Todos os registros de utilização de antimoniato de meglumina foram obtidos da variável do SINAN “droga inicialmente administrada”. Entre esses pacientes foram obtidas as seguintes proporções para estimativa dos custos relacionados à assistência ambulatorial: 53% (1.061) com até 12 anos de idade e 47% (936) com mais de 12 anos de idade, para cálculo do número de frascos e comprimidos de antitérmico (dipirona) utilizados; e 17% (346) com mais de 40 anos de idade, para cálculo do número de ECG realizados.
4. Número corresponde ao somatório dos valores das variáveis do SINAN “droga inicialmente administrada” e “outra droga utilizada em caso de falência do tratamento anterior”.
5. No SINAN há a opção de registro de “outras drogas” utilizadas, sem especificação, para as quais não há recomendações vigentes.
6. Foi calculada a proporção de óbitos por LV entre os casos confirmados (6,7%) para determinação de custos diretos relacionados à assistência hospitalar (número de consultas realizadas após a alta hospitalar) e dos custos indiretos relacionados à perda de produtividade por morbidade (número de pacientes que se ausentaram ao trabalho devido à internação).
7. Estão incluídos entre os pacientes internados: 1.757 tratados com antimoniato de meglumina, 704 com anfotericina B lipossomal, 415 com anfotericina B desoxicolato e 191 com outros medicamentos.

4.3.5 Valoração dos recursos

Para valoração dos recursos foram adotadas as perspectivas do SUS e da sociedade.

4.3.5.1 Custos Diretos

Para a perspectiva do SUS, os valores pagos e reembolsados pelo SUS para os diferentes itens foram utilizados como medida de valoração dos custos (BRASIL, 2014).

Para estimar os custos diretos médicos, diretamente relacionados ao cuidado da doença no ambiente médico-hospitalar, foram utilizados custos unitários de sistemas oficiais de dados, categorizados nos seguintes grupos: I) custos do diagnóstico específico; II) custos do diagnóstico complementar; III) custos do tratamento; IV) custos da assistência hospitalar; e V) custos da assistência ambulatorial.

4.3.5.1.1 Custos do diagnóstico específico

Para o diagnóstico específico de LV foram mensurados os custos da consulta médica, do exame parasitológico direto de aspirado da medula óssea, reação de imunofluorescência indireta (RIFI), e teste rápido imunocromatográfico.

Para a consulta médica e para o exame parasitológico direto de aspirado da medula óssea, foi consultada a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e obtidos, para o caso-base, o valor de R\$ 10,00 para a “consulta médica em atenção especializada” (código do procedimento 03.01.01.007-2) e R\$ 200,00 para o procedimento “biópsia de medula óssea” - como *proxy* para o aspirado de medula óssea – (código do procedimento 02.01.01.027-5). O acesso à Tabela Unificada foi realizada por

meio do acesso ao sítio eletrônico do DATASUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Para os valores dos exames reação de imunofluorescência indireta (IFI) e teste rápido imunocromatográfico, foram solicitadas informações à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, área responsável pela aquisição de insumos por intermédio da OPAS.

De acordo com informações desta área técnica, no ano de 2014 não houve aquisição de reações de imunofluorescência indireta (RIFI). Em 2015, foram adquiridas 240.000 reações para LV ao preço unitário de R\$ 1,51. O custo referente ao ano de 2015 foi deflacionado pela aplicação da taxa oficial da inflação acumulada para este ano (10,67%), de modo a obter o custo estimado para 2014, por meio do IPCA. Dessa forma, foi utilizado como caso-base o valor de 2015 ajustado pela inflação (R\$ 1,35).

Em relação ao teste rápido imunocromatográfico Kalazar Detect® (InBios International Inc.), teste adquirido no ano considerado neste estudo, a área técnica informou que última aquisição de kits dessa marca ocorreu no ano de 2013. Neste ano foram adquiridos 1.000 kits pelo preço unitário de R\$ 109,23 (US\$ 47,51). Como cada kit contém 25 testes, o preço unitário de cada teste foi de R\$ 4,37 (US\$ 1,90). O custo foi ajustado pelo IPCA, sendo utilizada a variação acumulada no ano de 2013 de 5,91%. Assim, foi considerado o custo para o caso-base de R\$4,63.

4.3.5.1.2 Custos do diagnóstico complementar

Para o diagnóstico complementar de LV, foram mensurados os custos dos exames laboratoriais e do eletrocardiograma, conforme definido nos pressupostos. Para obtenção dos valores desses exames foi consultada a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), com exceção do teste rápido para detecção da infecção pelo HIV, cujo valor não consta na SIGTAP.

Para obtenção do preço desse teste, foi realizada consulta à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. No ano de 2014, foram

adquiridos 975.610 testes pelo preço unitário contratual de R\$ 8,20 do fornecedor Biomanguinhos e 6.106.240 testes pelo preço unitário contratual de R\$ 1,39 do fornecedor Bioeasy (Alere). Como ambos os testes foram adquiridos para a mesma finalidade (diagnóstico de infecção pelo HIV no âmbito do SUS), em diferentes quantitativos e valores, para obter o preço médio do teste adquirido pelo Ministério da Saúde, foi realizada a média ponderada pelos quantitativos adquiridos, de acordo com a seguinte fórmula [(quantitativo teste Biomanguinhos x preço teste Biomanguinhos) + (quantitativo teste Bioeasy x preço teste Bioeasy)] / (quantitativo teste Biomanguinhos + quantitativo teste Bioeasy). Assim, considerou-se o valor médio do teste de R\$ 2,32 (caso-base).

Os valores dos procedimentos considerados para o diagnóstico complementar estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5: Valores dos procedimentos considerados para o custo do diagnóstico complementar de casos confirmados de leishmaniose visceral.

Exame	Caso-base (R\$)	Varição (R\$)	Fonte (Código do Procedimento)
Testes de função hepática			
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética TGO/AST	2,01	-	SIGTAP (02.02.01.064-3)
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica TGP/ALT	2,01	-	SIGTAP (02.02.01.065-1)
Determinação de tempo de atividade da protrombina (TAP)	2,73	-	SIGTAP (02.02.02.014-2)
Dosagem de proteínas totais e frações	1,85	-	SIGTAP (02.02.01.062-7)
Dosagem de fosfatase alcalina	2,01	-	SIGTAP (02.02.01.042-2)
Dosagem de bilirrubina total e frações	2,01	-	SIGTAP (02.02.01.020-1)
Testes de função renal			
Dosagem de creatinina	1,85	-	SIGTAP (02.02.01.031-7)
Dosagem de uréia	1,85	-	SIGTAP (02.02.01.069-4)
Outros exames			
Teste rápido para detecção da infecção pelo HIV	2,32	(1,39 – 8,20)	DDAHV/SVS/MS
Dosagem de gonadotrofina coriônica humana (hcg, beta hcg)	7,85	-	SIGTAP (02.02.06.021-7)
Hemograma completo	4,11	-	SIGTAP (02.02.02.038-0)
Determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS) (transferir para abaixo do hemograma).	2,73	-	SIGTAP (02.02.02.015-0)
Eletrocardiograma (ECG)	5,15	-	SIGTAP (02.11.02.003-6)
Dosagem de caracteres físicos, elementos e sedimentos na urina	3,70	-	SIGTAP (02.02.05.001-7)
Hemocultura	11,49	-	SIGTAP (02.02.08.015-3)
Cultura de bactérias para identificação (urina)	5,62	-	SIGTAP (02.02.08.008-0)
Radiografia do tórax (PA e perfil)	9,50	-	SIGTAP (02.04.03.015-3)

4.3.5.1.3 Custos do tratamento

No âmbito do SUS, os medicamentos para tratamento da LV são financiados e adquiridos pelo Ministério da Saúde, sendo distribuídos aos estados e Distrito Federal, que são responsáveis pelo devido recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios. Os medicamentos antimoníato de meglumina (concentração 300mg/mL, apresentação solução injetável), anfotericina B lipossomal e anfotericina B desoxicolato (concentração 50mg, apresentação pó liofilizado para solução injetável) compõem a Relação Nacional de Medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (RENAME) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017d). As quantidades dos medicamentos a serem adquiridas para o tratamento da LV no âmbito do SUS são definidas pela área técnica da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde responsável pela vigilância do agravo, com base nos casos da doença notificados no SINAN. A partir dessa programação, a compra é realizada pela Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Os valores de aquisição dos medicamentos foram informados por esta Secretaria, de acordo com dados do Sistema Integrado de Administração de Material (SISMAT).

No ano de 2014 foram adquiridos 27.700 frascos-ampola de anfotericina B lipossomal ao preço unitário de R\$42,39 (caso-base).

Em relação à anfotericina B desoxicolato, em 2014 foram adquiridos 11.500 frascos, ao preço unitário de R\$12,65 (caso-base).

Para o antimoníato de meglumina, o caso-base foi definido inflacionando o preço pelo qual o medicamento foi adquirido em 2013, pois não houve aquisição deste em 2014. Neste ano, foram adquiridas 2.165.550 ampolas do medicamento ao preço unitário de R\$2,79. O preço foi ajustado pelo IPCA acumulado no ano (5,91%) e obteve-se o custo de R\$2,95 (caso-base).

4.3.5.1.4 Custos da assistência hospitalar

Foram considerados como custos da assistência hospitalar prestada aos pacientes com LV, os valores das internações pagas pelo Ministério da Saúde.

Os valores das internações foram obtidos por meio do banco de dados não-nominais do SIH-SUS, disponibilizado pela Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. No ano de 2014, foram registradas 2.511 AIH que possuíam código do diagnóstico principal CID10 B55.0, correspondente à LV, com duração média da internação de 14,3 dias.

O valor total de AIH para as internações hospitalares por LV em 2014 foi de R\$ 1.300.654,11, dos quais R\$ 170.785,60 corresponderam aos serviços profissionais e R\$ 1.129.868,51 aos serviços hospitalares. O componente de serviços hospitalares inclui a realização de exames subsidiários e terapias, taxas de sala, materiais hospitalares, medicamentos e diárias, que contemplam, além do tempo de permanência do paciente na instituição, as diárias de acompanhante e diárias de Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a).

Assim, o valor médio da assistência hospitalar prestada aos pacientes com LV correspondeu ao valor médio da AIH (R\$ 517,98), que incluiu o valor médio de UTI (R\$135,52), com duração média de 14,3 dias de internação.

4.3.5.1.5 Custos da assistência ambulatorial

Em relação aos custos envolvidos com a assistência em nível ambulatorial, foram considerados os valores da consulta médica especializada, do exame eletrocardiograma, dos exames laboratoriais para monitoramento das funções hepática, renal e pancreática, além dos valores do medicamento dipirona nas apresentações frasco de solução oral de 500mg/mL e comprimido de 500mg.

Os valores da consulta e exames foram obtidos por meio da tabela SIGTAP e estão descritos no item 4.3.5.1.2, com exceção dos exames de função pancreática. Os valores dos exames considerados para monitoramento da função pancreática foram R\$ 2,25 para dosagem de amilase (código do procedimento 02.02.01.018-0) e R\$ 2,25 para dosagem da lipase (código do procedimento 02.02.01.055-4).

O custo dos comprimidos e frascos de dipirona foi estimado a partir do BPS, considerando o valor médio da série histórica de licitações ocorridas e registradas no sistema em 2014 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017e). Para o comprimido de dipirona 500mg (código BR0267203) a média do preço unitário pago foi de R\$ 0,08 (0,0010 – 0,20). Para o frasco de dipirona solução oral 500mg/ml (código BR0267205) a média do preço unitário pago foi de R\$ 0,72 (0,40 – 1,95).

4.3.5.2 Custos Indiretos

Para estimar a mortalidade precoce por LV, foram calculados os Anos Potenciais de Vida Perdidos – APVP (tradução do inglês *Potential Years of Life Lost* – PYLL) entre as idades de 1 a 70 anos, conforme método proposto por Romeder and McWhinnie (ROMEDER; MCWHINNIE, 1977). O cálculo dos APVP para uma causa específica consiste no somatório do número de óbitos em cada idade (entre um e 70 anos) multiplicado pelos anos potenciais ou remanescentes de vida até a idade de 70 anos, com a seguinte expressão matemática:

$$APVP = \sum a_i d_i$$

em que a_i corresponde à diferença entre a idade limite superior considerada e a idade de ocorrência do óbito, quando este ocorreu entre as idades de i e $i + 1$ ano e d_i representa o número total de óbitos ocorridos entre as idades de i e $i + 1$ ano. Em relação à definição do limite superior de idade para o cálculo dos APVP, os autores justificam que acima de 70 anos torna-se difícil a determinação da causa específica do óbito, considerando a ocorrência de

possíveis causas subjacentes, particularmente para pessoas muito idosas. No mesmo sentido, a exclusão das mortes de menores de um ano de idade, deve-se ao fato de que a maioria dos casos de mortalidade infantil são decorrentes de causas específicas para este período inicial de vida e muitas vezes têm uma etiologia diferente da morte em idade posterior. Além disso, cada morte infantil seria responsável por quase 70 anos de vida perdidos, o que poderia superestimar o valor total dos APVP.

Para o cálculo dos APVP, foi obtida inicialmente a distribuição dos óbitos por faixas etárias, de acordo com dados do SINAN. Os 230 óbitos por LV registrados em 2014 no SINAN foram estratificados em faixas etárias (as mesmas faixas utilizadas no trabalho de Romeder and McWhinnie) e excluídos os menores de um ano de idade (24) e maiores de 70 anos (32). Para obtenção dos anos potenciais ou remanescentes de vida, foi calculada a diferença entre o ponto médio de cada faixa etária e a idade estabelecida como limite superior (70 anos). Foram então multiplicados os anos potenciais de vida pelo número de óbitos de cada faixa etária e foram somados os subtotais de cada faixa etária para obtenção do valor dos APVP (Tabela 6).

Tabela 6: Óbitos e Anos Potenciais de Vida Perdidos em decorrência da mortalidade precoce por LV. Brasil, 2014.

Faixa etária	Ponto médio da faixa etária ¹	Anos potenciais de vida na faixa etária ² (ai)	No de óbitos por faixa etária ³ (di)	Anos Potenciais de Vida Perdidos na faixa etária (aidi)
1 - 4	3,0	67,0	29	1.943
5 - 9	7,5	62,5	3	187,5
10 - 14	12,5	57,5	1	57,5
15 - 19	17,5	52,5	2	105
20 - 24	22,5	47,5	17	807,5
25 - 29	27,5	42,5	8	340
30 - 34	32,5	37,5	13	487,5
35 - 39	37,5	32,5	11	357,5
40 - 44	42,5	27,5	17	467,5
45 - 49	47,5	22,5	13	292,5
50 - 54	52,5	17,5	23	402,5
55 - 59	57,5	12,5	14	175
60 - 64	62,5	7,5	10	75
65 - 69	67,5	2,5	13	32,5
TOTAL (1-70)			174	5.730,5

Fonte: Dados sobre óbitos foram obtidos no SINAN.

1. Média dos limites inferiores de duas faixas subsequentes.
2. Diferença entre o limite superior considerado (70 anos) e o ponto médio do intervalo
3. Excluídos os óbitos que ocorreram em menores de 1 ano (24) e aqueles que ocorreram em maiores de 70 anos (32).

Os dados dos APVP foram utilizados para estimar a perda de produtividade por mortalidade precoce por LV e obter o valor salarial não recebido referente a esses anos, calculados pelo método do capital humano.

De acordo com o método do capital humano, abordagem mais frequentemente utilizada para estimar a perda de produtividade, o tempo perdido é valorado a partir da comparação com o salário bruto de um indivíduo. O método pressupõe que há o pleno emprego na economia e que qualquer absenteísmo é compensado no curto prazo pelo aumento de produtividade dos demais trabalhadores, sem alterações de custos para empregadores e para a sociedade (ITRIA, 2011). De acordo com o método, o cálculo é realizado pela multiplicação do período de ausência do indivíduo ao trabalho pelo salário proporcional ao período.

Para determinação do período de ausência ao trabalho, foram calculados os anos de trabalho potencialmente perdidos devido à mortalidade precoce por LV.

Inicialmente foram fixadas as idades mínima e máxima da capacidade produtiva de um indivíduo no ano de 2014. Para isso, foi considerada, para ingresso no mercado de trabalho, a idade mínima de 18 anos, e para a aposentadoria, foram consideradas as idades de 65 anos para homens e 60 anos para mulheres. As idades foram definidas com base nas disposições da legislação trabalhista brasileira, adotando-se uma posição conservadora, uma vez que, segundo a legislação, o trabalho é permitido a partir dos 16 anos de idade, sendo, porém, proibido o trabalho do menor de 18 anos em condições perigosas ou insalubres (BRASIL, 1943).

Dessa forma, os anos de trabalho potencialmente perdidos pelos casos de LV que evoluíram precocemente para óbito foram obtidos pela multiplicação do número de óbitos em cada idade pela diferença entre a idade de aposentadoria e a idade em que o óbito ocorreu. Considerando as diferentes idades de aposentadoria entre homens e mulheres, o cálculo dos anos de trabalho potencialmente perdidos foi estratificado por sexo.

Para determinação do salário não recebido durante o período, foi utilizado como base o salário mínimo mensal praticado no Brasil em 2014,

correspondente a R\$ 724,00 (BRASIL, 2013). Não foi utilizado o valor do salário médio da população brasileira, no valor de R\$ 1.950,00 em 2014, pois a população acometida por LV, em geral, possui baixa renda (TOLEDO, 2017), e estaria mais adequadamente representada pelo valor do salário mínimo.

Dessa forma, o salário bruto anual de um indivíduo neste ano foi de R\$9.653,33, que considerou doze salários mensais (R\$8.688,00), o décimo terceiro salário (R\$724,00) e o adicional de férias (R\$241,33). A partir desses dados foi obtida a perda salarial referente aos anos potenciais de trabalho perdidos.

Para a determinação do custo da perda de produtividade por morbidade, decorrente da internação por LV, foi considerado o total de pacientes internados, conforme pressuposto assumido. O total de 3.067 internações foi obtido a partir de dados do SINAN, conforme apresentado no item 4.3.4.2. Para o cálculo, foi utilizado o valor diário do salário de R\$ 24,13 por dia (BRASIL, 2013), multiplicado pela média de dias de trabalho perdidos que correspondeu à permanência média da internação no SUS por LV (14,3 dias), somada ao período de 15 dias, durante o qual o paciente permaneceu em recuperação domiciliar após a alta hospitalar, antes do retorno ao trabalho.

4.3.6 Análise de sensibilidade do estudo de custos

Para análise de sensibilidade do estudo de custos, foi variado o parâmetro “proporção de pacientes com LV internados para tratamento com antimoníato de meglumina”, considerando duas situações: uma em que apenas os pacientes com escore quatro ou mais são internados (51%, que corresponde a 1.018 casos) e outra na qual todos os pacientes de LV tratados com antimoníato de meglumina (100%, que corresponde a 1.997 casos) são tratados em regime hospitalar. Em relação aos custos, foi variado o valor do teste HIV e do medicamento dipirona, considerando que houve diferentes valores de aquisição no ano de 2014. Os demais testes e medicamentos,

cujos valores foram obtidos por meio da tabela SIGTAP, ou ocorreram de forma centralizada pelo Ministério da Saúde por meio de aquisição única no ano de estudo, não foram variados.

4.4 Metodologia utilizada na análise de custo-efetividade dos esquemas de tratamento da leishmaniose visceral no Brasil

4.4.1 Delineamento do estudo, estratégias avaliadas e desfechos

Trata-se de uma análise de custo-efetividade desenvolvida nas perspectivas do SUS e da sociedade, no Brasil, para o ano de 2014. Foi considerado um horizonte analítico de 180 dias após o início do tratamento, uma vez que o desfecho final avaliado, a cura da LV, é definida após seguimento do paciente neste período de tempo.

Foram comparadas as seguintes estratégias, compostas por medicamentos atualmente disponíveis no SUS, cujas eficácia e segurança foram previamente estudadas (ROMERO et al., 2017): 1) Antimoniato de meglumina 20mg Sb⁺⁵/kg/dia, por via intravenosa, por 20 dias, com limite superior de três ampolas por dia; 2) Anfotericina B lipossomal 3mg/kg/dia, por via intravenosa, por sete dias consecutivos; 3) Combinação da anfotericina B lipossomal 10mg/kg/dia, por via intravenosa, em dose única com antimoniato de meglumina 20mg Sb⁺⁵/Kg/dia, por via intravenosa, por dez dias, com limite superior de três ampolas por dia.

A análise considerou os seguintes desfechos: 1) Falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias; 2) Dia de internação evitado; e 3) Cura da LV aos 180 dias.

4.4.2 Pressupostos considerados na análise de custo-efetividade

A análise de custo-efetividade adotou os pressupostos discutidos no estudo de custos da LV no Brasil em 2014 (Quadro 1), considerando os custos relacionados ao tratamento e assistência (ambulatorial e hospitalar) descritos nos itens 4.3.5.1.3, 4.3.5.1.4 e 4.3.5.1.5.

A presente análise não contemplou os custos do diagnóstico, pois o objetivo foi avaliar as diferentes estratégias para o tratamento dos casos de LV confirmados, previamente diagnosticados.

Nesta análise as estratégias foram comparadas considerando o universo de pacientes que poderiam utilizar qualquer um dos esquemas terapêuticos avaliados. Assim, não foram contemplados os custos com profilaxia secundária, pois os casos de coinfeção *Leishmania*-HIV não foram objeto da análise, como também não foram incluídos os pacientes com idade menor que seis meses e maior que 50 anos, as gestantes e os pacientes que apresentavam comorbidades, pois, para esses pacientes, o Ministério da Saúde recomenda apenas o tratamento com anfotericina B lipossomal (COSTA, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

Nos custos relacionados ao tratamento, não foram incluídos custos de armazenamento, transporte e distribuição de medicamentos, apenas os custos das ampolas. Para os pacientes que apresentaram falha terapêutica, além do custo das ampolas para tratamento, foi considerado adicionalmente o custo das ampolas do medicamento anfotericina B lipossomal para novo tratamento ou para retratamento.

Considerando que o tratamento com antimoniato de meglumina pode ocorrer em regime hospitalar ou ambulatorial, foram considerados os custos relacionados à assistência hospitalar para tratamento com antimoniato de meglumina nas situações em que: a) o paciente iniciou o tratamento em regime de internação; b) o paciente iniciou o tratamento em regime ambulatorial, mas apresentou eventos adversos sérios que levaram à internação; e c) o paciente iniciou o tratamento em regime ambulatorial, não apresentou eventos adversos sérios, mas apresentou falha terapêutica precoce por ausência de melhora, o que provocou a necessidade de internação para novo tratamento com o medicamento anfotericina B lipossomal.

Assumiu-se ainda que os custos de perda de produtividade considerada nos modelos de decisão, na perspectiva da sociedade, abrangeram apenas aquela decorrente de morbidade. Os custos da perda de

produtividade por mortalidade precoce não foram estimados, considerando a indisponibilidade de dados referentes aos óbitos que ocorreram entre pacientes que receberam cada uma das opções terapêuticas avaliadas. Para obtenção desses custos, seria necessário identificar a idade em que o óbito ocorreu, para identificar os anos potenciais de trabalho perdidos.

4.4.3 Modelos de decisão

Os modelos analíticos foram desenvolvidos a partir de coorte hipotética de casos confirmados de LV e as probabilidades dos eventos foram consideradas em uma perspectiva temporal linear. Foram construídas seis árvores de decisão para comparar as estratégias em avaliação, considerando cada um dos três desfechos e as perspectivas do SUS e da sociedade. A estrutura das árvores construídas, que foram alimentadas com os valores dos parâmetros epidemiológicos, custos e efetividade (nós terminais) está apresentada nas figuras 2 e 3.

Uma coorte hipotética foi simulada a partir de um caso confirmado de LV no SUS que demanda tratamento da doença, originando os nós de probabilidade para a sequência de eventos até os desfechos considerados. Após a confirmação do caso, o paciente poderia ser tratado com qualquer uma das três estratégias terapêuticas analisadas.

Considerando que o tratamento foi realizado com antimoniato de meglumina, o paciente foi submetido à probabilidade de ser ou não tratado em regime de internação, seguida pela probabilidade de apresentar ou não eventos adversos sérios. Quando o tratamento foi realizado com anfotericina B lipossomal ou com a combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal, o estudo considerou que todos os pacientes foram internados e não foi considerada a probabilidade de ser ou não tratado em regime de internação. O paciente foi então submetido à probabilidade de apresentar ou não eventos adversos sérios.

Para o paciente que apresentou evento adverso sério, foi considerada a probabilidade de apresentar ou não falha terapêutica precoce em

decorrência desses eventos. Na situação em que o paciente não apresentou evento adverso sério, foi considerada a probabilidade de apresentar ou não falha terapêutica precoce, neste caso, devido à ausência de melhora. Apenas em relação à estratégia combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal, o estudo considerou que todos os casos de falha terapêutica precoce foram por eventos adversos, e não houve, portanto, probabilidade de ocorrência de falha terapêutica precoce decorrente de ausência de melhora.

O paciente que apresentou falha terapêutica foi submetido à mudança de medicamento, sendo então tratado com anfotericina B lipossomal, ou submetido a um retratamento, quando tratado inicialmente com esse medicamento.

Para a primeira árvore de decisão, cujo desfecho foi falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, foi atribuído o número absoluto 1 (um) para valorar as efetividades (nós terminais) advindas das sequências de eventos nas quais o paciente não apresentou falha terapêutica. O número 0 (zero) valorou as efetividades provenientes das sequências de eventos nas quais o paciente apresentou falha terapêutica.

No segundo modelo de decisão, que prediz o custo por dia de internação evitado, as efetividades foram valoradas (nós terminais), atribuindo-se o número de dias de tratamento com cada uma das estratégias. Para obter esses valores, foram utilizados os dados do banco do ensaio clínico que avaliou a eficácia e segurança dos medicamentos recomendados para o tratamento da LV no Brasil (ROMERO et al., 2017). Foi calculada a média de duração do tratamento (em dias), para cada estratégia terapêutica, para o grupo de pacientes que não apresentou falha e para o grupo que apresentou falha terapêutica. Para este último grupo, o valor da média de duração do tratamento com cada estratégia foi somado aos sete dias preconizados para mudança de tratamento ou retratamento com anfotericina B lipossomal. Assim, quando o tratamento foi realizado com antimoniato de meglumina, foi atribuído ao nó terminal da árvore de decisão, o valor de 19,20 quando o paciente não apresentou falha terapêutica e o valor 13,29 quando houve falha

terapêutica (sendo 6,29 dias a média de duração do tratamento pelo banco de dados do ensaio clínico e sete dias para mudança de tratamento). Para a estratégia anfotericina B lipossomal, foi atribuído o valor 6,02 quando não houve falha e 13,5 quando houve falha terapêutica. Para a estratégia combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina, foi atribuído o valor 10,33 nos casos em não houve falha e 10,9 quando houve a falha terapêutica.

Após a ocorrência da falha terapêutica, a coorte hipotética foi submetida à probabilidade de cura. Na terceira árvore de decisão, cujo desfecho foi cura da LV aos 180 dias, o número 1 (um) foi atribuído aos desfechos de efetividade (nós terminais), provenientes de sequências de eventos nas quais o paciente foi curado e atribuído o número 0 (zero), para as sequências em que não houve cura.

Para cada um dos três desfechos, comparando as mesmas estratégias, foram construídas árvores de decisão acrescentando os custos incluídos na perspectiva da sociedade. A sequência de eventos nessas árvores são as mesmas apresentadas para a perspectiva do SUS.

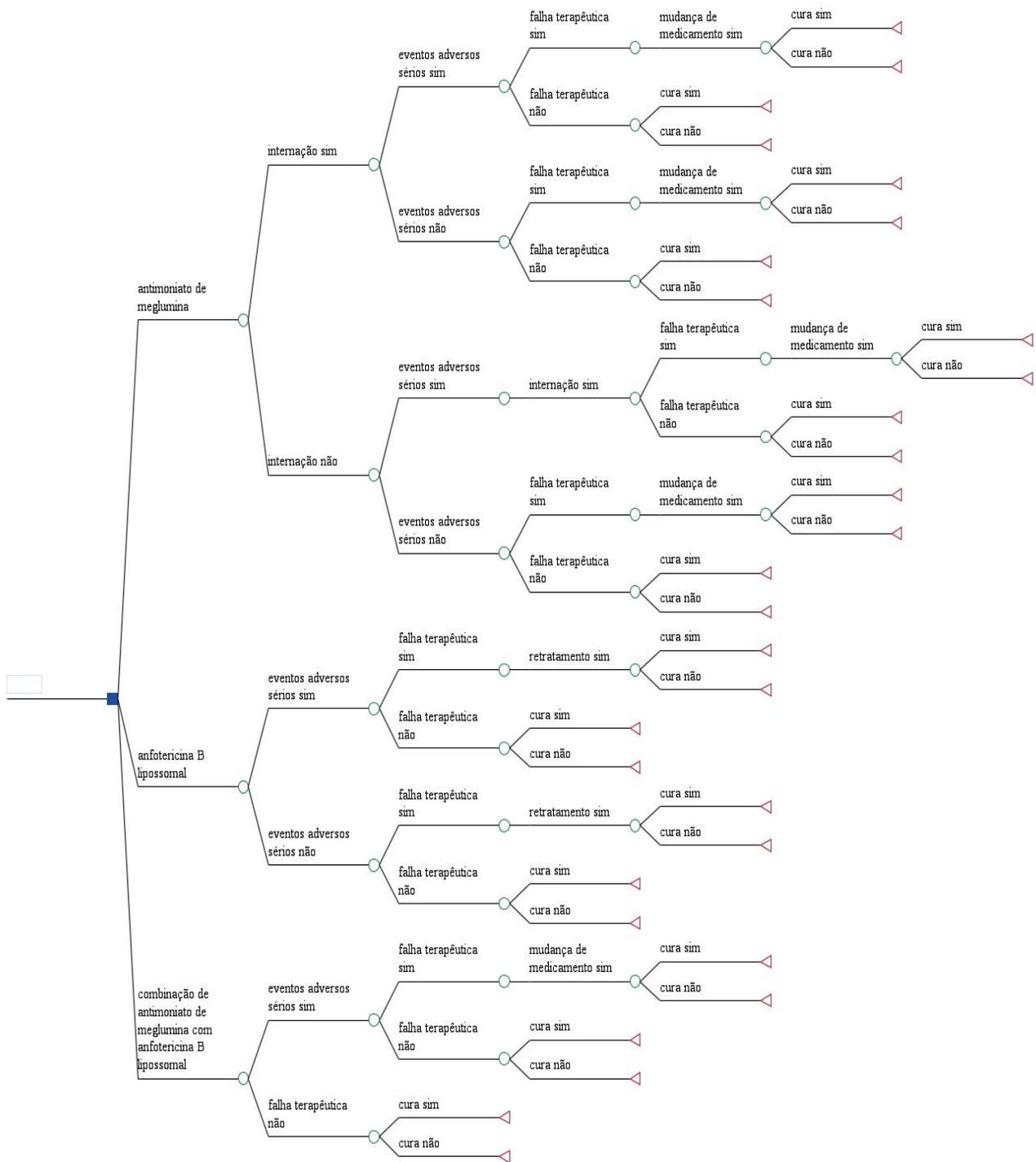


Figura 3: Estrutura da árvore de decisão para o desfecho cura da leishmaniose visceral aos 180 dias, nas perspectivas do SUS e da sociedade. Brasil, 2014.

4.4.4 Parâmetros epidemiológicos dos modelos de decisão

Foram considerados os seguintes parâmetros epidemiológicos obtidos a partir da literatura científica: 1) proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação; 2) proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina que apresentaram eventos adversos sérios; 3) proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina que apresentaram falha terapêutica precoce por evento adverso ou evento adverso sério (EA/EAS); 4) proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina que apresentaram falha terapêutica precoce por ausência de melhora; 5) proporção de cura aos 180 dias entre os pacientes tratados com antimoniato de meglumina; 6) proporção de casos de LV tratados com anfotericina B lipossomal que apresentaram eventos adversos sérios; 7) proporção de casos de LV tratados com anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS; 8) proporção de casos de LV tratados com anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por ausência de melhora; 9) proporção de cura aos 180 dias entre os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal; 10) proporção de casos de LV tratados com combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal que apresentaram eventos adversos sérios; 11) proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS; 12) proporção de cura aos 180 dias entre os pacientes tratados com combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal.

Os valores do caso-base e variações do parâmetro “proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação” foram estimados a partir de dados do estudo de Coura-Vital (COURA-VITAL et al., 2014), conforme apontado no item 4.3.3.3.1.

Os demais parâmetros citados foram extraídos dos resultados identificados no ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia e segurança de esquemas terapêuticos para tratamento da LV (ROMERO et al.,

2017). Para variação destes parâmetros epidemiológicos foram utilizados os valores dos intervalos de confiança calculados para as proporções obtidas no ensaio clínico.

A Tabela 7 apresenta os 12 parâmetros listados acima, considerando os dados para o caso-base e para as variações, além das respectivas fontes de informação.

Tabela 7: Parâmetros epidemiológicos considerados na análise de custo-efetividade. Brasil, 2014.

Parâmetro	Caso-base	Varição	Fonte Caso-base/ Varição
Proporção de casos de LV tratados com antimoníato de meglumina em regime de internação. ¹	0,88	0,51-1	Coura-Vital et al., 2014/ Coura-Vital et al., 2014
Proporção de casos de LV tratados com antimoníato de meglumina que apresentaram eventos adversos sérios. ²	0,306	0,2202-0,3917	Romero et al., 2017/ Romero et al., 2017
Proporção de casos de LV tratados com antimoníato de meglumina que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS. ²	0,135	0,0714-0,1985	Romero et al., 2017/ Romero et al., 2017
Proporção de casos de LV tratados com antimoníato de meglumina que apresentaram falha terapêutica precoce por ausência de melhora. ^{2,3}	0,0180	0-0,0427	Romero et al., 2017/ Romero et al., 2017
Proporção de cura aos 180 dias entre os pacientes tratados com antimoníato de meglumina. ²	0,775	0,6973-0,8526	Romero et al., 2017/ Romero et al., 2017
Proporção de casos de LV tratados com anfotericina B lipossomal que apresentaram eventos adversos sérios. ²	0,275	0,1911-0,3588	Romero et al., 2017/ Romero et al., 2017
Proporção de casos de LV tratados com anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS. ^{2,3}	0,0092	0-0,0271	Romero et al., 2017/ Romero et al., 2017
Proporção de casos de LV tratados com anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por ausência de melhora. ^{2,3}	0,0275	0-0,0582	Romero et al., 2017/ Romero et al., 2017
Proporção de cura aos 180 dias entre os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal. ²	0,872	0,8092-0,9347	Romero et al., 2017/ Romero et al., 2017
Proporção de casos de LV tratados com combinação de antimoníato de meglumina com anfotericina B lipossomal que apresentaram eventos adversos sérios. ²	0,375	0,2853-0,4646	Romero et al., 2017/ Romero et al., 2017
Proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoníato de meglumina e anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS. ²	0,089	0,0362-0,1417	Romero et al., 2017/ Romero et al., 2017
Proporção de cura aos 180 dias entre os pacientes tratados com combinação de antimoníato de meglumina com anfotericina B lipossomal. ²	0,839	0,7709-0,907	Romero et al., 2017/ Romero et al., 2017

1. Para os pacientes tratados com antimoníato de meglumina, a proporção de pacientes internados foi estimada a partir de dados de estudo anterior (COURA-VITAL et al., 2014).
2. Os valores mínimo e máximo utilizados na variação destes parâmetros foram obtidos por meio do cálculo do intervalo de confiança dos valores obtidos no estudo de Romero et al. (2017).
3. Parâmetros que apresentaram limite inferior do IC negativo, cujos valores foram substituídos por 0 (zero).

4.4.5 Custos considerados nos modelos de decisão

Foram considerados os custos relacionados ao tratamento e à assistência (ambulatorial e hospitalar). Para cada item que compõe a categoria, foi calculado o custo médio para um paciente. Dessa forma, foram abordados os custos relacionados ao tratamento e assistência conforme detalhamento descrito nos subitens 4.3.5.1.3 (tratamento), 4.3.5.1.4 (assistência hospitalar) e 4.3.5.1.5 (assistência ambulatorial).

