



Universidade Federal de Sergipe

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

JOÃO LUIZ ALVES DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA DOS
TRATAMENTOS PARA LEISHMANIOSE VISCERAL NO
ESTADO DE SERGIPE**

ARACAJU

2015

**João Luiz Alves dos
Santos**

**AValiação Farmacoeconômica dos Tratamentos para
Leishmaniose Visceral no Estado de Sergipe**

2015

JOÃO LUIZ ALVES DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA DOS
TRATAMENTOS PARA LEISHMANIOSE
VISCERAL NO ESTADO DE SERGIPE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. Roque Pacheco de Almeida

ARACAJU

2015

Ficha catalográfica

Agradecimentos

A minha sede por conhecimento e o prazer de ensinar me levaram a percorrer este caminho, árduo e desgastante, porém extremamente prazeroso.

Por tudo agradeço:

A meu eterno amor Larissa, pela companhia e apoio incondicionais;

À minha avó Olívia (in memorian) por simplesmente tudo;

À minha família por me tornar a pessoa que sou hoje;

Ao meu orientador Dr. Roque Pacheco pela oportunidade e por acreditar no meu potencial;

A meus bebês de 4 patas por sempre me darem o apoio emocional que tanto precisei;

A meu amigo André, pela companhia e dedicação nas incontáveis horas que passamos no HU;

Aos meus amigos Paulo, Bernard, Léo, William e David, que me trouxeram excelentes momentos de descontração;

A minhas amigas Joelle e Thaís, pela paciência e apoio técnico no projeto LVBrasil;

Finalmente, à competência e iniciativa dos profissionais do projeto LVBrasil pois, sem eles, nada disso teria sido possível.

RESUMO

A busca por novas alternativas terapêuticas para as leishmanioses é considerada essencial pela Organização Mundial da Saúde, em virtude da elevada toxicidade dos medicamentos atualmente utilizados, seu alto custo e o risco de resistência. No Brasil, utilizam-se três drogas para o tratamento da leishmaniose: o antimoniato de meglumina e as formulações de anfotericina B (desoxicolato e lipossomal). Este estudo é uma análise econômica atrelada a um ensaio clínico multicêntrico, com o objetivo de se realizar uma análise de decisão entre os esquemas terapêuticos para a leishmaniose visceral, tanto para adultos como para crianças. Para tal, foram utilizados os dados obtidos do estado de Sergipe, onde foram acompanhados 62 pacientes, randomizados para tratamento com antimoniato de meglumina (grupo A), considerado o esquema de primeira escolha no Brasil, anfotericina B desoxicolato (grupo B), anfotericina B lipossomal (grupo C) e o esquema terapêutico combinado de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal (grupo D). Na análise de decisão, foram considerados dois cenários: o cenário 1, atualmente existente no Brasil, no qual os pacientes são tratados sempre que possível ambulatorialmente com o antimoniato de meglumina, porém com um menor acompanhamento de suas reações adversas potencialmente letais e uma possível menor adesão ao tratamento. Já no cenário 2, os pacientes são internados durante todo o período do tratamento, com um melhor monitoramento dos parâmetros clínicos e laboratoriais do paciente, porém com um risco maior de infecções hospitalares e aumento de custos do tratamento. No quesito segurança, há um destaque para a anfotericina B desoxicolato como sendo a que apresenta uma maior quantidade de reações adversas graves e potencialmente letais, com uma média de 2 reações graves/paciente. Já no ponto de vista de custo-eficácia, para o cenário 1 o antimoniato de meglumina continua sendo o tratamento de primeira escolha, tanto para adultos como para crianças. Porém, no cenário 2, a combinação de medicamentos (grupo D) se apresentou como o mais custo-eficaz tanto para adultos como para crianças. Deste estudo evidenciou-se, do ponto de vista de segurança ao paciente, a necessidade de reavaliação tanto dos esquemas terapêuticos, particularmente a anfotericina B desoxicolato, como dos cenários de tratamento para a leishmaniose visceral.

Descritores: Farmacoeconomia; Leishmaniose visceral; Política de Saúde; Combinação de Medicamentos.

ABSTRACT

Search for new therapeutic alternatives for leishmaniasis is considered essential by the World Health Organization, due to the high toxicity of the drugs currently used, its high cost and the risk of resistance. In Brazil, it is used three drugs to treat leishmaniasis: meglumine antimoniate and two formulations of amphotericin B (deoxycholate and liposomal). This study is a piggy-back evaluation linked to a multicentric clinical trial with the objective to perform a decision analysis between the treatment regimens for visceral leishmaniasis, for both adults and children. For this end, it was performed analysis of the data obtained in the state of Sergipe from 62 patients randomized to treatment with meglumine antimoniate (group A), considered the first line treatment in Brazil, amphotericin B deoxycholate (group B), liposomal amphotericin B (group C) and the combined regimen of meglumine antimoniate with liposomal amphotericin B (group D), in order to conduct a decision analysis from among these therapeutic regimens for both adults and children. To this end, two scenarios were considered: scenario 1 is the currently prevailing in Brazil, where patients are always treated as possible on an outpatient basis with meglumine antimoniate, although with a smaller monitoring on its potentially lethal side effects and a possible lower adherence to treatment. In the scenario 2, patients are hospitalized during the treatment period, with a better monitoring of clinical and laboratory parameters of the patient, although with a higher risk of nosocomial infections and increasing treatment costs. In terms of security, there is an emphasis on amphotericin B deoxycholate as the one that presents a greater amount of serious and potentially lethal adverse reactions, with an average of 2 severe reactions per patient. From the viewpoint of cost-efficacy, for scenario 1 the meglumine antimoniate remains the treatment of choice for both adults and children. However, in scenario 2, the combination of drugs (group D) presented itself as the most cost-effective for both adults and children. From this study it became clear, from a safety point of view for the patient, the need to evaluate both therapeutic regimens, particularly amphotericin B deoxycholate, such as the treatment scenarios for visceral leishmaniasis.

Key words: Pharmacoeconomics; Visceral leishmaniasis; Health policy; Drug Combinations.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. Leishmaniose Visceral	12
1.2. Farmacoeconomia	14
2. OBJETIVOS.....	18
2.1. Geral.....	18
2.2. Específicos	18
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	19
3.1. Desenho do Estudo.....	19
3.2. População	19
3.3. Amostragem	19
3.4. Aspectos Éticos	19
3.5. Critérios de Inclusão/Exclusão.....	20
3.5.1. Critérios de Inclusão.....	20
3.5.2. Critérios de Exclusão.....	20
3.6. Procedimento de inclusão no projeto	21
3.7. Detecções dos Eventos Adversos e Relação de Causalidade.....	22
3.8. Definição dos Desfechos Relevantes	22
3.9. Estimativas dos Custos Diretos de Cada Terapia.....	23
3.10. Estimativas dos Custos Indiretos.....	25
3.11. Determinação dos Cenários de Avaliação Econômica.....	25
3.12. Perspectiva adotada	26
3.13. Análise de Decisão	26
3.14. Análise de Sensibilidade	26
3.15. Avaliação de Custo-Eficácia	26
3.16. Análise Estatística dos Dados	27

4. RESULTADOS.....	28
5. DISCUSSÃO.....	54
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
ANEXO A – TABELA ACTG.....	67
ANEXO B – CRONOGRAMA DE REALIZAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS E OUTRAS AVALIAÇÕES DURANTE O ACOMPANHAMENTO.....	68
ANEXO C – ALGORITMO DE NARANJO.....	71

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar se insere no grupo de doenças consideradas negligenciadas (PEDRIQUE et al, 2013), estando presente em áreas tropicais e subtropicais. A LV é considerada pela OMS como pertencente à categoria 1 das doenças tropicais: doenças em expansão e para as quais não há instrumentos efetivos para o controle.

No Brasil, os esquemas habituais para o tratamento da LV são o antimoniato de N-metil glutamina (durante vinte dias), desoxicolato de anfotericina B (por quatorze dias) ou a anfotericina B lipossomal (por sete dias) que, embora sejam eficazes contra o parasito, causam efeitos colaterais potencialmente graves. Estas reações adversas ao medicamento (RAM), particularmente as mais graves, estão relacionadas a uma taxa maior de abandono de tratamento, aumento e/ou prolongamento de hospitalização e, também, de um maior numero de consultas ambulatoriais. Além disso, para o tratamento destas RAMs, costuma-se adicionar novas drogas, aumentando exponencialmente o risco de interações medicamentosas e ainda mais RAMs (RIGO; RIGO; HONER, 2008; BRASIL, 2008). Nesse contexto, observa-se que a escolha do esquema para o tratamento da doença se torna particularmente importante. Além dos esquemas habituais utilizados no Brasil, houve um ensaio clínico multicêntrico no país, o projeto LVBrasil, que avaliou a associação de duas drogas leishmanicidas (anfotericina B lipossomal por um dia e antimoniato de N-metil glutamina por dez dias) – fato que corrobora estratégias internacionais de combinação de medicamentos para preservar a eficácia das drogas atuais e futuras (CHATELAIN; IOSET, 2011).

Muitas vezes, uma nova tecnologia de saúde, como um novo esquema terapêutico não é disponibilizado ou colocado como segunda opção por causa de seu custo aparentemente elevado. Entretanto, uma análise racional baseada nos custos totais e não somente no preço dos itens isolados pode revelar realidades surpreendentes. Em 2009 foram publicadas as diretrizes metodológicas para estudos de avaliação em tecnologias em saúde (BRASIL, 2009) que definem as análises farmacoeconômicas como ferramentas utilizadas para elaborar comparações entre custos de diversas ações ante os benefícios econômicos, clínicos e humanísticos que estas podem proporcionar, devendo-se levar em consideração não apenas a efetividade das intervenções utilizadas ou o controle dos gastos, mas a razão entre estas duas grandezas.

Devida a crescente necessidade de pesquisas de avaliação das novas tecnologias de saúde e observando-se que os tratamentos para LV têm uma alta toxicidade e ampla variação de custo, este estudo tem como objetivo realizar uma avaliação farmacoeconômica destes tratamentos no Brasil, levando-se em consideração não apenas o custo dos medicamentos, como também a avaliação dos riscos, dos custos indiretos e do tratamento das reações adversas, com o intuito de elaborar uma análise de decisão sobre estes esquemas terapêuticos.