Os custos foram obtidos para os desfechos considerados, conforme detalhamento nos itens que se seguem. Na perspectiva do SUS, foram considerados, para um paciente, os custos diretos médicos, relacionados ao tratamento, à assistência hospitalar e à assistência ambulatorial.

Na perspectiva da sociedade, além dos custos citados, foi acrescentado o custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento de LV.

Os custos foram descritos em reais (R\$). Os valores de custos identificados em anos diferentes de 2014 foram ajustados de acordo com o IPCA acumulado.

Os custos estimados para um caso estão sumarizados na Tabela 8.

Tabela 8: Parâmetros de custos para um caso de leishmaniose visceral. Brasil, 2014.

Parâmetro	Caso-base	Variação	Fonte Caso base/ Variação
Custos do tratamento			
Custo de ampolas de antimoniato de meglumina necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada.	118,00	94,4-141,6	MS/± 20%
Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada.	890,19	712,15-1068,23	MS/± 20%
Custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal (combinação) necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada.	398,12	318,5-477,74	MS/± 20%
Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal para novo tratamento de um paciente tratado inicialmente com antimoniato de meglumina ou combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal, que apresentou falha terapêutica precoce.	890,19	712,15-1068,23	MS/± 20%
Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal para retratamento de um paciente tratado inicialmente com esse medicamento, que apresentou falha terapêutica precoce.	890,19	712,15-1068,23	MS/± 20%
Custo da assistência hospitalar			
Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um paciente com antimoniato de meglumina, pelo tempo médio de 19,2 dias.	695,47	633,24-757,71	SIH-SUS; Romero et al., 2017/IC 95%
Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um paciente com anfotericina B lipossomal, pelo tempo médio de 6,02 dias.	218,06	198,55-237,57	SIH-SUS; Romero et al., 2017/IC 95%
Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um paciente com combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal, pelo tempo médio de 10,33 dias.	374,18	340,7-407,66	SIH-SUS; Romero et al., 2017/IC 95%
Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um caso de LV com uma das opções terapêuticas disponíveis, pelo tempo médio de 14,3 dias ¹ .	517,98	471,63-564,33	SIH-SUS/IC 95%

(continua)

Tabela 8: Parâmetros de custos para um caso de leishmaniose visceral. Brasil, 2014. (continuação)

Custo da assistência ambulatorial			
Custo das consultas médicas semanais para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	30,00	0	SIGTAP/sem variação
Custo do procedimento de administração do antimoniato de meglumina pelo período recomendado, para um paciente tratado em regime ambulatorial.	12,60	0	SIGTAP/sem variação
Custo dos ECG semanais realizados para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	15,45	0	SIGTAP/sem variação
Custo dos testes de função hepática (bilirrubina total e frações BTF) semanais para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	6,03	0	SIGTAP/sem variação
Custo dos testes de função hepática (fosfatase alcalina FA) semanais para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	6,03	0	SIGTAP/sem variação
Custo dos testes de função hepática (proteínas totais e frações) semanais para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	5,55	0	SIGTAP/sem variação
Custo dos testes de função hepática (tempo de atividade de protrombina TAP) semanais para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	8,19	0	SIGTAP/sem variação
Custo dos testes de função hepática (transaminase glutâmico oxalacética TGO) semanais para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	6,03	0	SIGTAP/sem variação
Custo dos testes de função hepática (transaminase glutâmico pirúvica TGP) semanais para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	6,03	0	SIGTAP/sem variação
Custo do teste velocidade de hemossedimentação -VHS semanais para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	8,19	0	SIGTAP/sem variação
Custo dos testes de função pancreática (amilase) semanais para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	6,75	0	SIGTAP/sem variação
Custo dos testes de função pancreática (lipase) semanais para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	6,75	0	SIGTAP/sem variação
Custo dos testes de função renal (creatinina) semanais para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	5,55	0	SIGTAP/sem variação
Custo dos testes de função renal (uréia) semanais para monitoramento da toxicidade medicamentosa.	5,55	0	SIGTAP/sem variação
Custo médio de comprimidos e frascos de dipirona para tratamento sintomático da febre em um paciente tratado com antimoniato de meglumina em regime ambulatorial.	1,45	0,23-3,86	BPS/BPS
Custo das consultas médicas após a alta hospitalar, para acompanhamento de um paciente aos 30, 60, 90 e 180 dias após o tratamento com uma das 3 opções terapêuticas disponíveis.	40,00	0	SIGTAP/sem variação
Custo das consultas médicas após tratamento ambulatorial, para acompanhamento de um paciente aos 30, 60, 90 e 180 dias após o tratamento com antimoniato de meglumina em regime ambulatorial.	40,00	0	SIGTAP/sem variação

(continua)

Tabela 8: Parâmetros de custos para um caso de leishmaniose visceral. Brasil, 2014. (continuação)

Custo da perda de produtividade			
Custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento com antimoniato de meglumina em regime de internação.	825,25	820,42-844,55	Brasil, 2013; Romero et al., 2017/ Brasil, 2013; Romero et al., 2017 ³
Custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento com antimoniato de meglumina em regime de ambulatorial.	463,30	458,47-482,6	Brasil, 2013; Romero et al., 2017/ Brasil, 2013; Romero et al., 2017 ³
Custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento com anfotericina B lipossomal em regime de internação.	507,21	506,73-530,86	Brasil, 2013; Romero et al., 2017/ Brasil, 2013; Romero et al., 2017 ³
Custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento com combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal em regime de internação.	611,21	603,25-627,38	Brasil, 2013; Romero et al., 2017/ Brasil, 2013; Romero et al., 2017 ³
Custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento de LV com uma das opções terapêuticas disponíveis, pelo tempo de 29,3 dias ² .	707,00	565,6-848,4	Brasil, 2013; Romero et al., 2017/ Brasil, 2013; Romero et al., 2017

1. Foi utilizado custo médio da Autorização de Internação Hospitalar pelo tempo médio de tratamento de 14,3 dias, independentemente da opção terapêutica utilizada, para obtenção do custo da assistência hospitalar nas árvores de decisão cujos desfechos foram “tempo de tratamento reduzido”.
2. Foi utilizado o custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento de LV, pelo tempo de 29,3 dias (14,3 dias de internação para o tratamento e 15 dias para recuperação domiciliar) independentemente da opção terapêutica utilizada, para obtenção do custo da perda de produtividade nas árvores de decisão cujos desfechos foram “dia de internação evitado”.
3. A variação para os custos de perda de produtividade por morbidade que considerou o tempo específico para tratamento com cada medicamento, foi realizada utilizando os números de dias inferior e superior ao valor do caso-base.

4.4.5.1 Custos considerados para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias

Para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, na perspectiva do SUS, foram considerados os custos diretos relacionados a cada uma das estratégias terapêuticas avaliadas.

Quando o tratamento foi realizado com antimoniato de meglumina, foram considerados os custos do tratamento e o custo da assistência (hospitalar ou ambulatorial). Para obtenção do custo do tratamento, foi

utilizado o custo das ampolas, considerando o valor unitário e o número de ampolas para o tratamento pelo período recomendado (40 ampolas, considerando a média de duas ampolas por dia, por 20 dias).

O custo da assistência hospitalar foi calculado com base no custo diário médio da internação, obtido a partir da divisão entre o valor médio das AIH das internações por LV (R\$ 517,98) pelo valor médio dos dias de permanência (14,3), ambos provenientes do SIH-SUS, obtendo-se o valor da AIH para um dia de permanência de R\$36,22. Esse valor foi multiplicado pelo número de dias de tratamento para esse medicamento (tempo médio de 19,2 dias, conforme banco de dados do ensaio clínico).

Na situação em que o tratamento com antimoniato de meglumina foi realizado em regime ambulatorial, foram considerados os custos envolvidos nessa categoria (custo das três consultas médicas e três conjuntos de exames realizados semanalmente para monitoramento da toxicidade medicamentosa, custo dos 20 procedimentos para administração diária do medicamento e custo do medicamento dipirona utilizado para tratamento sintomático da febre). Para obter o custo médio da dipirona, considerando que foram utilizados comprimidos e frascos do medicamento de acordo com a faixa etária, foi calculada média ponderada pela seguinte fórmula: $[(\text{número de pacientes que usaram um frasco, multiplicado pelo valor de um frasco}) + (\text{número de pacientes que usaram 30 comprimidos, multiplicado pelo valor de 30 comprimidos})] / (\text{número de pacientes que usaram um frasco} + \text{número de pacientes que usaram 30 comprimidos})$. Houve 127 pacientes com idade até 12 anos que utilizaram um frasco de dipirona cujo valor unitário foi de R\$ 0,72 e 113 pacientes com idade superior a 12 anos que utilizaram 30 comprimidos cujo valor unitário foi de R\$ 0,076.

Quando o tratamento foi realizado com anfotericina B lipossomal, foram considerados os custos das ampolas desse medicamento para o tratamento pelo período recomendado (21 ampolas, considerando três ampolas por dia, durante sete dias), e aqueles relacionados à assistência hospitalar. O custo da assistência hospitalar foi calculado conforme mencionado acima, multiplicando-se o valor da AIH para um dia de permanência pelo número de

dias de tratamento para esse medicamento (tempo médio de 6,02 dias, conforme banco de dados do ensaio clínico). Nas situações em que houve falha terapêutica (por eventos adversos sérios ou por ausência de melhora), foi considerado também o custo das ampolas do mesmo medicamento para retratamento.

Na situação em que o tratamento foi realizado com a combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal, os custos considerados foram semelhantes aos citados acima para o tratamento com anfotericina B lipossomal. O método de cálculo para obtenção dos custos com essa estratégia não foi anteriormente apresentado, por se tratar de uma opção terapêutica que não se encontra atualmente disponível no SUS. Dessa forma, foi considerada a posologia recomendada para a combinação da anfotericina B lipossomal 10mg/kg/dia, por via intravenosa, em dose única com antimoniato de meglumina 20mg Sb⁺⁵/Kg/dia, por via intravenosa, por dez dias, com limite superior de três ampolas por dia. Assim, foi considerado o total de oito ampolas de anfotericina B lipossomal (oito ampolas em um dia para um paciente com o peso médio considerado de 36,4kg) e 20 ampolas de antimoniato de meglumina (duas ampolas por dez dias). O custo da assistência hospitalar considerou o tempo médio de tratamento com o esquema de 10,33 dias, conforme dados do banco do ensaio clínico. Foram igualmente considerados os custos das ampolas de anfotericina B lipossomal para novo tratamento para os pacientes que apresentaram falha terapêutica.

Na perspectiva da sociedade, para o mesmo desfecho, foram acrescentados aos custos acima mencionados, o custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento pelo tempo médio calculado para cada uma das estratégias terapêuticas consideradas. Assim, para os pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime ambulatorial, o custo da perda de produtividade foi calculado considerando a perda salarial diária de R\$24,13 e o tempo de 19,2 dias de ausência ao trabalho (considerado apenas tempo do tratamento). Para os pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação foi considerada a perda salarial diária e o tempo de 34,2

dias de ausência ao trabalho, sendo 19,2 dias de internação somados a 15 dias de recuperação domiciliar. Para os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal foi considerada a perda salarial diária e o tempo de 21,02 dias de ausência ao trabalho (6,02 dias de internação somados a 15 dias de recuperação domiciliar) e para os pacientes tratados com a combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal foi considerada a perda salarial diária e o tempo de 25,33 dias de ausência ao trabalho (10,33 dias de internação somados a 15 dias de recuperação domiciliar).

Para variação do parâmetro de custo das ampolas dos medicamentos foi utilizada a variação de 20% a mais ou menos, pois, apesar de os valores apresentados corresponderem à única aquisição do MS no ano considerado, esses valores podem variar tanto em decorrência do número de dias do tratamento, como de variações na taxa de câmbio.

Para variação do parâmetro de custo da internação, foram considerados os limites inferior e superior do intervalo de confiança (IC 95%) em relação ao valor médio da AIH, conforme dados disponíveis no SIH-SUS. Assim, a média do valor total da AIH foi de R\$517,98 pelo período médio de 14,3 dias, o que resulta no valor médio de um dia de R\$36,22. O valor inferior foi de R\$471,63 e o valor superior foi de R\$564,33, resultando nos valores médios inferior e superior de R\$32,98 e R\$39,46, respectivamente. Esses valores médios foram multiplicados pelo número de dias de tratamento com cada opção terapêutica para obtenção das variações. Não houve variações dos valores das consultas médicas e exames realizados obtidos na tabela SIGTAP.

Os custos da perda de produtividade foram variados a partir do número de dias de tratamento considerados para cada estratégia terapêutica, em relação ao tempo médio de duração do tratamento. Dessa forma, para os pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação, cujo tratamento foi realizado em 19,2 dias, os valores da variação foram calculados para 19 e para 20 dias de tratamento, somados aos 15 dias de recuperação domiciliar. Para os pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime ambulatorial, os valores foram calculados

considerando apenas os 19 e 20 dias de tratamento. Para os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, cujo tempo de tratamento foi de 6,02 dias, os valores para variação foram calculados para seis e para sete dias de tratamento, somados aos 15 dias de recuperação domiciliar. Finalmente, para os pacientes tratados com a combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal, cujo tratamento foi realizado em 10,33 dias, os valores para variação foram calculados para 10 e para 11 dias de tratamento, somados aos 15 dias de recuperação domiciliar.

4.4.5.2 Custos considerados para o desfecho dia de internação evitado

Para o desfecho dia de internação evitado foram considerados os mesmos custos descritos para o desfecho anterior, sendo que, para os custos da assistência hospitalar e da perda de produtividade, foram considerados os custos médios, independentemente da estratégia terapêutica considerada. Como o objetivo neste caso foi identificar o número de dias de internação evitados, não foram utilizados valores calculados para cada uma das estratégias, cujos cálculos já estão ponderados pelos dias de tratamento de cada estratégia, o que poderia levar a uma duplicação de estimativas.

Assim, nas duas perspectivas adotadas, para o custo da assistência hospitalar, foi considerado o custo médio da AIH, para tratamento de um caso de LV com uma das opções terapêuticas disponíveis, pelo tempo médio de 14,3 dias, que foi de R\$ 517,98, de acordo com dados do SIH-SUS, independentemente da opção terapêutica utilizada.

Da mesma forma, na perspectiva da sociedade, o custo da perda de produtividade por morbidade foi calculado considerando o valor da perda salarial diária (R\$24,13) e o fato de que o paciente se ausentou do trabalho devido ao período de internação de 29,3 dias, sendo 14,3 dias de internação para o tratamento e 15 dias para recuperação domiciliar, independentemente da opção terapêutica utilizada.

4.4.5.3 Custos considerados para o desfecho cura da LV aos 180 dias

Para o desfecho cura da LV aos 180 dias de seguimento foram considerados os mesmos custos estimados para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, para ambas as perspectivas, acrescentado o custo das consultas médicas após a alta hospitalar, para acompanhamento de um paciente aos 30, 60, 90 e 180 dias após o tratamento com uma das opções terapêuticas avaliadas.

4.4.6 Cálculo da razão de custo-efetividade e análise de sensibilidade

Foi estimada a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) que mensura o custo do tratamento por desfecho, em comparação ao tratamento alternativo. O cálculo da RCEI foi realizado de acordo com o desfecho avaliado e as estratégias comparadas, por meio da seguinte fórmula:

RCEI

$$= \frac{(\text{Custo do tratamento com A}) - (\text{Custo do tratamento com B})}{(\text{Efetividade do tratamento com A}) - (\text{Efetividade do tratamento com B})}$$

O primeiro modelo de decisão prediz o custo por falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, assim, a RCEI considerou o custo incremental necessário para uma falha terapêutica adicionalmente evitada.

O segundo modelo prediz o custo por dia de internação reduzido, portanto, a RCEI obteve o custo incremental por dia de tratamento hospitalar evitado.

Para o terceiro desfecho, cura da LV aos 180 dias, a RCEI apresenta o custo incremental de um caso de LV adicionalmente curado.

Foram realizadas comparações entre as seguintes estratégias: 1) anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina; 2) combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina e antimoniato de

meglumina; 3) anfotericina B lipossomal e combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina.

Para avaliar a influência das incertezas sobre as variáveis utilizadas no modelo de decisão, foram realizadas análises de sensibilidade univariada determinística e probabilística. O resultado da análise univariada, que avalia o impacto individual de cada variável sobre a RCEI, foi demonstrado por meio de diagramas de tornado. A análise probabilística, que avalia o impacto de todos os parâmetros do modelo de uma única vez, foi realizada a partir de simulações de Monte Carlo de segunda ordem. Foram atribuídas aos parâmetros de entrada as seguintes distribuições: distribuição beta para os parâmetros de probabilidade e distribuição gamma ou triangular para os de custos (Tabela 9). Considerando as estratégias avaliadas para cada desfecho, foram realizadas simulações com 10.000 interações, viabilizando a elaboração das curvas de aceitabilidade analisadas com base em uma disposição a pagar de até um PIB *per capita* (R\$ 28.498,00), valor definido com base na análise de estudos disponíveis na literatura, que utilizam como referência os desfechos DALY evitados, QALY ganhos ou anos de vida ganhos (WHO COMMISSION OF MACROECONOMICS AND HEALTH, 2001).

Tabela 9: Distribuições atribuídas aos parâmetros epidemiológicos e custos utilizados na análise de sensibilidade probabilística. Brasil, 2014.

Parâmetro/Custo	Tipo da distribuição (valores)
Parâmetros epidemiológicos	
Proporção de casos de LV tratados com antimonio de meglumina em regime de internação.	Beta (α : 3457 e β : 474)
Proporção de casos de LV tratados com antimonio de meglumina que apresentaram eventos adversos sérios.	Beta (α : 34 e β : 77)
Proporção de casos de LV tratados com antimonio de meglumina que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS.	Beta (α : 15 e β : 96)
Proporção de casos de LV tratados com antimonio de meglumina que apresentaram falha terapêutica precoce por ausência de melhora.	Beta (α : 2 e β :109)
Proporção de cura aos 180 dias entre os pacientes tratados com antimonio de meglumina.	Beta (α : 86 e β : 25)
Proporção de casos de LV tratados com anfotericina B lipossomal que apresentaram eventos adversos sérios.	Beta (α : 30 e β : 79)
Proporção de casos de LV tratados com anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS.	Beta (α : 1 e β :108)
Proporção de casos de LV tratados com anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por ausência de melhora.	Beta (α :3 e β :106)
Proporção de cura aos 180 dias entre os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal.	Beta (α :95 e β :14)
Proporção de casos de LV tratados com combinação de antimonio de meglumina com anfotericina B lipossomal que apresentaram eventos adversos sérios.	Beta (α :42 e β :70)
Proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimonio de meglumina e anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS.	Beta (α :10 e β :102)
Proporção de cura aos 180 dias entre os pacientes tratados com combinação de antimonio de meglumina com anfotericina B lipossomal.	Beta (α :94 e β :18)

(continua)

Tabela 9: Distribuições atribuídas aos parâmetros epidemiológicos e custos utilizados na análise de sensibilidade probabilística. Brasil, 2014. (continuação)

Custos	
Custo da internação (AIH).	Gamma (α :44,90 e λ :33,49)
Custo de ampolas de antimoniato de meglumina necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada.	Triangular (min:94,4 e max:141,6)
Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada.	Triangular (min: e max:712,15-1068,23)
Custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal (combinação) necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada.	Triangular (min:318,5 e max:477,74)
Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal para novo tratamento de um paciente tratado inicialmente com antimoniato de meglumina ou combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal, que apresentou falha terapêutica precoce.	Triangular (min: 712,15 e max: 1068,23)
Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um paciente com antimoniato de meglumina, pelo tempo médio de 19,2 dias.	Triangular (min: 633,24 e max: 757,71)
Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um paciente com anfotericina B lipossomal, pelo tempo médio de 6,02 dias.	Triangular (min:198,55 e max: 237,57)
Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um paciente com combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal, pelo tempo médio de 10,33 dias.	Triangular (min:340,7 e max:407,66)
Custo médio de comprimidos e frascos de dipirona utilizados para tratamento sintomático da febre em um paciente tratado com antimoniato de meglumina em regime ambulatorial.	Triangular (min:0,23 e max: 3,86)
Custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento com antimoniato de meglumina em regime de internação.	Triangular (min:820,42 e max: 844,55)
Custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento com antimoniato de meglumina em regime de ambulatorial.	Triangular (min:458,47 e max: 482,6)
Custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento com anfotericina B lipossomal em regime de internação.	Triangular (min:506,73 e max: 530,86)
Custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento com combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal em regime de internação.	Triangular (min:603,25 e max: 627,38)
Custo da perda de produtividade por morbidade de um paciente que se ausentou do trabalho para tratamento de LV com uma das opções terapêuticas disponíveis, pelo tempo de 29,3 dias.	Triangular (min:565,6 e max: 848,4)

4.5 Metodologia utilizada na análise de impacto orçamentário

4.5.1 Delineamento do estudo e estratégias avaliadas

Para esta análise de impacto orçamentário, o cenário de referência refletiu a recomendação vigente do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b), segundo a qual os casos confirmados de LV devem ser tratados com antimoniato de meglumina, com exceção dos pacientes que apresentem condições específicas, para os quais é recomendado o tratamento com anfotericina B lipossomal ou anfotericina B desoxicolato. No cenário alternativo foi avaliada a utilização do medicamento anfotericina B lipossomal, como droga de primeira linha, para todos os casos novos confirmados de LV, tendo em vista que foi considerada uma estratégia custo-efetiva para o tratamento da LV no Brasil, de acordo com os resultados da análise de custo-efetividade desenvolvida neste trabalho.

Foi adotada a perspectiva do SUS e definido um horizonte temporal de três anos. Dessa forma, os anos de referência para este estudo foram 2014, 2015 e 2016.

De acordo com dados do SINAN, referentes ao ano de 2014, o medicamento anfotericina B lipossomal foi utilizado por aproximadamente 20% dos casos confirmados de LV. Considerando que o medicamento anfotericina B lipossomal já é adquirido pelo Ministério da Saúde, embora em menor quantidade, que já há estrutura para a dispensação do medicamento no SUS e baseado no estudo publicado por Machado de Assis et al (2017a), que avaliou o impacto orçamentário dos testes diagnósticos para LV no Brasil, foi utilizada a taxa de incorporação em função da expectativa de difusão da tecnologia de 60% no primeiro ano, de 80% no segundo ano e de 100% no terceiro ano.

Em relação à população de interesse, em 2014 houve 10.278 registros de LV no Brasil de acordo com o SINAN. Destes, 9.895 corresponderam a casos novos suspeitos de LV (excluindo recidivas e transferências), dos quais foram confirmados 3.453 casos em 2014 (banco atualizado em 28 de março de 2016), que constituíram a população de referência desse estudo. Para

essa população, foram consideradas proporções de ocorrência de falha terapêutica e de recidiva da LV. A mesma população de referência foi considerada para os outros anos do estudo, 2015 e 2016, considerando a baixa variação na incidência da doença nesse período.

Foi utilizado modelo estático, no qual é realizada a multiplicação simples do custo individual da intervenção pelo número de indivíduos elegíveis ou episódios da doença com a utilização de planilhas eletrônicas determinísticas (Microsoft Excel®).

Não foram realizados ajustes para taxa de descontos e para inflação em relação aos anos definidos para o horizonte temporal do estudo. De acordo com as diretrizes metodológicas para análise de impacto orçamentário, a justificativa deve-se ao curto horizonte temporal das AIO e ao fato de que o valor obtido em uma AIO corresponde ao valor presente utilizado nas estimativas orçamentárias do gestor, que não é reajustado pela inflação e nem influenciado por descontos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011b).

A análise de impacto orçamentário assume os mesmos pressupostos apresentados no quadro 1, referentes aos itens tratamento, assistência hospitalar e assistência ambulatorial, detalhados no item 4.3.3.3.

4.5.2 Parâmetros epidemiológicos considerados na análise de impacto orçamentário

Os parâmetros epidemiológicos considerados na análise de impacto orçamentário (Tabela 10) foram obtidos por meio do banco de dados do SINAN para LV referente ao ano de 2014 e a partir de dados da literatura.

Tabela 10: Parâmetros epidemiológicos utilizados para a análise de impacto orçamentário. Brasil, 2014.

Variável	N	Fonte
Número de casos confirmados de LV.	3.453	SINAN
Número de casos confirmados de LV tratados com antimoniato de meglumina. ^{1,2}	2.334	SINAN
Número de casos confirmados de LV tratados com anfotericina B lipossomal. ²	704	SINAN
Número de casos confirmados de LV tratados com anfotericina B desoxicolato. ²	415	SINAN
Proporção de óbitos por LV entre os casos confirmados. ³	0,067	SINAN
Proporção de casos tratados com antimoniato de meglumina em nível hospitalar.	0,88	Coura-Vital et al., 2014
Proporção de casos tratados com antimoniato de meglumina em nível ambulatorial.	0,12	Coura-Vital et al., 2014
Proporção de casos tratados com antimoniato de meglumina com falha terapêutica por eventos adversos sérios.	0,135	Romero et al., 2017
Proporção de casos tratados com antimoniato de meglumina com falha terapêutica por ausência de melhora.	0,018	Romero et al., 2017
Proporção de casos tratados com anfotericina B lipossomal com falha terapêutica por eventos adversos sérios.	0,009	Romero et al., 2017
Proporção de casos tratados com anfotericina B lipossomal com falha terapêutica por ausência de melhora.	0,027	Romero et al., 2017
Proporção de casos tratados com anfotericina B desoxicolato com falha terapêutica por eventos adversos sérios.	0,022	Romero et al., 2017
Proporção de casos tratados com anfotericina B desoxicolato com falha terapêutica por ausência de melhora.	0,022	Romero et al., 2017
Proporção de casos notificados com coinfeção <i>Leishmania</i> -HIV.	0,08	SINAN
Proporção de recaída entre os casos notificados com coinfeção <i>Leishmania</i> -HIV.	0,37	Cota et al., 2014

1. Foi considerado o total de pacientes que utilizaram antimoniato de meglumina de acordo com dados do SINAN (1.997) e o número de pacientes entre os casos confirmados para os quais não havia informação sobre o medicamento utilizado (337).
2. Número corresponde ao somatório dos valores das variáveis do SINAN “droga inicialmente administrada” e “outra droga utilizada em caso de falência do tratamento anterior”.
3. Proporção utilizada na determinação do número de pacientes que realizaram consultas após a alta hospitalar, excluindo os óbitos por LV entre os casos confirmados.

4.5.3 Custos considerados na análise de impacto orçamentário

Foram considerados os custos diretos médicos envolvidos no tratamento inicial com cada medicamento e no retratamento com anfotericina B lipossomal, para os pacientes que apresentaram falha terapêutica. Os dados foram provenientes de estudo de custos da LV no Brasil (CARVALHO et al., 2017).

Para os pacientes que não apresentaram falha terapêutica, os custos do tratamento incluíram o custo das ampolas dos medicamentos e os custos da assistência hospitalar e ambulatorial, pelo período de tempo de tratamento conforme posologia recomendada, sendo de 20 dias para o antimoniato de meglumina, sete dias para a anfotericina B lipossomal e 14 dias para a anfotericina B desoxicolato. Para obter os custos dos medicamentos, foi considerado o custo unitário de cada ampola (preço de R\$ 2,95 da ampola de antimoniato de meglumina, de R\$ 42,39 da ampola de anfotericina B lipossomal e de R\$ 12,65 da ampola de anfotericina B desoxicolato) e o número recomendado de ampolas por dia, considerando o peso médio dos pacientes com LV de 36,4kg (duas ampolas de antimoniato de meglumina, três ampolas de anfotericina B lipossomal e uma ampola de anfotericina B desoxicolato, por dia). O detalhamento sobre a identificação do número de ampolas utilizadas encontra-se nos itens 4.3.4.2.1 e 4.3.4.2.2.

O custo da assistência hospitalar foi calculado com base no custo diário médio da internação, obtido a partir da divisão entre o valor médio das internações por LV em 2014 (R\$517,98) e o valor médio dos dias de permanência (14,3), ambos provenientes do SIH-SUS, obtendo-se o valor da AIH para um dia de permanência de aproximadamente R\$36,22. Esse valor foi multiplicado pelo número de dias de tratamento com cada medicamento, conforme posologia recomendada. Foi considerado ainda o custo de quatro consultas médicas para acompanhamento dos pacientes aos 30, 60, 90 e 180 dias após o tratamento, cujo valor unitário foi de R\$ 10,00. O custo da assistência hospitalar, no cenário de referência, foi obtido para a proporção de 88% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina (2.054

pacientes) e para todos os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal e anfotericina B desoxicolato. No cenário alternativo, foi considerado o custo da assistência hospitalar para todos os pacientes.

Para determinar os custos da assistência ambulatorial, para a proporção de 12% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina nesse nível de atenção (280 pacientes), no cenário de referência, foi considerada a realização de procedimentos diários de administração do medicamento por vinte dias (valor unitário de R\$ 0,63), três conjuntos de testes realizados semanalmente de função hepática, renal e pancreática (valor dos testes R\$ 23,55), três eletrocardiogramas para maiores de 40 anos de idade (valor unitário de R\$ 5,15), o uso de dipirona frasco (valor unitário de R\$ 0,72) ou comprimido (valor de 30 comprimidos R\$ 2,28), a depender da idade dos pacientes, para tratamento sintomático da febre, e sete consultas ambulatoriais (valor unitário de R\$ 10,00), sendo três realizadas semanalmente durante o tratamento e quatro consultas de acompanhamento.

Para os pacientes que apresentaram falha terapêutica, devido à ausência de melhora ou em decorrência de eventos adversos sérios, além do custo do tratamento inicial com cada medicamento, foram considerados os custos com o retratamento com o medicamento anfotericina B lipossomal por sete dias.

Nos casos de falha terapêutica por ausência de melhora, que é constatada após a conclusão do tratamento inicial, foram calculados os custos do tratamento pelo período recomendado para cada medicamento, acrescidos dos custos com o retratamento com a anfotericina B lipossomal por sete dias. Já para os pacientes que tiveram falha terapêutica por eventos adversos sérios, como se trata de uma interrupção precoce do esquema de tratamento inicial, foi considerado o custo do tratamento inicial proporcional ao número de dias em que os pacientes utilizaram a primeira opção terapêutica até a ocorrência da falha, sendo considerada a mediana de quatro dias, obtida a partir do banco de dados do ensaio clínico realizado no Brasil (ROMERO et al., 2017). Ao custo do tratamento inicial, foram acrescidos os custos com o retratamento com a anfotericina B lipossomal, para todos os pacientes com

falha terapêutica.

No cenário alternativo, em que todos os pacientes são tratados com anfotericina B lipossomal, considerou-se que 8% do total de casos notificados apresentam coinfeção *Leishmania*-HIV, e que, destes, 37% apresentam recaída e devem ser retratados (COTA et al., 2014). Para os demais pacientes, foram consideradas as proporções de falha terapêutica por eventos adversos sérios e por ausência de melhora, entre os tratados com anfotericina B lipossomal, conforme mencionado acima. Assim, para os pacientes que tiveram recaída e para aqueles que apresentaram falha terapêutica por ausência de melhora, foram considerados o custo com o tratamento inicial pelo período recomendado de sete dias e o custo com o retratamento pelo mesmo período. Já para os pacientes com falha terapêutica por eventos adversos sérios, foi considerado o custo do tratamento inicial proporcional a quatro dias e o custo do retratamento.

O Impacto Orçamentário Incremental (IOI) foi obtido a partir da diferença de custos entre o cenário alternativo, em cada ano do estudo, e o cenário de referência.

Foi realizada análise de sensibilidade determinística a partir da variação do parâmetro epidemiológico “proporção de pacientes tratados com antimoniato de meglumina em nível hospitalar”, considerando duas situações: uma na qual apenas os pacientes mais graves são internados (51%) e outra em que todos os pacientes tratados com antimoniato de meglumina são internados.

4.6 Aspectos éticos

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília em 28/04/2016, com obtenção da aprovação CAAE 55584316.8.0000.5558 (Anexo).

5 RESULTADOS

5.1 Estudo de custos da LV no Brasil

Foram identificados os custos diretos e indiretos relacionados à LV no Brasil no ano de 2014.

Em 2014 foram registrados 9.895 casos suspeitos de LV no SINAN e 3.453 casos confirmados, dos quais 2.283 (66,1%) foram curados e 230 (6,7%) evoluíram para óbito por LV. Os desfechos dos demais casos foram registrados como abandono, óbito por outras causas e transferências.

5.1.1 Custos diretos

Os custos diretos médicos relacionados ao cuidado da LV no âmbito do SUS estão apresentados nos itens a seguir, que contemplam os recursos utilizados e os custos totais para o diagnóstico, tratamento e assistência aos pacientes com LV no Brasil no ano de 2014.

Em relação ao diagnóstico específico de LV, foi estimada a realização de 9.895 consultas médicas, 2.198 exames parasitológicos diretos de aspirado da medula óssea, 4.968 reações de imunofluorescência indireta (RIFI) e 4.690 testes rápidos imunocromatográficos. O custo total do diagnóstico específico de LV foi de R\$ 566.971,50 e o custo médio por paciente nesta categoria foi de R\$57,30 (Tabela 11).

Tabela 11: Custos do diagnóstico específico para os 9.895 casos suspeitos de leishmaniose visceral no Brasil, 2014.

Recurso	(A) Valor de referência caso-base/variação (R\$)	(B) Número de procedimentos realizados	(C) Custo Total caso-base/variação (R\$) C=A*B	Fonte custo/parâmetro epidemiológico
Consulta médica. ¹	10,00	9.895	98.950,00	SIGTAP/SINAN
Exame parasitológico direto de aspirado da medula óssea (biópsia de medula óssea). ²	200,00	2.198	439.600,00	SIGTAP/SINAN
Reação de imunofluorescência indireta (RIFI). ³	1,35	4.968	6.706,80	MS/SINAN
Teste rápido imunocromatográfico. ⁴	4,63	4.690	21.714,70	MS/SINAN
Custo total do diagnóstico específico			566.971,50	
Custo médio do diagnóstico específico⁵			57,30	

1. Para a determinação do número de consultas médicas foi considerada a realização de uma consulta para cada caso suspeito registrado no SINAN (9.895 casos).
2. Número obtido por meio da frequência da variável do SINAN: diagnóstico parasitológico.
3. Número obtido por meio da frequência da variável do SINAN: diagnóstico imunológico IFI.
4. Número obtido por meio da frequência da variável do SINAN: diagnóstico imunológico outro.
5. Custo médio calculado pela divisão entre o custo total e o número de casos que utilizaram o recurso (9.895).

O custo dos exames complementares para identificar a gravidade dos 3.453 casos confirmados de LV foi de R\$ 213.291,07 (210.079,78 - 233.594,71), sendo o custo médio por paciente de R\$ 61,76 (60,83 – 67,64) (Tabela 12).

Tabela 12: Custos do diagnóstico complementar para os 3.453 casos confirmados de leishmaniose visceral no Brasil, 2014.

Recurso	(A) Valor de referência caso-base/variações (R\$)	(B) Número de procedimentos realizados ¹	(C) Custo Total caso-base/variação (R\$) C=A*B	Fonte custo / parâmetro epidemiológico
Testes de função hepática				
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO/AST).	2,01	3.453	6.940,53	SIGTAP/SINAN
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP/ALT).	2,01	3.453	6.940,53	SIGTAP/SINAN
Determinação de tempo de atividade da protrombina (TAP).	2,73	3.453	9.426,69	SIGTAP/SINAN
Dosagem de proteínas totais e frações.	1,85	3.453	6.388,05	SIGTAP/SINAN
Dosagem de fosfatase alcalina.	2,01	3.453	6.940,53	SIGTAP/SINAN
Dosagem de bilirrubina total e frações.	2,01	3.453	6.940,53	SIGTAP/SINAN
Testes de função renal				
Dosagem de creatinina.	1,85	3.453	6.388,05	SIGTAP/SINAN
Dosagem de uréia.	1,85	3.453	6.388,05	SIGTAP/SINAN
Outros exames				
Teste rápido para detecção da infecção pelo HIV.	2,32 (1,39 – 8,20)	3.453	8.010,96 (4.799,67 – 28.314,60)	MS/SINAN
Dosagem de gonadotrofina coriônica humana (hcg, beta hcg).	7,85	365	2.865,25	SIGTAP/SINAN
Hemograma completo.	4,11	3.453	14.191,83	SIGTAP/SINAN
Determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS).	2,73	3.453	9.426,69	SIGTAP/SINAN
Eletrocardiograma (ECG).	5,15	3.453	17.782,95	SIGTAP/SINAN
Dosagem de caracteres físicos, elementos e sedimentos na urina.	3,70	3.453	12.776,1	SIGTAP/SINAN
Hemocultura.	11,49	3.453	39.674,97	SIGTAP/SINAN
Cultura de bactérias para identificação (urina).	5,62	3.453	19.405,86	SIGTAP/SINAN
Radiografia do tórax (PA e perfil).	9,50	3.453	32.803,5	SIGTAP/SINAN
Custo total do diagnóstico complementar			213.291,07 (210.079,78-233.594,71)	
Custo médio do diagnóstico complementar²			61,76 (60,83 – 67,64)	

1. Para a determinação do número de exames complementares realizados foi considerado o total de casos confirmados de LV registrados no SINAN (3.453 casos), com exceção do teste de gravidez (dosagem de gonadotrofina coriônica humana), realizado apenas para mulheres, entre os casos confirmados, com idade entre 10 e 49 anos (365 casos).
2. Custo médio calculado pela divisão entre o custo total e o número de casos confirmados que utilizaram o recurso (3.453 casos).