1.1. Leishmaniose Visceral

As leishmanioses são consideradas primariamente como uma zoonose que pode acometer o homem, quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-se em uma antropozoonose. A doença é causada por protozoários tripanossomídeos do gênero *Leishmania*, sendo três espécies relacionadas com a transmissão da doença: *Leishmania chagasi*, *Leishmania infantum* e *Leishmania donovani*, sendo a primeira existente no Brasil. A transmissão para outros hospedeiros mamíferos se dá através da picada de fêmeas de insetos conhecidos como flebotomíneos das espécies *Lutzomyia longipalpis* e *L. cruzi*, infectados. (BRASIL, 2014). As leishmanioses possuem uma prevalência de 12 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo e uma incidência de 200.000 a 400.000 casos surgem anualmente ao redor do mundo, sendo 90% desses casos concentrados em seis países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão do Sul e Sudão (OMS, 2015). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2015), os sintomas clássicos da leishmaniose visceral, também conhecida como calazar, são: febre alta, perda de peso significativa, inchaço do fígado e do baço além de anemia. Se não tratada, esta doença tem uma taxa de letalidade de 100% dentro de dois anos.

No Brasil, de 2000 a 2013 foram notificados 48.560 casos, com 3.151 óbitos registrados. A região nordeste foi responsável por 55% de todos os casos e com um total de 1.570 óbitos. No estado de Sergipe durante o mesmo período de 2000 a 2013 o número de casos confirmados foi de 714, com 60 óbitos registrados (SINAN/SVS/MS). No entanto é importante ressaltar que há uma grande taxa de subnotificação no país, conforme observado em estudo prévio (MAIA-ELKHOURY; CARMO; SOUSA-GOMES; MOTA, 2007).

Normalmente, o tratamento de primeira escolha para a LV são os antimoniais pentavalentes. Existem, atualmente, apenas duas apresentações comerciais dos

antimoniais pentavalentes, com estruturas semelhantes: o antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime®) e o estibogluconato de sódio (Pentostan®). No Brasil utiliza-se o Glucantime® com a dose recomendada de 20mg/Kg/dia de Sb+5, durante 20 dias, podendo chegar a 30 dias e, no máximo, 40 dias, utilizando o limite máximo de três ampolas/dia (BRASIL, 2014).

Acredita-se que o antimonial pentavalente seja pró-droga e que é convertida, após sua administração, em antimônio trivalente, sendo atribuído a este seus efeitos terapêuticos e tóxicos (FREDERIC; SCHETTINI, 2005). Seus principais efeitos colaterais estão relacionados à sua toxicidade cardíaca (alterações da onda T [achatamento ou inversão] e aumento do intervalo QTc), hepática, pancreática e renal, além de sua toxicidade sobre o sistema musculoesquelético (BRASIL, 2014), devendo-se realizar acompanhamento clínico e solicitar exames complementares para a detecção de possíveis manifestações de toxicidade (hemograma, transaminase glutâmica oxalacética [TGO] e transaminase glutâmica pirúvica [TGP] e eletrocardiograma) bem como detecção dos eventos adversos e notificação dos mesmos (BRASIL, 2011).

No Brasil, o desoxicolato de anfotericina B está indicado como primeira escolha em pacientes com idade inferior a 6 meses, gestantes, pacientes com sinais de gravidade – desnutrição grave, comorbidades, incluindo infecções bacterianas ou uma das seguintes manifestações clínicas: icterícia, fenômeno hemorrágicos, edema generalizado, sinais de toxemia (letargia, má perfusão, cianose, taquicardia ou bradicardia, hipoventilação ou hiperventilação e instabilidade hemodinâmica). Está indicada também nos casos de refratariedade ou intolerância ao uso dos antimoniais pentavalentes. (BRASIL, 2014). A dose normalmente utilizada é de 1 mg/kg/dia por 14 dias, até um máximo de 50 mg/dia.

A anfotericina B é um antifúngico poliênico que atua sobre ésteres como o episterol e ergosterol, que são componentes majoritários da membrana da Leishmania, alterando a permeabilidade da membrana celular, causando poros que provocam extravasamento dos componentes intracelulares, resultando em morte do parasita. Porém, a droga também se liga ao colesterol da parede celular das células humanas, sendo tal fato responsável pelas reações adversas à droga (QUINTEROS et al, 2010, LEMKE; KIDERLEN; KAYSER, 2005). As reações, de acordo com esses autores, podem ser classificadas como agudas ou crônicas. As agudas estão relacionadas à infusão parenteral, como a febre, calafrios e tromboflebites, com uma incidência de

aproximadamente 80% dos casos, sendo necessário o uso de medicamentos para reduzir a gravidade das reações (QUINTEROS et al, 2010). Algumas das reações consideradas crônicas são a insuficiência renal (geralmente reversível), hipopotassemia, hipomagnesemia, supressão de medula óssea comprometimento hepático, miocardite e morte súbita (BRASIL, 2011). Devido a estas diversas reações, deve-se monitorar os níveis séricos de potássio e magnésio, monitorar, pelo menos duas vezes na semana a função renal (ureia e creatinina) e, semanalmente, realizar o eletrocardiograma (BRASIL, 2014).

Por causa dessa toxicidade exacerbada, foram criadas novas formulações com a anfotericina substituindo o desoxicolato por outros lipídeos resultando em novas formulações sendo que destas, a formulação com lipossomas é a que apresenta o maior custo e também a melhor relação eficácia/inocuidade (DESJEUX, 2005). As formulações lipídicas da anfotericina B apresentam a vantagem de reduzir a toxicidade da droga e redução do tempo de tratamento em relação à formulação desoxicolato. No entanto, o custo elevado e a necessidade de aplicação parenteral em regime hospitalar restringem sua utilização. No Brasil, o Ministério da Saúde provê o uso da anfotericina B lipossomal em indicações restritas à falha terapêutica ou toxicidade ao desoxicolato de anfotericina B, transplantados renais, pacientes com insuficiência renal estabelecida e, mais recentemente, pacientes com idade acima de 50 anos (BRASIL, 2014). Observa-se que, no quesito segurança ao paciente, as reações ao medicamento são bem menos severas se comparadas à forma tradicional (desoxicolato) da anfotericina B. O próprio Ministério da Saúde, em 2004, afirmou que a falta de informação comparativa entre a anfotericina convencional e a lipossomal exclui a possibilidade de seu uso em larga escala em programas de saúde.

1.2. Farmacoeconomia

A International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) define a farmacoeconomia como o campo de estudo que avalia o comportamento de indivíduos, entidades e mercados frente ao uso de produtos, serviços e programas farmacêuticos onde há um enfoque nos custos e resultados da utilização destes. Em outras palavras, a farmacoeconomia foi definida como sendo a descrição e a análise dos custos da terapia farmacêutica para os sistemas de assistência à saúde e para a sociedade (RASCATI, 2010). Para se avaliar estes custos e desfechos, utilizam-se

análises econômicas, sendo que cada uma tem seu escopo e limitações particulares. Elas são classificadas em quatro formas, descritas a seguir.

A análise de minimização de custo (AMC) é um tipo de análise econômica que compara terapias alternativas e similares somente em termos de custo, pois espera-se que seus desfechos (efetividade e segurança) sejam equivalentes. Logo, a sua maior vantagem é ser um processo de fácil execução. Entretanto, sua principal vantagem acaba sendo a sua desvantagem: este tipo de análise não pode ser utilizada quando os desfechos são distintos (GATTANI; PATIL; KUSHARE, 2009) (NEWBY; HILL, 2003). Um bom exemplo de análise de minimização de custos é o visto no artigo de Lachaine e Beauchemin (2012) onde são avaliados os custos diretos de dois medicamentos, a dexmedetomidina e o midazolam para avaliar a sedação em unidades de tratamento intensivo e tendo como conclusão que a dexmedetomidina é uma estratégia mais adequada tanto em consequências clínicas como impacto econômico.

Já na análise de custo-efetividade (ACE), a opção terapêutica é avaliada em termos de resultados clínicos obtidos (também conhecidas como unidades naturais como, por exemplo, nível de glicemia, pressão arterial em mmHg, dias sem sintomas [DSSs], anos de vida salvos). A principal vantagem desta abordagem é a facilidade de mensuração dos desfechos por profissionais clínicos em comparação com outras análises farmacoeconômicas, como a análise de custo-benefício (ACB) ou análise de custo-utilidade (ACU), pois os profissionais clínicos utilizam essas unidades naturais coletadas rotineiramente em sua prática. Trata-se da modalidade mais utilizada nas análises econômicas em saúde. Porém, uma desvantagem desta análise é sua avaliação pontual de considerar apenas o resultado final do estudo, como é o caso de mortalidade em relação a um tratamento. Outra desvantagem é a subjetividade da avaliação, pois, pela ausência de uma padronização, acaba dependendo da avaliação do paciente, clínico ou do tomador de decisão para saber se a alternativa é “eficaz em relação aos custos” em sua visão (RASCATI, 2010; VIANNA, 2010).

No caso de algumas análises de custo-efetividade, como é o caso da quimioterapia, a medida de resultado para avaliar a efetividade clínica, neste caso, os anos de vida salvos, não é a mais adequada. As ACEs não levam em consideração a qualidade ou “utilidade” desses anos salvos. A ACU mede desfechos baseados em anos de vida que são ajustados por pesos, que variam de 1,0 (saúde perfeita) a 0,0 (morte). Geralmente é utilizada quando tanto a morbidade quanto a mortalidade são desfechos

importantes de um tratamento (como no caso da quimioterapia). As desvantagens desta análise são a falta de padronização em como mensurar estes pesos de utilidade e a ausência de exatidão na medida – está mais como uma “estimativa aproximada” da avaliação (RASCATI, 2010).

Por fim, nas análises de custo-benefício, não apenas os custos são avaliados em termos monetários, mas também os benefícios. Apresenta uma vantagem de nivelar em uma unidade monetária para ajudar na comparação de benefícios, ao contrário da ACE. Já a principal desvantagem da ACB é a dificuldade de estabelecimento de um valor monetário para os desfechos de saúde. Como existem diversos métodos para a avaliação desses resultados, as estimativas podem ser diferentes, o que aumenta o grau de imprecisão.

Um dos cálculos mais utilizados para se estimar custos é a Razão Custo-efetividade incremental (RCEI). Este cálculo tem por objetivo mostrar a diferença estimada para custos e a diferença estimada para desfechos entre os medicamentos avaliados para determinar se os benefícios adicionais sobrepujam os custos adicionais (RASCATI, 2010). Os índices de custo-efetividade são calculados avaliando-se o quociente de custo-efetividade médio de cada alternativa terapêutica e o quociente custo-efetividade incremental, que representa a opção com maior efetividade e custo perante a alternativa de menor custo e menos efetiva. Então, pode-se conhecer o custo adicional por unidade extra de efetividade ao empregar a alternativa que se mostrou mais efetiva (RELY; ALEXANDRE; ESCUDERO, 2011).

De acordo com a Decision Analysis Society (2015), a análise de decisão é uma técnica utilizada para incorporar informações e estimativas de forma sistemática, com a finalidade de comparar diferentes opções de decisão, mesmo sob condições de incerteza ou objetivos múltiplos. Para reduzir a incerteza, pode-se valer de análises de sensibilidade que podem indicar quais estimativas causam o maior impacto sobre os resultados. Na análise de decisão, é importante ressaltar, que os resultados são tão confiáveis quanto as informações utilizadas para o desenvolvimento deste modelo.

As doenças negligenciadas, dentre elas a leishmaniose visceral, possuem características peculiares, como o fato de serem predominantes em regiões tropicais onde a população tem baixo poder aquisitivo, falta de saneamento básico, com pouca educação. Além disso, devido a estas doenças serem endêmicas de certas regiões, não representam uma ameaça grave ao resto do globo. Estes fatos causam pouco incentivo

às indústrias farmacêuticas pesquisarem e desenvolverem novos tratamentos para as doenças negligenciadas. Vale ressaltar que estas doenças são responsáveis por 13,8% do impacto global das doenças, porém recebem apenas 1,34% de fundos para pesquisa e desenvolvimento global (VON PHILIPSBORN et al, 2015).

Numa tentativa de mitigar esta situação, a Organização Mundial da Saúde, em 2005, emitiu recomendações para a redução da incidência de calazar para menos de 1 a cada 10.000 habitantes das regiões endêmicas para leishmaniose visceral até 2015. Apesar de grandes esforços, atualmente são relatadas incidências de 20 a cada 100.000 habitantes (OMS, 2015).

Graças a isto, as doenças negligenciadas se tornam um alvo de particular interesse para as análises econômicas, pois a compreensão do impacto destas doenças na economia acaba se tornando crucial para determinar o benefício de seu controle ante o crescimento econômico dos países onde elas são endêmicas (NORRIS et al, 2012)

Apesar da importância da leishmaniose visceral à saúde pública, existem poucos estudos de eficácia e efetividade sobre as drogas para o seu tratamento, como observado em uma recente revisão sistemática (MARINHO et al, 2015). Estes autores também observam que a grande maioria desses estudos se concentra na Ásia; fato este que possui alguns pontos que devem ser considerados, tais como diferentes espécies de leishmania causadoras de LV, diferentes espécies de vetores, sítios específicos de ligação do hospedeiro, perfis de resistência heterogêneos das drogas e características sócio demográficas distintas.

Tendo isto como base, é importante ressaltar a importância deste estudo como uma das primeiras análises econômicas do Brasil para a leishmaniose visceral, levando-se em consideração dados de eficácia dos esquemas terapêuticos para a espécie de leishmania mais comumente encontrada no país (*Leishmania chagasi*) e com dados sócio demográficos de pacientes da região conferem uma maior credibilidade e fidedignidade à análise executada.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Realizar a avaliação farmacoeconômica de quatro tratamentos para leishmaniose visceral no estado de Sergipe.

2.2. Específicos

- a) Estabelecer a taxa de incidência e a gravidade dos eventos adversos nos quatro tratamentos de LV.**

Questão norteadora: Qual dos quatro tratamentos utilizados apresenta o menor risco?

- b) Calcular os custos provenientes do tratamento dos eventos adversos para cada esquema terapêutico para LV.**

Questão norteadora: Qual tratamento é menos oneroso?

- c) Avaliar o custo-eficácia de quatro tratamentos para leishmaniose visceral no Brasil.**

Questão norteadora: Qual tratamento é o mais eficaz ao menor custo?

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de avaliação econômica atrelado a um ensaio clínico multicêntrico aberto e randomizado, com o objetivo de avaliar a segurança e o custo-eficácia dos tratamentos para leishmaniose visceral no estado de Sergipe. Este estudo multicêntrico é uma parceria entre o órgão internacional DnDi (Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas), o Ministério da Saúde e diversos centros de referência no Brasil.

3.2. População

A população do estudo foi constituída de adultos e crianças admitidos no Hospital Universitário de Sergipe, diagnosticados com leishmaniose visceral e que se enquadraram nos critérios de participação no projeto de pesquisa “Estudo multicêntrico de eficácia e segurança dos fármacos recomendados para o tratamento da leishmaniose visceral no Brasil” (projeto LV Brasil).

3.3. Amostragem

A amostragem foi o universo dos pacientes que participem do projeto LVBrasil no centro de Aracaju. Ao todo, foram admitidos 62 pacientes.

3.4. Aspectos Éticos

Este projeto advém de outro pré-existente, já aprovado pelo comitê de ética. Nesse projeto supracitado, os participantes foram devidamente esclarecidos sobre a pesquisa, direitos e cuidados a eles garantidos. Foi assegurado que as informações obtidas impossibilitarão a identificação dos sujeitos, o direito de receber qualquer informação sobre a pesquisa, a garantia de não haver prejuízo moral ou físico com a sua participação e que a não concordância em participar do estudo não implicará em prejuízos ao atendimento nessa instituição.

É importante ressaltar que o projeto LVBrasil previu a utilização dos dados coletados para a elaboração de pesquisas complementares e que os pacientes que aceitem participar da pesquisa estão cientes do fato. O projeto está aprovado pelo comitê de ética da UFS com o número CAAE 0094.1.107.000-09

3.5. Critérios de Inclusão/Exclusão

Os critérios de inclusão/exclusão foram os mesmos para o projeto LVBrasil, descritos a seguir:

3.5.1. Critérios de Inclusão

Pacientes entre 6 meses e 50 anos, com diagnóstico confirmado de LV, de ambos os sexos e que aceitem participar de forma voluntária e assinem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.5.2. Critérios de Exclusão

3.5.2.1. Gravidez definida pelo teste de Beta HCG.

3.5.2.2. Infecção pelo HIV.

3.5.2.3. Portadores de doenças crônicas ou agudas que possam interferir no resultado: diabetes mellitus, nefropatias, hepatopatias, cardiopatias, esquistossomose mansônica, malária, tuberculose, etc.

3.5.2.4. Presença de outras comorbidades que causam disfunção ou alteração da função imune.

3.5.2.5. Pacientes em uso de medicações que interfiram na resposta terapêutica ou que causem interações medicamentosas prejudiciais.

3.5.2.6. Tratamento prévio com drogas leishmanicidas indicadas para o tratamento de outras doenças diferentes de leishmaniose visceral nos últimos seis meses prévios à inclusão.

3.5.2.7. Usuários de drogas intravenosas ou outras dependências químicas.

3.5.2.8. História de hipersensibilidade aos fármacos em teste.

3.5.2.9. Qualquer condição que impeça a realização do acompanhamento com a periodicidade preconizada pelo estudo.

3.5.2.10. Qualquer uma das seguintes manifestações clínicas:

- Pacientes que se apresentem durante um episódio de recidiva de leishmaniose visceral.
- Sinais de encefalopatia hepática.
- Edema generalizado.
- Sinais de toxemia definidos segundo critérios específicos.

3.5.2.11. Desnutrição grave (ou de 3º grau) - déficit de peso > 40% do ideal para a idade segundo os critérios de Gomez, 1956.

3.5.2.12. Qualquer uma das seguintes manifestações laboratoriais:

- Creatinina sérica acima do limite superior do valor normal de referência para a idade.
- INR > 2,0.
- Bilirrubina acima do limite superior do valor normal de referência preconizado.
- Contagem de plaquetas < 20.000/mm³.

3.5.2.13. Pacientes que aceitem participar do projeto até o final do mês de junho/2014.

3.6. Procedimento de inclusão no projeto

O procedimento para a inclusão do paciente no projeto foi:

- 1 – Um paciente com suspeita de leishmaniose visceral é admitido na enfermaria;
- 2 – É realizada uma avaliação clínica do paciente e confirmação do quadro seguindo o protocolo do próprio hospital, sendo avaliados também os critérios de triagem e inclusão/exclusão do paciente na pesquisa;
- 3 – Caso o paciente esteja apto a participar do projeto, ele e/ou seu responsável legal (quando aplicável) é abordado para a participação no projeto e, em sua concordância, assina o TCLE;
- 4 – Com a anuência do paciente e/ou seu responsável legal, é realizada a randomização, que consiste na abertura de um envelope lacrado, enviado diretamente da sede do projeto para cada centro participante. Os grupos de randomização são os seguintes:

GRUPO A: Antimoniato de meglumina (Glucantime®) 20mg Sb⁺⁵/Kg/dia, I.V. por 20 dias, até o limite de 3 ampolas por dia;

GRUPO B: Desoxicolato de Anfotericina B - 1mg/kg/dia, I.V. por 14 dias consecutivos. Dose máxima de 50mg/dia;

GRUPO C: Anfotericina B lipossomal - 3mg/kg/dia, I.V. por 7 dias consecutivos

GRUPO D: Anfotericina B lipossomal, 10mg/Kg I.V. em dose única + N-metil glucamina, 20mg Sb⁺⁵/Kg/dia I.V. por 10 dias, até o limite de 3 ampolas por dia.
- 5 – De acordo com o protocolo, o paciente é acompanhado regularmente por participantes devidamente capacitados pela coordenação do estudo (o médico avaliador e o farmacêutico do projeto) para avaliação clínica, detecção de eventos adversos e avaliação da segurança do tratamento.
- 6 – Com o término do tratamento medicamentoso randomizado, o paciente tem alta hospitalar e realiza acompanhamento ambulatorial subsequente até completar seis meses a partir do início do tratamento para confirmação de cura ou recidiva.