Identificou-se que 1.997 casos foram tratados com antimoniato de meglumina (total de 79.880 ampolas), 704 com anfotericina B lipossomal (14.784 ampolas) e 415 com anfotericina B desoxicolato (5.810 ampolas). O método utilizado para obtenção dos custos relacionados aos esquemas de tratamento encontra-se na Tabela 13. O custo total do tratamento foi de R\$ 935.836,26 e o custo médio por paciente nesta categoria foi de R\$ 300,33.

Tabela 13: Custos do tratamento para os 3.116 casos confirmados de leishmaniose visceral que utilizaram as opções terapêuticas recomendadas no Brasil, 2014.

Recurso	Valor de referência (R\$) caso-base (A)	Nº de casos ¹ (B)	Número médio de ampolas para um caso ² (C)	Número de ampolas utilizadas (D) (D=B*C)	Custo Total (R\$) caso-base (E) E=D*A	Fonte custo ³ / parâmetro
Antimoniato de meglumina	2,95	1.997	40	79.880	235.646,00	MS/SINAN
Anfotericina B lipossomal	42,39	704	21	14.784	626.693,76	MS/SINAN
Anfotericina B desoxicolato	12,65	415	14	5.810	73.496,50	MS/SINAN
Custo total do tratamento					935.836,26	
Custo médio do tratamento⁴					300,33	

- Número de casos que utilizaram cada medicamento foi obtido por meio dos registros das seguintes variáveis do SINAN:
 - “Droga inicial administrada” (completude de 92,9%, sem registro em 245 casos): antimoniato (1.997), anfotericina B lipossomal (617), anfotericina B desoxicolato (317), “outras drogas” (167), não utilizado (110).
 - “Outra droga utilizada, na falência do tratamento inicial” (completude foi de 49,4%, sem registro em 1.747 casos): anfotericina B lipossomal (87), anfotericina B desoxicolato (98), “outras drogas” (24), não se aplica (1.497).
- Número médio de ampolas para um caso calculado pelo (Nº de ampolas/paciente/dia) x (Nº de dias do tratamento), com base no regime de tratamento:
 - Antimoniato de meglumina 20mg/Sb+5/kg/dia, via intravenosa, por 20 dias, com limite superior de três ampolas por dia. O cálculo do número médio de ampolas considerou 777 pacientes com até 20,2kg tratados com uma ampola, 185 pacientes com peso entre 20,3 e 40,5kg tratados com duas ampolas e 762 casos com mais de 40,5kg tratados com três ampolas, por dia. 273 pacientes possuíam registros de peso *outliers* e foram excluídos do cálculo do número médio de ampolas para um caso, que resultou em aproximadamente duas ampolas/paciente/dia.
 - Anfotericina B lipossomal 3mg/kg/dia, via intravenosa, por sete dias. O cálculo do número médio de ampolas considerou o peso médio dos casos de LV registrados no SINAN (36,4kg), que resultou em aproximadamente 3 ampolas/paciente/dia.
 - Anfotericina B desoxicolato 1mg/kg/dia, via intravenosa, por 14 dias, dose máxima de 50mg/dia. O cálculo do número médio de ampolas considerou peso médio dos casos de LV registrados no SINAN (36,4kg), que resultou em 1ampola/paciente/dia.
- Os valores dos medicamentos para tratamento da LV foram informados pela área técnica do Ministério da Saúde responsável pela aquisição destes, com base em dados do Sistema Integrado de Administração de Material (SISMAT).
- Custo médio calculado pela divisão entre o custo total e o número de casos confirmados que utilizaram o recurso (3.116 casos).

Os custos da assistência hospitalar para os 3.067 pacientes internados (1.757 casos foram tratados com antimoniato de meglumina em regime hospitalar, 704 com anfotericina B lipossomal, 415 com anfotericina B desoxicolato e 191 com outros medicamentos para as quais não há recomendações vigentes) foram obtidos com base no valor médio da AIH para LV em 2014 (R\$ 517,98), considerando que cada paciente permaneceu internado por um período médio de 14,3 dias. Foi incluído no custo da assistência, o custo das quatro consultas médicas para os 2.862 pacientes que realizaram consulta ambulatorial após a alta hospitalar (excluindo os 205 óbitos que ocorreram entre os pacientes internados), que resultou em R\$ 1.703.124,66. O custo médio da assistência hospitalar por paciente foi de R\$ 555,30 (Tabela 14).

Tabela 14: Custos da assistência hospitalar para os 3.067 casos de leishmaniose visceral tratados neste nível de atenção no Brasil, 2014.

Recurso	(A) Valor de referência caso-base/variação ¹ (R\$)	(B) Número de procedimentos realizados	(C) Custo Total caso-base/variação (R\$) C=A*B	Fonte custo / parâmetro
Internação para tratamento de LV com antimoniato de meglumina ²	517,98	1.757	910.090,86	SIH-SUS /SINAN
Internação para tratamento de LV com anfotericina B lipossomal	517,98	704	364.657,92	SIH-SUS /SINAN
Internação para tratamento de LV com anfotericina B desoxicolato	517,98	415	214.961,70	SIH-SUS /SINAN
Internação para tratamento de LV com outros medicamentos ³	517,98	191	98.934,18	SIH- SUS /SINAN
Consultas médicas ambulatoriais após a alta hospitalar ⁴	10	11.448	114.480,00	SIH-SUS /SINAN
Custo total da assistência hospitalar			1.703.124,66	
Custo médio da assistência hospitalar⁵			555,30	

1. Valor de referência corresponde ao valor médio da AIH (R\$ 517,98) considerado para as 2.511 internações hospitalares por LV em 2014, com duração média da internação de 14,3 dias.
2. Foi considerado que 88% (1.757) dos pacientes tratados com antimoniato foram internados
3. Foram considerados internados os pacientes tratados com outros medicamentos, pois nas recomendações vigentes somente há orientações referentes à possibilidade de tratamento ambulatorial com o antimoniato de meglumina.
4. Considerando a realização de consultas ambulatoriais após a alta hospitalar, não foram considerados aqueles que evoluíram para óbito. Assim multiplicou-se o total de pacientes (3.067) pela proporção de óbitos por LV entre os casos confirmados (6,7%) e obteve-se que 2.862 pacientes realizaram consultas após a alta hospitalar. Como foram quatro consultas de acompanhamento aos 30, 60, 90 e 180 dias, foram realizadas 11.448 consultas.
5. Custo médio calculado pela divisão entre o custo total e o número de casos confirmados que utilizaram o recurso (3.067 casos).

Os custos da assistência ambulatorial relacionados com a administração diária do antimoníaco de meglumina, consultas médicas e exames laboratoriais foram obtidos para os 240 pacientes tratados com antimoníaco de meglumina neste nível de atenção. ECG foi realizado para 41 pacientes com mais de 40 anos. Foram incluídos os custos de 127 frascos de dipirona para os 127 casos com até 12 anos de idade e de 3.390 comprimidos de dipirona para os 113 casos com idade igual ou superior a 12 anos. O custo total da assistência ambulatorial foi de R\$ 37.762,53 (37.467,64 - 38.339,10) e o custo médio foi de R\$ 157,34 (156,11 – 159,74), conforme dados apresentados na tabela 15.

Tabela 15: Custos da assistência ambulatorial para os 240 casos de leishmaniose visceral tratados nesse nível de atenção no Brasil, 2014.

Recurso	(A) Valor de referência caso-base /variação (R\$)	(B) Número de procedimentos realizados	(C) Custo Total caso-base /variação (R\$) C=A*B	Fonte (custo) / (parâmetro)
Procedimento de administração do medicamento ¹	0,63	4.800	3.024,00	SIGTAP /SINAN
Prescrição de antitérmico (dipirona gotas) ²	0,72	127	91,44 (50,8 – 247,65)	BPS/ SINAN
Prescrição de antitérmico (dipirona comprimido) ²	0,08	3.390	257,64 (3,39 – 678,0)	BPS/ SINAN
Consulta médica ³	10,00	1.680	16.800,00	SIGTAP /SINAN
ECG ⁴	5,15	123	633,45	SIGTAP /SINAN
Testes de função hepática ⁵	15,35	720	11.052,00	SIGTAP/ SINAN
Testes de função renal ⁵	3,70	720	2.664,00	SIGTAP /SINAN
Testes de função pancreática ⁵	4,50	720	3.240,00	SIGTAP /SINAN
Custo total da assistência ambulatorial			37.762,53 (37.467,64 - 38.339,10)	
Custo médio da assistência ambulatorial⁶			157,34 (156,11 – 159,74)	

- O número de procedimentos de administração do medicamento foi obtido pela multiplicação do total de pacientes tratados ambulatorialmente (240) pelo número de dias de tratamento com antimoniatto de meglumina (20), obtendo-se o total de 4.800 procedimentos.
- Para obtenção do total de pacientes com idade até 12 anos que utilizaram dipirona solução oral, multiplicou-se o total de pacientes tratados ambulatorialmente (240), pela proporção de pacientes nessa faixa etária entre todos os pacientes tratados com antimoniatto de meglumina (53%), e obteve-se o total de 127 pacientes. Da mesma forma foi calculado o número de pacientes com mais de 12 anos, obtendo-se 113 pacientes. Foi considerado um frasco para menores de 12 anos (total de 127 frascos) e 30 comprimidos para os pacientes com 12 anos ou mais (113), totalizando em 3.390 comprimidos de paracetamol 500mg.
- Além das três consultas médicas durante o tratamento, foram realizadas quatro consultas médicas de acompanhamento aos 30,60,90 e 180 dias, totalizando em sete consultas médicas para os 240 pacientes, e obteve-se o total de 1.680 consultas.
- Considerando que o ECG foi realizado apenas para pacientes com mais de 40 anos de idade tratados com antimoniatto de meglumina em nível ambulatorial, multiplicou-se o total de pacientes (240) pela proporção de pacientes com mais de 40 anos entre todos os tratados com antimoniatto de meglumina, de acordo com o SINAN (17%). O número obtido (41) foi multiplicado pela frequência de realização (3 vezes), considerando que foi realizado semanalmente durante 20 dias, e obteve-se o total de 123 exames.
- Considerando que estes procedimentos foram realizados uma vez por semana durante os 20 dias de tratamento, o total de pacientes (240) foi multiplicado pela frequência de realização (3 vezes) e obteve-se o total de 720 procedimentos.
- Custo médio calculado pela divisão entre o custo total e o número de casos confirmados que utilizaram o recurso (240).

O custo da profilaxia secundária para os 234 pacientes que apresentavam a coinfeção *Leishmania*-HIV foi de R\$ 777.535,20, que incluiu o custo das ampolas do medicamento anfotericina B lipossomal (R\$ 773.702,28) e dos procedimentos de administração do medicamento (R\$ 3.832,92). O custo médio da profilaxia secundária foi de R\$ 3.322,80.

O total de custos diretos da LV no Brasil em 2014 foi de R\$ 4.234.521,22 (R\$ 4.231.015,04 - R\$ 4.255.401,43), sendo o custo do diagnóstico específico de R\$ 566.971,50, do diagnóstico complementar de R\$ 213.291,07 (R\$ 210.079,78 – R\$ 233.594,71), do tratamento de R\$ 935.836,26, da assistência hospitalar de R\$ 1.703.124,66, da assistência ambulatorial de R\$ 37.762,53 (R\$ 37.467,64 – R\$ 38.339,10) e da profilaxia secundária de R\$ 777.535,20. A maior parte dos custos foi relacionada à assistência hospitalar (39%), seguida do tratamento (23%) e da profilaxia secundária (19%).

O custo médio para diagnóstico, tratamento e assistência de um caso de LV no Brasil em 2014, obtido pelo somatório do custo médio para cada categoria, foi de R\$ 1.132,03 (R\$ 1.129,89 – R\$ 1.140,33). O custo médio da profilaxia secundária para um caso que possuía coinfeção *Leishmania*-HIV foi de R\$ 3.322,80.

5.1.2 Custos Indiretos

Em 2014 ocorreram 230 óbitos por LV, dos quais 128 ocorreram em indivíduos em idade produtiva, sendo 29 óbitos em mulheres entre 18 e 60 anos e 99 em homens entre 18 e 65 anos de idade. Em relação à perda da capacidade produtiva em decorrência da mortalidade precoce por LV, os anos potenciais de trabalho perdidos e os valores correspondentes à perda salarial foram calculados para cada faixa etária em que ocorreu o óbito, conforme metodologia descrita no item 4.3.5.2. Foram perdidos 489,5 anos entre mulheres e 2.184,5 anos entre homens, constituindo o total de 2.674 anos de trabalho potencialmente perdidos dos casos de LV em idade produtiva que

evoluíram para óbito. Em termos salariais foram perdidos R\$ 25.813.004,42 em decorrência da mortalidade precoce por LV (Tabela 16).

Tabela 16: Perda salarial referente aos anos potenciais de trabalho perdidos em decorrência da mortalidade precoce por leishmaniose visceral. Brasil, 2014.

Faixa etária (anos)	Ponto médio da faixa etária	Feminino				Masculino			
		APT ¹	N de óbitos	APTP ²	Valor ³ (R\$)	APT ¹	N de óbitos	APTP ²	Valor ³ (R\$)
18 a 25	22	38	4	152	1.467.306,16	43	14	602	5.811.304,66
26 a 30	28,5	31,5	2	63	608.159,79	36,5	8	292	2.818.772,36
31 a 35	33,5	26,5	1	26,5	255.813,25	31,5	13	409,5	3.953.038,64
36 a 40	38,5	21,5	1	21,5	207.546,60	26,5	11	291,5	2.813.945,70
41 a 45	43,5	16,5	6	99	955.679,67	21,5	9	193,5	1.867.919,36
46 a 50	48,5	11,5	8	92	888.106,36	16,5	9	148,5	1.433.519,51
51 a 55	53,5	6,5	5	32,5	313.733,23	11,5	15	172,5	1.665.199,43
56 a 60	58,5	1,5	2	3	28.959,99	6,5	9	58,5	564.719,81
61 a 65	63,5	0	0	0	0	1,5	11	16,5	159.279,95
Total		153,5	29	489,5	4.725.305,04	195	99	2184,5	21.087.699,39
Perda de produtividade por mortalidade precoce									R\$25.813.004,42

APT: Anos Potenciais de Trabalho; APTP: Anos Potenciais de Trabalho Perdidos

Fonte: Dados sobre óbitos foram obtidos no SINAN.

1. Os anos potenciais de trabalho foram obtidos pela diferença entre a idade de aposentadoria (60 anos para mulheres e 65 anos para homens) e o ponto médio da faixa etária em que o óbito ocorreu.
2. Os anos potenciais de trabalho perdidos foram obtidos pela multiplicação do número de óbitos pelos anos potenciais de trabalho, em cada faixa etária.
3. Valor calculado a partir do salário bruto anual de um indivíduo em 2014, correspondente a R\$9.653,33 (Decreto 8.166 de 2013).

A perda de produtividade decorrente da morbidade foi obtida para os 2.862 pacientes internados para tratamento da LV (excluindo os 205 óbitos entre o total de 3.067 pacientes internados). O período de dias de ausência ao trabalho foi obtido pela soma do período médio de internação (14,3 dias) com o período de recuperação dos pacientes em domicílio, antes do retorno ao trabalho (15 dias). Dessa forma, foram perdidos 83.856,6 dias de trabalho. Como a média do valor diário do salário em 2014 foi de R\$ 24,13, foi calculada uma perda salarial de R\$ 2.023.459,76. O total de custos indiretos relacionados à perda de produtividade foi de R\$ 27.836.464,18.

5.1.3 Custo total da leishmaniose visceral no Brasil em 2014 e análise de sensibilidade

O custo total da LV no Brasil foi de R\$ 32.070.985,40 (R\$ 32.067.479,22 - R\$ 32.091.865,61). Considerando a proporção de cada componente avaliado em relação ao custo total, 81% dos custos corresponderam à perda de produtividade por mortalidade precoce, 6% foram relacionados à perda de produtividade por morbidade, seguida pelo custo da assistência hospitalar (5%), do tratamento (3%), da profilaxia secundária (2%) e diagnóstico específico (2%), e do diagnóstico complementar (1%).

Esses custos foram obtidos considerando que 88% (3.067) dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina foram internados. A análise de sensibilidade indicou uma redução de 7,3% nos custos diretos e de 1,8% nos custos indiretos se 51% (2.328) dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina fossem internados. Por outro lado, observou-se um aumento de 2,4% nos custos diretos e 0,6% nos custos indiretos se 100% (3.307) destes pacientes fossem internados (Tabela 17).

Tabela 17: Custos totais da leishmaniose visceral e resultado da análise de sensibilidade realizada em relação à proporção de pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação. Brasil, 2014.

Recurso	Análise de sensibilidade ¹					
	88% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina internados		51% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina internados		100% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina internados	
	N	Custo caso-base (variação) (R\$)	N	Custo caso-base (variação) (R\$)	N	Custo caso-base (variação) (R\$)
Diagnóstico Específico	9.895	566.971,50	9.895	566.971,50	9.895	566.971,50
Diagnóstico Complementar	3.453	213.291,07 (210.079,78-233.594,71)	3.453	213.291,07 (210.079,78-233.594,71)	3.453	213.291,07 (210.079,78-233.594,71)
Tratamento	3.116	935.836,26	3.116	935.836,26	3.116	935.836,26
Assistência Hospitalar	3.067	1.703.124,66	2.328	1.292.737,44	3.307	1.836.359,86
Assistência Ambulatorial	240	37.762,53 (37.467,64-38.339,10)	979	154.018,93 (152.817,85-156.368,50)	0	0,00
Profilaxia Secundária	234	777.535,20	234	777.535,20	234	777.535,20
Total1 (custos diretos)		4.234.521,22 (4.231.015,04-4.255.401,43)		3.940.390,40 (3.935.978,03-3.963.043,61)		4.329.993,89 (4.326.782,60-4.350.297,53)
Perda de produtividade por mortalidade precoce	128	25.813.004,42	128	25.813.004,42	128	25.813.004,42
Perda de produtividade por morbidade	2.862	2.023.459,76	2.172	1.535.623,55	3.085	2.181.122,77
Total2 (custos indiretos)		27.836.464,18		27.348.627,97		27.994.127,19
Total 3 (geral)		32.070.985,40 (32.067.479,22-32.091.865,61)		31.289.018,37 (31.284.606,00-31.311.671,58)		32.324.121,08 (32.320.909,79-32.344.424,72)

1: A análise de sensibilidade foi conduzida para a variação do parâmetro "Número de casos confirmados de LV tratados com antimoniato de meglumina em nível hospitalar". Neste estudo, os custos foram obtidos considerando que 88% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina foram internados. Para a variação, os custos diretos e indiretos foram calculados considerando que 51% e 100% dos pacientes seriam internados. Todos os outros pacientes tratados com as outras opções terapêuticas disponíveis foram tratados em regime de internação.

5.2 Análise de custo-efetividade dos esquemas terapêuticos para tratamento da leishmaniose visceral

A tabela 18 apresenta os resultados da análise de custo-efetividade para as estratégias em avaliação (esquemas terapêuticos com antimoniato de meglumina, anfotericina B lipossomal e combinação da anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina) de acordo com os desfechos: 1) Falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, 2) Dia de internação evitado, e 3) Cura da LV aos 180 dias.

As razões de custo-efetividade incrementais foram apresentadas para cada uma das estratégias. As variáveis incluídas nos modelos de decisão e seus respectivos valores, referentes às probabilidades e aos custos, estão apresentadas no apêndice 2. As árvores de decisão, para cada um dos desfechos, com o detalhamento das probabilidades calculadas em cada braço, estão apresentadas nos apêndices 3, 4 e 5.

Tabela 18: Custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias, de acordo com o desfecho avaliado. Brasil, 2014.

Estratégia considerada	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$/desfecho incremental)
Desfecho 1: Falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias					
Perspectiva do SUS					
Antimoniato de meglumina	820,10	-	0,9462	-	(Dominada)
Combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina (vs antimoniato de meglumina)	802,01	-18,09	0,9666	0,0204	-887,04
Anfotericina B lipossomal (vs. combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina)	1.128,25	326,24	0,9775	0,0109	29.930,27
Perspectiva da Sociedade					
Antimoniato de meglumina	1.615,75	-	0,946	-	(Dominada)
Combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina (vs antimoniato de meglumina)	1.413,22	-202,53	0,9666	0,0204	-9.928,18
Anfotericina B lipossomal (vs. combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina)	1.635,46	222,24	0,9775	0,0109	20.388,99
Desfecho 2: Dia de internação evitado					
Perspectiva do SUS					
Antimoniato de meglumina	657,13	-	18,882	-	-
Combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina (vs. antimoniato de meglumina)	945,81	288,67	10,349	8,533	33,83
Anfotericina B lipossomal (vs. combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina)	1.428,17	482,36	6,1881	4,1609	115,93
Perspectiva da Sociedade					
Antimoniato de meglumina	1.364,13	-	18,882	-	-
Combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina (vs. antimoniato de meglumina)	1.652,81	288,68	10,349	8,533	33,83
Anfotericina B lipossomal (vs. combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina)	2.135,17	482,36	6,1881	4,1609	115,93

(continua)

Tabela 18: Custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias, de acordo com o desfecho avaliado. Brasil, 2014. (continuação)

Desfecho 3: Cura da LV aos 180 dias					
Perspectiva do SUS					
Antimoniato de meglumina	860,10	-	0,775	-	(Dominada)
Combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina (vs antimoniato de meglumina)	842,01	-18,09	0,839	0,064	-282,74
Anfotericina B lipossomal (vs. combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina)	1.168,25	326,24	0,872	0,033	9.886,06
Perspectiva da Sociedade					
Antimoniato de meglumina	1.655,75	-	0,775	-	(Dominada)
Combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina (vs antimoniato de meglumina)	1.453,22	-202,53	0,839	0,064	-3.164,61
Anfotericina B lipossomal (vs. combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina)	1.675,46	222,24	0,872	0,033	6.734,54

¹ Devido ao desfecho ser dia de internação evitado, houve modificação no cálculo incremental, no sentido da redução do maior tempo para o menor tempo.

Para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, na perspectiva do SUS, a estratégia que apresentou maior efetividade foi a anfotericina B lipossomal e a que apresentou menor custo foi a combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina. Em uma análise de custo-efetividade, as estratégias sob análise são avaliadas com base em seu custo e seus resultados. Após avaliação de custos e resultados das estratégias sob comparação, algumas dessas podem ser eliminadas. Uma estratégia é dita dominada quando possui custo maior e efetividade menor que um comparador. No caso analisado, a estratégia antimoniato de meglumina foi dominada pela estratégia combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina, por apresentar uma efetividade menor e um custo mais elevado comparado a esta, e excluída da análise. O resultado da RCEI, obtido pela razão entre o custo incremental e a efetividade incremental da estratégia mais efetiva (combinação de anfotericina B

lipossomal com antimoniato de meglumina) em relação a menos efetiva (antimoniato de meglumina), indicou que foram poupados R\$ 887,04 por falha terapêutica precoce adicionalmente evitada. Dessa forma, a combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina foi custo-efetiva e poupadora (*cost-saving*) em relação ao antimoniato de meglumina.

Ao comparar as duas estratégias mais efetivas (anfotericina B lipossomal e combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina), observou-se que o tratamento com anfotericina B lipossomal apresenta um custo de R\$ 29.930,27 por um caso adicional de falha terapêutica precoce evitada, em comparação ao tratamento com a combinação de anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina, o que demonstra que a anfotericina B lipossomal foi a estratégia mais custo-efetiva na comparação entre as três estratégias.

Para o mesmo desfecho, na perspectiva da sociedade, a estratégia antimoniato de meglumina foi igualmente dominada. Observou-se que foram poupados R\$ 9.928,18 por falha terapêutica precoce adicionalmente evitada quando foi utilizada a combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina em relação ao antimoniato de meglumina. Ao comparar as estratégias anfotericina B lipossomal e combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina, observou-se que o tratamento com anfotericina B lipossomal apresentou um custo de R\$ 20.388,99 por um caso adicional de falha terapêutica precoce evitada, em comparação ao tratamento com a combinação de anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina. Nessa perspectiva, o tratamento com a estratégia anfotericina B lipossomal foi mais custo-efetivo, na comparação das três estratégias, do que na perspectiva do SUS. Apesar de o custo das ampolas na estratégia anfotericina B lipossomal ser mais elevado, a estratégia combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina possui custos mais elevados devido à perda de produtividade decorrente do maior período em que o paciente se ausenta ao trabalho para realização do tratamento por um período mais longo.

Para o desfecho dia de internação evitado, para obtenção da RCEI, foi necessário alterar, na fórmula de cálculo, a ordem dos valores de efetividade das estratégias a serem comparadas, tendo em vista que, nesse caso, o denominador deve refletir a redução do tempo de tratamento. Assim, na perspectiva do SUS, a estratégia que apresentou a maior efetividade foi a anfotericina B lipossomal (6,1881 dias), sendo, porém, a estratégia que apresentou maior custo (R\$1.428,17). A estratégia que apresentou menor custo foi o antimoniato de meglumina. Para esse desfecho não houve estratégia dominada. Foram então comparadas a estratégia anfotericina B lipossomal com a combinação de anfotericina B lipossomal mais antimoniato de meglumina, e a estratégia combinação de anfotericina B lipossomal mais antimoniato de meglumina com o antimoniato de meglumina. No primeiro caso, observou-se que o tratamento com anfotericina B lipossomal apresentou um custo de R\$115,93 por um dia adicional de internação evitado, em comparação ao tratamento com a combinação de anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina. No segundo caso, obteve-se que o tratamento com a combinação de anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina apresentou um custo de R\$33,83 por um dia adicional de internação evitado, em comparação ao tratamento com antimoniato de meglumina.

Na perspectiva da sociedade as mesmas estratégias foram comparadas e observaram-se os mesmos valores de RCEI para cada comparação, tendo em vista que o custo incremental obtido nessa perspectiva foi o mesmo observado na perspectiva do SUS, pois, conforme descrito no item 4.4.5.2, foram considerados os custos médios da assistência hospitalar e da perda de produtividade, independentemente da estratégia terapêutica considerada.

Para o desfecho cura da LV aos 180 dias, na perspectiva do SUS, a estratégia antimoniato de meglumina foi dominada pela estratégia combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina, por apresentar uma efetividade menor e um custo mais elevado comparado a esta, e excluída da análise. A estratégia que apresentou maior efetividade foi a anfotericina B lipossomal e a que apresentou menor custo foi a combinação

de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina. Ao comparar a combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina ao antimoniato de meglumina, observa-se que foram poupados R\$ 282,74 por caso adicionalmente curado quando utilizada a estratégia combinada, que se mostrou custo-efetiva. Ao comparar a estratégia mais efetiva, a anfotericina B lipossomal, com a combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina, observou-se que o tratamento com anfotericina B lipossomal apresenta um custo de R\$ 9.886,06 por um caso adicional de cura, em comparação ao tratamento com a combinação de anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina.

Para o mesmo desfecho, na perspectiva da sociedade, a estratégia antimoniato de meglumina foi igualmente dominada. Ao comparar a combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina ao antimoniato de meglumina, observa-se que foram poupados R\$ 3.164,61 por caso adicional de cura quando foi utilizada a combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina em relação ao antimoniato de meglumina. Ao comparar as estratégias anfotericina B lipossomal e combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina, observou-se que o tratamento com anfotericina B lipossomal apresenta um custo de R\$ 6.734,54 por um caso adicional de cura, em comparação ao tratamento com a combinação de anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina. Na comparação das três estratégias, em ambas perspectivas, a anfotericina B lipossomal foi mais custo-efetiva.

Conforme exposto anteriormente, no âmbito do SUS, estão disponíveis para o tratamento da LV os medicamentos antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal, embora a anfotericina B lipossomal esteja atualmente disponível apenas para tratamento de pacientes com condições específicas. Dessa forma, realizou-se análise de custo-efetividade para essas duas alternativas, excluindo-se a combinação de anfotericina B lipossomal mais antimoniato de meglumina. Os resultados estão apresentados na Tabela 19.

Para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, na perspectiva do SUS, observou-se que o tratamento com anfotericina B lipossomal (estratégia mais efetiva) apresenta um custo de R\$ 9.844,86 por um caso adicional de falha terapêutica precoce evitada, em comparação ao tratamento com antimoniato de meglumina. Na perspectiva da sociedade, o resultado da RCEI indicou que houve um custo de R\$ 629,55 para cada falha terapêutica precoce evitada a mais, quando é utilizada a anfotericina B lipossomal em comparação com o antimoniato de meglumina.

Para o desfecho dia de internação evitado, tanto na perspectiva do SUS, quanto na perspectiva da sociedade, observou-se que o tratamento com anfotericina B lipossomal (estratégia mais efetiva) apresenta um custo de R\$ 60,74 a cada dia de internação evitado, em comparação ao tratamento com antimoniato de meglumina.

Para o desfecho cura da LV aos 180 dias, na perspectiva do SUS, observou-se que o tratamento com anfotericina B lipossomal (estratégia mais efetiva) apresenta um custo de R\$ 3.176,74 por um caso adicional de cura, em comparação ao tratamento com antimoniato de meglumina. Na perspectiva da sociedade, o resultado da RCEI indicou que houve um custo de R\$ 203,14 para cada caso de LV curado a mais, quando é utilizada a anfotericina B lipossomal em comparação com o antimoniato de meglumina.

Tabela 19: Custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias atualmente disponíveis no SUS para tratamento da leishmaniose visceral. Brasil, 2014.

Estratégia considerada	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$/desfecho incremental)
Desfecho 1: Falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias					
Perspectiva do SUS					
Antimoniato de meglumina	820,10	-	0,9462	-	-
Anfotericina B lipossomal (vs. antimoniato de meglumina)	1.128,25	308,14	0,9775	0,0313	9.844,86
Perspectiva da Sociedade					
Antimoniato de meglumina	1.615,75	-	0,9462	-	-
Anfotericina B lipossomal (vs. antimoniato de meglumina)	1.635,46	19,70	0,9775	0,0313	629,55
Desfecho 2: Dia de internação evitado					
Perspectiva do SUS					
Antimoniato de meglumina	657,13	-	18,882	-	-
Anfotericina B lipossomal (vs. antimoniato de meglumina)	1.428,17	771,03	6,1881	12,693	60,74
Perspectiva da Sociedade					
Antimoniato de meglumina	1.364,13	-	18,882	-	-
Anfotericina B lipossomal (vs. antimoniato de meglumina)	2.135,17	771,03	6,1881	12,693	60,74
Desfecho 3: Cura da LV aos 180 dias					
Perspectiva do SUS					
Antimoniato de meglumina	860,10	-	0,775	-	-
Anfotericina B lipossomal (vs. antimoniato de meglumina)	1.168,25	308,14	0,872	0,097	3.176,74
Perspectiva da Sociedade					
Antimoniato de meglumina	1.655,75	-	0,775	-	-
Anfotericina B lipossomal (vs. antimoniato de meglumina)	1.675,46	19,70	0,872	0,097	203,14

¹ Devido ao desfecho ser dia de internação evitado, houve modificação no cálculo incremental, no sentido da redução do maior tempo para o menor tempo.

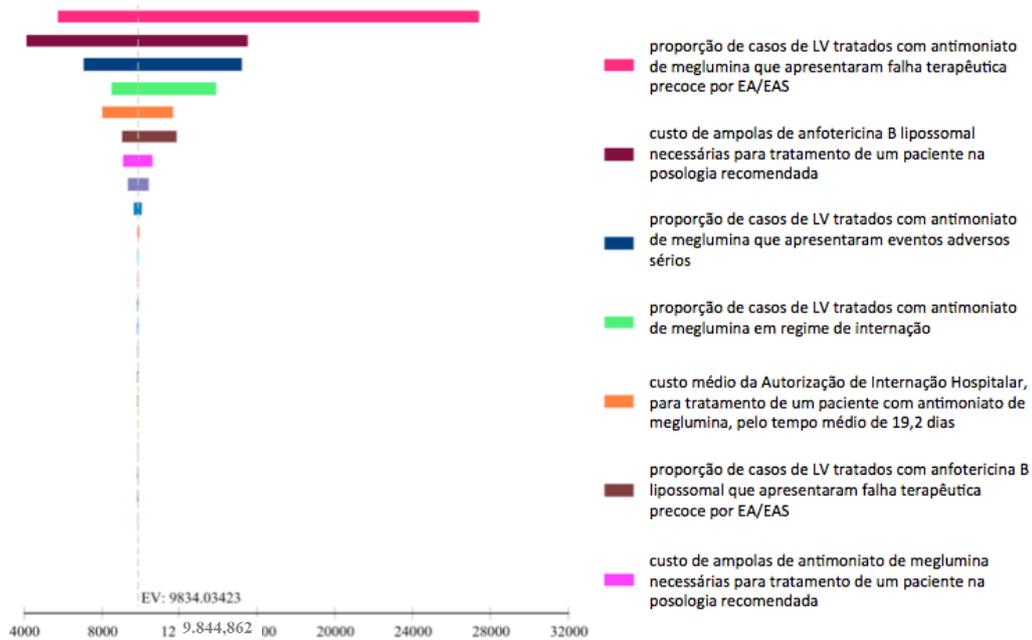
5.2.1 Análises de sensibilidade determinística e probabilística da análise de custo-efetividade

As análises de sensibilidade determinísticas univariadas apresentadas por meio de diagramas de tornado demonstram o impacto individual das variáveis sobre a RCEI de acordo com a estratégia, o desfecho e a perspectiva considerados (Figuras 4 a 9).

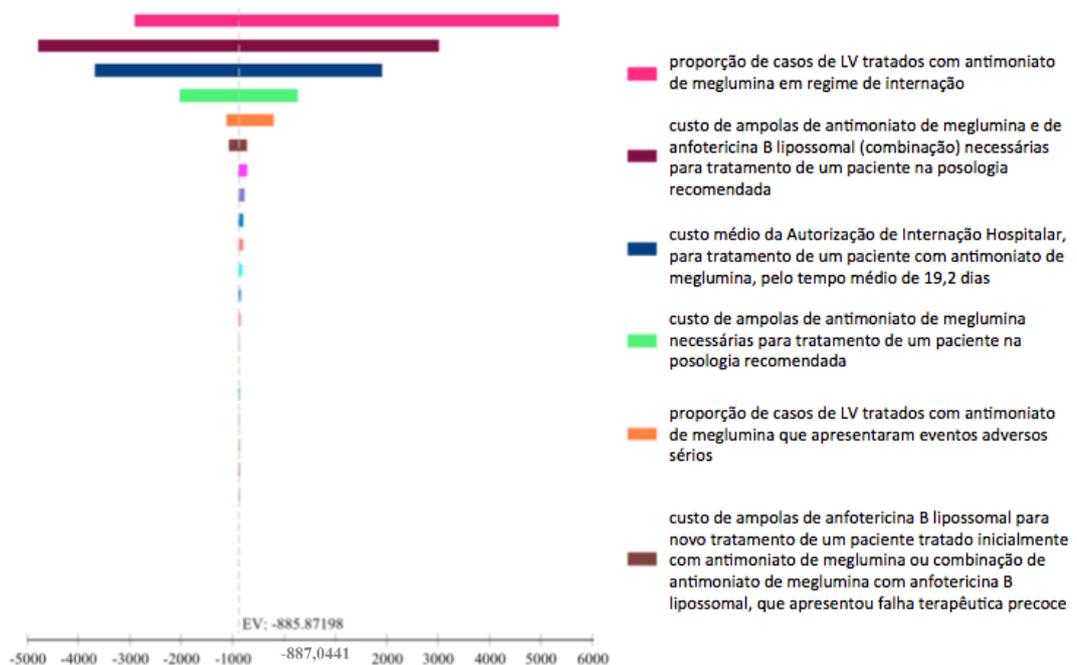
Para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, na perspectiva do SUS, ao comparar as estratégias antimoníato de meglumina e anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi a proporção de casos de LV tratados com antimoníato de meglumina que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS. Na comparação antimoníato de meglumina e combinação de antimoníato de meglumina com anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi a proporção de casos de LV tratados com antimoníato de meglumina em regime de internação. E na comparação anfotericina B lipossomal e combinação de antimoníato de meglumina com anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi a proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoníato de meglumina e anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS (Figura 4).

Para o mesmo desfecho, na perspectiva da sociedade, ao comparar as estratégias antimoníato de meglumina e anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi o custo de ampolas de anfotericina B lipossomal. Na comparação antimoníato de meglumina e combinação de antimoníato de meglumina com anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi a proporção de casos de LV tratados com a combinação dos dois medicamentos que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS. E na comparação anfotericina B lipossomal e combinação de antimoníato de meglumina com anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi a proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoníato de meglumina e anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS (Figura 5).

Antimoniato de meglumina (vs. Anfotericina B lipossomal)



Antimoniato de meglumina (vs. Combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal)



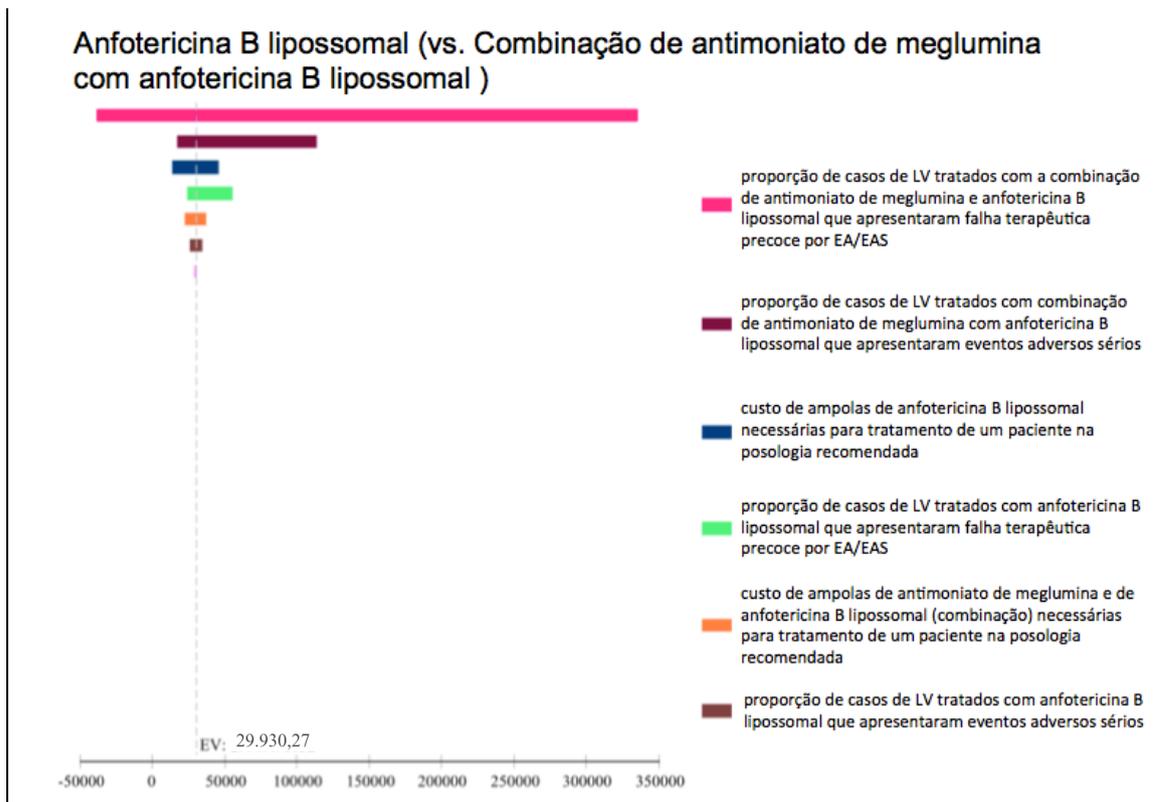
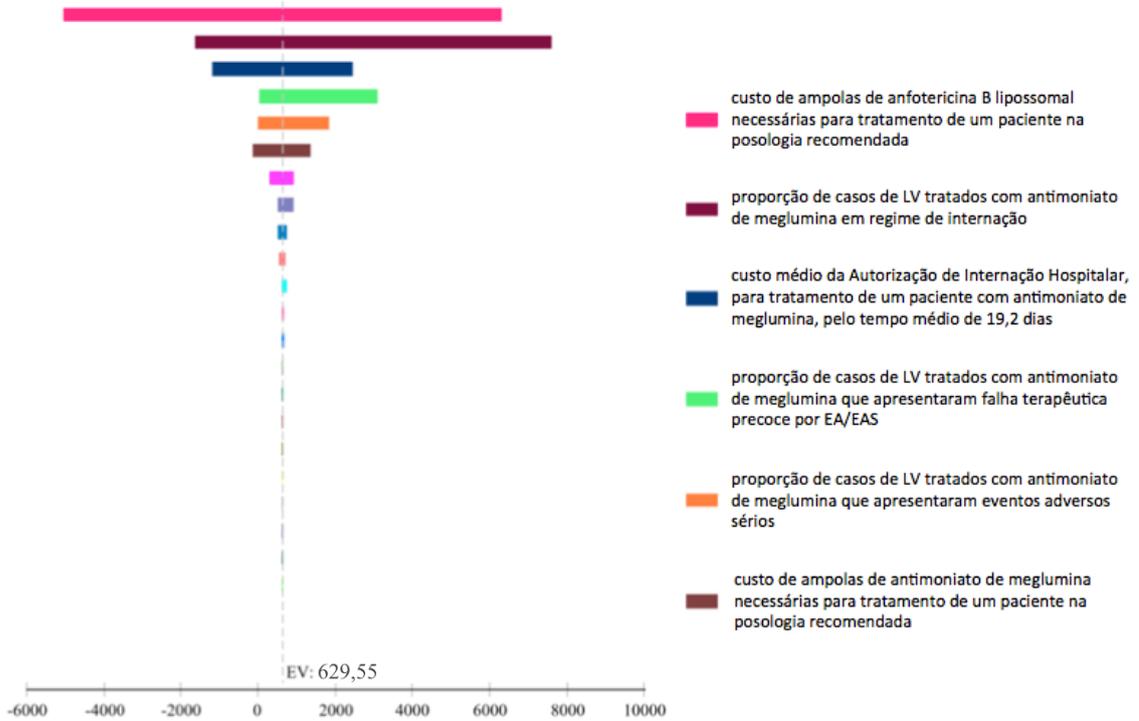
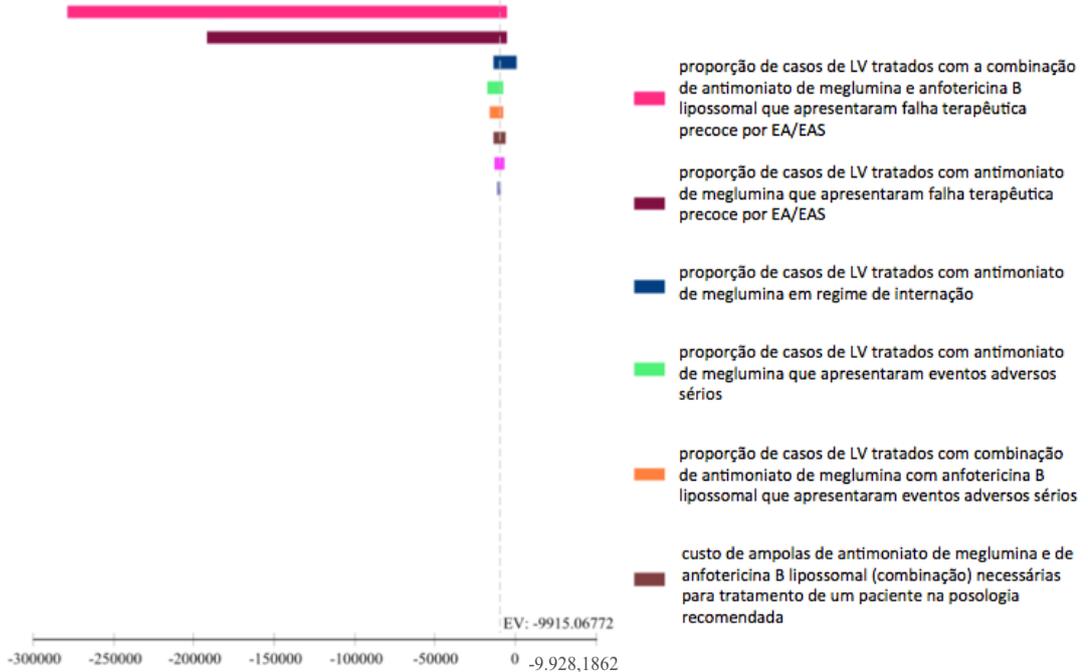


Figura 4: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, na perspectiva do SUS, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre a RCEI. Brasil, 2014.

Antimoniato de meglumina (vs. Anfotericina B lipossomal)



Antimoniato de meglumina (vs. Combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal)



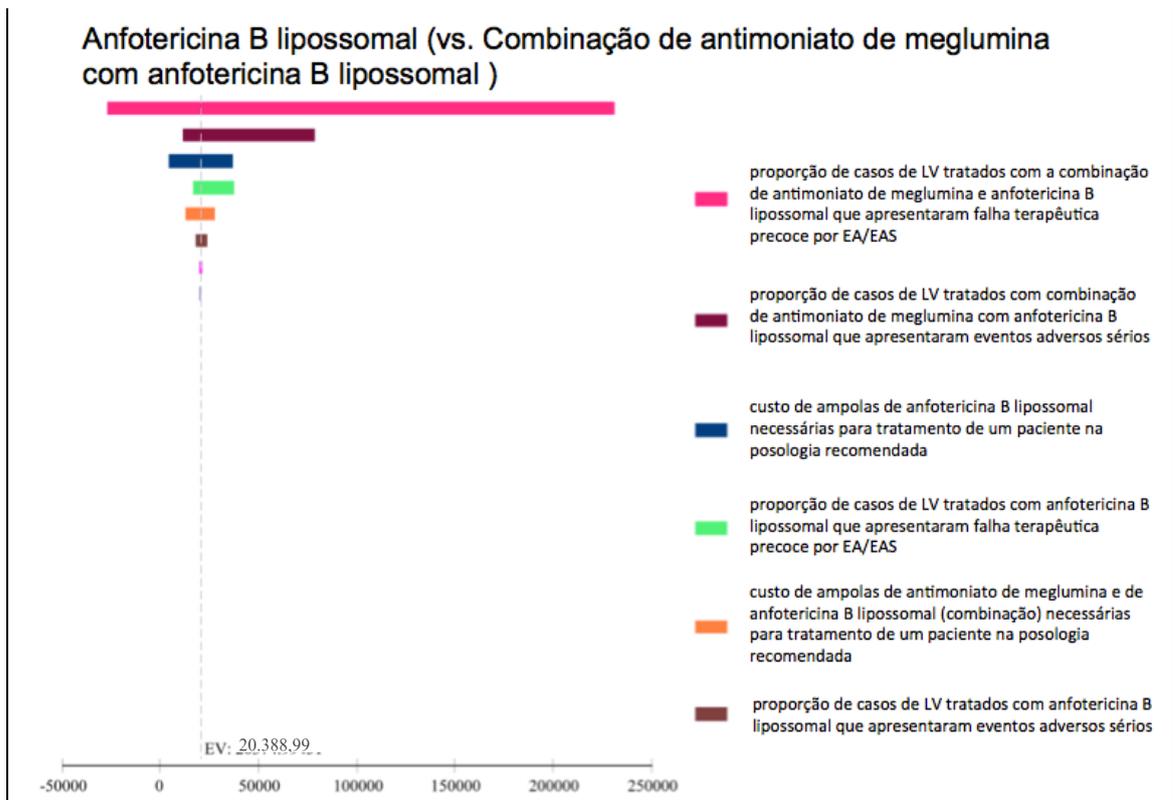
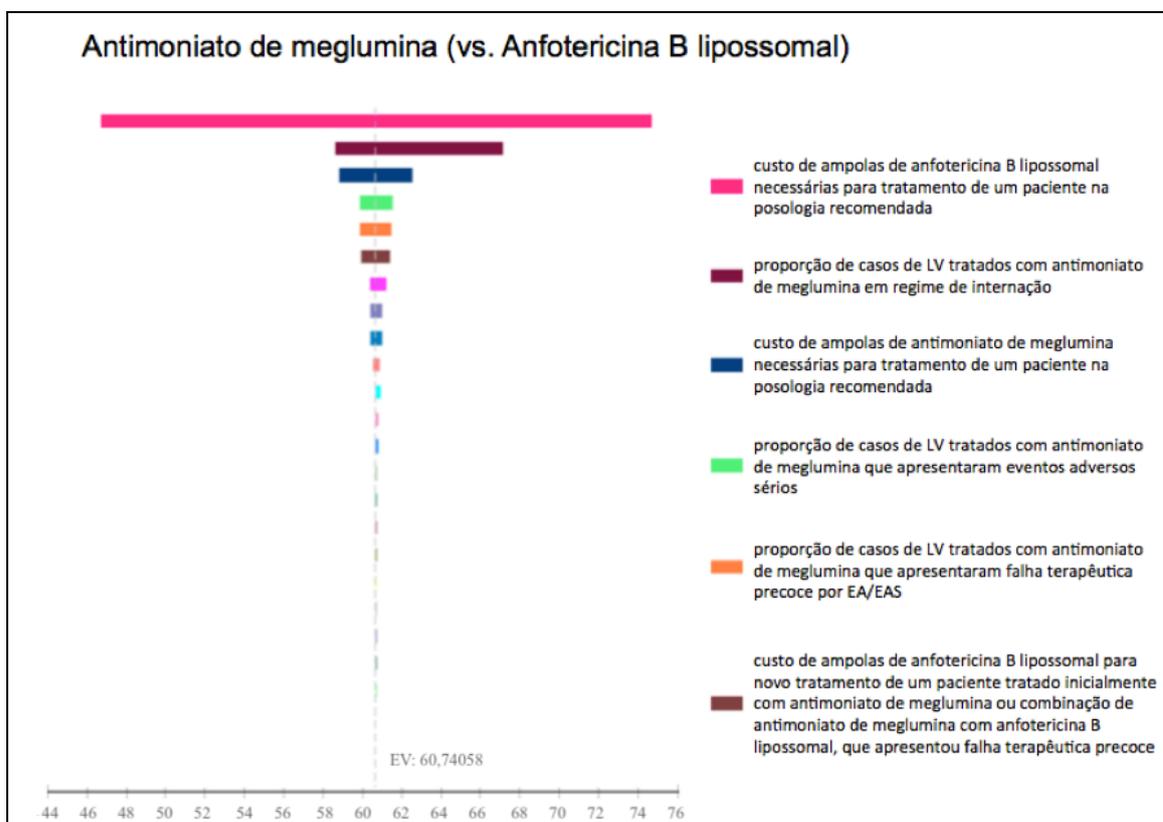


Figura 5: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, na perspectiva da sociedade, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre a RCEI. Brasil, 2014.

Para o desfecho dia de internação evitado, na perspectiva do SUS, ao comparar as estratégias antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal a variável que mais influenciou a RCEI foi o custo de ampolas de anfotericina B lipossomal. Para a comparação antimoniato de meglumina e combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal (combinação). E para a comparação anfotericina B lipossomal e combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal a variável que mais influenciou a RCEI foi o custo de ampolas de anfotericina B lipossomal (Figura 6).

Para o mesmo desfecho, na perspectiva da sociedade, ao comparar as estratégias antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi o custo de ampolas de anfotericina B

lipossomal. Para a comparação antimoniato de meglumina e combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal a variável que mais influenciou a RCEI foi o custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal (combinação). E para a comparação anfotericina B lipossomal e combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi o custo de ampolas de anfotericina B lipossomal (Figura 7).



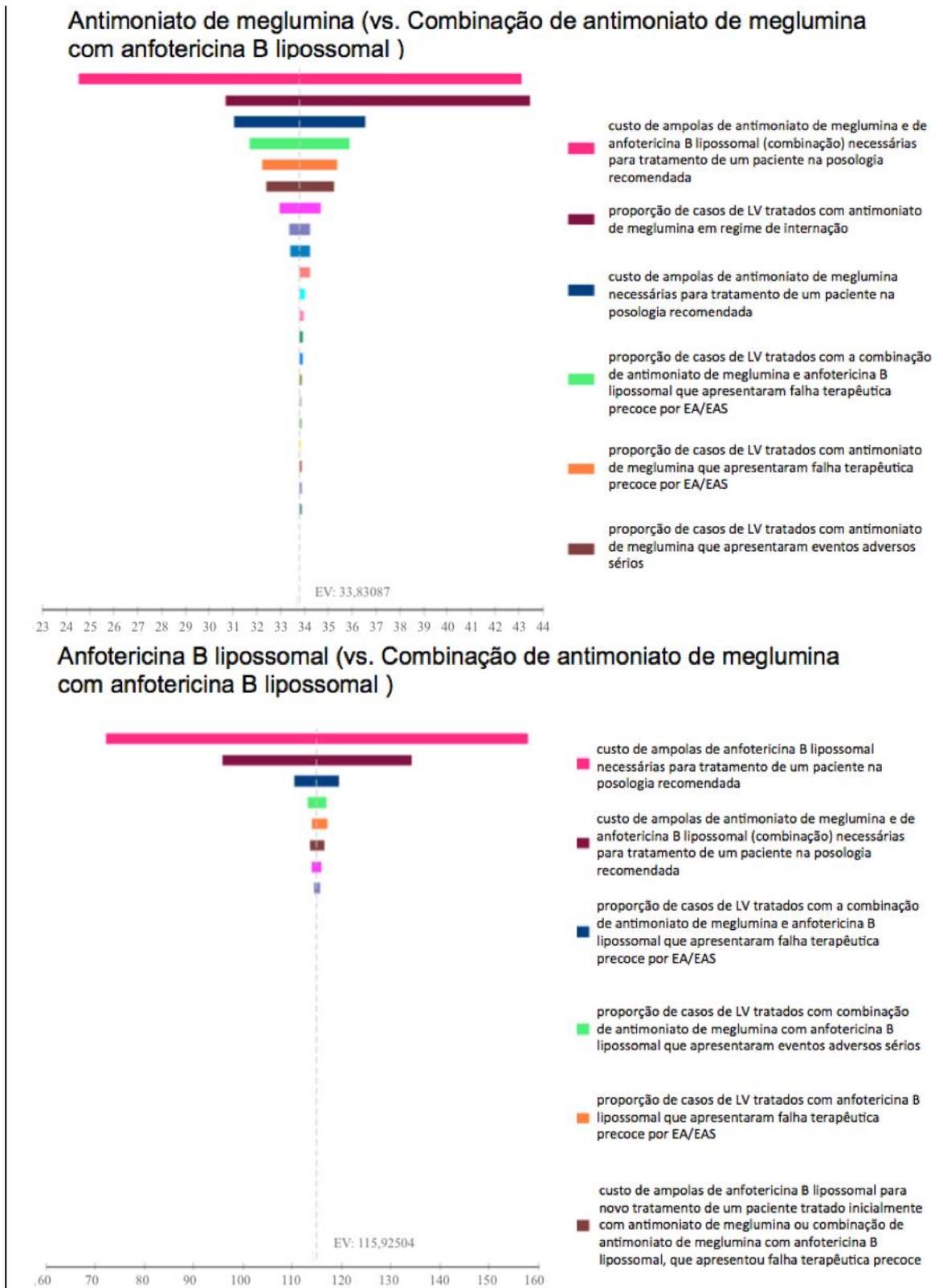
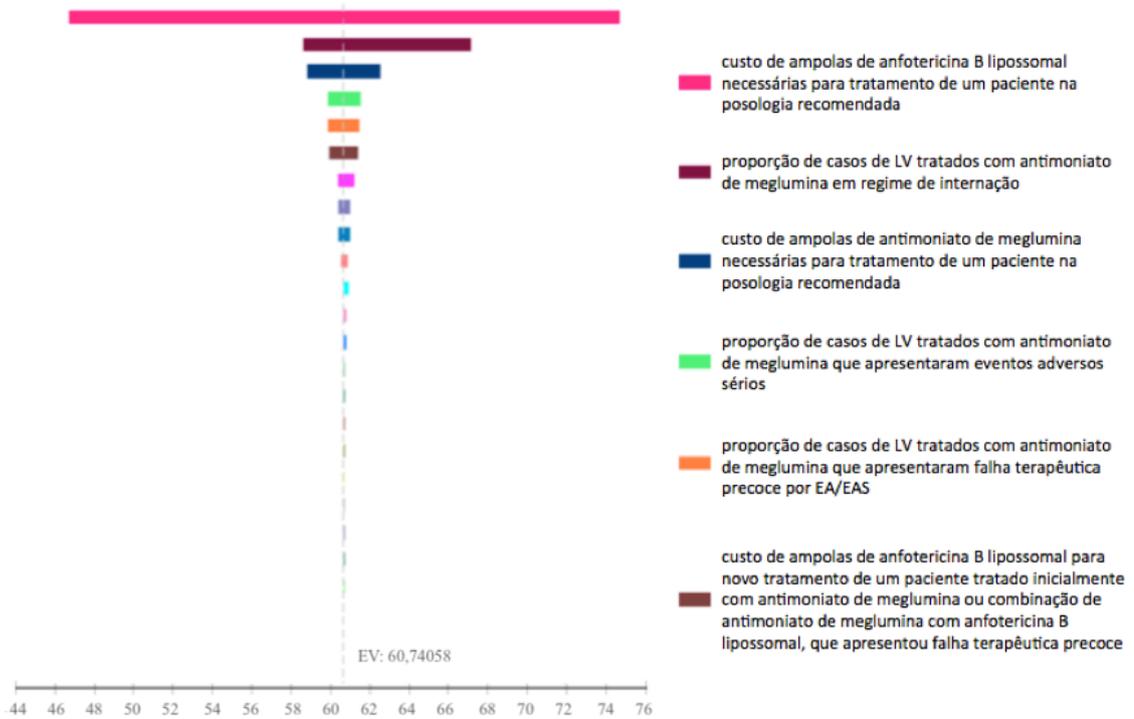


Figura 6: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho dia de internação evitado, na perspectiva do SUS, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre a RCEI. Brasil, 2014.

Antimoniato de meglumina (vs. Anfotericina B lipossomal)



Antimoniato de meglumina (vs. Combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal)



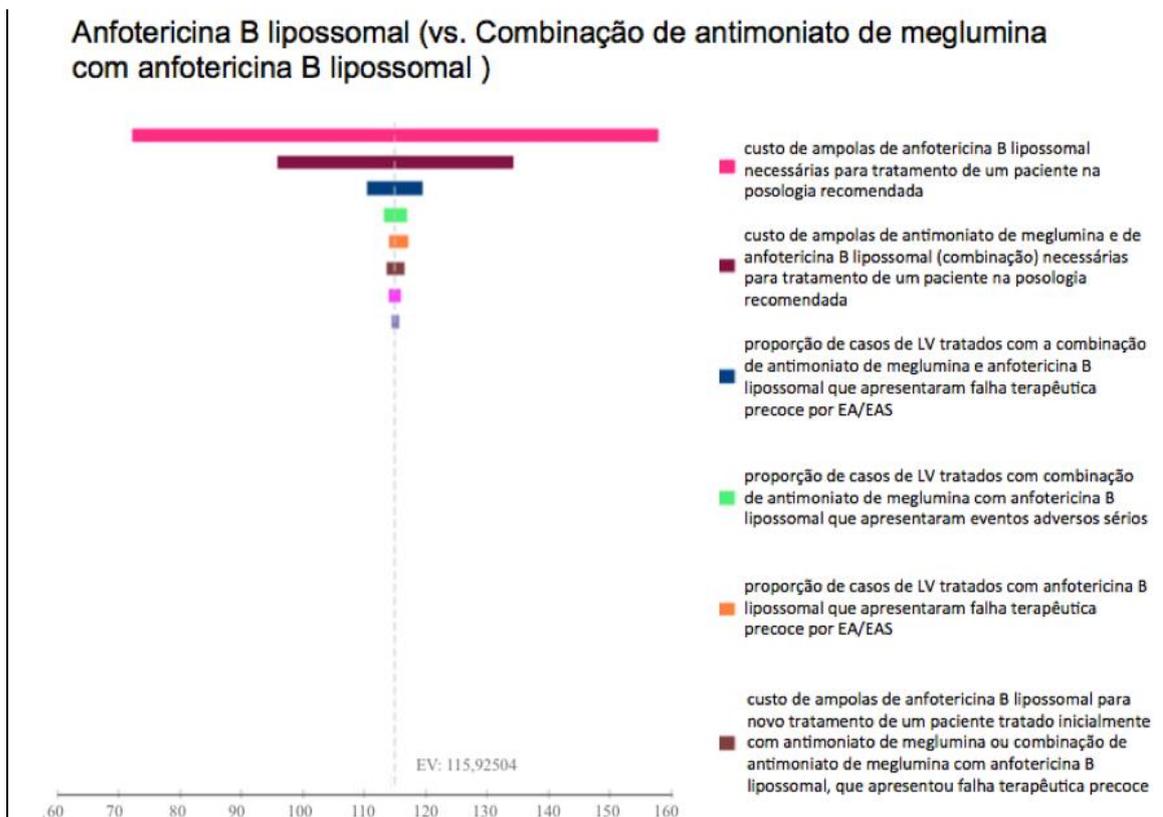
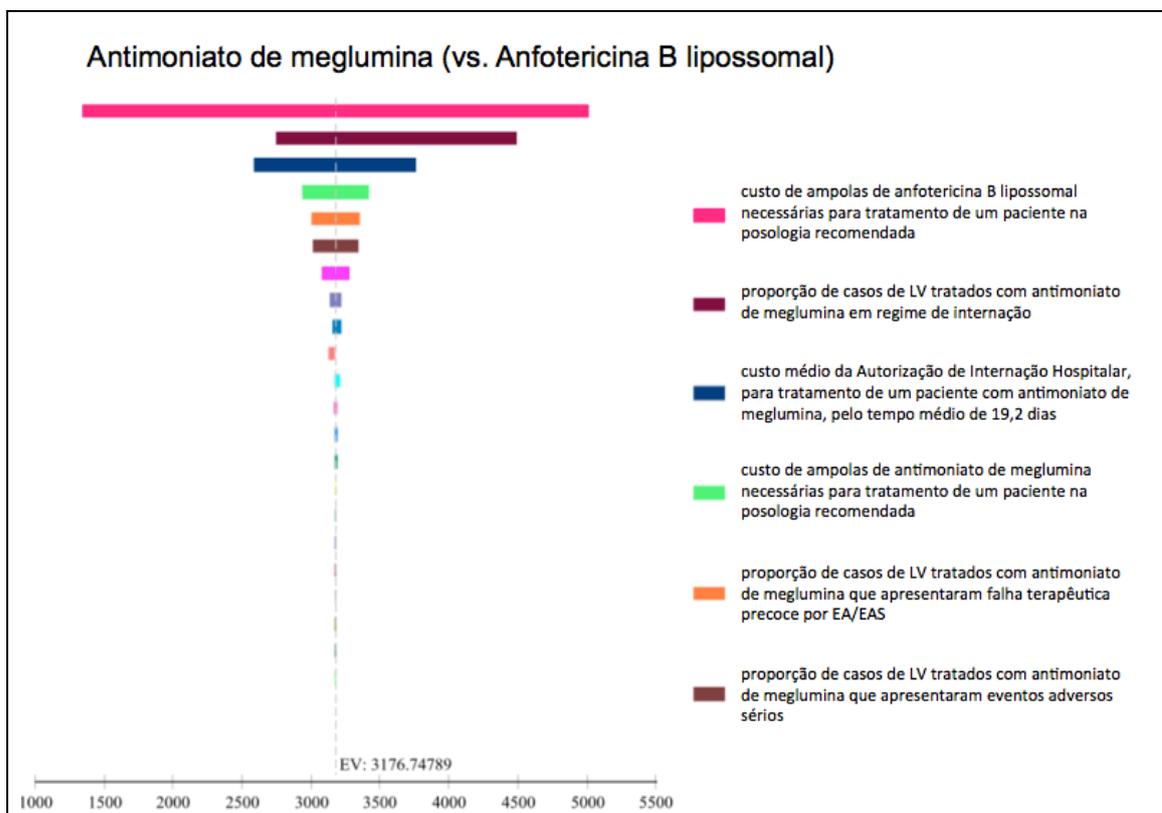


Figura 7: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho dia de internação evitado, na perspectiva da sociedade, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre a RCEI. Brasil, 2014.

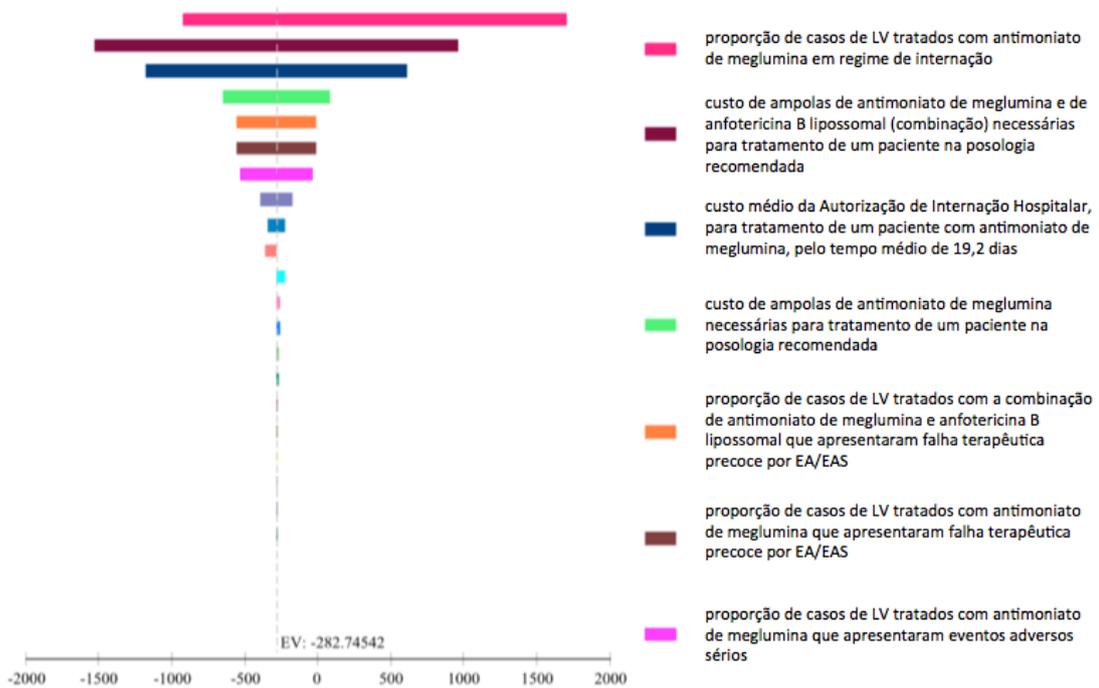
Para o desfecho cura da LV aos 180 dias, na perspectiva do SUS, ao comparar as estratégias antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi o custo de ampolas de anfotericina B lipossomal. Para a comparação antimoniato de meglumina e combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal a variável que mais influenciou a RCEI foi a proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação. Para a comparação anfotericina B lipossomal e combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi o custo de ampolas de anfotericina B lipossomal (Figura 8).

Para o mesmo desfecho, na perspectiva da sociedade, ao comparar as estratégias antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi o custo de ampolas de anfotericina B

lipossomal. Para a comparação antimoniato de meglumina e combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal a variável que mais influenciou a RCEI foi a proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação. E para a comparação anfotericina B lipossomal e combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal, a variável que mais influenciou a RCEI foi o custo de ampolas de anfotericina B lipossomal (Figura 9).