Foram realizados o exame clínico e a aplicação de um questionário pelas equipes nos seguintes dias de seguimento: D0, D3, D7, D14, D21, D30, D60, D90, e D180. As avaliações laboratoriais foram realizadas pelo menos nos dias D0, D3, D7, D14, D21, D30, D60, D90, D180 conforme tabela (ANEXO B).

3.7. Detecções dos Eventos Adversos e Relação de Causalidade

Foi utilizado o conceito difundido pela Organização Mundial da Saúde, que consiste em “uma ocorrência médica indesejável, que ocorre com um paciente que tenha utilizado um produto farmacêutico e que não tem, necessariamente, uma relação causal estabelecida com este tratamento”. Um evento adverso inclui um sinal desfavorável e não intencional (incluindo achados laboratoriais anormais), algum sintoma ou o surgimento de uma nova doença temporariamente associada com o uso do medicamento, relacionado ou não ao medicamento.

Para identificar estes eventos adversos uma equipe multiprofissional, composta de médicos e farmacêutico, foi devidamente treinada. A detecção destes eventos foi realizada através de busca ativa e anotações no próprio prontuário do paciente. Além da detecção, foi avaliada a sua temporalidade (data de início e fim); a classificação em relação a sua intensidade (graus 1-4), seguindo a definição do ACTG (AIDS Clinical Trial Group) (ANEXO A), sendo que a classificação para sinais e sintomas especificamente relacionados com cada uma das drogas utilizadas sendo avaliadas em quatro graus dependendo da limitação que induzam no paciente ou da extensão da lesão que causem; a relação causal com o produto sob investigação, usando-se o algoritmo de Naranjo (ANEXO C); conduta adotada; medicamentos utilizados; definição de evento adverso grave ou não grave e resultado final do evento adverso.

3.8. Definição dos Desfechos Relevantes

Foi realizada uma revisão da literatura para a definição das probabilidades de desfechos e foi feita uma estimativa da utilização de recursos para a valoração monetária, quando aplicável. Os desfechos a serem inicialmente considerados foram:

- Proporção de pacientes curados no dia 180;
- Proporção de pacientes com recidiva no dia 180;
- Proporção de pacientes curados com evento adverso;
- Proporção de pacientes curados recidivantes com evento adverso;
- Proporção de pacientes com falha terapêutica precoce;

- Proporção de pacientes com suspensão precoce do tratamento;
- Tempo até o desaparecimento da febre;
- Proporção de eventos adversos graves;
- Proporção e gravidade de eventos adversos clínicos, laboratoriais ou alterações eletrocardiográficas.

3.9. Estimativas dos Custos Diretos de Cada Terapia

O método de escolha para a avaliação dos custos foi o micro custeio, que consiste na coleta detalhada de informações sobre o uso de recursos para cada componente de uma intervenção. Quando adequado, foi utilizada a tabela unificada do SUS (Sistema Único de Saúde), atualizada mensalmente e disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. A leishmaniose visceral encontra-se sob o código “03.03.01.005-3 - TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS DEVIDAS A PROTOZOÁRIOS (B55 a B64)”.

Os parâmetros avaliados foram:

- **Período de internamento** – O hospital responsável pela internação do paciente é reembolsado pelo SUS para o tratamento da doença em determinado prazo. Para a leishmaniose visceral, considera-se a média de permanência hospitalar de 5 dias, podendo ser estendido para 10 dias. Após este período, o SUS reembolsa uma quantia denominada “diária de permanência maior”.
- **Materiais e Medicamentos** – foi utilizado o preço máximo de venda ao governo (PMVG), que reflete o valor pago aos fabricantes pelo atacadista (neste caso o hospital), disponível no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Os medicamentos avaliados foram tanto os utilizados para a doença de base (leishmaniose visceral) refletidos nos grupos de randomização, quanto os utilizados para os tratamentos dos eventos adversos relacionados à medicação do estudo. O preço da anfotericina B lipossomal para uso no tratamento da LV foi calculado através do valor de compra do Ministério da Saúde, que possui parceria com a OMS para redução do custo unitário deste medicamento, estabelecendo preço único para a compra realizada em países em desenvolvimento.

- **Procedimentos com finalidade diagnóstica** – Os exames realizados em laboratório clínico, realizados por especialidades (eletrocardiograma, por exemplo), diagnóstico por radiologia, etc., são realizados para o acompanhamento da melhora

clínica do paciente e são reembolsados ao hospital pelo SUS. Eles estão descritos a seguir:

D0 (antes do início da medicação do estudo): teste para HIV, teste para gravidez, exame de fezes, hemograma completo, glicemia pré-prandial, creatinina sérica, transaminases (AST, ALT), Bilirrubinas (total, direta e indireta), tempo de protrombina, proteínas totais, albumina, globulina, sódio sérico, potássio sérico, magnésio sérico, amilase, lipase, hemograma, hemocultura, exame simples de urina, urocultura, Rx de tórax, Aspirado de medula óssea, Coleta de sangue periférico para teste imunocromatográfico rápido – rK39, eletrocardiograma.

D1 (apenas para grupo D) – creatinina sérica, eletrocardiograma, potássio sérico.

D3 – Hemograma, transaminases (AST, ALT), amilase, lipase, sódio sérico, potássio sérico.

D7 – Hemograma completo, creatinina sérica, transaminases, bilirrubinas, tempo de protrombina, amilase, lipase, sódio sérico, potássio sérico, magnésio, exame simples de urina, eletrocardiograma.

D14 – (grupo A, B, D) Hemograma completo, creatinina sérica, transaminases, bilirrubinas, tempo de protrombina, amilase, lipase, sódio sérico, potássio sérico, magnésio, exame simples de urina, eletrocardiograma.

D14 – (grupo C) Hemograma completo, transaminases (AST, ALT).

D21 – (grupo A) Hemograma completo, creatinina sérica, transaminases, bilirrubinas, tempo de protrombina, amilase, lipase, sódio sérico, potássio sérico, magnésio, exame simples de urina, eletrocardiograma.

D21 – (grupo B, C, D) Hemograma completo, transaminases (AST, ALT).

D30 – Hemograma completo, transaminases (AST, ALT), albumina.

D60 – Hemograma completo.

D90 – Hemograma completo.

D180 – Hemograma completo.

- **Hotelaria hospitalar** – Pacientes menores de idade e idosos acima de 60 anos têm direito a um acompanhante, onde o SUS financia sua estada no hospital durante o período de internação do paciente, fornecendo acomodações adequadas, 2 refeições assim como uma cama para o acompanhante. No SIGTAP está definido como “Diária de acompanhante criança/adolescente c/ pernoite”, no valor de R\$ 8,00. Além disso, tratamentos onde o paciente passa mais do que 10 dias internado (o dobro do tempo de

permanência previsto para o calazar, de acordo com a tabela de procedimentos do SIGTAP), é cobrado do SUS um valor, conhecido como “Diária de permanência maior”, no valor de R\$ 20,19.

3.10. Estimativas dos Custos Indiretos

Os custos indiretos foram avaliados do ponto de vista da família, levando-se em consideração o tempo que o paciente esteve incapacitado de realizar suas funções habituais. Baseado na ocupação laboral do paciente ou de seu acompanhante, no caso de crianças, foi avaliado o impacto da doença refletido em “dia de trabalho perdido”, calculado como valor da renda bruta / quantidade de horas trabalhadas em um mês X horas trabalhadas/dia.

3.11. Determinação dos Cenários de Avaliação Econômica

O protocolo do ensaio clínico no qual foi feita a análise econômica preconiza que os pacientes devem ficar internados durante todo o tempo de administração do medicamento leishmanicida com o objetivo de assegurar que o paciente tome todas as doses, o medicamento administrado seja do mesmo lote e garantir a detecção e o monitoramento das reações adversas. Tal fato difere do protocolo atualmente preconizado pelo SUS, em que o tratamento para calazar não grave usando-se antimoniais pentavalentes pode ser feito ambulatorialmente. Para que a análise se torne mais verossímil, foram considerados dois cenários:

- **Cenário 1:** paciente tratado de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde. Neste cenário, não se considerou que os pacientes do grupo A foram internados e, em relação ao grupo D, foi considerado apenas que ficaram internados durante o primeiro dia (ou até resolver as reações adversas relacionadas à anfotericina B lipossomal). O tratamento foi eminentemente ambulatorial.

Os pontos fortes deste cenário são a redução da pressão sobre os serviços de alta complexidade, reduzindo a superlotação hospitalar e a ausência de riscos hospitalares (infecções hospitalares e erros de assistência). Já os pontos fracos deste cenário são os riscos maiores de efeitos colaterais graves não tratados, menor chance de adesão ao tratamento devido a efeitos colaterais e dificuldade de administração do medicamento injetável nos serviços públicos em finais de semana ou feriados, elevando o risco de falha terapêutica e resistência aos medicamentos.

- **Cenário 2:** paciente internado para tratamento do calazar, recebendo alta hospitalar apenas ao terminar o uso da droga leishmanicida.

Neste cenário, os pontos fortes são o melhor acompanhamento e monitorização dos parâmetros clínicos e laboratoriais do paciente e a garantia do tratamento medicamentoso integral. Porém, como pontos fracos, percebe-se o aumento dos custos indiretos, principalmente para trabalhadores informais e um maior risco de infecções hospitalares.

3.12. Perspectiva adotada

A perspectiva adotada para a avaliação dos custos diretos foi a da sociedade e para análise dos custos indiretos foi a da família.

3.13. Análise de Decisão

Para a elaboração da análise de decisão, optou-se por usar a estrutura da árvore de decisão, sendo considerados dois tipos genéricos de pacientes: uma criança de 15 kg e um adulto de 50 kg. Foi utilizado o software Precision Tree[®]. As probabilidades vinculadas a cada evento foram obtidas através de revisão de literatura ou a partir do ensaio clínico ao qual este estudo foi vinculado, quando mais verossímil.

O horizonte temporal foi de 6 meses não se utilizando a taxa de desconto (discounting) (BRASIL, 2009).

3.14. Análise de Sensibilidade

Para se avaliar a robustez das árvores de decisão criadas, foi mensurada a incerteza entre as variáveis e como estas afetam os desfechos e conclusões do estudo. Foram feitas análises de sensibilidade unidirecionais e bidirecionais. Para os resultados com maior incerteza foi avaliado o limite de sua variância.

3.15. Avaliação de Custo-Eficácia

A avaliação de custo-eficácia foi utilizada utilizando-se o cálculo de razão custo-eficácia incremental (RCEi). Para se estimar esta razão, foi usada a fórmula:

$$\text{Onde: } \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{\sum_{i=1}^n \Delta C_i}{\sum_{i=1}^n \Delta E_i}$$

ΔC é a diferença entre o custo de tratamento com o tratamento mais caro e o menos caro (determinado na estimativa de custos)

ΔE é a diferença entre a eficácia de tratamento com tratamento mais caro e o menos caro (determinado na estimativa de custos)

Para se avaliar os valores comparativos desta razão, usou-se a classificação da Comissão de Macroeconomia e Saúde da OMS (WHO-CHOICE) que se utiliza da renda per capita como um indicador para derivar três categorias de RCEi:

- Altamente custo-efetivo, com um valor menor que a renda per capita;
- Custo-efetivo, entre 1 a 3 vezes a renda per capita;
- Não custo-efetivo, com um valor acima de 3 vezes o valor da renda per capita (OMS 2015).

O IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) divulgou a renda domiciliar per capita de 2014, onde a renda nacional per capita foi de R\$ 1.052,00, variando entre R\$ 461,00 no Maranhão a R\$ 2.055,00 no Distrito Federal; em Sergipe, este valor foi de R\$ 758,00. Para a avaliação de RCEi utilizou-se a média nacional.

3.16. Análise Estatística dos Dados

Foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for the Social Science for Windows), versão 21.0. Para comparar diferenças nas frequências dos sintomas e sinais das alterações laboratoriais, entre crianças e adultos, foi utilizado o teste de qui-quadrado, com nível de significância $p < 0,05$. Foi realizado teste ANOVA seguido pelo pós-teste de Dunnett, com nível de significância $p < 0,05$, utilizando o "Grupo A" (tratamento com antimoniato de meglumina) como referência, nas análises de custo e quantidade de reações. Para a análise descritiva das variáveis do estudo, foram calculados as médias, desvio-padrão e medianas quando adequado.

4. RESULTADOS

Este estudo foi realizado com 62 pacientes, sendo 36 do gênero masculino. A distribuição das idades variou entre 7 meses a 49 anos, com uma mediana de 8,5 anos, e apresentando um predomínio na faixa etária correspondida entre 6 meses a 5 anos, com 45,2%. Dos pacientes, 29 (46,8%) residiam na capital, outros 30 (48,4%) pacientes que participaram da pesquisa residiam no interior do estado e 3 (4,8%) eram provenientes de cidades do interior do estado da Bahia, conforme mostrado na TABELA 1.

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Características dos pacientes	N	%
Gênero		
Masculino	36	58,1
Feminino	26	41,9
Local provável de infecção		
Capital	29	46,8
Interior	30	48,4
Outros estados	3	4,8
Faixa etária (anos)		
½ -5	28	45,2
5 -10	7	11,3
10 -15	11	17,8
15 -20	2	3,2
20 -25	3	4,8
25 -30	3	4,8
30 -35	6	9,7
35 -40	0	0
40 -45	1	1,6
45 -50	1	1,6
TOTAL	62	100

FONTE: dados da pesquisa

O tempo entre o início dos sintomas até a hospitalização variou entre 6 e 240 dias, com uma mediana de 30 dias e média de 54,8 dias (com desvio padrão de 56,4). A TABELA 2 lista os sinais e sintomas referidos pelos pacientes ou acompanhantes no

momento da internação, com destaque para: febre (95,6% das crianças e 100% dos adultos apresentavam), fraqueza, com 64,4% das crianças e 94,1% dos adultos, perda ponderal, com 88,2% dos adultos apresentando, dor abdominal em 46,7% das crianças e 47,1% dos adultos além de mucosas hipocoradas (88,9% e 88,2% em crianças e adultos respectivamente) e visceromegalias, com a hepatomegalia evidenciada em 97,8% das crianças e 100% dos adultos, com uma média de $5,0 \pm 2,5$ cm, variando entre 0 cm até 18 cm em crianças e adultos com uma média de $5,7 \pm 3,6$ cm, com amplitude entre 1 e 16 cm; já o baço apresentou um crescimento em 97,8% das crianças e 100% dos adultos, onde as crianças apresentavam uma média de $8,5 \pm 3,8$ cm, variando entre 0 a 18 cm e a esplenomegalia em adultos apresentou uma media de $11,2 \pm 7,2$ e valores que abrangeram desde 2 cm até 25 cm.

TABELA 2- MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS PACIENTES NA ADMISSÃO

Sinais e Sintomas	Crianças		Adultos	
	N	%	N	%
Febre	43	95,6	17	100
Fraqueza	29	64,4	16	94,1
Perda de peso	25	55,6	15	88,2
Anorexia	27	60,0	11	64,7
Náusea	9	20,0	4	23,5
Vômitos	11	24,4	6	35,3
Diarreia	5	11,1	2	11,8
Dor abdominal	21	46,7	8	47,1
Epistaxe	3	6,7	3	17,6
Mucosas hipocoradas	40	88,9	15	88,2
Icterícia	0	0,0	0	0,0
Hepatomegalia	44	97,8	17	100,0
Esplenomegalia	44	97,8	17	100,0
Sangramentos	1	2,2	2	11,8
Edema	0	0,0	3	17,6

FONTE: dados da pesquisa

Além da avaliação clínica, foram realizados exames laboratoriais, levando-se em consideração que, para uma melhor distribuição de idade nas tabelas, foi considerada criança os pacientes entre 6 meses e 12 anos incompletos. Conforme observado na TABELA 3, observando-se que a maioria dos pacientes apresentava alterações hematológicas: hemoglobina entre 7 e 10 g/dL em 80,6% (50/62) e menor do que 7 g/dL (potencialmente letal pelos critérios ACTG) em 14,5% (9/62); contagem de plaquetas entre 50.000 e 150.000 U/mm³ (graus 1 – 2 ACTG) em 59,7% (37/62) e menor do que 50.000 U/mm³ (Grau 3 ACTG) em 17,7% (11/62); leucócitos totais entre 1.000 e 5.000 céls/mm³ em 83,9% (52/62) e menor do que 1.000 céls/mm³ em 6,5% (4/62) (Grau 4 ACTG).

Dentre os pacientes, 19,4% (12 pacientes) apresentaram neutropenia grave (neutrófilos totais <500 céls/mm³). Albumina sérica entre 2,5 g/dL e 3,5 g/dL foi observada em 56,5% (35) dos pacientes e 29,0% deles (18) apresentaram menos que 2,5 g/dL. Apenas 27,4% dos pacientes (17/62) apresentaram AST dentro dos valores de referência, em relação à ALT, 61,2% (38/62) ficaram compreendidos nesse intervalo. Os valores de AST e ALT, em 9,7% (6/62) e 1,6% (1/62) dos pacientes, respectivamente, superaram cinco vezes o valor de referência. Registrou-se alteração dos valores de referência de coagulograma em 21,0% (13/62) dos pacientes. Considerando-se as provas de função renal, todos os pacientes apresentavam-se dentro dos parâmetros considerados normais. No que concerne à amilase, apenas um estava com o valor alterado. Em relação aos valores de potássio, 96,8% (60/62) dos pacientes encontravam-se dentro dos valores de referência que corresponde ao intervalo de 3,5-5,1 mmol/L. Notou-se, que para os valores de sódio 16,1% (10/62) dos pacientes apresentavam-se dentro dos valores de referencia, que corresponde a 136- 145 mmol/L. Para os valores de magnésio observou-se que 96,5% (58/62) dos pacientes apresentaram-se dentro dos valores de referencia, que corresponde a 1,6-2,3 mEq/L.

Na comparação intergrupos, entre adultos e crianças, no hemograma, percebeu-se uma diferença significativa ($p < 0,05$) presente na série branca sanguínea (leucócitos, neutrófilos e linfócitos). Já nos parâmetros bioquímicos avaliados, não se observou diferença estatística significativa, utilizando-se o teste qui-quadrado ($p < 0,05$).

TABELA 3 – PERFIL LABORATORIAL INICIAL DOS PACIENTES

Exames laboratoriais	Crianças		Adultos		p
	Média ± DP	Mínimo – Máximo	Média ± DP	Mínimo – Máximo	
Hemoglobina (g/dL)	8,4 ± 1,6	5,1 - 13,4	7,9 ± 1,1	5,8 – 10,2	NA
Hematócrito (%)	26,2 ± 5,2	15,6 - 38,4	25,1 ± 3,5	19,0 – 31,3	NA
Leucócitos céls/ mm ³	3.304 ± 1.779	1.030 – 11.220	1.603 ± 567	880 – 2.740	0,05
Neutrófilos céls/ mm ³	1.194 ± 875	258 – 5.171	639 ± 351	210 – 1.244	0,05
Linfócitos céls/ mm ³	1.803 ± 1.066	440 – 6.171	747 ± 258	414 – 1.380	0,05
Plaquetas (10 ³) mm ³	128.502 ± 53.327	22.000 – 220.000	93.000 ± 30.305	39.000 – 156.000	NA
TP(s)	15,5 ± 3,2	10,2 – 22,3	15,8 ± 2,2	12,4 – 19,7	NA
INR	1,3 ± 0,2	0,9 – 1,8	1,3 ± 0,1	1,1 – 1,5	NA
Sódio (mmol/L)	133,3 ± 3,8	123 – 151	133,5 ± 2,2	130 – 138	NA
Potássio (mmol/L)	4,3 ± 0,4	3,1 – 5,1	4,4 ± 0,4	3,8 – 5,0	NA
Magnésio (mg/dL)	2,0 ± 0,2	1,6 – 2,6	1,9 ± 0,2	1,6 – 2,4	NA
Creatinina (mg/dL)	0,4 ± 0,2	0,1 – 1,0	0,7 ± 0,2	0,3 – 0,9	NA
AST (U/L)	89,7 ± 66,1	21 – 275	114,3 ± 95,7	33 – 412	NA
ALT (U/L)	51,6 ± 43,2	10 – 188	75,9 ± 65,4	15 – 252	NA
Bilirrubina total (mg/dL)	0,6 ± 0,3	0,1 – 1,9	0,8 ± 0,3	0,3 – 1,3	NA
Proteínas totais (g/dL)	7,2 ± 1,7	2,0 – 11,0	8,1 ± 1,9	5,3 – 10,8	NA
Albumina (g/dL)	2,9 ± 0,6	1,7 – 4,6	2,6 ± 0,5	1,9 – 3,8	NA
Globulina (g/dL)	4,5 ± 1,6	2,5 – 9,2	5,5 ± 1,9	3,0 – 8,7	NA
Amilase (UI/L)	49,1 ± 23,3	15 – 121	62,8 ± 30,0	30 – 139	NA
Lipase (UI/L)	60,6 ± 59,9	19 – 290	83,3 ± 75,3	20 - 246	NA