Antimoniato de meglumina (vs. Combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal)



Anfotericina B lipossomal (vs. Combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal)

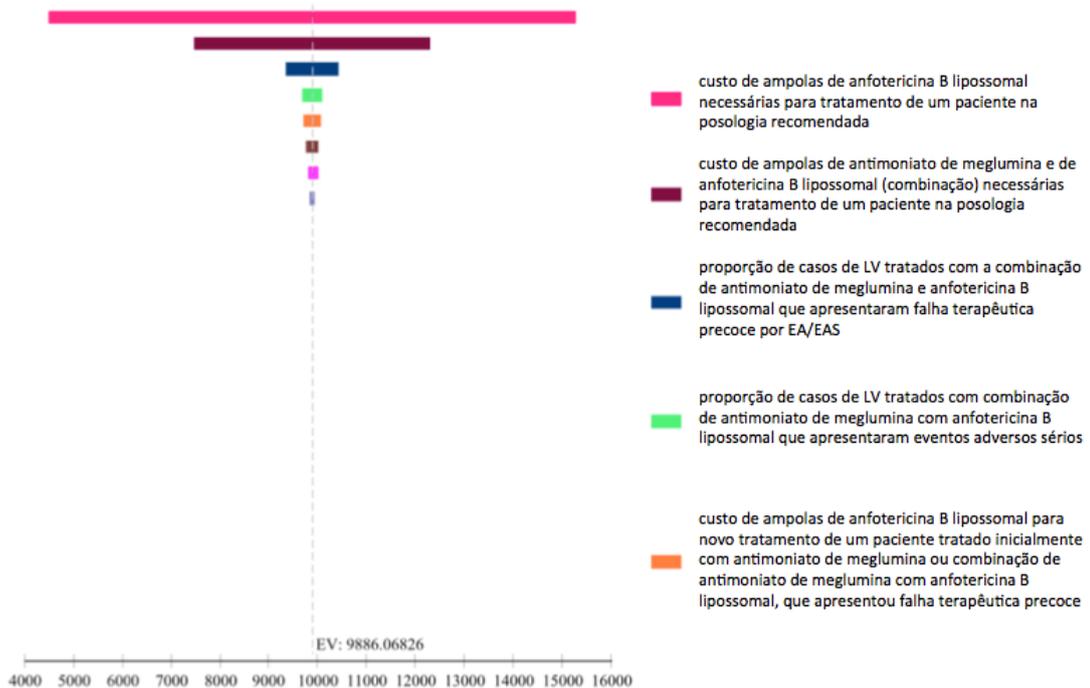
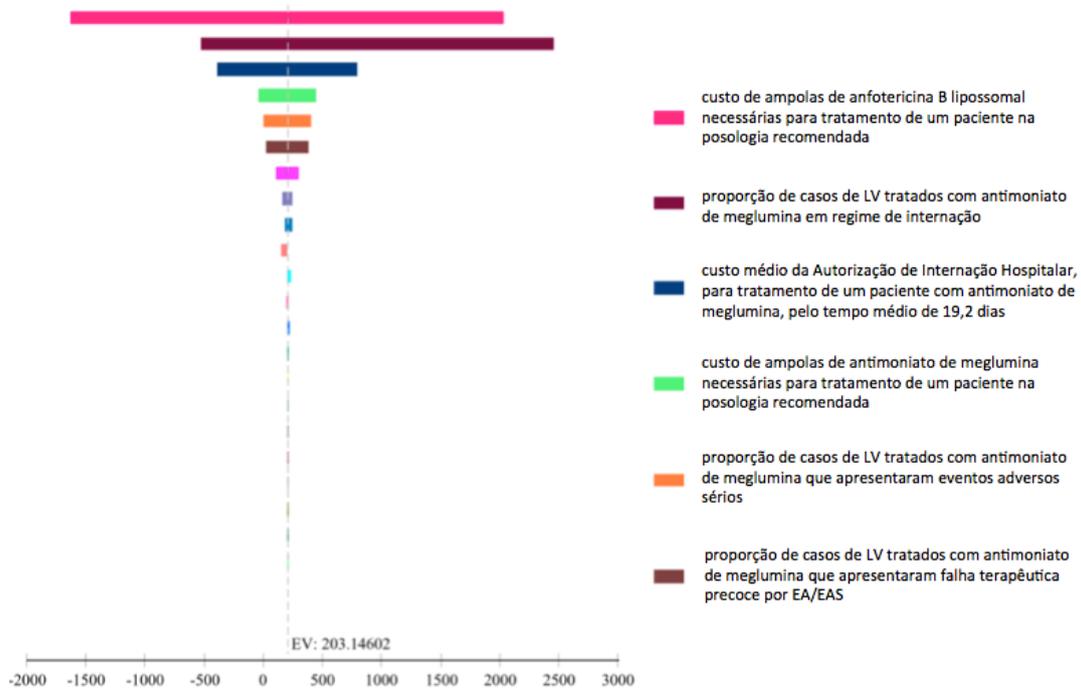
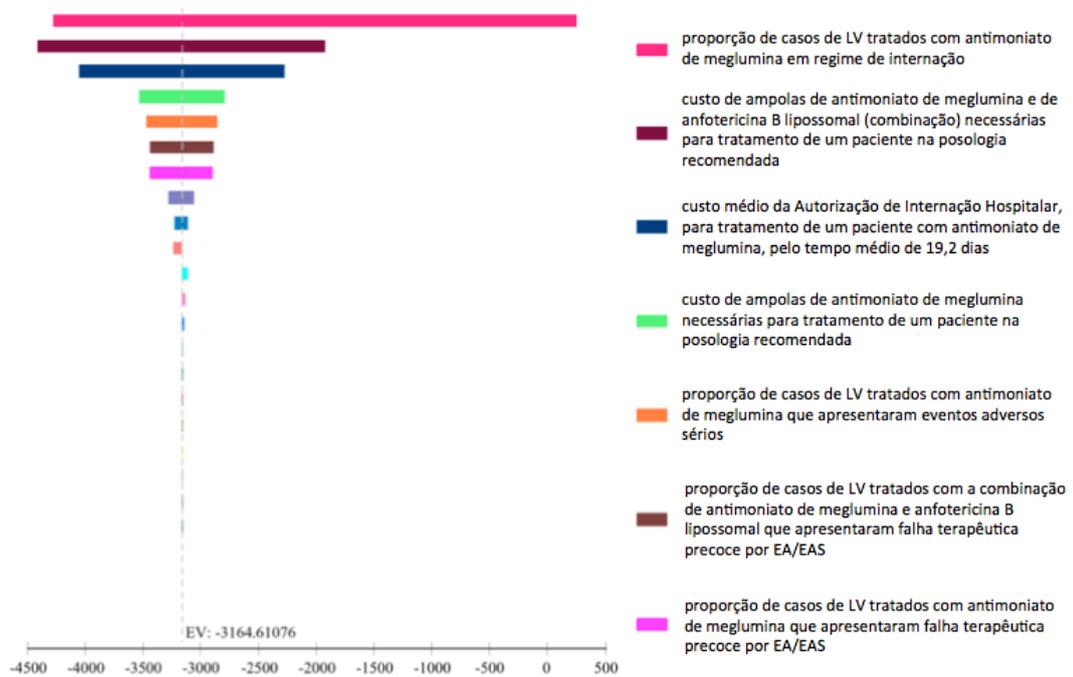


Figura 8: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho cura da leishmaniose visceral aos 180 dias, na perspectiva do SUS, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre a RCEI. Brasil, 2014.

Antimoniato de meglumina (vs. Anfotericina B lipossomal)



Antimoniato de meglumina (vs. Combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal)



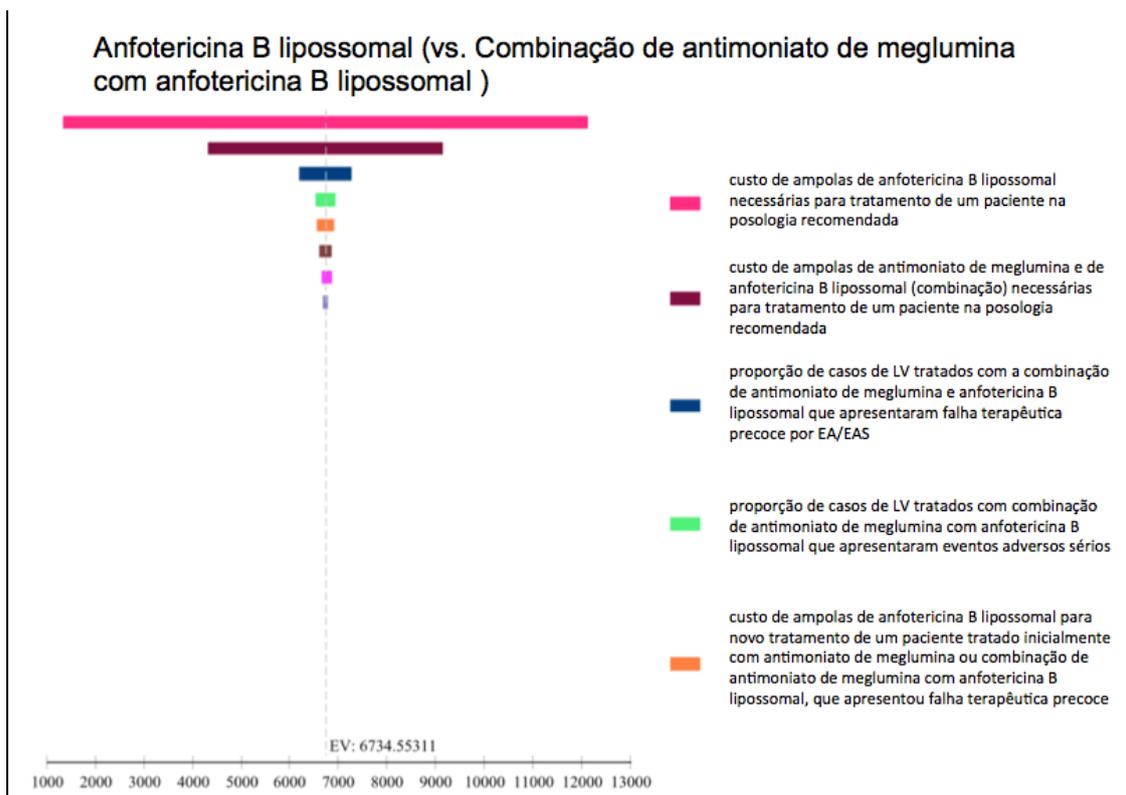


Figura 9: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho cura da leishmaniose visceral aos 180 dias, na perspectiva da sociedade, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre a RCEI. Brasil, 2014.

Na tabela 20 estão apresentados os resultados das análises de sensibilidade determinísticas univariadas considerando as três variáveis que mais impactaram nos valores de RCEI das estratégias comparadas, para cada um dos desfechos e perspectivas, conforme visualizado nos gráficos de tornado acima.

Para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias, em ambas as perspectivas, o valor da RCEI indicou que a anfotericina B lipossomal passou a ser não custo-efetiva, considerando o limiar de um PIB *per capita* (R\$ 28.498,00), quando comparada com a combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal, quando foram alterados os valores das seguintes variáveis: “proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B

lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS”, “proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal que apresentaram eventos adversos sérios” e “custo das ampolas de anfotericina B lipossomal”. Para as demais comparações, as variações dos valores não impactaram na RCEI.

Para o desfecho dia de internação evitado e para o desfecho cura da LV aos 180 dias, nas duas perspectivas, não houve alteração importante dos resultados da análise de custo-efetividade em nenhuma das comparações avaliadas, pois as estratégias continuaram sendo custo-efetivas apesar da variação dos valores dos parâmetros, considerando o limiar de um PIB *per capita*.

Tabela 20: Resultados da análise de sensibilidade realizada com as três variáveis que tiveram maior impacto nos valores de RCEI, nas comparações realizadas, para os diferentes desfechos e perspectivas de estudo. Brasil, 2014.

Estratégias comparadas	Variável	Varição	RCEI
Desfecho 1: falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias			
Perspectiva do SUS			
Antimoniato de meglumina vs. anfotericina B lipossomal	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS	0,0714	5.729,23
		0,1985	27.412,76
	Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	712,15	4.152,11
		1068,23	15.515,95
	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina que apresentaram eventos adversos sérios	0,2202	7.064,44
		0,3917	15.219,47
Antimoniato de meglumina vs. combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação	0,51	-2.905,65
		1	5.341,80
	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	318,5	-4.783,65
		477,74	3.011,91
	Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um paciente com antimoniato de meglumina, pelo tempo médio de 19,2 dias	633,24	-3.683,63
		757,71	1.911,44
Anfotericina B lipossomal vs. combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal	Proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS	0,0362	-38.669,21
		0,1417	335.690,89
	Proporção de casos de LV tratados com combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal que apresentaram eventos adversos sérios	0,2853	16.901,98
		0,4646	113.995,93
	Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	712,15	13.587,00
		1068,23	46.232,43

(continua)

Tabela 20: Resultados da análise de sensibilidade realizada com as três variáveis que tiveram maior impacto nos valores de RCEI, nas comparações realizadas, para os diferentes desfechos e perspectivas de estudo. Brasil, 2014. (continuação)

Estratégias comparadas	Variável	Varição	RCEI
Desfecho 1: Falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias			
Perspectiva da sociedade			
Antimoniato de meglumina vs. anfotericina B lipossomal	Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	712,15	-5.053,05
		1068,23	6.310,78
	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação	0,51	-1.632,50
		1	7.601,41
	Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um paciente com antimoniato de meglumina, pelo tempo médio de 19,2 dias	633,24	-1.195,00
		757,71	2.452,43
Antimoniato de meglumina vs. combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal	Proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS	0,0362	-278.318,59
		0,1417	-5.472,96
	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS	0,0714	-191.848,52
		0,1985	-5.515,38
	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação	0,51	-13.383,94
		1	780,64
Anfotericina B lipossomal vs. combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal	Proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS	0,0362	-26.973,96
		0,1417	231.495,53
	Proporção de casos de LV tratados com combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal que apresentaram eventos adversos sérios	0,2853	11.394,06
		0,4646	78.430,64
	Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	712,15	4.052,28
		1068,23	36.697,70

(continua)

Tabela 20: Resultados da análise de sensibilidade realizada com as três variáveis que tiveram maior impacto nos valores de RCEI, nas comparações realizadas, para os diferentes desfechos e perspectivas de estudo. Brasil, 2014. (continuação)

Estratégias comparadas	Variável	Varição	RCEI
<u>Desfecho 2: Dia de internação evitado</u>			
Perspectiva do SUS			
Antimoniato de meglumina vs. anfotericina B lipossomal	Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	712,15 1.068,23	46,71 74,76
	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação	0,51 1	58,63 67,23
	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	94,4 141,6	58,88 62,59
	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	318,5 477,74	24,50 43,16
	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação	0,51 1	30,69 43,49
	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	94,4 141,6	31,06 36,59
Antimoniato de meglumina vs. combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal	Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	712,15 1068,23	73,13 158,71
	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	318,5 477,74	96,79 135,06
	Proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS	0,0362 0,1417	111,39 120,48

(continua)

Tabela 20: Resultados da análise de sensibilidade realizada com as três variáveis que tiveram maior impacto nos valores de RCEI, nas comparações realizadas, para os diferentes desfechos e perspectivas de estudo. Brasil, 2014. (continuação)

Estratégias comparadas	Variável	Varição	RCEI
<u>Desfecho 2: dia de internação evitado</u>			
Perspectiva da sociedade			
Antimoniato de meglumina vs. anfotericina B lipossomal	Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	712,15	46,71
		1068,23	74,76
	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação	0,51	58,63
		1	67,23
	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	94,4	58,88
		141,6	62,59
Antimoniato de meglumina vs. combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	318,5	24,50
		477,74	43,16
	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação	0,51	30,69
		1	43,49
	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	94,4	31,06
		141,6	36,59
Anfotericina B lipossomal vs. combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal	Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	712,15	73,13
		1068,23	158,71
	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	318,5	96,79
		477,74	135,06
	Proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS	0,0362	111,39
		0,1417	120,48

(continua)

Tabela 20: Resultados da análise de sensibilidade realizada com as três variáveis que tiveram maior impacto nos valores de RCEI, nas comparações realizadas, para os diferentes desfechos e perspectivas de estudo. Brasil, 2014. (continuação)

Estratégias comparadas	Variável	Varição	RCEI
Desfecho 3: cura da LV aos 180 dias			
Perspectiva do SUS			
Antimoniato de meglumina vs. anfotericina B lipossomal	Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	712,15	1.341,28
		1068,23	5.012,21
	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação	0,51	2.751,40
		1	4.488,22
	Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um paciente com antimoniato de meglumina, pelo tempo médio de 19,2 dias	633,24	2.587,57
		757,71	3.765,82
Antimoniato de meglumina vs. combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação	0,51	-927,40
		1	1.704,95
	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	318,5	-1.526,80
		477,74	961,31
	Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um paciente com antimoniato de meglumina, pelo tempo médio de 19,2 dias	633,24	-1.175,71
		757,71	610,07
Anfotericina B lipossomal vs. combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal	Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	712,15	4.490,91
		1068,23	15.281,21
	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	318,5	7.473,34
		477,74	12.298,79
	Proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS	0,0362	9.352,96
		0,1417	10.420,18

(continua)

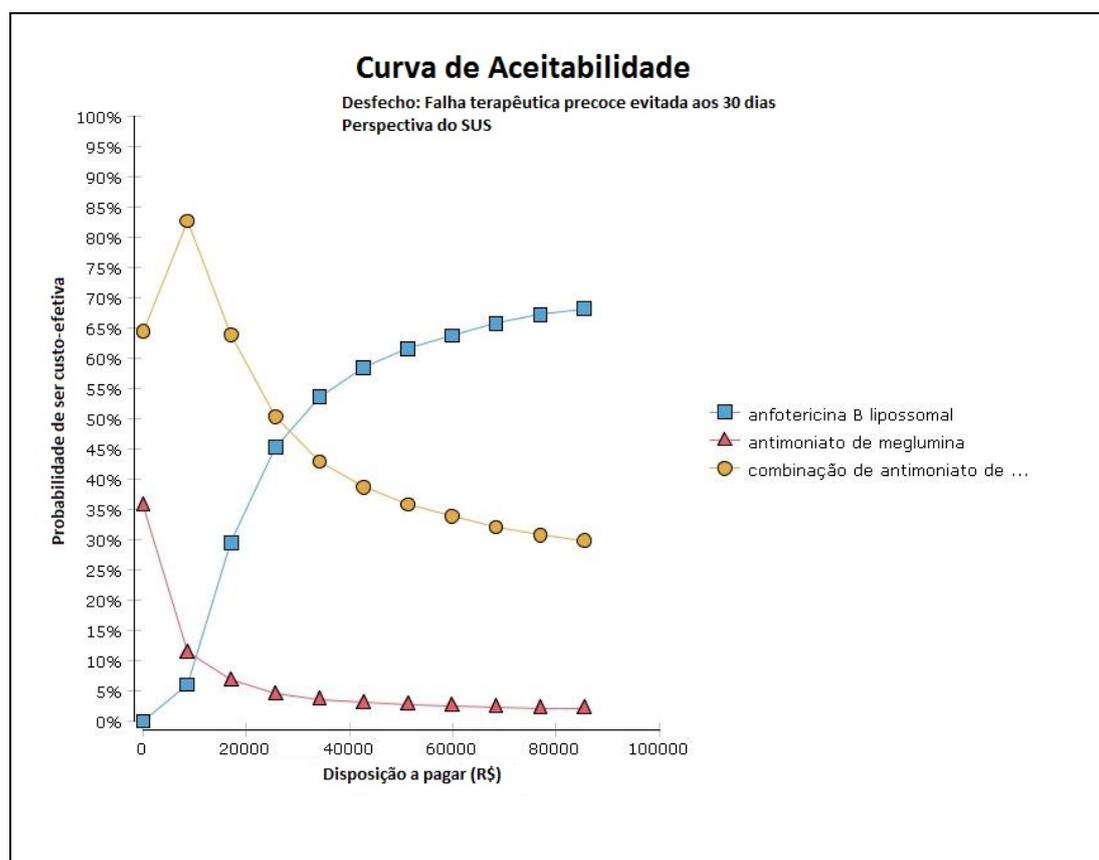
Tabela 20: Resultados da análise de sensibilidade realizada com as três variáveis que tiveram maior impacto nos valores de RCEI, nas comparações realizadas, para os diferentes desfechos e perspectivas de estudo. Brasil, 2014. (continuação)

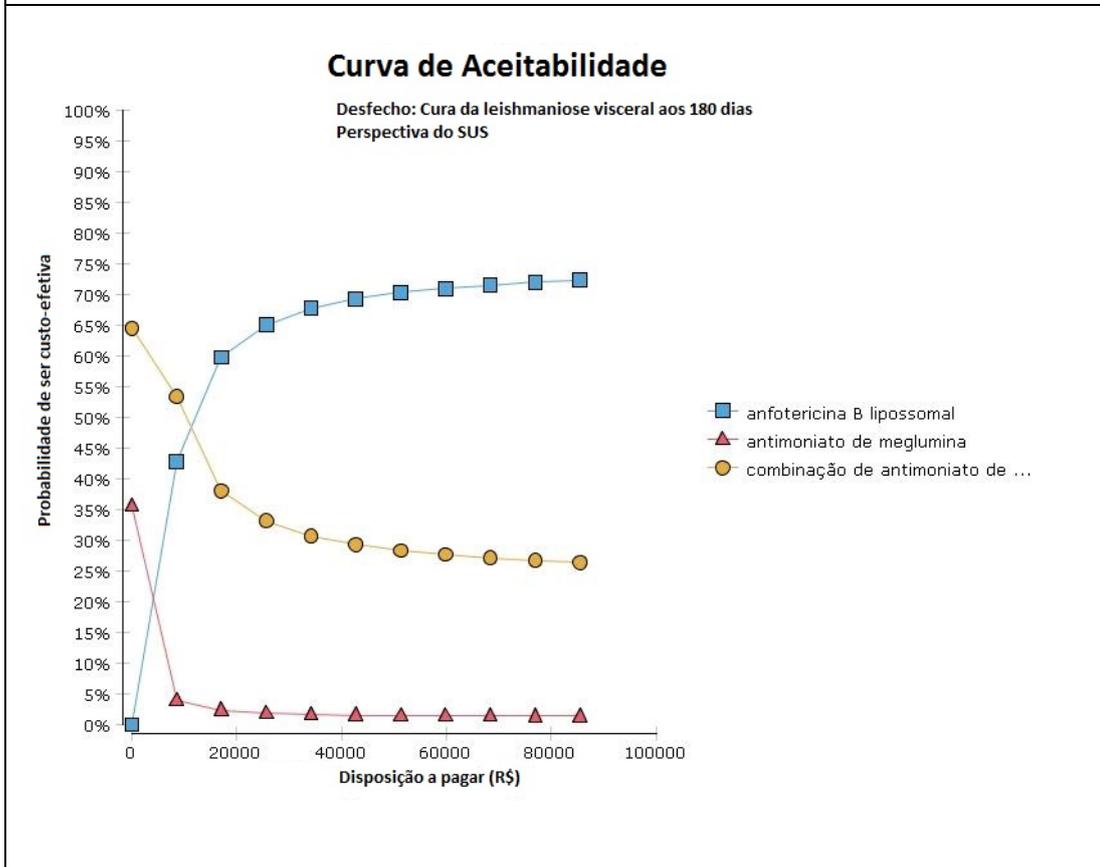
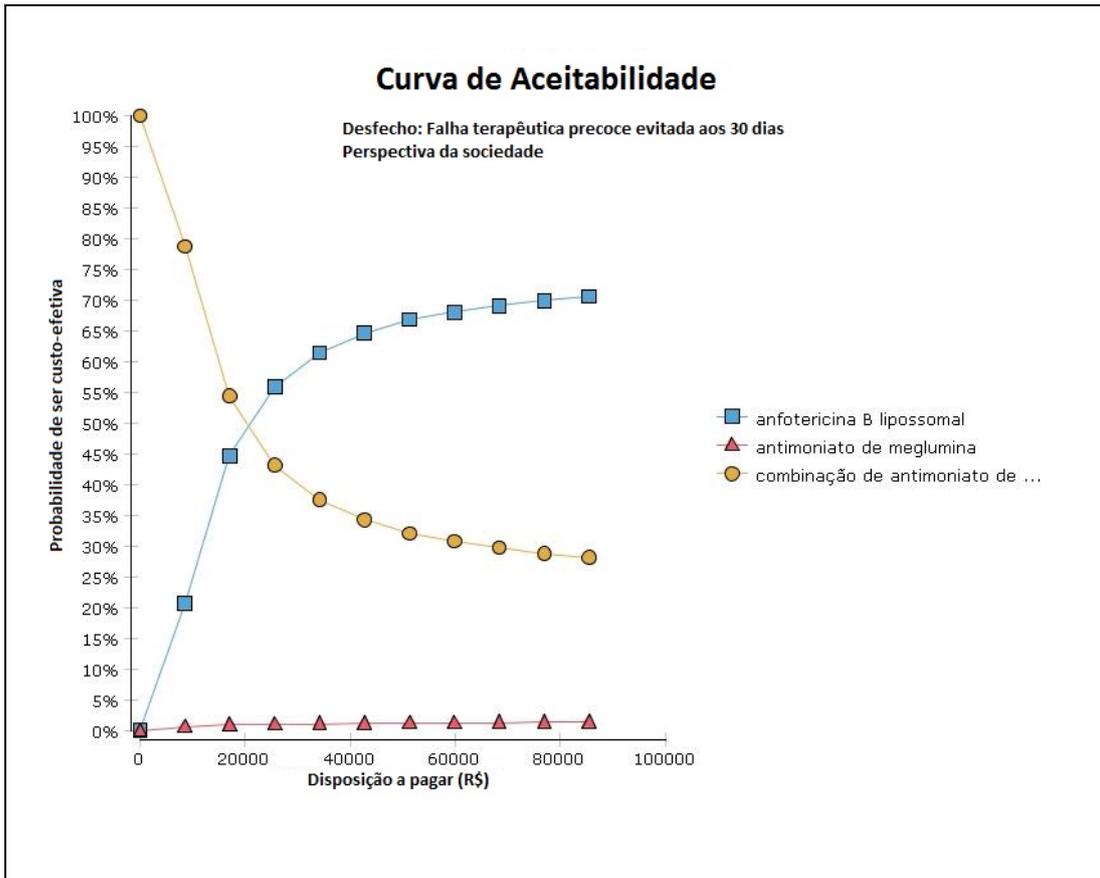
Estratégias comparadas	Variável	Variação	RCEI
Desfecho 3: cura da LV aos 180 dias			
Perspectiva da sociedade			
Antimoniato de meglumina vs. anfotericina B lipossomal	Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	712,15	-1.632,31
		1068,23	2.038,60
	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação	0,51	-527,35
		1	2.455,53
	Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um paciente com antimoniato de meglumina, pelo tempo médio de 19,2 dias	633,24	-386,02
		757,71	792,22
Antimoniato de meglumina vs. combinação de meglumina com anfotericina B lipossomal	Proporção de casos de LV tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação	0,51	-4.271,77
		1	249,16
	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	318,5	-4.408,67
		477,74	-1.920,54
	Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar, para tratamento de um paciente com antimoniato de meglumina, pelo tempo médio de 19,2 dias	633,24	-4.057,57
		757,71	-2.271,78
Anfotericina B lipossomal vs. combinação de meglumina com anfotericina B lipossomal	Custo de ampolas de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	712,15	1.339,40
		1068,23	12.129,70
	Custo de ampolas de antimoniato de meglumina e de anfotericina B lipossomal necessárias para tratamento de um paciente na posologia recomendada	318,5	4.321,82
		477,74	9.147,28
	Proporção de casos de LV tratados com a combinação de antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal que apresentaram falha terapêutica precoce por EA/EAS	0,0362	6.201,45
		0,1417	7.268,66

A partir da análise de sensibilidade probabilística foram geradas curvas de aceitabilidade para os desfechos falha terapêutica precoce e cura da LV aos 180 dias nas perspectivas do SUS e da sociedade. A figura 10 apresenta as curvas de aceitabilidade para a comparação das três estratégias avaliadas. A primeira e a segunda curva de aceitabilidade analisaram o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias nas perspectivas do SUS e da sociedade, demonstrando que a estratégia anfotericina B lipossomal apresenta uma probabilidade de ser custo-efetiva de 50% e de 55%,

respectivamente, a partir da disposição a pagar do valor de um PIB *per capita* (R\$ 28.498,00). As curvas subsequentes, referentes ao desfecho cura da LV aos 180 dias, mostram que a estratégia anfotericina B lipossomal apresenta uma probabilidade de ser custo-efetiva de 65% a partir da disposição a pagar do valor de um PIB *per capita*, na perspectiva do SUS e de 70% de ser custo-efetiva, considerando a mesma disposição a pagar, na perspectiva da sociedade.

Na figura 11 estão as curvas para a comparação das estratégias antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal, medicamentos atualmente disponíveis no SUS. Observa-se que, nessa comparação, a estratégia anfotericina B lipossomal apresenta uma alta probabilidade de ser custo-efetiva, considerando a disposição a pagar de até o valor de um PIB *per capita* (R\$ 28.498,00).





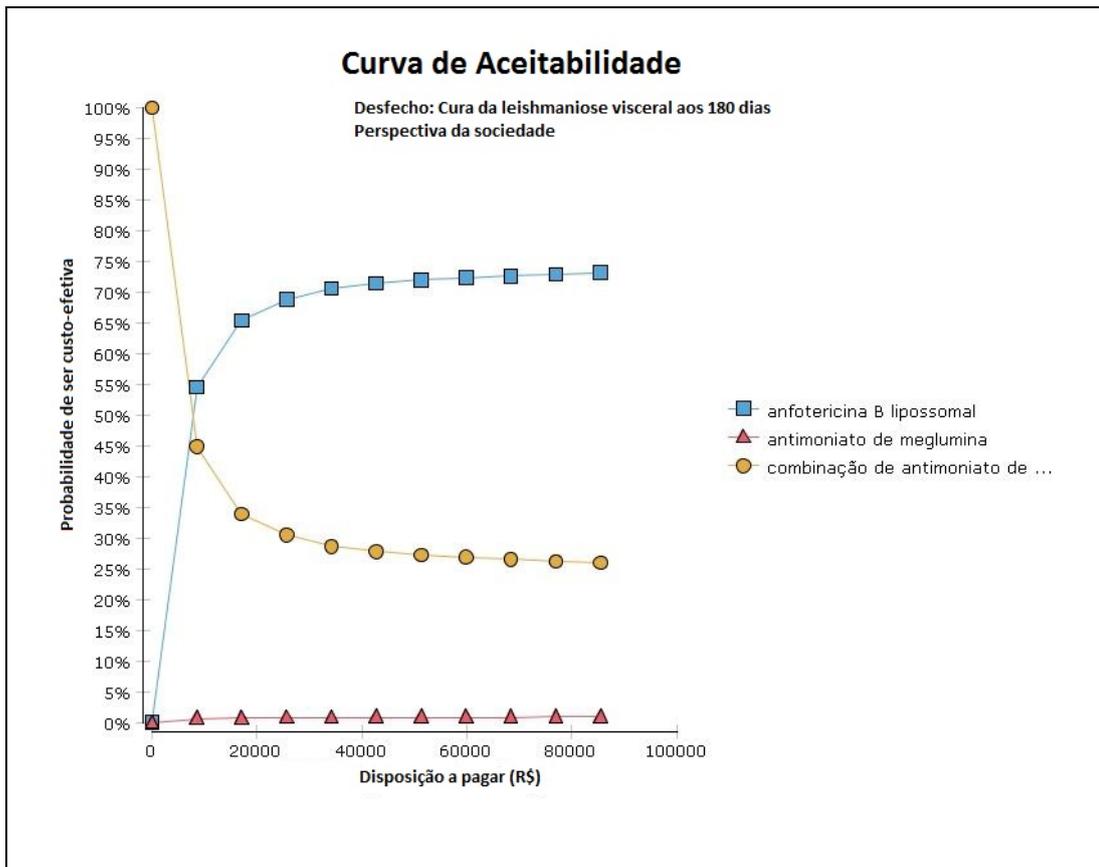
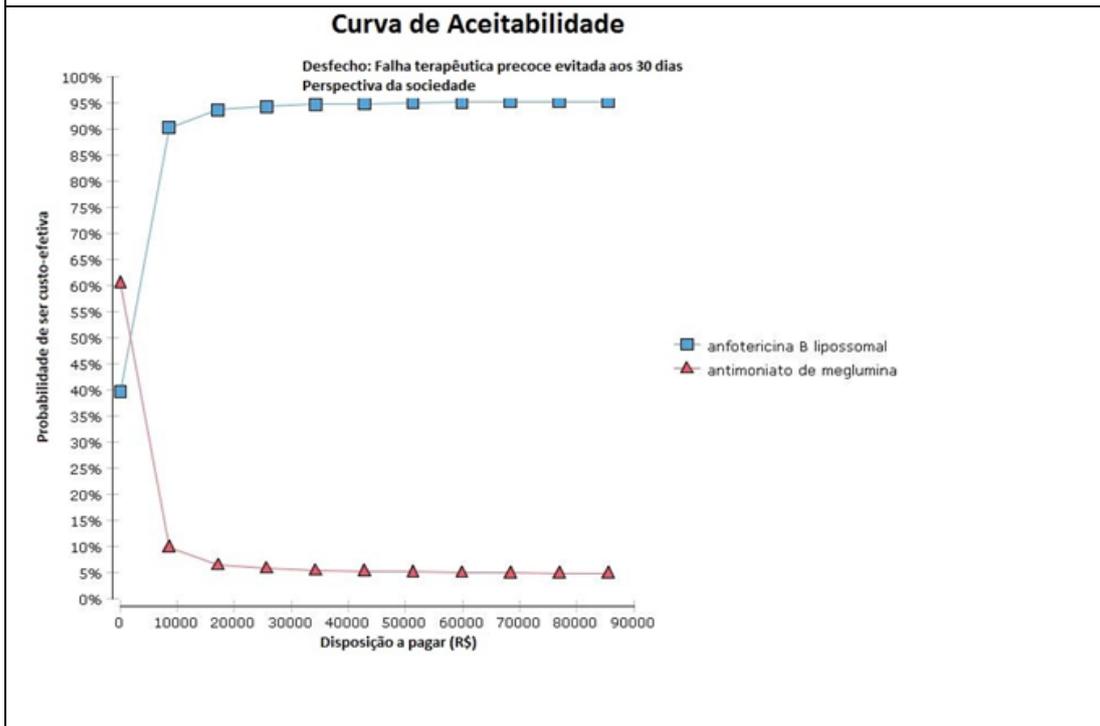
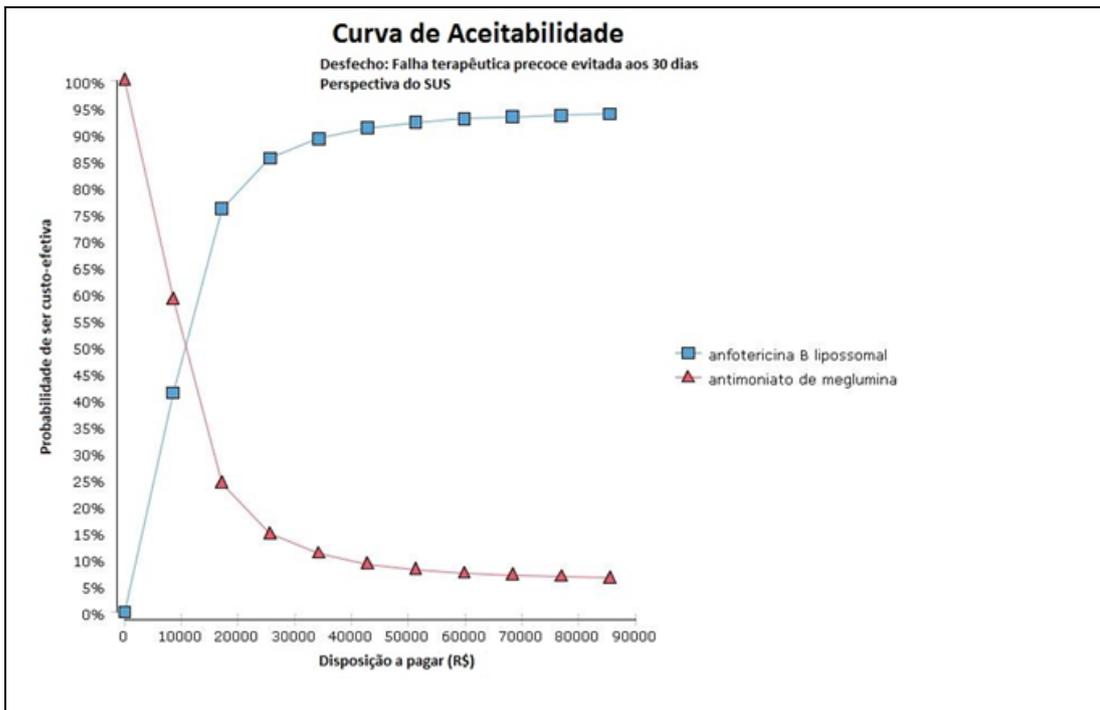


Figura 10: Curvas de aceitabilidade da comparação das estratégias avaliadas para os desfechos falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias e cura da leishmaniose visceral aos 180 dias, nas perspectivas do SUS e da sociedade. Brasil, 2014.



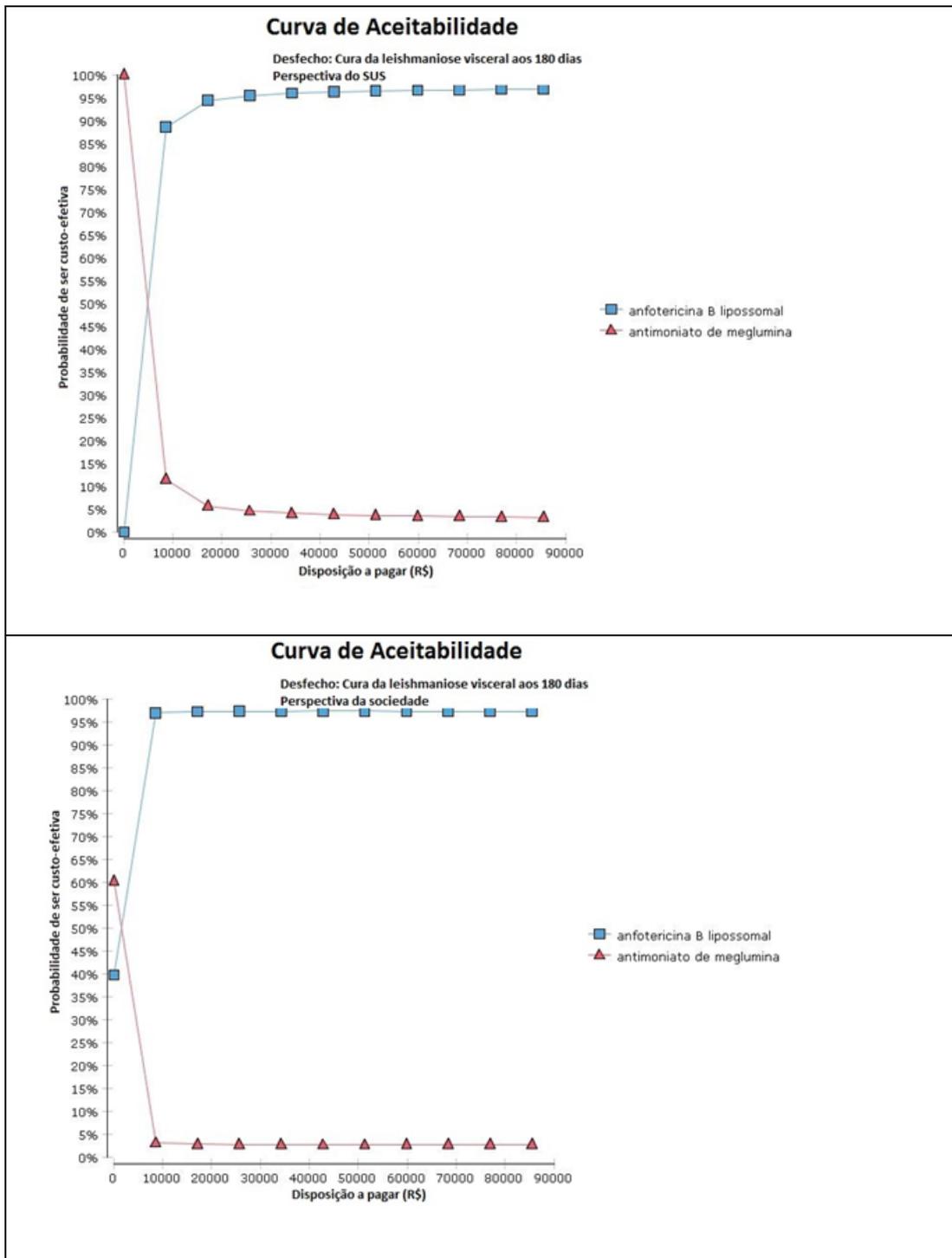


Figura 11: Curvas de aceitabilidade da comparação das estratégias atualmente disponíveis no SUS, para os desfechos falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias e cura da leishmaniose visceral aos 180 dias, nas perspectivas do SUS e da sociedade. Brasil, 2014.