NA: sem diferença estatística para o teste qui-quadrado (p<0,05)

Feita a avaliação admissional no projeto, cada paciente foi randomizado (aberto um envelope na frente do paciente contendo o nome do tratamento que o paciente receberia) para um dos grupos do estudo. A distribuição foi a seguinte: 18 pacientes (29,0%) foram alocados para o grupo A (antimoniato de meglumina na dose de 20mg Sb⁺⁵/Kg/dia, I.V. por 20 dias); 8 pacientes (12,9%) foram aleatorizados para o grupo B (anfotericina B desoxicolato com 1mg/kg/dia, I.V. por 14 dias); 19 pacientes (30,6%) para o grupo C, da anfotericina B lipossomal, 3mg/kg/dia, I.V. por 7 dias e 17 indivíduos (27,4%) para o grupo D, o tratamento combinado de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal, doravante chamado de “COMBO”, consistindo em dose única de anfotericina B lipossomal 10 mg/kg + 10 dias de antimoniato de meglumina 20mg Sb⁺⁵/Kg/dia.

A respeito da segurança dos tratamentos, foram consideradas possíveis reações adversas quando o somatório dos escores do algoritmo de Naranjo (ANEXO 3) foi classificado como provável ou definida. A **TABELA 4** reflete os dados obtidos.

TABELA 4 – QUANTIDADE DE REAÇÕES ADVERSAS OBSERVADAS NO TRATAMENTO RELACIONADAS AO MEDICAMENTO LEISHMANICIDA

Reações Adversas Clínicas

		Antimoniato de meglumina	Anfotericina B desoxicolato	Anfotericina B lipossomal	COMBO
Sistêmicas	Calafrios	0	4	3	0
	Febre	3	8	4	0
	Fraqueza	0	2	0	1
No local da injeção	Dor no local	2	0	0	0
	Edema infiltrativo	0	0	1	0
	Flebite	2	2	1	0
Cutâneas	Prurido sem lesão cutânea	1	0	0	0
	Erupção de pápulas	0	0	0	2
Cardiovasculares	Alteração de repolarização	2	0	0	0
	Arritmia cardíaca	3	2	1	1
Gastrointestinais	Náusea	0	3	3	0
	Dor Abdominal	8	0	0	2
	Êmese	2	3	4	0

Reações Adversas Laboratoriais

		Antimoniato de meglumina	Anfotericina B desoxicolato	Anfotericina B lipossomal	COMBO
Hematológicos	Piora da neutropenia	3	3	4	3
	Piora da anemia	3	4	1	3
	Piora da leucopenia	0	1	0	0
	Piora da plaquetopenia	0	0	2	1
	Leucocitose	1	0	0	0
	Linfocitose	0	0	1	1
Bioquímicos	Aumento AST/ALT	4	4	0	0
	Aumento amilase	5	2	1	0
	Aumento lipase	5	2	1	0
	Aumento creatinina	3	2	0	0
	Diminuição de Mg ⁺² sérico	1	3	1	1
	Diminuição de K ⁺ sérico	1	5	3	3
	Diminuição de Na ⁺ sérico	1	3	2	1
	Diminuição de Ca ⁺² sérico	0	1	1	0

FONTE: dados da pesquisa

O antimoniato de meglumina é uma droga com elevado risco potencial. Seus principais efeitos tóxicos são descritos como pancreáticos, renais e cardíacos (BRASIL, 2014). Neste estudo, o grupo A (tratamento com antimoniato de meglumina por 20 dias) apresentou como principais reações adversas as gastrointestinais (dor abdominal em 50,0% e êmese em 11,1%); cardiológicas (27,8%), hepáticas (com aumento de AST e ALT em 16,7%), hematológicas (piora dos parâmetros de admissão do paciente 27,8%) e dermatológicas (exantema, placas, prurido em 5,6%). Convém ressaltar a reação tardia em uma paciente deste grupo, considerada uma reação potencialmente letal, a pancreatite aguda.

A formulação com desoxicolato da anfotericina B costuma apresentar reações relacionadas à infusão e não relacionadas à infusão (QUINTEROS et al., 2010). As reações infusionais são febre, calafrios, náuseas, vômitos, mal estar, cefaleia e flebite. Já as reações não infusionais são: anemia, neutropenia, hipocalemia, aumento das enzimas hepáticas AST e ALT, diminuição de cálcio sérico e sintomas cardiológicos como arritmia sinusal e bradiarritmia. Neste estudo, observou-se uma taxa de incidência de 100% de reações adversas tanto infusionais como não infusionais nos pacientes tratados.

Já a formulação de anfotericina B lipossomal possui o mesmo perfil de reações adversas da formulação com o desoxicolato, porém em uma taxa de incidência e gravidade menor. As reações infusionais contaram com 27,8% e as não infusionais apresentaram um percentual de 61,1%, nos pacientes randomizados para o grupo C.

O tratamento com a anfotericina B lipossomal + antimoniato de meglumina, apresentou uma menor quantidade de reações que o grupo A e C. Entre elas estão as reações gastrointestinais (dor abdominal 11,8%), reações cardíacas (5,9%) reações infusionais ocorreram em 23,5% dos pacientes, e as reações não infusionais em 35,3% observados nos pacientes deste estudo.

Após encontrar e quantificar os eventos adversos foi feita a gradação de sua gravidade a qual está devidamente descrita na tabela do ACTG. Os eventos de grau 3 e 4 foram considerados como “cl clinicamente significativos”. Além disso, foi avaliado o tempo de duração de cada reação adversa.

De acordo com a **TABELA 5**, não houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre o tempo das reações. O grupo D apresentou um total de reações adversas significativamente menor ($p < 0,05$), quando comparado com os outros grupos. Entre os grupos A, B e C observou-se um número maior de reações de grau 1 e 2 fato

este que contribuiu para a diferença significativa para o grupo D. As reações de grau 3 e 4 consideradas as mais graves foram observadas com frequência maior nos grupos A e B. Pode-se ressaltar também que grupo C apresentou uma quantidade de reações de grau 3 e 4 semelhante ao grupo D. A soma das reações clinicamente significativas dos grupos C e D se mostraram estatisticamente significativas quando comparadas com os grupos A e B ($p < 0,05$). A taxa de reações adversas clinicamente significativas (grau 3 e 4) foi de 0,5 reação/paciente para o grupo A, 2 reações/paciente para o grupo B e 0,3 reação/paciente tanto para o grupo C quanto o grupo D.

TABELA 5: GRAVIDADE E TEMPO DAS REAÇÕES ADVERSAS NOS PACIENTES TRATADOS COM DROGA LEISHMANICIDA

	Gravidade das reações				TOTAL	Duração das Reações Clinicamente Significativas (média dos dias \pm DP)
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4		
Antimoniato de meglumina	21	19	6	4	50	6,6 \pm 4,7
Anfotericina B desoxicolato	14	24	10	6	54 ^a	6,2 \pm 4,9 ^a
Anfotericina B lipossomal	18	11	3	3	34 ^a	9,3 \pm 5,0 ^a
COMBO	7	3	3	2	19 ^b	5,3 \pm 4,5 ^a

^a- Não apresenta diferença significativa para um $p \leq 0,05$ quando comparado com o grupo Antimoniato de meglumina.

^b- Apresenta diferença significativa para um $p \leq 0,05$ quando comparado com o grupo Antimoniato de meglumina.

Para a realização da análise econômica foram levados em consideração dois cenários: o cenário 1, onde o paciente é tratado como é preconizado pelo protocolo do Ministério da Saúde, ambulatorialmente com o medicamento de primeira escolha sendo o antimoniato de meglumina e o cenário 2, onde o paciente permanece internado em um hospital público durante todo o tempo de administração da droga.

Os valores dos custos diretos estão resumidos na **TABELA 6**.

TABELA 6 – MÉDIA DO CUSTO DIRETO DOS TRATAMENTOS PARA LEISHMANIOSE VISCERAL

	Preço individual (R\$)	Média do custo \pm DP (R\$)
Antimoniato de meglumina (grupo A)		
Medicamento LV/ Materiais ^a	5,32	116,10 \pm 59,12
Exames ^b	247,74	247,74 \pm 0
Hotelaria (cenário 1) ^b	8,00 / 20,06	----
Hotelaria (cenário 2) ^b	8,00 / 20,06	622,12 \pm 45,42
Reações adversas ^{b, c, d}	NA	166,56 \pm 64,43
Anfotericina B desoxicolato (grupo B)		
Medicamento LV/ Materiais ^a	18,49	168,35 \pm 28,96
Exames ^b	222,09	222,09 \pm 0
Hotelaria ^b	8,00 / 20,06	327,18 \pm 187,31
Reações adversas ^{b, c, d}	NA	417,98 \pm 65,63
Anfotericina B lipossomal (grupo C)		
Medicamento LV/ Materiais ^a	46,16	382,01 \pm 147,95
Exames ^b	200,14	200,14 \pm 0
Hotelaria ^b	8,00 / 20,06	56,00 \pm 0
Reações adversas ^{b, c, d}	NA	180,28 \pm 121,11
Antimoniato de meglumina + Anfotericina B lipossomal (Grupo D)		
Medicamento LV/ Materiais ^a	5,32 (antimoniato) 46,16 (anfot. lipos.)	268,91 \pm 143,45
Exames ^b	208,99	208,99 \pm 0
Hotelaria (cenário 1) ^b	8,00 / 20,06	11,29 \pm 10,22
Hotelaria (cenário 2) ^b	8,00 / 20,06	112,75 \pm 24,11
Reações adversas ^{b, c, d}	NA	102,24 \pm 78,11

^a – valor do medicamento leishmanicida associado a equipamentos adequados à infusão;

^b – valor dos exames laboratoriais, eletrocardiográficos e de diagnóstico;

^c – “Diária de acompanhante criança/adolescente c/ pernoite” e “Diária de permanência maior”, respectivamente, de acordo com a tabela do SIGTAP (outubro/2013);

^d – valor dos materiais e medicamentos necessários para tratar as reações adversas ao medicamento leishmanicida, além dos exames laboratoriais e eletrocardiográficos para monitoramento da reação.

NA – Os custos são muito variados para serem expostos numa tabela. O resultado foi mostrado apenas pela média dos gastos.

A respeito dos custos observou-se que, no grupo A, ficou distribuído nos seguintes valores: R\$ 116,10 ± 59,12 em gastos com medicamento, R\$ 247,74 ± 0 em exames, R\$ 0,00 em hotelaria no cenário 1 (ambulatorial) e R\$ 622,12 ± 45,42 no cenário 2 (internado); e R\$ 166,56 ± 64,43 com reações adversas. O grupo B apresentou custos com medicamento R\$ 168,35 ± 28,96; exames R\$ 222,09 ± 0; hotelaria R\$ 327,18 ± 187,31; reações adversas R\$ 417,98 ± 65,63. O maior custo evidenciado neste tratamento foi com reações adversas que apresentou um maior número de casos nos pacientes que fizeram uso do desoxicolato de anfotericina B. O grupo C verificou os seguintes gastos: medicamentos, R\$ 382,01 ± 147,95; exames R\$ 200,14 ± 0; hotelaria R\$ 56,00 ± 0; reações adversas R\$ 180,28 ± 121,11. Neste tratamento os custos com medicamento foi maior, porém diminuiu os gastos com exames e hotelaria quando comparado com os demais grupos. O grupo D mostrou os seguintes custos: medicamento R\$ 286,91 ± 143,45, com exames R\$ 208,99 ± 0, com hotelaria R\$ 11,29 ± 10,22 para o cenário 1 e R\$ 112,75 ± 24,11 no cenário 2, com reações adversas R\$ 102,24 ± 78,11. Observou-se um menor custo com reações adversas quando comparado com os outros tratamentos.

Também foi mensurado o impacto dos custos indiretos. Para as drogas onde é necessária haver hospitalização para administração (grupos B e C), foi considerada todo o tempo de internação como “dia de trabalho perdido”. No caso dos grupos que utilizam o glucantime[®], para evitar superestimação dos custos, considerou-se que, após uma semana de tratamento, os pacientes já se sentem melhor e aptos para trabalhar (com a exceção dos que tiveram reações graves, que tiveram que ser monitorados), baseado em estudo similar de avaliação de custo indireto (MEHEUS et al, 2010). Além disso, foi avaliado o tempo até o clareamento da febre, que é o período após o início do tratamento medicamentoso para LV no qual o paciente não apresenta mais picos febris. Esperou-se 72 horas para a confirmação de que os picos febris referentes ao LV tinham terminado.

A variável clareamento de febre teve o propósito tanto de mostrar que o tratamento leishmanicida estava sendo eficaz, servindo de guia ao prescritor, já que a febre intermitente é um dos sinais mais comuns de infecção por calazar. Ela também serviu como um estímulo ao paciente que pôde perceber que seu tratamento estava sendo eficaz.

Já em relação aos dias de trabalho perdidos, os esquemas que apresentaram um fardo menor ao paciente foram os tratamentos ambulatoriais (cenário 1) e o tratamento

com a anfotericina B lipossomal. Observou-se que os pacientes do cenário 2 em uso do Combo (o grupo D) não obteve diferença estatística em relação ao grupo dos pacientes que foram tratados ambulatorialmente com o antimoniato de meglumina.

TABELA 7 – CUSTOS INDIRETOS DOS TRATAMENTOS PARA LEISHMANIOSE VISCERAL

	Média dos dias \pm DP	Média da redução de renda \pm DP (R\$)
Antimoniato de meglumina (grupo A)		
Clareamento da febre	2 \pm 1	---
Dias de trabalho perdido (trabalhadores informais)	8 \pm 1	28,04 \pm 5,10
Dias de trabalho perdido (trabalhadores formais)	21 \pm 1	74,38 \pm 4,52
Anfotericina B desoxicolato (grupo B)		
Clareamento da febre	3 \pm 2	---
Dias de trabalho perdido	16 \pm 3 ^{b, c}	56,39 \pm 8,92 ^{b, c}
Anfotericina B lipossomal (grupo C)		
Clareamento da febre	1 \pm 1	---
Dias de trabalho perdido	7 \pm 1 ^{a, d}	25,63 \pm 1,80 ^{a, d}
Antimoniato de meglumina + Anfotericina B lipossomal (Grupo D)		
Clareamento da febre	2 \pm 1	---
Dias de trabalho perdido (trabalhadores informais)	7 \pm 1 ^{a, d}	26,32 \pm 2,17 ^{a, d}
Dias de trabalho perdido (trabalhadores formais)	11 \pm 1 ^{a, d}	40,43 \pm 2,10 ^{a, d}

^a- Não apresenta diferença significativa para um $p \leq 0,05$ quando comparado com o cenário 1 do grupo Antimoniato de meglumina.

^b- Apresenta diferença significativa para um $p \leq 0,05$ quando comparado com o cenário 1 do grupo Antimoniato de meglumina.

^c- Não apresenta diferença significativa para um $p \leq 0,05$ quando comparado com o cenário 2 do grupo Antimoniato de meglumina.

^d- Apresenta diferença significativa para um $p \leq 0,05$ quando comparado com o cenário 2 do grupo Antimoniato de meglumina.

A **TABELA 8** apresenta os dados de eficácia demonstrados no ensaio clínico, considerando o total de pacientes curados no dia 180 aqueles que, ao término do projeto, foram avaliados pelo médico e considerados clinicamente curados da leishmaniose visceral. Já os pacientes com falha terapêutica precoce foram avaliados até

um mês do início do tratamento e não foi observada melhora clínica, sendo atribuída ao tratamento medicamentoso. Os pacientes com recidiva no dia 180 foram considerados os que apresentaram melhora até o dia 30 e depois começaram a apresentar piora clínica. Também foram quantificados os pacientes curados com reações adversas, os que tiveram reações adversas clinicamente significativas (graus 3 e 4) e os que tiveram reações adversas potencialmente letais (grau 4).

TABELA 8: DESFECHOS RELEVANTES

DESFECHO	GRUPO	GRUPO	GRUPO	GRUPO
	A	B	C	D
Pacientes curados no dia 180 (%)	94,4 (17/18)	87,5 (7/8)	94,7 (18/19)	100 (17/17)
Pacientes com falha terapêutica precoce (%)	0	12,5 (1/8)	0	0
Pacientes com recidiva no dia 180 (%)	5,6 (1/18)	0	5,3 (1/19)	0
Pacientes curados com reações adversas (%)	66,7 (12/18)	100 (8/8)	78,9 (15/19)	76,5 (13/17)
Pacientes com reações adversas clinicamente significativas (graus 3 e 4) (%)	50% (9/18)	62,5% (5/8)	63,2% (12/19)	53,0% (9/17)
Pacientes com reações adversas potencialmente letais (grau 4) (%)	27,8 (5/18)	62,5 (5/8)	42,1 (8/19)	41,2 (7/17)

De posse destes dados, foram elaboradas duas árvores de decisão para cada cenário com a finalidade de ajudar a selecionar a melhor alternativa dentre estes esquemas terapêuticos. A análise de decisão iniciou com dois indivíduos, num modelo adaptado de VANLERBERGHE et al (2007), utilizando-se como modelos um adulto, com peso médio de 50 kg e uma criança com peso médio de 15 kg, com diagnóstico de calazar confirmado e tendo chances iguais de serem escolhidos para qualquer um dos seguintes esquemas terapêuticos:

Adulto:

1. Grupo A (cenário 1) – 60 ampolas de glucantime® (20mg Sb⁺⁵/Kg/dia, i.v., durante 20 dias);
2. Grupo A (cenário 2) – 60 ampolas de glucantime® (20mg Sb⁺⁵/Kg/dia, i.v., durante 20 dias);
3. Grupo B – 14 frascos ampolas de anfotericina B desoxicolato (1mg/kg/dia por 14 dias);

4. Grupo C – 21 frascos ampolas de anfotericina B lipossomal (3 mg/ Kg/ dia, por 7 dias)/
5. Grupo D (cenário 1) – 10 frascos ampolas de anfotericina B lipossomal (10 mg/Kg) + 30 ampolas de glucantime[®] (20mg Sb⁺⁵/Kg/dia i.v., por 10 dias);
6. Grupo D (cenário 2) – 10 frascos ampolas de anfotericina B lipossomal (10 mg/Kg) + 30 ampolas de glucantime[®] (20mg Sb⁺⁵/Kg/dia i.v., por 10 dias).