5.3 Análise de impacto orçamentário

Os custos considerados na composição do cenário de referência e do cenário alternativo estão detalhados nas tabelas 21 e 22. O custo total calculado para o cenário de referência, considerando o tratamento inicial com cada medicamento atualmente utilizado e retratamento com anfotericina B lipossomal, para os pacientes que apresentam falha terapêutica, foi de R\$ 3.271.602,57 (Tabela 21). O cálculo para obtenção dos custos médios do tratamento com antimoniato de meglumina, anfotericina B lipossomal e anfotericina B desoxicolato, por paciente, está detalhado no apêndice 6. No cenário alternativo, o custo total do tratamento e retratamento com anfotericina B lipossomal, para o primeiro ano, no qual foi considerada uma taxa de difusão de 60%, foi de R\$ 2.590.428,63, para o segundo ano, com taxa de difusão de 80%, foi de R\$ 3.453.879,96 e no terceiro ano, com a taxa de difusão de 100%, foi de R\$ 4.317.368,61 (Tabela 22).

Tabela 21: Custos do tratamento e retratamento da leishmaniose visceral considerados na composição do cenário de referência para análise de impacto orçamentário. Brasil, 2014.

Custos do tratamento inicial com antimoniato de meglumina e retratamento com anfotericina B lipossomal (R\$)	
N de pacientes sem falha terapêutica	1.977
Custo do tratamento para 20 dias, por paciente	807,22
Custo do tratamento para pacientes sem falha terapêutica	1.595.873,94
N de pacientes com falha por ausência de melhora	42
Custo do tratamento inicial para 20 dias, por paciente ¹	769,58
Custo do retratamento para sete dias, por paciente ¹	1.181,05
Custo do tratamento e retratamento dos pacientes com falha por ausência de melhora	81.926,46
N de pacientes com falha por EAS	315
Custo do tratamento inicial para quatro dias, por paciente ^{1,2}	155,71
Custo do retratamento para sete dias, por paciente ¹	1.181,05
Custo do tratamento e retratamento dos pacientes com falha por EAS	421.079,40
Custo do tratamento e retratamento dos pacientes com falha terapêutica	503.005,86
Custo total do tratamento e retratamento	2.098.879,80
Custo do tratamento inicial com antimoniato de meglumina e retratamento, por paciente	899,26
Custos do tratamento inicial e retratamento com anfotericina B lipossomal (R\$)	
N de pacientes sem falha terapêutica	679
Custo do tratamento inicial para sete dias, por paciente	1.181,05
Custo do tratamento para pacientes sem falha terapêutica	801.932,95
N de pacientes com falha por ausência de melhora	19
Custo do tratamento inicial para sete dias, por paciente ¹	1.143,73
Custo do retratamento para sete dias, por paciente ¹	1.181,05
Custo do tratamento e retratamento dos pacientes com falha por ausência de melhora	44.170,82
N de pacientes com falha por EAS	6
Custo do tratamento inicial para quatro dias, por paciente ^{1,2}	653,56
Custo do retratamento para sete dias, por paciente ¹	1.181,05
Custo do tratamento e retratamento dos pacientes com falha por EAS	11.007,66
Custo do tratamento e retratamento dos pacientes com falha terapêutica	55.178,48
Custo total do tratamento e retratamento	857.111,43
Custo do tratamento inicial com anfotericina B lipossomal e retratamento, por paciente	1.217,49

(continua)

Tabela 21: Custos do tratamento e retratamento da leishmaniose visceral considerados na composição do cenário de referência para análise de impacto orçamentário. Brasil, 2014. (continuação)

Custos do tratamento inicial com anfotericina B desoxicolato e retratamento com anfotericina B lipossomal (R\$)	
N de pacientes sem falha terapêutica	397
Custo do tratamento para 14 dias, por paciente	721,50
Custo do tratamento para pacientes sem falha terapêutica	286.435,50
N de pacientes com falha por ausência de melhora	9
Custo do tratamento para 14 dias, por paciente ¹	684,18
Custo do retratamento para sete dias, por paciente ¹	1.181,05
Custo do tratamento e retratamento dos pacientes com falha por ausência de melhora	16.787,07
N de pacientes com falha por EAS	9
Custo do tratamento para quatro dias, por paciente ^{1,2}	195,48
Custo do retratamento para sete dias, por paciente ¹	1.181,05
Custo do tratamento e retratamento dos pacientes com falha por EAS	12.388,77
Custo do tratamento e retratamento dos pacientes com falha terapêutica	29.175,84
Custo total do tratamento e retratamento	315.611,34
Custo tratamento inicial com anfotericina B desoxicolato e retratamento, por paciente	760,51
Custo total do tratamento e retratamento no cenário de referência (R\$)	3.271.602,57

EAS: Eventos Adversos Sérios

1: Para pacientes com falha terapêutica (por ausência de melhora ou por EAS), o custo do tratamento inicial não considerou as quatro consultas médicas para acompanhamento aos 30, 60, 90 e 180 dias após o tratamento, que foram incluídas no custo do retratamento com anfotericina B lipossomal.

2: Para os pacientes com falha terapêutica por EAS, foi considerada a realização do tratamento inicial por quatro dias, quando houve a interrupção e início do retratamento com a anfotericina B lipossomal.

Tabela 22: Custos do tratamento e retratamento da leishmaniose visceral considerados na composição do cenário alternativo para análise de impacto orçamentário. Brasil, 2014.

	Horizonte temporal (taxa de difusão)		
	Ano 1 (60%)	Ano 2 (80%)	Ano 3 (100%)
N de pacientes tratados com anfotericina B lipossomal	2.072	2.762	3.453
N de pacientes sem recaída e sem falha terapêutica	1.939	2.584	3.231
Custo do tratamento para sete dias, por paciente	1.181,05	1.181,05	1.181,05
Custo do tratamento para pacientes sem recaída e sem falha terapêutica	2.290.055,95	3.051.833,20	3.815.972,55
N de pacientes com coinfeção <i>Leishmania</i> -HIV	166	221	276
N de pacientes com coinfeção <i>Leishmania</i> -HIV que tiveram recaída	61	82	102
N de pacientes com falha por ausência de melhora	54	72	90
Custo do tratamento inicial para sete dias, por paciente ¹	1.143,73	1.143,73	1.143,73
Custo do retratamento para sete dias, por paciente ¹	1.181,05	1.181,05	1.181,05
Custo do tratamento e retratamento dos pacientes com recaída ou falha por ausência de melhora	267.349,70	358.016,12	446.357,76
N de pacientes com falha por EAS	18	24	30
Custo do tratamento inicial para quatro dias ^{1,2}	653,56	653,56	653,56
Custo do retratamento para sete dias ¹	1.181,05	1.181,05	1.181,05
Custo do tratamento e retratamento dos pacientes com falha por EAS	33.022,98	44.030,64	55.038,30
Custo do tratamento e retratamento dos pacientes com recaída ou falha terapêutica	300.372,68	402.046,76	501.396,06
Custo total do tratamento e retratamento no cenário alternativo (R\$)	2.590.428,63	3.453.879,96	4.317.368,61

EAS: Eventos Adversos Sérios

1: Para pacientes com falha terapêutica (por ausência de melhora ou por EAS), o custo do tratamento inicial não considerou as quatro consultas médicas para acompanhamento aos 30, 60, 90 e 180 dias após o tratamento, que foram incluídas no custo do retratamento com anfotericina B lipossomal.

2: Para os pacientes com falha terapêutica por EAS, foi considerada a realização do tratamento inicial por quatro dias, quando houve a interrupção e início do retratamento com a anfotericina B lipossomal.

A Tabela 23 apresenta a análise de impacto orçamentário considerando o custo do cenário de referência (rotina) e do cenário alternativo (tratamento de todos os casos confirmados de LV com anfotericina B lipossomal) de acordo com os anos considerados na análise. Para cada ano avaliado foi apresentado o impacto orçamentário incremental (IOI).

No cenário de referência, o custo aproximado, por paciente, do tratamento com antimoniato de meglumina foi de R\$ 899,26, com anfotericina

B lipossomal de R\$ 1.217,49 e com anfotericina B desoxicolato de R\$ 760,51. Considerando que, neste cenário, 68% dos pacientes utilizaram antimoniato de meglumina, 20% utilizaram anfotericina B lipossomal e 12% utilizaram anfotericina B desoxicolato, o custo total, que incluiu o tratamento, o retratamento dos casos que apresentaram falha terapêutica e a assistência dos 3.453 casos confirmados de LV totalizaram em R\$ 3.271.602,57.

No cenário alternativo, o custo do tratamento com anfotericina B lipossomal e assistência hospitalar foi de R\$ 1.250,00, por paciente, considerando o retratamento, a proporção de recaída entre pacientes com coinfeção *Leishmania*-HIV, além da proporção de pacientes que apresentaram falha terapêutica entre pacientes não coinfectados. Para os pacientes inicialmente tratados com antimoniato de meglumina e com anfotericina B desoxicolato, foi considerado o mesmo custo, por paciente, acima mencionado para o cenário de referência. Assim, no primeiro ano da ampliação do uso da anfotericina B lipossomal para 60% dos pacientes, e redução do uso do antimoniato de meglumina e da anfotericina B desoxicolato para 34% e 6%, respectivamente, o custo total do tratamento da LV foi de R\$ 3.803.585,44. No segundo ano, considerando a utilização da anfotericina B lipossomal por 80% dos pacientes, o custo foi de R\$ 4.060.838,62 e no terceiro ano, em que todos os casos confirmados de LV seriam tratados com este medicamento, o custo passaria a ser de 4.317.368,61 (Tabela 23).

Dessa forma, o impacto orçamentário incremental (IOI) com a utilização da anfotericina B lipossomal para todos os casos confirmados de LV foi de R\$ 1.045.766,04 no terceiro ano, sendo de R\$ 531.982,87 no primeiro ano e de R\$ 789.236,05 no segundo ano (Tabela 23).

Tabela 23: Impacto orçamentário da utilização da anfotericina B lipossomal para tratamento de todos os casos confirmados de leishmaniose visceral no Brasil em 2014, 2015 e 2016.

Cenário ¹	Anfotericina B lipossomal		Antimoniato de meglumina		Anfotericina B desoxicolato		Custo total (R\$)	IOI (R\$)
	N (%)	Custo (R\$)	N (%)	Custo (R\$)	N (%)	Custo (R\$)		
Referência	704 (20)	857.111,43	2334 (68)	2.098.879,80	415 (12)	315.611,34	3.271.602,57	
Alternativo ²								
2014	2072 (60)	2.590.428,63	1.174 (34)	1.055.731,24	207 (6)	157.425,57	3.803.585,44	531.982,87
2015	2762 (80)	3.453.879,96	587 (17)	527.865,62	104 (3)	79.093,04	4.060.838,62	789.236,05
2016	3453 (100)	4.317.368,61	0	0	0	0	4.317.368,61	1.045.766,04

IOI: Impacto orçamentário incremental obtido pela diferença entre o custo total do cenário alternativo nos anos de estudo e o custo total do cenário de referência.

1: Foi considerada a mesma população nos dois cenários, nos três anos de estudo.

2: No cenário alternativo, foram consideradas as seguintes taxas de incorporação da anfotericina B lipossomal: 60% em 2014, 80% em 2015 e 100% em 2016.

5.3.1 Análise de sensibilidade do impacto orçamentário

Para a análise de sensibilidade, considerando 51% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação, os custos foram obtidos a partir do custo por paciente de R\$ 700,38. E para a variação dos custos considerando 100% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação, o custo por paciente foi de R\$ 963,70. No primeiro caso, como exposto na tabela 24, o impacto orçamentário incremental no terceiro ano seria de R\$ 1.509.958,92, e haveria um aumento de R\$ 464.192,88 em relação ao cenário-base em que o incremento calculado foi de R\$ 1.045.766,04. No contexto em que todos os pacientes tratados com antimoniato seriam internados, o impacto incremental no terceiro ano seria de R\$ 895.370,04, com redução de R\$ 150.396,00 em relação ao cenário-base. A redução constata-se pelo fato de que o custo de cenário de referência em que todos os pacientes são tratados com antimoniato de meglumina é mais elevado do que o custo do cenário de referência considerado nas análises desse estudo, no qual 88% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina são internados.

Tabela 24: Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da utilização da anfotericina B lipossomal para tratamento de todos os casos confirmados de leishmaniose visceral no Brasil em 2014, 2015 e 2016.

Cenário	51% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação ¹		100% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação ²	
	Custo total (R\$)	IOI (R\$)	Custo total (R\$)	IOI (R\$)
Referência	2.807.409,69		3.421.998,57	
Alternativo				
2014 (60%)	3.570.100,32	762.690,63	3.879.238,00	457.239,43
2015 (80%)	3.944.096,06	1.136.686,37	4.098.664,90	676.666,33
2016 (100%)	4.317.368,61	1.509.958,92	4.317.368,61	895.370,04

IOI: Impacto orçamentário incremental obtido pela diferença entre o custo total do cenário alternativo nos anos de estudo e o custo total do cenário de referência

1: Custo total obtido para 1.190 pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação e 1.144 tratados em regime ambulatorial.

2: Custo total obtido para 2.334 pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação.

6 DISCUSSÃO

A LV é uma das doenças tropicais negligenciadas priorizadas pela OMS para o desenvolvimento de estratégias que visem prevenir, controlar e reduzir a carga da doença, tanto em relação à carga direta de morbimortalidade, quanto à carga social e financeira imposta pela doença, contribuindo com a manutenção do ciclo de pobreza (WHO, 2016). Apesar de possuírem elevada carga, é escassa a realização de estudos econômicos de doenças negligenciadas (MARINHO et al., 2015).

Estudos de custos de doença são úteis para o planejamento e gestão dos recursos na área da saúde, pois informam aos gestores sobre o valor das perdas econômicas relacionadas a uma doença e sua distribuição por categorias de custo (OLIVEIRA; SANTOS; DA SILVA, 2014).

Considerando que a LV é endêmica no Brasil e que atualmente atinge as cinco regiões brasileiras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b), neste estudo de custos optou-se por utilizar a abordagem de macrocusteio a partir de dados nacionais de notificação da doença, de forma a refletir a realidade do país como um todo, ao abranger as variações regionais e institucionais. O macrocusteio é uma abordagem mais generalizável quando comparado ao microcusteio, embora o último seja mais preciso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014c). Dessa forma, os custos unitários foram obtidos a partir de dados de sistemas oficiais nacionais que disponibilizam valores pagos ou desembolsados pelo Ministério da Saúde para os recursos utilizados. A valoração apropriada dos recursos deveria considerar os custos de oportunidade, porém, a abordagem pragmática para estimativa dos custos econômicos é trabalhar com preços de mercado ou com gastos relativos a reembolsos, a menos que haja razões para não fazê-lo (DRUMMOND; STODDARD; TORRANCE, 2015).

O custo médio para diagnóstico, tratamento e assistência prestada a um paciente de LV no Brasil em 2014 foi de R\$ 1.132,03 (R\$ 1.129,89 – R\$

1.140,33). Foram identificados estudos de custos de LV desenvolvidos em outros países endêmicos para a doença. O custo do diagnóstico e tratamento de um paciente pediátrico em Morocco, no Norte da África, foi de US\$520 (US\$316-658) (TACHFOUTI et al., 2016). Estudo desenvolvido no Sudão identificou o custo médio por paciente de US\$ 450 (US\$387-544), incluindo custos diretos e indiretos, e a perda de produtividade foi estimada apenas em relação à morbidade (MEHEUS et al., 2013). Em ambos os estudos, os custos foram estimados por microcusteio. Deve-se ressaltar, entretanto, que a comparabilidade de dados de estudos de custos de doença entre diversos países é limitada, devido às diferenças nas metodologias utilizadas, nos sistemas econômicos vigentes, nas características populacionais e de organização dos serviços de saúde (OLIVEIRA; SANTOS; DA SILVA, 2014).

Estudo desenvolvido para identificar o custo da implantação de dois testes para diagnóstico da LV em município endêmico no Brasil revelou que o custo direto dos testes IT Leish e do DAT-LPC foram respectivamente US\$6,62 e US\$ 5,44, além dos custos para treinamento dos profissionais de saúde. Na época de realização do estudo (entre os anos de 2011 e 2013) os autores apontaram a viabilidade de substituição da RIFI pelo DAT-LPC e do teste rápido Kala-Azar Detect pelo IT LEISH, aumentando o acesso ao diagnóstico na rede descentralizada (MACHADO DE ASSIS et al., 2015). Atualmente o IT-Leish é disponibilizado no SUS como teste rápido para diagnóstico da LV.

Outro estudo de custos realizado no Brasil visou determinar, pelo método de microcusteio, os custos diretos relacionados ao tratamento da LV com os medicamentos disponíveis no âmbito do SUS. Identificou-se que o custo do tratamento com anfotericina B lipossomal (utilizando preço adotado pela OMS) foi de US\$ 659,79, o custo do tratamento com anfotericina B desoxicolato foi de US\$ 1.522,70 e o custo do tratamento com antimoniato de meglumina foi de US\$ 418,52 e US\$ 669,40, considerando as vias intramuscular e intravenosa, respectivamente. Os autores apontam a viabilidade econômica de substituição do antimoniato de meglumina pela anfotericina B lipossomal (considerando valor negociado pela OMS) para

tratamento da LV, dada a semelhança dos custos das duas opções terapêuticas, e indicam a necessidade de realização de estudos de custo-efetividade (MACHADO DE ASSIS et al., 2017b).

É importante destacar que os custos relacionados à perspectiva do SUS, identificados neste estudo de custos de doença, incluem aqueles relacionados à linha de cuidado, em relação ao diagnóstico, tratamento e assistência prestada aos pacientes. Não estão contemplados os custos voltados para o sistema de vigilância da doença no país, ainda que também representem custos arcados pelo SUS, que devem ser estimados em estudos de custos de programa, método diverso ao adotado nesta pesquisa.

Dessa forma, identificou-se que a maior parte (39%) dos custos diretos estimados foi relacionada à assistência hospitalar, como consequência do valor médio da AIH que contempla o valor correspondente a serviços profissionais e a serviços hospitalares (exames subsidiários e terapias, taxas de sala, materiais hospitalares, medicamentos e diárias do paciente e acompanhante, além das diárias de Unidade de Tratamento Intensivo - UTI) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a). Apesar de a maior parte dos pacientes portadores de LV ser tratada em âmbito hospitalar, a base de dados do SIH-SUS não foi utilizada como fonte de dados epidemiológicos, tendo em vista que, nesse sistema, a unidade de observação é a autorização de internação hospitalar, e não o indivíduo, como ocorre no SINAN. Por meio da análise de dados não nominais do SIH-SUS, não é possível concluir que cada AIH se refere a um único paciente, pois pode corresponder a uma nova internação de um mesmo paciente, por exemplo. Mesmo com a utilização do SINAN como fonte de parâmetros epidemiológicos, é possível que o número de casos confirmados de LV, utilizado como base para este estudo de custos, possa estar subnotificado. Estudo que analisou casos confirmados de LV com base nos dados de diferentes sistemas nacionais de informação do SUS, para dados de 2002 e 2003, identificou que no SINAN há 42% de subnotificação de casos quando comparado aos registros de LV no SIH, o que significa que esse percentual de internações por LV pagas pelo SUS, não constavam nos casos notificados no SINAN. Os autores destacam uma possível limitação do

estudo em relação à acurácia do diagnóstico de LV nos registros do SIH, pois diferentemente do SINAN, no qual são incluídos somente os casos que atenderam aos critérios de confirmação, no SIH não há garantia de que o diagnóstico seja de fato LV, pois em muitas situações somente o diagnóstico inicial é registrado na AIH, sem alteração posterior (MAIA-ELKHOURY et al., 2007). Em relação aos óbitos, verificou-se que 45% dos óbitos captados pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), como causa básica de LV, não foram notificados no SINAN. Apesar do reconhecido problema de subnotificação, o SINAN constitui a melhor fonte de informação para estudos de avaliação econômica de agravos de notificação compulsória, pois, ainda de acordo com dados do estudo mencionado, apresenta maior cobertura (57,8%) quando comparado com o SIH (31,3%).

Outra categoria relevante em relação aos custos diretos, foram aqueles relacionados à realização da profilaxia secundária para pacientes com coinfeção *Leishmania*-HIV. A infecção pelo HIV aumenta o risco de desenvolver LV, reduz a probabilidade de uma resposta terapêutica favorável e aumenta consideravelmente a probabilidade de recidiva. A profilaxia secundária demonstrou ter efeito protetor para evitar a ocorrência de recidiva da LV em pacientes coinfectados (COTA; DE SOUSA; RABELLO, 2011).

Ainda na perspectiva do SUS, em relação ao componente tratamento, que representou os custos das ampolas dos medicamentos, é importante registrar a limitação da utilização do peso médio dos pacientes que utilizaram antimoniato de meglumina, para cálculo dos custos dos esquemas terapêuticos com os demais medicamentos, devido à indisponibilidade de dados no SINAN para a variável peso, quando o tratamento foi realizado com outros medicamentos. Por outro lado, o peso médio utilizado, 36,4kg é semelhante ao peso médio considerado em outros estudos de custos de medicamentos para tratamento da LV, que é de 35kg (WHO, 2010; VANLERBERGHE et al., 2007).

A inclusão da perspectiva da sociedade, além da perspectiva do sistema de saúde, com o estudo dos custos indiretos relacionados à perda de produtividade, permitiu ampliar a dimensão de análise dos custos da LV no

Brasil. Aproximadamente 80% dos custos identificados neste trabalho corresponderam à perda de produtividade por mortalidade precoce, devido aos 128 óbitos, decorrentes da LV, que ocorreram em idade produtiva. Esse resultado ressalta a necessidade de aprimoramento das intervenções a serem realizadas pelo Ministério da Saúde para alcance da meta de redução da letalidade por LV.

É importante destacar que, para o cálculo da perda de produtividade, foi utilizado o valor do salário mínimo, e não o valor do salário médio da população brasileira. Em 2014 o valor do salário mínimo foi de R\$ 724,00 e o do salário médio do brasileiro foi de R\$ 1.950,00. Considerando a baixa renda da população que, em geral, é acometida pela LV, não foi utilizado o salário médio, pois representa um valor mais alto, que não é característico da população-alvo, o que poderia superestimar os custos obtidos. Estudo que analisou determinantes para a ocorrência da LV vinculados às condições de vulnerabilidade, identificou que houve correlação entre maiores incidências de LV e piores condições de vida (TOLEDO, 2017).

Em termos metodológicos, são identificadas limitações inerentes ao tipo de estudo de custos. Uma das possíveis limitações está relacionada aos pressupostos assumidos para estimativa dos custos, que podem não refletir a realidade dos serviços de saúde em algumas situações. Neste estudo, os pressupostos foram baseados nas recomendações vigentes do Ministério da Saúde, de forma a suprir lacunas de informações relativas à linha de cuidado ao paciente com LV, que não constam no SINAN.

Dessa forma, há a possibilidade de subestimação de custos a partir de sistemas oficiais, como o SIH, que está limitado às informações no âmbito do SUS, sem considerar aquelas custeadas pelo cidadão ou cobertas por seguro saúde (OLIVEIRA; SANTOS; DA SILVA, 2014). No mesmo sentido, também pode estar subestimado o custo da profilaxia secundária, considerando que o peso utilizado como base para os cálculos foi proveniente da base do SINAN com todos os casos confirmados, sendo a maior parte deles, crianças de zero a nove anos, enquanto que os pacientes que apresentam co-infecção *Leishmania*-HIV são predominantemente pacientes adultos e possivelmente

teriam média de peso superior à utilizada. É importante ressaltar que essa média de peso foi utilizada devido à ausência de informações sobre a realização da profilaxia secundária no SINAN.

Por outro lado, podem estar superestimados os custos de alguns dos recursos considerados no estudo, como por exemplo, o custo da biópsia de medula óssea, utilizado como *proxy* para o aspirado de medula óssea contemplado nos custos do diagnóstico específico. No mesmo sentido, o custo da perda de produtividade por morbidade pode estar superestimado por considerar o período de recuperação domiciliar do paciente após a alta hospitalar, pois em algumas situações o paciente necessita retornar ao trabalho imediatamente após a alta.

No ano de 2014, aproximadamente 95% dos casos confirmados de LV foram tratados com pelo menos uma das opções terapêuticas disponíveis (antimoniato de meglumina e anfotericina B). Neste estudo, os custos foram estimados considerando a internação de todos os pacientes tratados com as demais opções terapêuticas e de 88% dos pacientes tratados com antimoniato. Essa proporção foi estimada com base em escores de gravidade desenvolvidos por Coura-Vital (2014), que buscou identificar precocemente os pacientes com elevado risco para óbito por LV, segundo o qual 88% dos pacientes de LV analisados estariam enquadrados nos escores 2, 3, 4 ou mais. Para os pacientes com escores 2 e 3, apesar de haver tanto a possibilidade de tratamento em nível hospitalar, quanto em nível ambulatorial, assumiu-se que estes pacientes foram internados, considerando a dificuldade para realização de um acompanhamento mais próximo no ambulatório (BARBOSA et al., 2013). Como o estudo de custos almeja refletir a realidade do país, considerando a possibilidade de essa proporção estar sub ou superestimada, foram também obtidos os custos considerando que apenas 51% dos pacientes seriam internados (pacientes com escores 4 ou mais, que precisam ser tratados em regime de internação, devido ao elevado risco de evoluir para o óbito) e outra situação na qual todos seriam internados considerando as complicações da doença e aquelas decorrentes da toxicidade dos medicamentos. Como os custos relacionados à hospitalização

corresponderam à maior parte dos custos diretos identificados nesse estudo, houve importante redução desses custos, quando foi considerada apenas a metade dos pacientes internados. Porém, a internação de todos os casos confirmados de LV seria fundamental para garantir o adequado acompanhamento clínico dos pacientes, por meio da realização oportuna de exames para monitorar a evolução clínica e o aparecimento de toxicidade associada aos medicamentos e utilização de medidas adicionais ao tratamento específico como hidratação antitérmicos, antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional. De acordo com a OMS, as decisões sobre as condutas terapêuticas devem ser estabelecidas com base nas diretrizes dos países endêmicos, considerando a importância de alguns aspectos como o fato de que o tratamento deve ser administrado sob a supervisão do profissional médico e que, em muitos casos, o tratamento de suporte pode ser necessário antes do início da terapia (WHO, 2010).

Estudos de avaliação econômica em saúde, que representam parte essencial do processo de avaliação e incorporação de tecnologias da saúde, são fundamentais para identificação de estratégias eficientes que possam contribuir para o controle e redução da morbimortalidade pela LV (BOELAERT et al., 2010; MARINHO et al., 2015). Com esse propósito, o presente estudo realizou pela primeira vez uma análise de custo-efetividade de estratégias terapêuticas para o tratamento da LV no Brasil.

Os modelos de decisão para a análise de custo-efetividade foram construídos com os dados de custos da LV no Brasil identificados neste trabalho. Os parâmetros epidemiológicos incluídos no modelo apresentam alto nível de evidência, pois foram provenientes de um ensaio clínico aberto, randomizado e multicêntrico, que avaliou a eficácia e a segurança dos medicamentos utilizados para o tratamento da LV no Brasil (ROMERO et al., 2017). Trata-se do único estudo desse tipo no país. Outros estudos que avaliaram a eficácia dos medicamentos para tratamento da LV foram realizados em outros países, que utilizam diferentes esquemas terapêuticos e, portanto, não poderiam ter seus valores comparados, até mesmo em

função do agente etiológico e de questões específicas como o desenvolvimento de resistência em outros locais do mundo (WHO, 2010).

Diante da constatação da evidência científica sobre o efeito benéfico dos esquemas terapêuticos com anfotericina B lipossomal, que possuem eficácia equivalente à eficácia do tratamento com antimoniato de meglumina e mais baixa toxicidade (menor taxa de suspensão precoce do tratamento por eventos adversos) (ROMERO et al., 2017), a análise de custo-efetividade torna-se fundamental para avaliar a possibilidade de prover essas tecnologias no sistema de saúde.

Para que uma análise de custo-efetividade seja útil na tomada de decisão, a tecnologia avaliada deve ser comparada a todas as estratégias relevantes para intervenção no problema de saúde, que, no Brasil, devem incluir as estratégias utilizadas no SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014c). Nesse trabalho, a análise de custo-efetividade não considerou o tratamento com o medicamento anfotericina B desoxicolato, pois, apesar de estar disponível no SUS, ele destina-se apenas a pacientes que apresentam hipersensibilidade ao antimoniato de meglumina e quando o paciente não se enquadra em nenhuma das condições para utilização da anfotericina B lipossomal. Por outro lado, foi incluído na análise o esquema terapêutico da combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal, que, apesar de não figurar entre as recomendações do Ministério da Saúde, é composto por dois medicamentos que já são adquiridos pelo Ministério da Saúde e, além disso, o esquema terapêutico possui sua segurança e eficácia já avaliadas (ROMERO et al., 2017).

Os custos considerados nesta análise de custo-efetividade não incluíram os custos do diagnóstico, pois o objetivo foi avaliar as diferentes estratégias para o tratamento dos casos de LV confirmados, previamente diagnosticados. Não foram contemplados também os custos com profilaxia secundária, pois para os casos de coinfeção *Leishmania*-HIV, o Ministério da Saúde recomenda apenas o tratamento com anfotericina B lipossomal, e nesta análise foram considerados apenas pacientes que poderiam utilizar

qualquer um dos esquemas terapêuticos avaliados. Assim, a análise incluiu os custos relacionados ao tratamento e assistência ambulatorial e hospitalar.

A partir dos valores das ampolas dos medicamentos adquiridos pelo Ministério da Saúde, e com base na posologia recomendada, o custo do tratamento de um paciente com antimoniato de meglumina no Brasil em 2014, considerando a posologia recomendada, foi de R\$ 118,00 e o custo do tratamento de um paciente com anfotericina B lipossomal foi de R\$ 890,00, considerando apenas os medicamentos. É importante ressaltar que nesta análise foi considerado o preço subsidiado da anfotericina B lipossomal (WHO, 2018). Apesar de os valores apresentados corresponderem à única aquisição do Ministério da Saúde no ano considerado, a análise de sensibilidade realizada neste estudo contemplou a variação de 20% a mais ou a menos, considerando que o custo do tratamento corresponde a um valor agregado que compreende o custo unitário das ampolas, o número de ampolas utilizadas e o número de dias de tratamento. Dessa forma, a variação utilizada pode englobar possíveis variações de câmbio, uma vez que os medicamentos são importados, e variações que abrangeriam tanto pacientes que utilizaram um maior número de ampolas por dia devido ao peso corporal, como também aqueles pacientes que utilizaram os medicamentos por um período de tempo maior que o recomendado.

Ainda em relação ao custo do tratamento, uma limitação desse estudo é que não estão incluídos os custos de transporte dos medicamentos, distribuição e armazenamento. Os custos relacionados à logística de medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, como é o caso dos medicamentos utilizados para o tratamento da LV, são de difícil mensuração, pois envolvem as três esferas de governo. O Ministério da Saúde adquire e distribui esses itens aos estados e ao Distrito Federal, cabendo a esses o recebimento, o armazenamento e a distribuição aos municípios. Os municípios, por sua vez, são responsáveis pela dispensação desses medicamentos aos pacientes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017d).

Apesar de o antimoniato de meglumina possuir o menor valor por ampolas, o seu custo da internação e o custo da ausência do paciente ao

trabalho em decorrência do tratamento, por longo período de tempo, representa grande parcela no custo total dessa estratégia em relação às demais.

Os custos da assistência hospitalar para tratamento de um paciente com antimoniato de meglumina foi de R\$ 695,47 e para tratamento com anfotericina B lipossomal foi de R\$ 218,06, considerando ambos tratados em regime hospitalar pelo período recomendado conforme posologia de cada medicamento. O custo da internação foi obtido considerando o valor médio da AIH no Brasil no ano do estudo, que foi de R\$517,98. A variação utilizada (com base nos valores do IC95% em relação ao valor médio da AIH) fez com que esse valor variasse de R\$471,63 a R\$564,33. Ao analisar a distribuição dos registros de internações e os valores médios da AIH nas regiões brasileiras, observou-se que na região Norte houve 12,2% dos registros e valor médio da AIH foi de R\$ 433,50; na região Nordeste houve 67,7% dos registros com valor médio de R\$ 489,25; na região Sudeste houve 13,6% dos registros com valor médio de R\$637,22; na região Sul houve 0,2% dos registros com valor médio de R\$457,50 e na região Centro-oeste houve 6,3% dos registros com valor médio de R\$734,74. Observa-se, portanto, que os valores da AIH utilizados no modelo se aproximam dos valores de internação pagos nas regiões que concentram a maior parte dos casos de LV no Brasil.

Em relação aos custos da perda de produtividade, a ausência ao trabalho de um paciente tratado em regime hospitalar com antimoniato de meglumina custou R\$825,00, enquanto que a de um paciente que recebeu tratamento com a anfotericina B lipossomal foi de R\$507,21.

Além dessa avaliação dos custos, a análise de custo-efetividade contempla, na comparação das estratégias, os benefícios para os pacientes a partir da utilização dos diferentes regimes terapêuticos, neste estudo apresentados como falha terapêutica evitada, redução do tempo de internação e cura da LV. Nas comparações que contemplaram as três estratégias, a anfotericina B lipossomal apresentou a maior efetividade, seguida pela combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina. A estratégia antimoniato de meglumina foi a menos efetiva. Para

os desfechos falha terapêutica evitada e cura, o antimoniato de meglumina foi dominado pela combinação dos dois medicamentos, por apresentar custo maior e efetividade menor quando comparado àquela. Portanto a estratégia combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina foi custo-efetiva em comparação à estratégia antimoniato de meglumina.

No Brasil, até o momento, não foi definido um valor explícito do limiar de custo-efetividade para o SUS (SOAREZ; NOVAES, 2017). O limiar de custo-efetividade mais utilizado foi proposto, em 2001, pela Comissão de Macroeconomia e Saúde da OMS, que considera o PIB *per capita* e a estimativa do valor econômico de um ano de vida saudável, com base na demanda. Segundo esse critério, as intervenções que evitem um DALY por menos de 1 PIB *per capita* do país são muito custo-efetivas, as intervenções que custem até 3 PIB *per capita* são custo-efetivas, e aquelas custem mais que 3 PIB *per capita* não são custo-efetivas (WHO COMMISSION OF MACROECONOMICS AND HEALTH, 2001). Porém, em 2016, foi publicada pela OMS, uma nova análise segundo a qual o limiar proposto anteriormente não possui a especificidade necessária para os processos de tomada de decisão nos países, podendo levar a decisões equivocadas de alocação de recursos. A publicação recomenda que cada país possa definir o seu limiar de custo-efetividade, com base em fatores como o impacto no orçamento e a adesão das partes envolvidas no processo (BERTRAM et al., 2016).

Além desta abordagem, outras iniciativas estabelecem limiares de custo-efetividade. A metodologia proposta por Woods et al. (WOODS et al., 2016) estabelece limiares de custo-efetividade com valores distintos para cada país, baseando-se no custo de oportunidade e nos valores praticados no Reino Unido. Para o Brasil, o intervalo para o limiar de custo-efetividade seria de US\$ 2.393,00 a 7.544,00 por QALY (aproximadamente 20% a 60% do PIB *per capita* do ano 2013, utilizado naquele estudo), que corresponderia a R\$ 5.700,00 a R\$ 17.098,80. O método publicado pelo Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) baseia-se na relação entre gasto *per capita* em saúde e expectativa de vida. De acordo com essa proposta, o limiar de custo-efetividade para o Brasil deve ser de 0,89 vezes o valor do PIB *per*

capita por anos de vida ganhos (PICHON-RIVIERE; AUGUSTOVISKY; GARCIA-MARTI, 2016). Considerando o PIB *per capita* para o Brasil em 2014, o limiar seria de R\$ 25.363,22.

Conforme exposto, as abordagens sobre a definição de limiares de custo-efetividade utilizam como unidade de desfecho DALY evitados, QALY ganhos e anos de vida ganhos. Na ausência de um limiar estabelecido para outros benefícios em saúde, neste estudo foi considerado, por aproximação, a disposição a pagar de até o valor de um PIB *per capita* para os desfechos avaliados.

Dessa forma, o tratamento com anfotericina B lipossomal seria considerado custo-efetivo quando comparado ao tratamento com a combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal, para os desfechos falha terapêutica precoce evitada (na perspectiva da sociedade) e para dia de internação evitado e para cura da VL, nas perspectivas do SUS e da sociedade. Ao comparar as estratégias anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina, tratamento de primeira linha atualmente recomendado, observa-se que o tratamento com anfotericina B lipossomal é custo-efetivo para o tratamento da LV no Brasil, considerando os três desfechos avaliados, em ambas as perspectivas.

Há poucos estudos de custo-efetividade acerca de estratégias de tratamento da LV e, embora utilizem modelos de árvore de decisão e métodos para análise de sensibilidade semelhantes aos utilizados nesse estudo, a comparabilidade dos resultados não pode ser realizada devido a diferenças notáveis nas estratégias comparadas, desfechos e perspectivas consideradas. Além disso, refletem a realidade de diferentes países em relação à organização e financiamento dos sistemas de saúde (BOELAERT; LE RAY; VAN DER STUYFT, 2002; OLLIARO et al., 2009; SUNDAR et al., 2000; VANLERBERGHE et al., 2007). Meheus et al (2010) compararam várias estratégias de tratamento para LV na Índia. De forma semelhante ao presente estudo, foram consideradas as perspectivas do sistema de saúde e da sociedade, entretanto, foram comparados esquemas de tratamento diferentes dos comparados neste estudo (MEHEUS et al., 2010). Além disso, foi

considerada a adesão dos esquemas de tratamento, além dos dados de eficácia das drogas, enquanto que o presente estudo utilizou como parâmetros epidemiológicos dados de eficácia e de segurança dos medicamentos.

É importante destacar que os dados de custo-efetividade obtidos nesse estudo não se aplicam para a população de pacientes com maior gravidade e para aqueles com condições específicas, cujo tratamento deve ser realizado apenas com anfotericina B lipossomal, pois não seria possível assumir que pacientes nesta condição pudessem utilizar o medicamento antimoniato de meglumina, devido à sua elevada toxicidade. Considerando que os pacientes mais graves são os que evoluem para óbito por LV, este estudo não contemplou o desfecho “óbitos evitados”.

Ao realizar análise dos dados do banco do SINAN, considerando os 3.453 casos confirmados de LV em 2014, obteve-se que 3,4% dos 1.997 pacientes tratados com antimoniato de meglumina e 11% dos 617 pacientes tratados com anfotericina B lipossomal evoluíram para óbito por LV. Esses dados revelam maior letalidade entre pacientes tratados com anfotericina B lipossomal do que entre tratados com antimoniato de meglumina, possivelmente devido à indicação seletiva do medicamento para pacientes com pior prognóstico, de tal maneira que a letalidade não refletiria necessariamente aspectos relacionados à toxicidade de cada medicamento, gerando viés de seleção (TOURINHO et al., 2017).

Vários estudos têm demonstrado a associação entre características clínicas ou demográficas e o risco de óbito na LV (BELO et al., 2014). O estudo de Costa et al., (2016) demonstrou claramente que é possível mensurar o prognóstico dos pacientes com LV em relação ao risco de óbito tendo como base parâmetros clínicos e laboratoriais presentes no momento da internação, antes de qualquer tratamento específico (COSTA et al., 2016). Importante notar que a maioria dos pacientes coinfetados com HIV são tratados com anfotericina B lipossomal e a letalidade por LV nesse grupo especificamente é maior (LEITE DE SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017).

No mesmo sentido, os estudos de prognóstico têm apontado uma associação forte da idade com o risco de óbito por LV, que poderia estar associada à toxicidade pelo uso de antimoniais pentavalentes em idosos. Constata-se esse fato ao se considerar que, no SINAN, existe notificação de óbitos em pacientes com leishmaniose tegumentar expostos ao tratamento com antimoniais pentavalentes, sendo esse, um agravo geralmente considerado não letal (COURA-VITAL et al., 2014).

Outro aspecto a ser considerado é que no estudo de custo-efetividade foi considerada a mudança de medicamento em casos de ocorrência de falha terapêutica, o que levaria a imputar a ocorrência de óbitos ao segundo esquema, que é realizado com o medicamento mais seguro, a anfotericina B lipossomal. Além disso, não há dados disponíveis no sistema oficial de informação e na literatura para estabelecer o parâmetro epidemiológico “número de óbitos por LV por tipo de tratamento realizado” para cada estratégia, pois a combinação de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal não é uma opção atualmente disponível no SUS. Nesse mesmo sentido, os custos da perda de produtividade por mortalidade precoce não foram considerados, devido à indisponibilidade de dados referentes aos óbitos que ocorreram entre pacientes que receberam cada uma das opções terapêuticas avaliadas. Assim, os custos da perda de produtividade considerados incluíram apenas os decorrentes de morbidade, devido à ausência do paciente ao trabalho para realizar o tratamento.

Tendo em vista que o medicamento anfotericina B lipossomal possui eficácia, segurança e eficiência comprovadas, procedeu-se à análise de impacto orçamentário. Esses estudos visam apoiar a tomada de decisão pelo gestor de saúde, diante de um cenário de recursos finitos (FERREIRA-DASILVA et al., 2012). O impacto orçamentário identificado para utilização da anfotericina B lipossomal para o tratamento de todos os casos confirmados de LV no Brasil seria de R\$ 1.045.766,04 no terceiro ano, considerando 100% de difusão ao fim do período considerado e assumindo-se 88% dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina em regime de internação. Conforme anteriormente exposto, as internações para tratamento com antimoniato de

meoglumina correspondem ao maior componente do custo da assistência hospitalar prestada aos pacientes com LV, tendo em vista que atualmente 64% dos casos confirmados da doença são tratados com este medicamento. Destaca-se que, para obtenção do custo da assistência hospitalar, foi utilizado o valor médio para um dia de internação por LV e o número de dias de tratamento conforme a posologia recomendada. Entretanto, como a utilização de antimoniato de meoglumina está comumente associada à ocorrência de eventos adversos sérios, é possível que o período de internação dos pacientes tratados com esse medicamento seja maior do que aquele considerado para os cálculos neste estudo, e, portanto, que os custos reais da assistência hospitalar atribuível à doença sejam mais elevados.

A taxa de difusão da tecnologia utilizada neste estudo, de 60% no primeiro ano, 80% no segundo ano e 100% no terceiro ano, buscou refletir a ampliação de uso do medicamento anfotericina B lipossomal, que, de acordo com os dados do SINAN, já é utilizada por cerca de 20% dos pacientes atualmente diagnosticados com LV. Aspectos como a disponibilidade do medicamento, o treinamento e a capacitação de pessoal para a operação de todo sistema, e hábitos dos médicos e pacientes, podem alterar a taxa de difusão de novas tecnologias (FERREIRA-DA-SILVA et al., 2012). Estudo que avaliou determinantes das taxas de difusão das tecnologias incorporadas ao SUS identificou que as seguintes variáveis apresentaram associação com as taxas de difusão: número de concorrentes terapêuticos disponíveis para a mesma doença; medicamentos utilizados em combinação com outros medicamentos; medicamentos inovadores no SUS; custo anual do tratamento por paciente; tratamento com duração de longo prazo; período de tempo após a incorporação do medicamento; e número de pacientes diagnosticados com a doença (SCHNEIDERS et al., 2016). Considerando as particularidades do estudo citado, voltado para medicamentos específicos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, que engloba principalmente medicamentos para agravos crônicos, com custos de tratamento mais elevados ou de maior complexidade, na presente análise, a taxa de difusão poderia ser influenciada pelo número de pacientes a serem tratados e por

aspectos relacionados à aquisição e distribuição do medicamento, já que não se trata de tratamento inovador, combinado e de uso contínuo. Considerando ainda que a aquisição dos medicamentos para o tratamento da LV ocorre de forma centralizada, por meio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, a substituição do medicamento antimoniato de meglumina pela anfotericina B lipossomal poderia ser facilitada pela redução da disponibilidade de antimoniato de meglumina como principal medicamento concorrente.

Como não foi possível determinar a taxa de letalidade dos pacientes que receberam cada uma das opções terapêuticas avaliadas, esse aspecto não foi considerado em relação aos fatores que podem modificar o tamanho da população de referência utilizada na análise de impacto orçamentário ao longo dos anos. O número de óbitos por LV no ano de estudo foi considerado apenas para o cálculo dos custos das consultas médicas de acompanhamento dos pacientes aos 30, 60, 90 e 180 dias após a realização do tratamento, que foram considerados para o total de pacientes, descontando a proporção daqueles que evoluíram ao óbito.

A necessidade de utilização de medicamentos mais seguros para o tratamento da LV, em substituição ao antimoniato de meglumina, ocorre principalmente nos grupos de pacientes mais suscetíveis a eventos adversos sérios causados por antimoniais, tais como os eventos cardiovasculares em pessoas idosas e toxicidade cardíaca e pancreática em pacientes coinfectados com HIV (COTA et al., 2013; COURA-VITAL et al., 2014; LAGUNA et al., 1999). Apesar de haver uma limitação imposta pela ausência de dados sobre a letalidade que poderia estar especificamente associada ao uso de cada um dos medicamentos utilizados para tratar LV, as evidências reforçam que o tratamento com anfotericina B lipossomal poderá reduzir a letalidade decorrente do tratamento com antimoniato de meglumina, principalmente em grupos que apresentam maior gravidade pela doença (BELO et al., 2014; COURA-VITAL et al., 2014).

Considerando a pouca mudança na incidência bruta da LV no período do estudo, nesta análise não foram consideradas alterações em relação ao

tamanho da população nos anos de 2015 e 2016. Entretanto, ressalta-se que os valores obtidos referentes ao impacto orçamentário podem sofrer importantes variações a depender da população de referência utilizada. Ao considerar o ano com maior incidência anual de LV nos últimos dez anos, o ano 2017, no qual houve registro de 4.103 casos confirmados da doença no SINAN (19), e considerando as mesmas proporções de utilização de cada medicamento e os mesmos custos, sem ajustes por inflação, o custo total do tratamento da LV no cenário de referência seria de R\$ 3.887.711,16, e o impacto orçamentário incremental no terceiro ano da utilização do medicamento anfotericina B lipossomal para todos os casos confirmados, seria de R\$ 1.242.351,80.

No Brasil, as estratégias adotadas para o controle da LV incluem o aprimoramento das medidas de controle de vetores e reservatórios, de diagnóstico laboratorial humano e canino e o tratamento dos pacientes (MAIA-ELKHOURY et al., 2008). No entanto, apesar da implementação em áreas endêmicas do Brasil, essas intervenções continuam sem sucesso e a transmissão continua, especialmente em áreas urbanas (ROMERO; BOELAERT, 2010). O presente estudo visou somar-se àqueles anteriormente produzidos no Brasil (MACHADO DE ASSIS et al., 2016), com vistas à identificação e utilização das estratégias mais eficientes que possam contribuir para o controle da LV.

Os resultados obtidos nesta análise têm por objetivo subsidiar o processo de decisão em relação à possibilidade de ampliação de uso do medicamento anfotericina B lipossomal para todos os pacientes com LV no Brasil. Considerando a ampla difusão da tecnologia, é necessário haver acompanhamento da sua utilização por meio de estudos de efetividade de fase IV, como ocorreu em outros países em que foram incorporados novos esquemas de tratamento da LV (GOYAL et al., 2018). A utilização da anfotericina B lipossomal para todos os pacientes diagnosticados poderia assegurar um tratamento mais seguro e eficiente, de forma a melhorar a linha de cuidado oferecida ao paciente com LV no âmbito do SUS.

7 CONCLUSÕES

O estudo de custos da doença identificou que a LV representa um oneroso problema de saúde para o SUS e para a sociedade, principalmente pela perda de produtividade devido à mortalidade precoce, o que indica a necessidade da realização de intervenções voltadas para a redução da letalidade pela doença. Entre os custos diretos, a assistência hospitalar representou o maior componente de custos.

Na análise de custo-efetividade, para a comparação entre a estratégia anfotericina B lipossomal, estratégia combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina e estratégia antimoniato de meglumina, identificou-se que a anfotericina B lipossomal apresentou maior efetividade em todas as comparações e o antimoniato de meglumina foi dominado pela estratégia combinação de anfotericina B lipossomal com antimoniato de meglumina, para os desfechos falha terapêutica precoce evitada e cura. A estratégia anfotericina B lipossomal foi custo-efetiva, considerando disponibilidade a pagar de até o valor de um PIB *per capita* para o desfecho falha terapêutica precoce evitada na perspectiva da sociedade e para os desfechos dia de internação evitado e cura aos 180 dias, nas perspectivas do SUS e da sociedade.

Na comparação das estratégias isoladas, com medicamentos atualmente disponíveis no SUS, observou-se que a anfotericina B lipossomal mostrou-se custo-efetiva para tratamento da LV, considerando disponibilidade a pagar de até o valor de um PIB *per capita*, para os desfechos falha terapêutica precoce evitada, dia de internação evitado e cura aos 180 dias, quando comparada ao tratamento com antimoniato de meglumina, em ambas as perspectivas.

A análise de impacto orçamentário permitiu a identificação dos custos envolvidos na rotina atual de tratamento da LV e daqueles custos esperados em um cenário no qual todos os casos confirmados de LV seriam tratados com anfotericina B lipossomal, de forma a subsidiar o processo de decisão

para a possibilidade de ampliação do uso desse medicamento no Brasil, que atualmente é recomendado para pacientes com situações específicas.

Os resultados desse trabalho demonstram que o tratamento com anfotericina B lipossomal poderá prover uma terapêutica mais segura e eficiente a todos os pacientes com LV no Brasil.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, Jimenez M, Laguna F, Lopez-Velez R, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(2):298–319.
2. ANVISA. Bula Glucantime® (antimoniato de meglumina) Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. 2017; Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=991282015&pldAnexo=2435256, Acesso em: 16/04/2019.
3. Barbosa MN, Carmo RF, Oliveira DCD de, Silva GC, Luz ZMP da. Atenção aos casos humanos de leishmaniose visceral no âmbito da atenção primária. 2013;16(3):234–41.
4. Belo VS, Struchiner CJ, Barbosa DS, Nascimento BWL, Horta MAP, da Silva ES, et al. Risk Factors for Adverse Prognosis and Death in American Visceral Leishmaniasis: A Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(7):e2982.
5. Belo VS, Werneck GL, Barbosa DS, Simões TC, Nascimento BWL, da Silva ES, et al. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(4):e2182.
6. Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP, Hill SR. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ.* 2016; 94(12):925-930.
7. Bezerra JMT, de Araújo VEM, Barbosa DS, Martins-Melo FR, Werneck GL, Carneiro M. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016: Findings from Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(9):e0006697.
8. Boelaert M, Meheus F, Robays J, Lutumba P. Socio-economic aspects of neglected diseases: sleeping sickness and visceral leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol.* 2010;104(7):535–42.
9. Boelaert M, Le Ray D, Van der Stuyft P. How better drugs could change kala-azar control. Lessons from a cost-effectiveness analysis. *Trop Med Int Heal.* 2002;7(11):955–9.

10. Brasil. Decreto Nº 8166, de 23 de dezembro de 2013 que dispõe sobre o valor do salário mínimo. 2013. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato20112014/2013/Decreto/D8166.htm Acesso em: 17/04/2019.
11. Brasil. Decreto-Lei Nº 5.452, de 1º de maio de 1943 que aprova a Consolidação das Leis do Trabalho. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Decreto-Lei/Del5452.htm Acesso em: 17/04/2019.
12. Carvalho IPSF, Peixoto HM, Romero GAS, de Oliveira MRF. Cost of visceral leishmaniasis care in Brazil. *Trop Med Int Health*. 2017;22(12):1579–89.
13. Coelho DR, Miranda ES, Saint’Pierre TD, Roma Paumgarten FJ. Tissue distribution of residual antimony in rats treated with multiple doses of meglumine antimoniate. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(4):420–7.
14. Costa DL, Rocha RL, de Brito Ferreira Chaves E, de Vasconcelos Batista VG, Costa HL, Nery Costa CH. Predicting death from kala-azar: Construction, development, and validation of a score set and accompanying software. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(6):728-740.
15. Costa DL. Fatores de prognóstico na leishmaniose visceral: alterações clínicas e laboratoriais associadas à resposta imune, aos distúrbios da coagulação e à morte. Belo Horizonte. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2009. 214 f.
16. Cota GF, de Sousa MR, de Mendonça AL, Patrocínio A, Assunção LS, de Faria SR, Rabello A. *Leishmania*-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(4):e2816.
17. Cota GF, de Sousa MR, Demarqui FN, Rabello A. The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1665.
18. Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of Anti-*Leishmania* Therapy in Visceral Leishmaniasis among HIV Infected Patients: A Systematic Review with Indirect Comparison. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2013;7(5):e2195.
19. Cota GF, de Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in hiv-infected patients: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(6):e1153.

20. Coura-Vital W, Araújo VEM de, Reis IA, Amancio FF, Reis AB, Carneiro M. Prognostic Factors and Scoring System for Death from Visceral Leishmaniasis: An Historical Cohort Study in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(12):e3374.
21. Deane LM. Leishmaniose visceral no Brasil. Estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará. Tese de Doutorado - Serviço Nacional de Educação Sanitária; 1956.
22. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2004;27(5):305–18.
23. Desjeux P. Global control and Leishmania HIV co-infection. *Clin Dermatol.* 1999;17(3):317–25.
24. Drummond M, Stoddard GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 4th ed. Oxford University Press; 2015.
25. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica.* 2012;28(7):1223–38.
26. Gontijo, Célia Maria Ferreira; Melo M norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol.* 2004;7:338–49.
27. Goyal V, Mahajan R, Pandey K, Singh SN, Singh RS, Strub-Wourgaft N, et al. Field safety and effectiveness of new visceral leishmaniasis treatment regimens within public health facilities in Bihar, India. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(10):e0006830.
28. Grimaldi G, Tesh RB, McMahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. *Am J Trop Med Hyg.* 1989;41(6):687-725.
29. Hotez PJ, Alvarado M, Basáñez MG, Bolliger I, Bourne R, Boussinesq M, et al. The Global Burden of Disease Study 2010: Interpretation and Implications for the Neglected Tropical Diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(7):e2865.
30. IBGE. Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA. 2017. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplio.html?=&t=series-historicas> Acesso em: 20/07/2017.

31. IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. 2010. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv45419.pdf> Acesso em: 20/04/2019.
32. IHME. Instituto de Métrica e Avaliação em Saúde. Estudo de Carga de Doença Global: gerando evidências, informando políticas de saúde. Seattle, WA: IHME, 2013. Disponível em: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/GBD_GeneratingEvidence/IHME_GBD_GeneratingEvidence_FullReport_PORTUGUESE.pdf Acesso em 20/07/2017.
33. Itria A. Análise e determinação de custos específicos e consequências econômicas-sociais na incorporação da vacina contra meningite e doença meningocócica C conjugada na rotina do Programa Nacional de Imunizações / PNI. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
34. Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: A randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. *AIDS*. 1999;13(9):1063-9.
35. Lainson R, Rangel EF. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(8):811–27.
36. Leite de Sousa-Gomes M, Romero GAS, Werneck GL. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):1–13.
37. Machado de Assis TS, Azeredo-da-Silva ALF, Oliveira D, Cota G, Werneck GL, Rabello A. Budgetary impact of diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2017a; 33(12):e00142416.
38. Machado de Assis TS, Rosa DCP, Teixeira E de M, Cota G, Azeredo-Da-Silva ALF, Werneck G, et al. The direct costs of treating human visceral Leishmaniasis in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017b;50(4):478–82.
39. Machado de Assis TS, Azeredo-da-Silva ALF, Werneck GL, Rabello A. Cost-effectiveness analysis of diagnostic tests for human visceral leishmaniasis in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016 Aug;110(8):464–71.

40. Machado de Assis TS, Guimarães PN, Oliveira E, Peruhype-Magalhães V, Gomes LI, Rabello A. Study of implementation and direct cost estimates for diagnostic tests for human visceral leishmaniasis in an urban area in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2015;31(10):2127–36.
41. Machado de Assis TS, Rabello A, Werneck G. Latent Class Analysis of diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Brazil. *Trop Med Int Health* 2012; 17:1202-7.
42. Maia-Elkhoury ANS, Alves WA, Sousa-Gomes ML de, Sena JM de, Luna EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad Saude Publica*. 2008;24(12):2941-7.
43. Maia-Elkhoury ANS, Carmo EH, Sousa-Gomes ML, Mota E. Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura-recaptura. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(6):931–7.
44. Marinho DS, Casas CNPR, Pereira CC de A, Leite IC. Health Economic Evaluations of Visceral Leishmaniasis Treatments: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(2): e0003527.
45. Martinez R. An update on the use of antifungal agents. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2006;32(5):449–60.
46. Martins-Melo FR, Ramos AN, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil , 2000 – 2011. *Bull World Heal Organ*. 2016;94(2):103–10.
47. Martins-Melo FRR, Lima M da SMDS, Ramos ANJ, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *PLoS One*. 2014a;9(4):e93770.
48. Martins-Melo FR, Lima M da S, Alencar CH, Ramos Alberto Novaes J, Heukelbach J. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000–2011. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014b;108(6):338–47.
49. Meheus F, Abuzaid AA, Baltussen R, Younis BM, Balasegaram M, Khalil EAG, et al. The economic burden of visceral leishmaniasis in Sudan: An assessment of provider and household costs. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89(6):1146–53.
50. Meheus F, Balasegaram M, Olliaro P, Sundar S, Rijal S, Faiz MA, et al. Cost-effectiveness analysis of combination therapies for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(9).

51. Ministério da Saúde. Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP. 2019. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> Acesso em: 17/04/2019.
52. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da leishmaniose visceral. 2017a. Disponível em: <http://portalsms.saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral#epidemiologia> Acesso em: 20/07/2017.
53. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 2 ed. 2017b. 705 p.
54. Ministério da Saúde. DATASUS . Sistema de Informações Hospitalares do SUS. Morbidade hospitalar do SUS. 2017c. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php> Acesso em 30/07/2017.
55. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 2017d. 210p.
56. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. 2017e. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/bps/login.jsf> Acesso em 30/07/2017.
57. Ministério da Saúde. Portaria No 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html Acesso em: 20/07/2017.
58. Ministério da Saúde. Manual Técnico e Operacional do Sistema de Informação Hospitalar. Secretaria de Atenção à Saúde. 2015a. 87 p.
59. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania*-HIV. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2015b. 109 p.
60. Ministério da Saúde. Nota Informativa sobre substituição do teste rápido Kalazar Detect pelo teste rápido IT Leish para diagnóstico de pacientes com leishmaniose visceral. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2014a.

61. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2013 : uma análise da situação de saúde e das doenças transmissíveis relacionadas à pobreza. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2014b. 384 p.
62. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas - Diretriz de avaliação econômica. Vol. 1, Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. 2014c. 132 p.
63. Ministério da Saúde. Teste rápido de gravidez na atenção básica teste rápido de gravidez na atenção básica: Guia técnico. Secretaria de Atenção à Saúde. Vol. 8. 2013. 16 p.
64. Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral: Recomendações clínicas para redução da letalidade. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2011a. 78 p.
65. Ministério da Saúde. Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2011b. 75 p.
66. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Dicionário de Dados – Sinan Net – Versão 5.0. 2010. Disponível em:
http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Leishmaniose%20Visceral/DIC_DADOS_LV_v5.pdf Acesso em: 17/04/2019.
67. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2006. 120 p.
68. Ministério da Saúde. Ficha de Investigação Leishmaniose Visceral. 2005a. Disponível em:
http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Leishmaniose%20Visceral/LV_v5.pdf Acesso em: 17/04/2019.
69. Ministério da Saúde. Portaria No 34, de 28 de julho de 2005b. Regulamenta o uso de testes rápidos para diagnóstico da infecção pelo HIV em situações especiais. Disponível em:
http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2005/prt0034_28_07_2005.html Acesso em: 20/07/2017.
70. Momen H, Grimaldi Júnior G, Deane LM. Leishmania infantum, the aetiological agent of American visceral leishmaniasis (AVL)? Mem Inst Oswaldo Cruz. 1987 Jul-Sep;82(3):447-8.
71. Oliveira ML, Santos LMP, da Silva EN. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. Rev Nutr. 2014;27(5):585–95.

72. Olliaro P, Darley S, Laxminarayan R, Sundar S. Cost-effectiveness projections of single and combination therapies for visceral leishmaniasis in Bihar, India. *Trop Med Int Heal*. 2009;14(8):918–25.
73. OPAS. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. 2013. 1–43 p.
74. Perhuype-Magalhães V, Machado-de-Assis TS, Rabello A. Use of the Kala-Azar Detect® and IT-LEISH® rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012; 107(7):951-2.
75. Pichon-Riviere A, Augustovisky F, Garcia-Marti S. Derivation of cost-effectiveness thresholds based on per capita health expenditures and life expectancy , and country-level estimates for 194 countries. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) Technical Document N 16. Buenos Aires, Argentina. 2016.
76. Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Gardner P. *Farmacologia*. 7th ed. Elsevier Ltda; 2011.
77. Rezende JM. À sombra do plátano: crônicas de história da medicina. São Paulo: Editora Unifesp, 2009. Gaspar Vianna, mártir da ciência e benfeitor da humanidade. pp. 359-362. Disponível em: SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.
78. Romeder J, McWhinnie J. Potential years of life lost between ages 1 and 70: An indicator of premature mortality for health planning. *Int J Epidemiol*. 1977;6(2):143–51.
79. Romero GAS, Costa DL, Costa CHN, de Almeida RP, de Melo EV, de Carvalho SFG, et al. Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(6):1–25.
80. Romero GAS, Boelaert M. Control of Visceral Leishmaniasis in Latin America—A Systematic Review. Louzir H, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2010 Jan 19;4(1):e584.
81. Schneiders RE, Ronsoni R de M, Sarti FM, Nita ME, Bastos E de A, Zimmermann IR, et al. Fatores associados à taxa de difusão das inovações: um estudo piloto desde a perspectiva do Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica*. 2016;32(9):1–10.
82. Silva EN da, Silva MT, Pereira MG, Silva EN da, Silva MT, Pereira MG. Modelos analíticos em estudos de avaliação econômica. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2016;25(4):855–8.

83. Soares PC De, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica*. 2017;33(4).
84. Spitzer M, Robbins N, Wright GD. Combinatorial strategies for combating invasive fungal infections. *Virulence*. 2017;8(2):169–85.
85. Sundar S, Gupta LB, Rastogi V, Agrawal G, Murray HW. Short-course, cost-effective treatment with amphotericin B-fat emulsion cures visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94(2):200-4.
86. Tachfouti N, Najdi A, Alonso S, Sicuri E, El Idrissi AL, Nejari C, et al. Cost of pediatric visceral leishmaniasis care in Morocco. *PLoS One*. 2016;11(6):1–13.
87. Toledo CRS, Almeida AS, Chaves SAM, Sabroza PC, Toledo LM, Caldas JP. Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana em área urbana brasileira. *Rev Saude Publica*. 2017;51:49.
88. Tourinho BD, Amâncio FF, Ferraz ML, Carneiro M. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in patients treated with liposomal amphotericin B in an endemic state in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2017;111(4):163-171.
89. Vanlerberghe V, Diap G, Guerin PJ, Meheus F, Gerstl S, Stuyft PVD, et al. Drug policy for visceral leishmaniasis: A cost-effectiveness analysis. *Trop Med Int Heal*. 2007;12(2):274–83.
90. Werneck GL. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2010;26(4):644–5.
91. Werneck GL. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. *Cad saude publica / Minist da Saude, Fund Oswaldo Cruz, Esc Nac Saude Publica*. 2008;24(12):2937–40.
92. WHO. World Health Organization. Leishmaniasis. Fact sheet. 2019. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso: 29/05/2019.
93. WHO. World Health Organization. Access to essential antileishmanial medicines and treatment. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/research/en/> Acesso: 20/07/2018.
94. WHO. Plan of action for the elimination of neglected infectious diseases and post-elimination actions 2016-2022. 68th Sess Reg Comm WHO Am. 2016;26–30.

95. WHO. World Health Organization. Global report for research on infectious diseases of poverty. 2012;1–184. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44850> Acesso: 20/07/2018.
96. WHO. World Health Organization. Control of the leishmaniases. World Health Organ Tech Rep Ser. 2010;(949):22–6.
97. WHO Commission of Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Rev Panam Salud Pública. 2001;12:143–4.
98. Woods B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. Value Health. 2016;19(8):929–35.

9 APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Produtos científicos da tese.

Artigo 1

Título: Cost of visceral leishmaniasis care in Brazil.

Revista: Tropical Medicine and International Health

Status: Publicado (folha de rosto apresentada abaixo).

Artigo 2

Título: Treatment for human visceral leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis for Brazil.

Revista: Tropical Medicine and International Health

Status: Em fase de resposta às solitações dos revisores.

Artigo 3

Título: Treatment with liposomal amphotericin B for all cases of human visceral leishmaniasis in Brazil: a budget impact analysis.

Revista: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz

Status: Em fase de submissão.

Cost of visceral leishmaniasis care in Brazil

Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho¹, Henry Maia Peixoto^{1,2,3}, Gustavo Adolfo Sierra Romero^{1,3} and Maria Regina Fernandes de Oliveira^{1,3}

¹ Centre for Tropical Medicine, University of Brasilia, Brasilia, Brazil

² University Centre of Brasilia, Brasilia, Brazil

³ National Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS/CNPq), Porto Alegre, RS, Brazil

Abstract

OBJECTIVE To estimate the Brazilian direct and indirect costs of human visceral leishmaniasis (VL) in 2014.

METHODS Cost-of-illness study on the Brazilian public health system and societal perspective. VL cases registered in the Notifiable Diseases Information System in the year of 2014 were considered. Direct medical costs regarding diagnostic, treatment and care provided to patients with VL were estimated through the top-down approach. The indirect costs related to productivity loss due to premature mortality and morbidity were estimated by means of the human-capital method.

RESULTS In 2014, 9895 suspected cases of VL were reported in the Notifiable Diseases Information System, and 3453 were later confirmed. There were 234 patients with Leishmania-HIV coinfection underwent a secondary prophylaxis. The total cost of VL in Brazil was US\$ 14 190 701.50 (US\$ 14 189 150.10 to 14 199 940.53) that varied according to the sensitivity analysis. The total of direct medical costs corresponded to US\$ 1 873 681.96 (US\$ 1 872 130.55 to 1 882 920.99), and the majority of costs was associated with hospitalisation (40%), followed by treatment (22%), and secondary prophylaxis (18%). Productivity loss corresponded to US\$ 11 421 683.37 for premature mortality and US\$ 895 336.18 for work absence due to hospitalisation by the illness.

CONCLUSIONS VL represents an expensive health problem for the Brazilian public health system and society, mainly because of its productivity loss due to premature mortality. Interventions to reduce VL lethality could have a great impact on decreasing the cost of illness.

keywords visceral leishmaniasis, cost of illness, direct cost, indirect cost

Introduction

Human visceral leishmaniasis (VL) is a neglected illness that remains an important public health issue around the world, affecting economically vulnerable populations in more than 80 countries [1]. Around 90% of the cases registered in Latin American occur in Brazil. In the country, 3453 new cases of such illness were reported in the Notifiable Diseases Information System (SINAN) in the year of 2014, after removal of relapse and transference registrations. In that year, the incidence corresponded to 1.7 cases per 100 thousand residents and 6.9% lethality [2].

If untreated, VL is a fatal illness. It is one of the main causes of mortality among the neglected tropical illnesses in Brazil [3]. It is strongly associated with poverty and responsible for high direct and indirect costs. Despite the considerable health burden posed by VL, there have been

few attempts to quantify its economic impacts on affected communities [4, 5].

Diagnostics, treatment and care of patients with VL are provided by the public healthcare system (*Sistema Único de Saúde* – SUS) in Brazil and represent the direct costs. The identification of indirect costs is also relevant, considering that VL is associated with high mortality and an important cause of productivity loss.

Cost-of-illness studies have the potential of informing decision-makers on the relative impact of diseases at the population level, assisting them in making projections of future healthcare costs and in resource allocation decisions [6]. To date, no studies on the costs of VL illness, including societal and the healthcare provider perspectives, have been carried out in Brazil. We aimed to estimate the costs of VL in Brazil by taking into consideration both direct medical

APÊNDICE 2 – Variáveis incluídas nos modelos de decisão.

Desfecho: Falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias.			
Perspectiva do SUS		Perspectiva da Sociedade	
Variável	Valor	Variável	Valor
p_antimoniato_internacao	0,88	p_antimoniato_internacao	0,88
p_eas_anfoblip	0,275	p_eas_anfoblip	0,275
p_eas_antimoniato	0,306	p_eas_antimoniato	0,306
p_eas_combinacao	0,375	p_eas_combinacao	0,375
p_falaterap_anfoblip_ausencia_melhora	0,0275	p_falaterap_anfoblip_ausencia_melhora	0,0275
p_falaterap_anfoblip_ea_eas	0,0092	p_falaterap_anfoblip_ea_eas	0,0092
p_falaterap_antimoniato_ausencia_melhora	0,0180	p_falaterap_antimoniato_ausencia_melhora	0,0180
p_falaterap_antimoniato_ea_eas	0,135	p_falaterap_antimoniato_ea_eas	0,135
p_falaterap_combinacao_ea_eas	0,089	p_falaterap_combinacao_ea_eas	0,089
c_AIH_anfoblip	218,06	c_AIH_anfoblip	218,06
c_AIH_antimoniato	695,47	c_AIH_antimoniato	695,47
c_AIH_combinacao	374,18	c_AIH_combinacao	374,18
c_ampolas_anfoBlip	890,19	c_ampolas_anfoBlip	890,19
c_ampolas_antimoniato	118,00	c_ampolas_antimoniato	118,00
c_ampolas_combinacao	398,12	c_ampolas_combinacao	398,12
c_ampolasmudancamedic	890,19	c_ampolasmudancamedic	890,19
c_ampolasretrat	890,19	c_ampolasretrat	890,19
c_antimoniato_amb_consulta	30,00	c_antimoniato_amb_consulta	30,00
c_antimoniato_amb_dipirona	1,45	c_antimoniato_amb_dipirona	1,45
c_antimoniato_amb_ecg	15,45	c_antimoniato_amb_ecg	15,45
c_antimoniato_amb_hepat_btf	6,03	c_antimoniato_amb_hepat_btf	6,03
c_antimoniato_amb_hepat_fa	6,03	c_antimoniato_amb_hepat_fa	6,03
c_antimoniato_amb_hepat_pt	5,55	c_antimoniato_amb_hepat_pt	5,55
c_antimoniato_amb_hepat_tap	8,19	c_antimoniato_amb_hepat_tap	8,19
c_antimoniato_amb_hepat_tgo	6,03	c_antimoniato_amb_hepat_tgo	6,03
c_antimoniato_amb_hepat_tgp	6,03	c_antimoniato_amb_hepat_tgp	6,03
c_antimoniato_amb_hepat_vhs	8,19	c_antimoniato_amb_hepat_vhs	8,19
c_antimoniato_amb_pancreatica_amilase	6,75	c_antimoniato_amb_pancreatica_amilase	6,75
c_antimoniato_amb_pancreatica_lipase	6,75	c_antimoniato_amb_pancreatica_lipase	6,75
c_antimoniato_amb_proced_adm	12,60	c_antimoniato_amb_proced_adm	12,60
c_antimoniato_amb_renal_creatinina	5,55	c_antimoniato_amb_renal_creatinina	5,55
c_antimoniato_amb_renal_ureia	5,55	c_antimoniato_amb_renal_ureia	5,55
		c_perda_produtividade_anfoblip	507,21
		c_perda_produtividade_antimoniato_com_intern	825,25
		c_perda_produtividade_antimoniato_sem_intern	463,30
		c_perda_produtividade_combinacao	611,21

(continua)

(continuação)

Desfecho: Dia de internação evitado.			
Perspectiva do SUS		Perspectiva da Sociedade	
Variável	Valor	Variável	Valor
p_antimoniato_internacao	0,88	p_antimoniato_internacao	0,88
p_eas_anfoblip	0,275	p_eas_anfoblip	0,275
p_eas_antimoniato	0,306	p_eas_antimoniato	0,306
p_eas_combinacao	0,375	p_eas_combinacao	0,375
p_falhaterap_anfoblip_ausencia_melhora	0,0275	p_falhaterap_anfoblip_ausencia_melhora	0,0275
p_falhaterap_anfoblip_ea_eas	0,0092	p_falhaterap_anfoblip_ea_eas	0,0092
p_falhaterap_antimoniato_ausencia_melhora	0,0180	p_falhaterap_antimoniato_ausencia_melhora	0,0180
p_falhaterap_antimoniato_ea_eas	0,135	p_falhaterap_antimoniato_ea_eas	0,135
p_falhaterap_combinacao_ea_eas	0,089	p_falhaterap_combinacao_ea_eas	0,089
c_AIH	517,98	c_AIH	517,98
c_ampolas_anfoBlip	890,19	c_ampolas_anfoBlip	890,19
c_ampolas_antimoniato	118,00	c_ampolas_antimoniato	118,00
c_ampolas_combinacao	398,12	c_ampolas_combinacao	398,12
c_ampolasmudancamedic	890,19	c_ampolasmudancamedic	890,19
c_ampolasretrat	890,19	c_ampolasretrat	890,19
c_antimoniato_amb_consulta	30,00	c_antimoniato_amb_consulta	30,00
c_antimoniato_amb_dipirona	1,45	c_antimoniato_amb_dipirona	1,45
c_antimoniato_amb_ecg	15,45	c_antimoniato_amb_ecg	15,45
c_antimoniato_amb_hepat_btf	6,03	c_antimoniato_amb_hepat_btf	6,03
c_antimoniato_amb_hepat_fa	6,03	c_antimoniato_amb_hepat_fa	6,03
c_antimoniato_amb_hepat_pt	5,55	c_antimoniato_amb_hepat_pt	5,55
c_antimoniato_amb_hepat_tap	8,19	c_antimoniato_amb_hepat_tap	8,19
c_antimoniato_amb_hepat_tgo	6,03	c_antimoniato_amb_hepat_tgo	6,03
c_antimoniato_amb_hepat_tgp	6,03	c_antimoniato_amb_hepat_tgp	6,03
c_antimoniato_amb_hepat_vhs	8,19	c_antimoniato_amb_hepat_vhs	8,19
c_antimoniato_amb_pancreatica_amilase	6,75	c_antimoniato_amb_pancreatica_amilase	6,75
c_antimoniato_amb_pancreatica_lipase	6,75	c_antimoniato_amb_pancreatica_lipase	6,75
c_antimoniato_amb_proced_adm	12,60	c_antimoniato_amb_proced_adm	12,60
c_antimoniato_amb_renal_creatinina	5,55	c_antimoniato_amb_renal_creatinina	5,55
c_antimoniato_amb_renal_ureia	5,55	c_antimoniato_amb_renal_ureia	5,55
		c_perda_produtividade	707,00

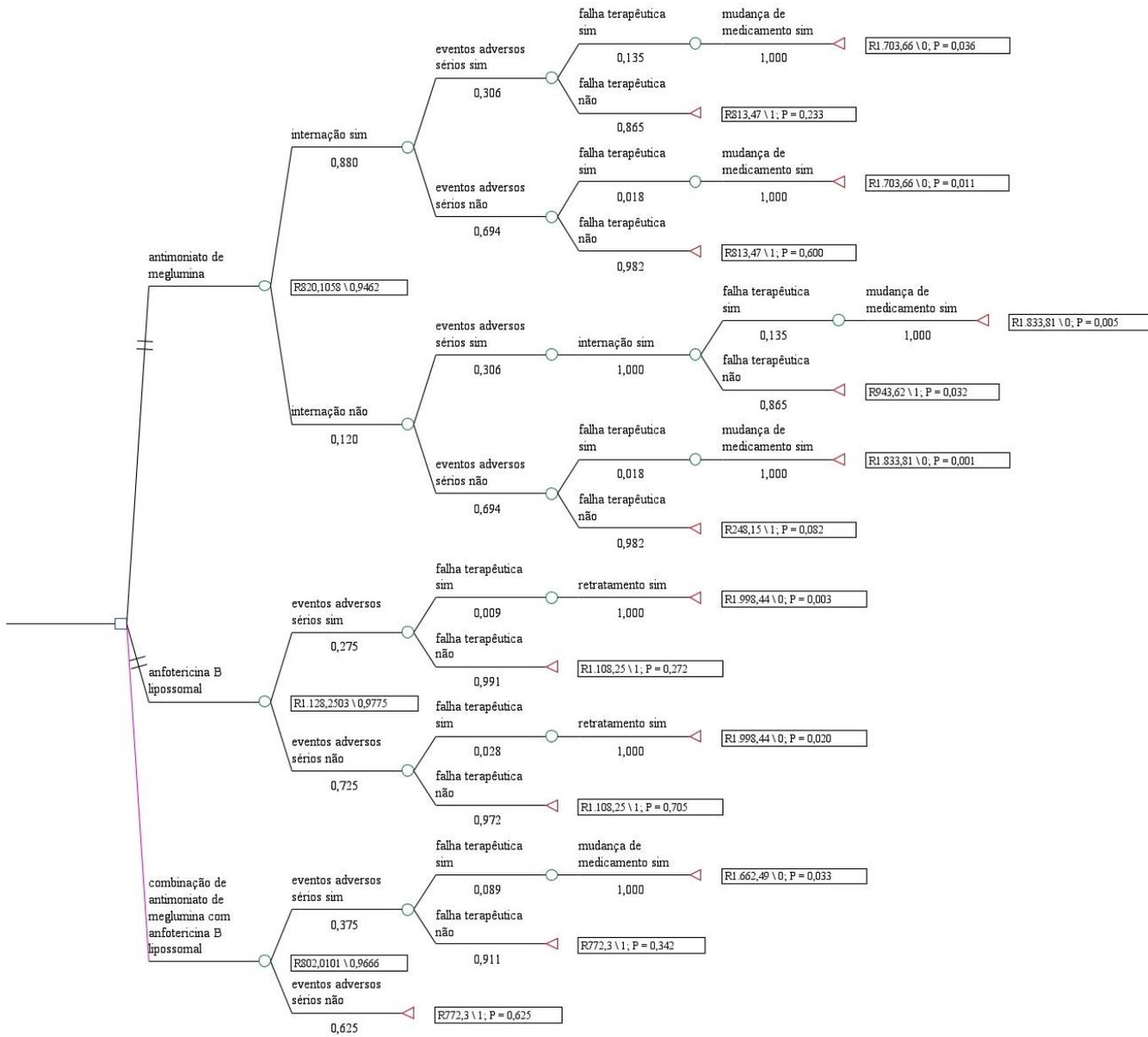
(continua)

(continuação)

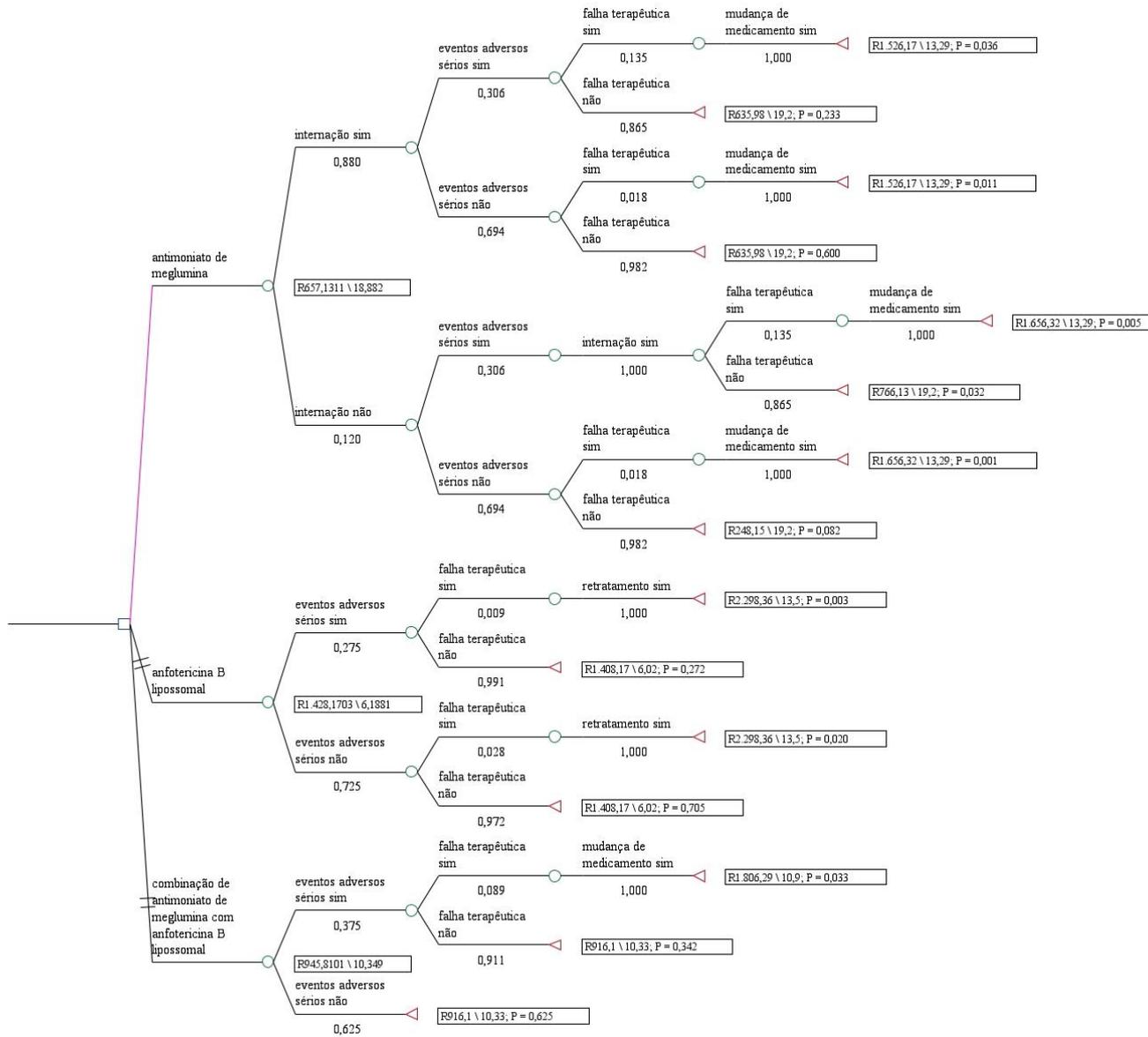
Desfecho: Cura da LV aos 180 dias.			
Perspectiva do SUS		Perspectiva da Sociedade	
Variável	Valor	Variável	Valor
p_antimoniato_internacao	0,88	p_antimoniato_internacao	0,88
p_cura_anfoblip	0,872	p_cura_anfoblip	0,872
p_cura_antimoniato	0,775	p_cura_antimoniato	0,775
p_cura_combinacao	0,839	p_cura_combinacao	0,839
p_eas_anfoblip	0,275	p_eas_anfoblip	0,275
p_eas_antimoniato	0,306	p_eas_antimoniato	0,306
p_eas_combinacao	0,375	p_eas_combinacao	0,375
p_falaterap_anfoblip_ausencia_melhora	0,0275	p_falaterap_anfoblip_ausencia_melhora	0,0275
p_falaterap_anfoblip_ea_eas	0,0092	p_falaterap_anfoblip_ea_eas	0,0092
p_falaterap_antimoniato_ausencia_melhora	0,0180	p_falaterap_antimoniato_ausencia_melhora	0,0180
p_falaterap_antimoniato_ea_eas	0,135	p_falaterap_antimoniato_ea_eas	0,135
p_falaterap_combinacao_ea_eas	0,089	p_falaterap_combinacao_ea_eas	0,089
c_AIH_anfoblip	218,06	c_AIH_anfoblip	218,06
c_AIH_antimoniato	695,47	c_AIH_antimoniato	695,47
c_AIH_combinacao	374,18	c_AIH_combinacao	374,18
c_ampolas_anfoBlip	890,19	c_ampolas_anfoBlip	890,19
c_ampolas_antimoniato	118,00	c_ampolas_antimoniato	118,00
c_ampolas_combinacao	398,12	c_ampolas_combinacao	398,12
c_ampolasmudancamedic	890,19	c_ampolasmudancamedic	890,19
c_ampolasretrat	890,19	c_ampolasretrat	890,19
c_antimoniato_amb_consulta	30,00	c_antimoniato_amb_consulta	30,00
c_antimoniato_amb_dipirona	1,45	c_antimoniato_amb_dipirona	1,45
c_antimoniato_amb_ecg	15,45	c_antimoniato_amb_ecg	15,45
c_antimoniato_amb_hepat_btf	6,03	c_antimoniato_amb_hepat_btf	6,03
c_antimoniato_amb_hepat_fa	6,03	c_antimoniato_amb_hepat_fa	6,03
c_antimoniato_amb_hepat_pt	5,55	c_antimoniato_amb_hepat_pt	5,55
c_antimoniato_amb_hepat_tap	8,19	c_antimoniato_amb_hepat_tap	8,19
c_antimoniato_amb_hepat_tgo	6,03	c_antimoniato_amb_hepat_tgo	6,03
c_antimoniato_amb_hepat_tgp	6,03	c_antimoniato_amb_hepat_tgp	6,03
c_antimoniato_amb_hepat_vhs	8,19	c_antimoniato_amb_hepat_vhs	8,19
c_antimoniato_amb_pancreatica_amilase	6,75	c_antimoniato_amb_pancreatica_amilase	6,75
c_antimoniato_amb_pancreatica_lipase	6,75	c_antimoniato_amb_pancreatica_lipase	6,75
c_antimoniato_amb_proced_adm	12,60	c_antimoniato_amb_proced_adm	12,60
c_antimoniato_amb_renal_creatinina	5,55	c_antimoniato_amb_renal_creatinina	5,55
c_antimoniato_amb_renal_ureia	5,55	c_antimoniato_amb_renal_ureia	5,55
c_consultas_acompanhamento_pos_amb	40,00	c_consultas_acompanhamento_pos_amb	40,00
c_consultas_acompanhamento_pos_intern	40,00	c_consultas_acompanhamento_pos_intern	40,00
		c_perda_produtividade_anfoblip	507,21
		c_perda_produtividade_antimoniato_com_intern	825,25
		c_perda_produtividade_antimoniato_sem_intern	463,30
		c_perda_produtividade_combinacao	611,21

p: probabilidades; c: custos.

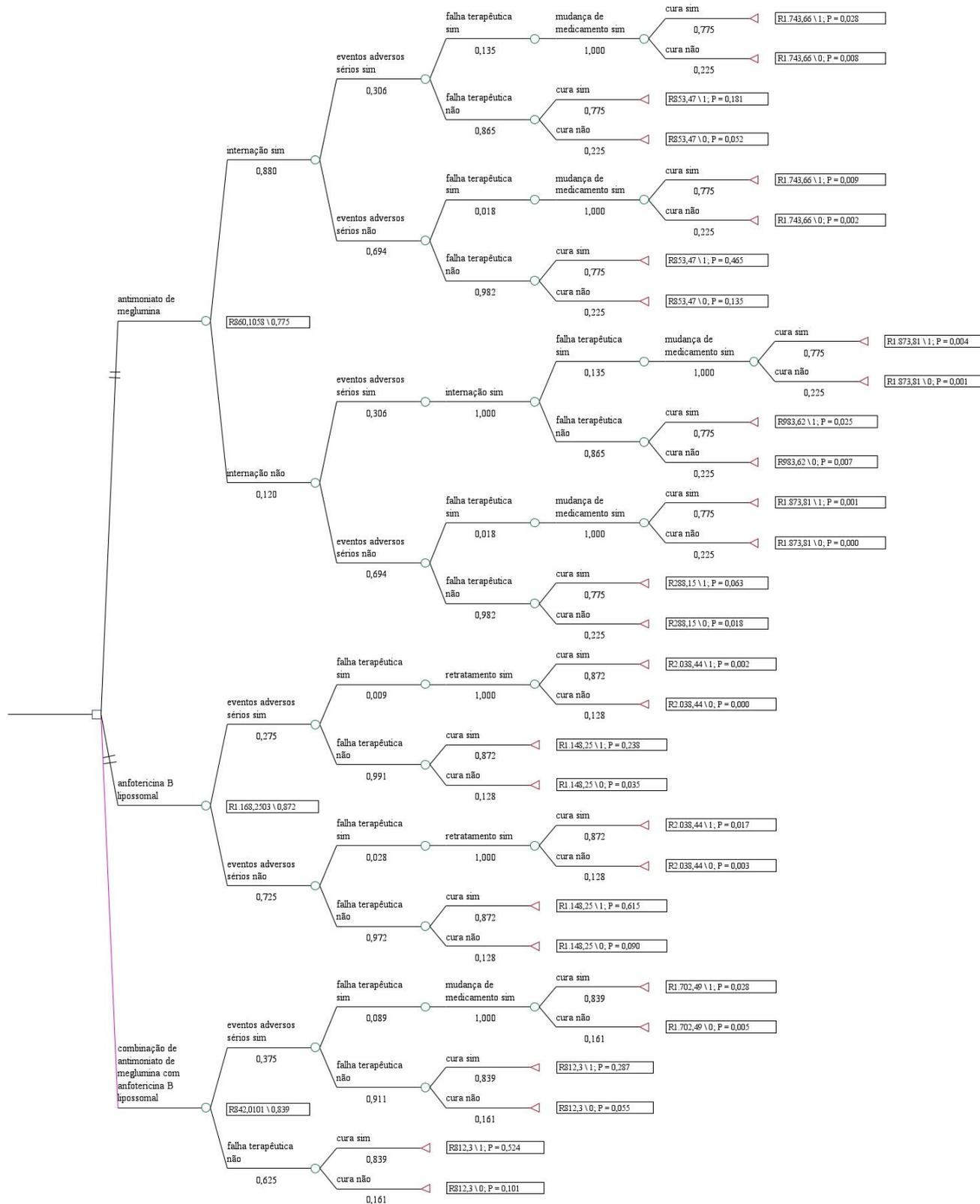
APÊNDICE 3 - Estrutura da árvore de decisão com as probabilidades de ocorrência dos eventos, para o desfecho falha terapêutica precoce evitada aos 30 dias.



APÊNDICE 4 - Estrutura da árvore de decisão com as probabilidades de ocorrência dos eventos, para o desfecho dia de internação evitado.



APÊNDICE 5 - Estrutura da árvore de decisão com as probabilidades de ocorrência dos eventos, para o desfecho cura da leishmaniose visceral aos 180 dias.



APÊNDICE 6 – Cálculo dos custos médios do tratamento com antimoniatto de meglumina, anfotericina B lipossomal e anfotericina B desoxicolato, por paciente, considerados na composição do cenário de referência para análise de impacto orçamentário.

Tratamento: Antimoniatto de meglumina

Composição do custo médio do tratamento com antimoniatto de meglumina pelo período de 20 dias, para um paciente que não apresentou falha terapêutica.

Custo do medicamento	
Nº de casos (A)	2.334
Custo unitário (B)	R\$ 2,95
Número médio de ampolas por paciente (C)	40
Total (A*B*C)	R\$ 275.412,00
Custo da assistência hospitalar (88% internados)	
Nº de casos (A)	2.054
Valor médio da internação por LV por dia (B)	R\$ 36,22
Nº de dias de internação (C)	20
Nº de casos excetuando o percentual de pacientes que evoluíram a óbito (D)	1.916
Nº de consultas de acompanhamento após a alta hospitalar por paciente (E)	4
Valor da consulta médica (F)	R\$ 10,00
Total (A*B*C)+(D*E*F)	R\$ 1.564.557,60
Custo da assistência ambulatorial	
Nº de casos (A)	280
Nº de procedimentos diários para administração do medicamento por paciente (B)	20
Valor do procedimento diário de administração do medicamento (C)	R\$ 0,63
Nº de consultas médicas durante o tratamento (3) e após a alta hospitalar (4) por paciente (D)	7
Valor da consulta médica (E)	R\$ 10,00
Nº de conjuntos de testes laboratoriais semanais realizados por paciente (F)	3
Valor dos testes de função hepática (VHS, TGO, TGP, TAP, proteínas totais e frações, FA, bilirrubina total e frações) (G)	R\$ 15,35
Valor dos testes de função renal (creatinina e uréia) (H)	R\$ 3,70
Valor dos testes de função pancreática (amilase e lipase) (I)	R\$ 4,50
Nº de pacientes que realizaram ECG (mais de 40 anos de idade) (J)	48
Nº de ECG semanal por paciente (K)	3
Valor do ECG (L)	R\$ 5,15
Nº de pacientes que utilizaram dipirona gotas (M)	148
Valor do frasco de dipirona gotas (1 frasco) (N)	R\$ 0,72
Nº de pacientes que utilizaram dipirona comprimido (O)	132
Valor de comprimidos de dipirona (30 comprimidos) (P)	R\$ 2,28
Total (A*B*C)+(A*D*E)+(A*F*G)+(A*F*H)+(A*F*I)+(J*K*L)+(M*N)+(O*P)	R\$ 44.059,12
Custo total do tratamento com antimoniatto de meglumina	R\$ 1.884.028,72
Custo por paciente	R\$ 807,22

Composição do custo médio do tratamento com antimoniato de meglumina pelo período de 20 dias, para um paciente que, apesar da conclusão do tratamento pelo período recomendado, apresentou falha por ausência de melhora e necessitou de retratamento.

Custo do medicamento	
Nº de casos (A)	2334
Custo unitário (B)	R\$ 2,95
Número médio de ampolas por paciente (C)	40
Total (A*B*C)	R\$ 275.412,00
Custo da assistência hospitalar (88% internados)	
Nº de casos (A)	2054
Valor médio da internação por LV por dia (B)	R\$ 36,22
Nº de dias de internação (C)	20
Nº de casos excetuando o percentual de pacientes que evoluíram a óbito (D)	1916
Nº de consultas de acompanhamento após a alta hospitalar por paciente (E)	0
Valor da consulta médica (F)	R\$ 10,00
Total (A*B*C)+(D*E*F)	R\$ 1.487.917,60
Custo da assistência ambulatorial	
Nº de casos (A)	280
Nº de procedimentos diários para administração do medicamento por paciente (B)	20
Valor do procedimento diário de administração do medicamento (C)	R\$ 0,63
Nº de consultas médicas durante o tratamento (3) e após a alta hospitalar (0) por paciente (D)	3
Valor da consulta médica (E)	R\$ 10,00
Nº de conjuntos de testes laboratoriais semanais realizados por paciente (F)	3
Valor dos testes de função hepática (VHS, TGO, TGP, TAP, proteínas totais e frações, FA, bilirrubina total e frações) (G)	R\$ 15,35
Valor dos testes de função renal (creatinina e uréia) (H)	R\$ 3,70
Valor dos testes de função pancreática (amilase e lipase) (I)	R\$ 4,50
Nº de pacientes que realizaram ECG (mais de 40 anos de idade) (J)	48
Nº de ECG semanal por paciente (K)	3
Valor do ECG (L)	R\$ 5,15
Nº de pacientes que utilizaram dipirona gotas (M)	148
Valor do frasco de dipirona gotas (1 frasco) (N)	R\$ 0,72
Nº de pacientes que utilizaram dipirona comprimido (O)	132
Valor de comprimidos de dipirona (30 comprimidos) (P)	R\$ 2,28
Total (A*B*C)+(A*D*E)+(A*F*G)+(A*F*H)+(A*F*I)+(J*K*L)+(M*N)+(O*P)	R\$ 32.859,12
Custo total do tratamento com antimoniato de meglumina	R\$ 1.796.188,72
Custo por paciente	R\$ 769,58

Composição do custo médio do tratamento com antimoniato de meglumina pelo período de quatro dias, para um paciente que apresentou falha por eventos adversos sérios, interrompeu o tratamento e necessitou de retratamento.

Custo do medicamento	
Nº de casos (A)	2334
Custo unitário (B)	R\$ 2,95
Número médio de ampolas por paciente (C)	8
Total (A*B*C)	R\$ 55.082,40
Custo da assistência hospitalar (88% internados)	
Nº de casos (A)	2054
Valor médio da internação por LV por dia (B)	R\$ 36,22
Nº de dias de internação (C)	4
Nº de casos excetuando o percentual de pacientes que evoluíram a óbito (D)	1916
Nº de consultas de acompanhamento após a alta hospitalar por paciente (E)	0
Valor da consulta médica (F)	R\$ 10,00
Total (A*B*C)+(D*E*F)	R\$ 297.583,52
Custo da assistência ambulatorial	
Nº de casos (A)	280
Nº de procedimentos diários para administração do medicamento por paciente (B)	4
Valor do procedimento diário de administração do medicamento (C)	R\$ 0,63
Nº de consultas médicas durante o tratamento (1) e após a alta hospitalar por paciente (0) (D)	1
Valor da consulta médica (E)	R\$ 10,00
Nº de conjuntos de testes laboratoriais semanais realizados por paciente (F)	1
Valor dos testes de função hepática (VHS, TGO, TGP, TAP, proteínas totais e frações, FA, bilirrubina total e frações) (G)	R\$ 15,35
Valor dos testes de função renal (creatinina e uréia) (H)	R\$ 3,70
Valor dos testes de função pancreática (amilase e lipase) (I)	R\$ 4,50
Nº de pacientes que realizaram ECG (mais de 40 anos de idade) (J)	48
Nº de ECG semanal por paciente (K)	1
Valor do ECG (L)	R\$ 5,15
Nº de pacientes que utilizaram dipirona gotas (M)	148
Valor do frasco de dipirona gotas (1 frasco) (N)	R\$ 0,72
Nº de pacientes que utilizaram dipirona comprimido (O)	132
Valor de comprimidos de dipirona (30 comprimidos) (P)	R\$ 2,28
Total (A*B*C)+(A*D*E)+(A*F*G)+(A*F*H)+(A*F*I)+(J*K*L)+(M*N)+(O*P)	R\$ 10.754,32
Custo total do tratamento com antimoniato de meglumina	R\$ 363.420,24
Custo por paciente	R\$ 155,71

Observações:

1: O custo da internação foi considerado como o valor médio, por dia, da internação por LV no Brasil em 2014, considerando as 2.511 Autorizações de Internação Hospitalar registradas no SIH-SUS, cujo valor médio foi de R\$ 517,98 e tempo médio de permanência foi de 14,3 dias;

2: Percentual de pacientes que evoluiu ao óbito por LV em 2014 foi de 6,7%, segundo dados do SINAN. Essa condição não foi considerada para pacientes tratados com antimoniato de meglumina em nível ambulatorial, partindo do pressuposto que se trata de uma proporção de pacientes com menor gravidade;

3: Custos das consultas de acompanhamento foram considerados apenas para pacientes que não apresentaram falha terapêutica decorrente de ausência de melhora ou de eventos adversos sérios;

- 4: Pacientes com idade até 12 anos tratados ambulatorialmente (53% de acordo com dados do SINAN) utilizaram um frasco de dipirona gotas e pacientes com mais de 12 anos utilizaram 30 comprimidos;
 5: Percentual de pacientes com mais de 40 anos de idade em 2014 foi de 17%, segundo dados do SINAN.

Tratamento: Anfotericina B lipossomal

Composição do custo médio do tratamento com anfotericina B lipossomal pelo período de sete dias, para um paciente que não apresentou falha terapêutica.

Custo do medicamento	
Nº de casos (A)	704
Custo unitário (B)	R\$ 42,39
Número médio de ampolas por paciente (C)	21
Total (A*B*C)	R\$ 626.693,76
Custo da assistência hospitalar	
Nº de casos (A)	704
Valor médio da internação por LV por dia (B)	R\$ 36,22
Nº de dias de internação (C)	7
Nº de casos excetuando o percentual de pacientes que evoluíram a óbito (D)	657
Nº de consultas de acompanhamento após a alta hospitalar por paciente (E)	4
Valor da consulta médica (F)	R\$ 10,00
Total (A*B*C)+(D*E*F)	R\$ 204.765,44
Custo total do tratamento com anfotericina B lipossomal	
	R\$ 831.459,20
Custo por paciente	R\$ 1.181,05

Composição do custo médio do tratamento com anfotericina B lipossomal pelo período de sete dias, para um paciente que, apesar da conclusão do tratamento pelo período recomendado, apresentou falha por ausência de melhora e necessitou de retratamento.

Custo do medicamento	
Nº de casos (A)	704
Custo unitário (B)	R\$ 42,39
Número médio de ampolas por paciente (C)	21
Total (A*B*C)	R\$ 626.693,76
Custo da assistência hospitalar	
Nº de casos (A)	704
Valor médio da internação por LV por dia (B)	R\$ 36,22
Nº de dias de internação (C)	7
Nº de casos excetuando o percentual de pacientes que evoluíram a óbito (D)	657
Nº de consultas de acompanhamento após a alta hospitalar por paciente (E)	0
Valor da consulta médica (F)	R\$ 10,00
Total (A*B*C)+(D*E*F)	R\$ 178.492,16
Custo total do tratamento com anfotericina B lipossomal	
	R\$ 805.185,92
Custo por paciente	R\$ 1.143,73

Composição do custo médio do tratamento com anfotericina B lipossomal pelo período de quatro dias, para um paciente que apresentou falha por eventos adversos sérios, interrompeu o tratamento e necessitou de retratamento.

Custo do medicamento	
Nº de casos (A)	704
Custo unitário (B)	R\$ 42,39
Número médio de ampolas por paciente (C)	12
Total (A*B*C)	R\$ 358.110,72
Custo da assistência hospitalar	
Nº de casos (A)	704
Valor médio da internação por LV por dia (B)	R\$ 36,22
Nº de dias de internação (C)	4
Nº de casos excetuando o percentual de pacientes que evoluíram a óbito (D)	657
Nº de consultas de acompanhamento após a alta hospitalar por paciente (E)	0
Valor da consulta médica (F)	R\$ 10,00
Total (A*B*C)+(D*E*F)	R\$ 101.995,52
Custo total do tratamento com anfotericina B lipossomal	R\$ 460.106,24
Custo por paciente	R\$ 653,56

Observações:

1: O custo da internação foi considerado como o valor médio, por dia, da internação por LV no Brasil em 2014, considerando as 2.511 Autorizações de Internação Hospitalar registradas no SIH-SUS, cujo valor médio foi de R\$ 517,98 e tempo médio de permanência foi de 14,3 dias;

2: Percentual de pacientes que evoluiu ao óbito por LV em 2014 foi de 6,7%, segundo dados do SINAN;

3: Custos das consultas de acompanhamento foram considerados apenas para pacientes que não apresentaram falha terapêutica decorrente de ausência de melhora ou de eventos adversos sérios.

Tratamento: Anfotericina B desoxicolato

Composição do custo médio do tratamento com anfotericina B desoxicolato pelo período de 14 dias, para um paciente que não apresentou falha terapêutica.

Custo do medicamento	
Nº de casos (A)	415
Custo unitário (B)	R\$ 12,65
Número médio de ampolas por paciente (C)	14
Total (A*B*C)	R\$ 73.496,50
Custo da assistência hospitalar	
Nº de casos (A)	415
Valor médio da internação por LV por dia (B)	R\$ 36,22
Nº de dias de internação (C)	14
Nº de casos excetuando o percentual de pacientes que evoluíram a óbito (D)	387
Nº de consultas de acompanhamento após a alta hospitalar por paciente (E)	4
Valor da consulta médica (F)	R\$ 10,00
Total (A*B*C)+(D*E*F)	R\$ 225.926,00
Custo total do tratamento com anfotericina B desoxicolato	R\$ 299.422,50
Custo por paciente	R\$ 721,50

Composição do custo médio do tratamento com anfotericina B desoxicolato pelo período de 14 dias, para um paciente que, apesar da conclusão do tratamento pelo período recomendado, apresentou falha por ausência de melhora e necessitou de retratamento.

Custo do medicamento	
Nº de casos (A)	415
Custo unitário (B)	R\$ 12,65
Número médio de ampolas por paciente (C)	14
Total (A*B*C)	R\$ 73.496,50
Custo da assistência hospitalar	
Nº de casos (A)	415
Valor médio da internação por LV por dia (B)	R\$ 36,22
Nº de dias de internação (C)	14
Nº de casos excetuando o percentual de pacientes que evoluíram a óbito (D)	387
Nº de consultas de acompanhamento após a alta hospitalar por paciente (E)	0
Valor da consulta médica (F)	R\$ 10,00
Total (A*B*C)+(D*E*F)	R\$ 210.438,20
Custo total do tratamento com anfotericina B desoxicolato	R\$ 283.934,70
Custo por paciente	R\$ 684,18

Composição do custo médio do tratamento com anfotericina B desoxicolato pelo período de quatro dias, para um paciente que apresentou falha por eventos adversos sérios, interrompeu o tratamento e necessitou de retratamento.

Custo do medicamento	
Nº de casos (A)	415
Custo unitário (B)	R\$ 12,65
Número médio de ampolas por paciente (C)	4
Total (A*B*C)	R\$ 20.999,00
Custo da assistência hospitalar	
Nº de casos (A)	415
Valor médio da internação por LV por dia (B)	R\$ 36,22
Nº de dias de internação (C)	4
Nº de casos excetuando o percentual de pacientes que evoluíram a óbito (D)	387
Nº de consultas de acompanhamento após a alta hospitalar por paciente (E)	0
Valor da consulta médica (F)	R\$ 10,00
Total (A*B*C)+(D*E*F)	R\$ 60.125,20
Custo total do tratamento com anfotericina B desoxicolato	R\$ 81.124,20
Custo por paciente	R\$ 195,48

Observações:

- 1: O custo da internação foi considerado como o valor médio, por dia, da internação por LV no Brasil em 2014, considerando as 2.511 Autorizações de Internação Hospitalar registradas no SIH-SUS, cujo valor médio foi de R\$ 517,98 e tempo médio de permanência foi de 14,3 dias;
- 2: Percentual de pacientes que evoluiu ao óbito por LV em 2014 foi de 6,7%, segundo dados do SINAN;
- 3: Custos das consultas de acompanhamento foram considerados apenas para pacientes que não apresentaram falha terapêutica decorrente de ausência de melhora ou de eventos adversos sérios.

10 ANEXO

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tratamento da leishmaniose visceral no Brasil: Análise de custo-efetividade da anfotericina B lipossomal combinada ou não com antimoniato de meglumina em comparação com antimoniato de meglumina.

Pesquisador: Maria Regina Fernandes de Oliveira

Versão: 1

CAAE: 55584316.8.0000.5558

Instituição Proponente: Núcleo de Medicina Tropical

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 036421/2016

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Tratamento da leishmaniose visceral no Brasil: Análise de custo-efetividade da anfotericina B lipossomal combinada ou não com antimoniato de meglumina em comparação com antimoniato de meglumina, que tem como pesquisador responsável Maria Regina Fernandes de Oliveira, foi recebido para análise ética no CEP Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB em 28/04/2016 às 14:32.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tratamento da leishmaniose visceral no Brasil: Análise de custo-efetividade da anfotericina B lipossomal combinada ou não com antimoniato de meglumina em comparação com antimoniato de meglumina.
Pesquisador Responsável: Maria Regina Fernandes de Oliveira
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 55584316.8.0000.5558
Submetido em: 26/04/2016
Instituição Proponente: Núcleo de Medicina Tropical
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_689871