Criança:

1. Grupo A (cenário 1) – 20 ampolas de glucantime[®] (20mg Sb⁺⁵/Kg/dia, i.v., durante 20 dias);
2. Grupo A (cenário 2) – 20 ampolas de glucantime[®] (20mg Sb⁺⁵/Kg/dia, i.v., durante 20 dias);
3. Grupo B – 14 frascos ampolas de anfotericina B desoxicolato (1mg/kg/dia por 14 dias);
4. Grupo C – 7 frascos ampolas de anfotericina B lipossomal (3 mg/ Kg/ dia, por 7 dias)/
5. Grupo D (cenário 1) – 3 frascos ampolas de anfotericina B lipossomal (10 mg/Kg) + 10 ampolas de glucantime[®] (20mg Sb⁺⁵/Kg/dia i.v., por 10 dias)
6. Grupo D (cenário 2) – 3 frascos ampolas de anfotericina B lipossomal (10 mg/Kg) + 10 ampolas de glucantime[®] (20mg Sb⁺⁵/Kg/dia i.v., por 10 dias)

Os valores de eficácia dos esquemas terapêuticos foram baseados em resultados obtidos do projeto LVBrasil e ainda não publicados. São eles:

- Antimoniato de Meglumina: 88%,
- Anfotericina B desoxicolato: 92%
- Anfotericina B lipossomal: 92%
- Associação antimoniato de meglumina + anfotericina B lipossomal: 90%

Sobre a árvore de decisão, considerou-se que um paciente foi diagnosticado como tendo LV e então foi criado um nó de decisão, onde seria definido a sua alternativa terapêutica. Os nós de decisão estão representados por quadrados. Foram então criados 4 ramos, cada um representando uma alternativa, na qual foram calculados os custos de materiais e medicamentos utilizados, exames de diagnóstico e monitoramento e a hotelaria. A seguir, em cada alternativa, foi criado um nó de probabilidade, representando as probabilidades de um tratamento ser uma cura ou um fracasso terapêutico. Por fim, foi criado outro nó de probabilidade, representando a chance de um paciente ter o seu desfecho (cura ou fracasso terapêutico), com ou sem

reações adversas (os nós de probabilidade são representados por círculos). A probabilidade e o custo dessas reações adversas foram definidos baseados em dados já descritos neste estudo.

- Grupo A: 50% de ter reações adversas, com um custo em R\$ $166,56 \pm 64,43$;
- Grupo B: 62,5% de ter reações adversas, com um custo em R\$ $417,98 \pm 65,63$;
- Grupo C: 63,2% de ter reações adversas, com um custo em R\$ $180,28 \pm 121,11$;
- Grupo D: 53,0% de ter reações adversas, com um custo em R\$ $102,24 \pm 78,11$.

As árvores de decisão estão apresentadas nas **FIGURAS 1, 2, 3 e 4**, apresentando respectivamente paciente adulto no cenário 1, paciente criança no cenário 1, paciente adulto no cenário 2 e paciente criança no cenário 2.

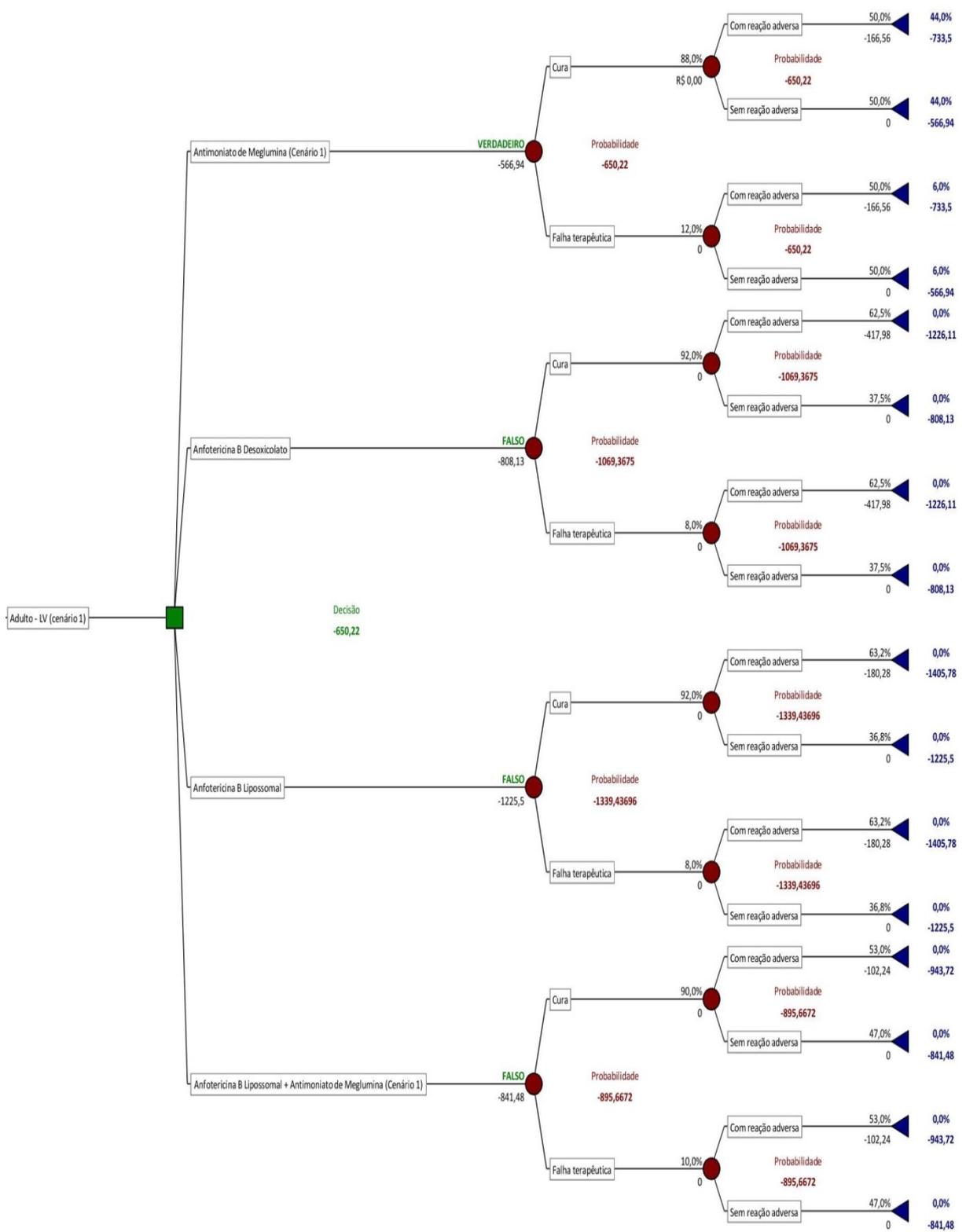


FIGURA 1 – ÁRVORE DE DECISÃO PARA ADULTOS (CENÁRIO 1)

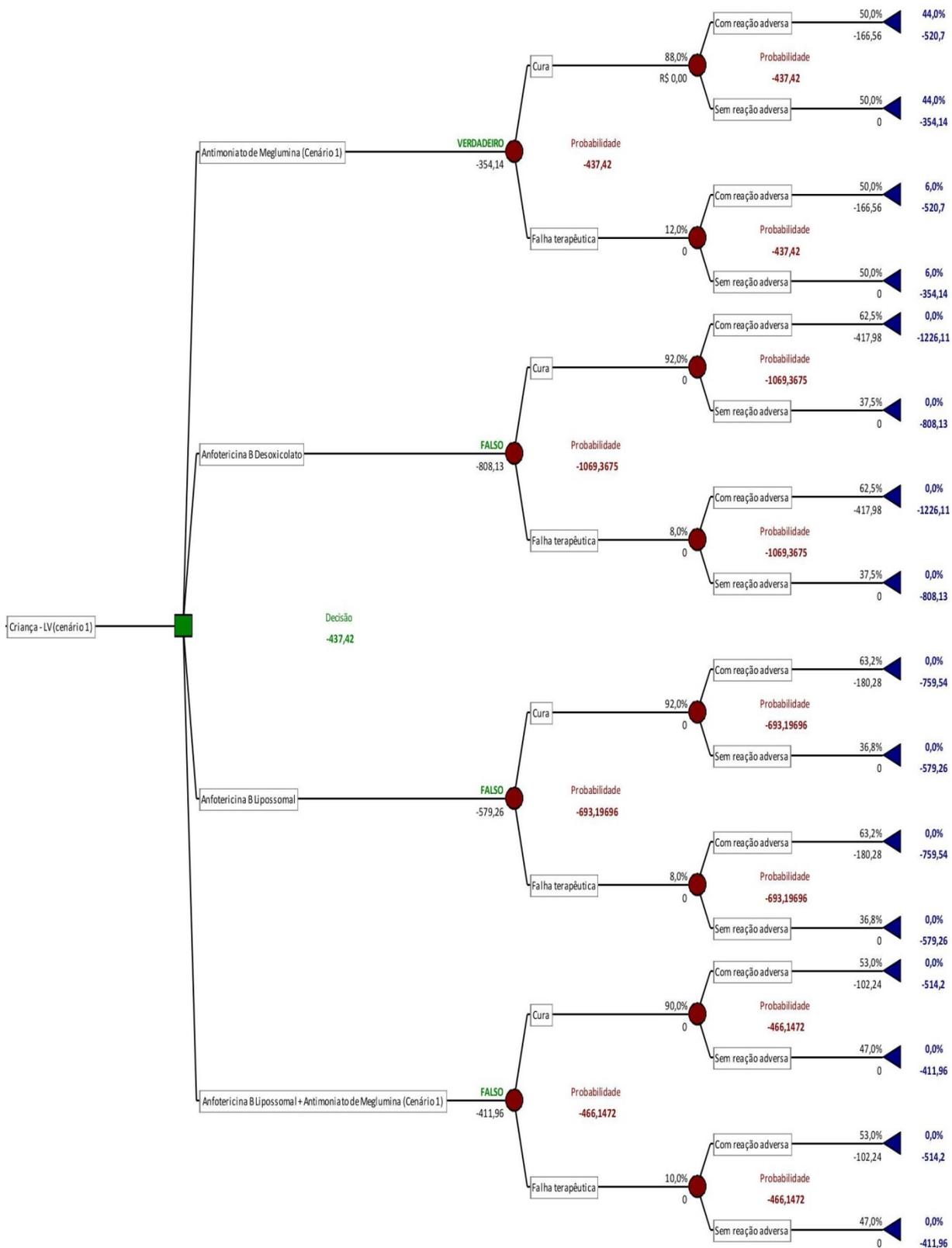


FIGURA 2 – ÁRVORE DE DECISÃO PARA CRIANÇAS (CENÁRIO 1)

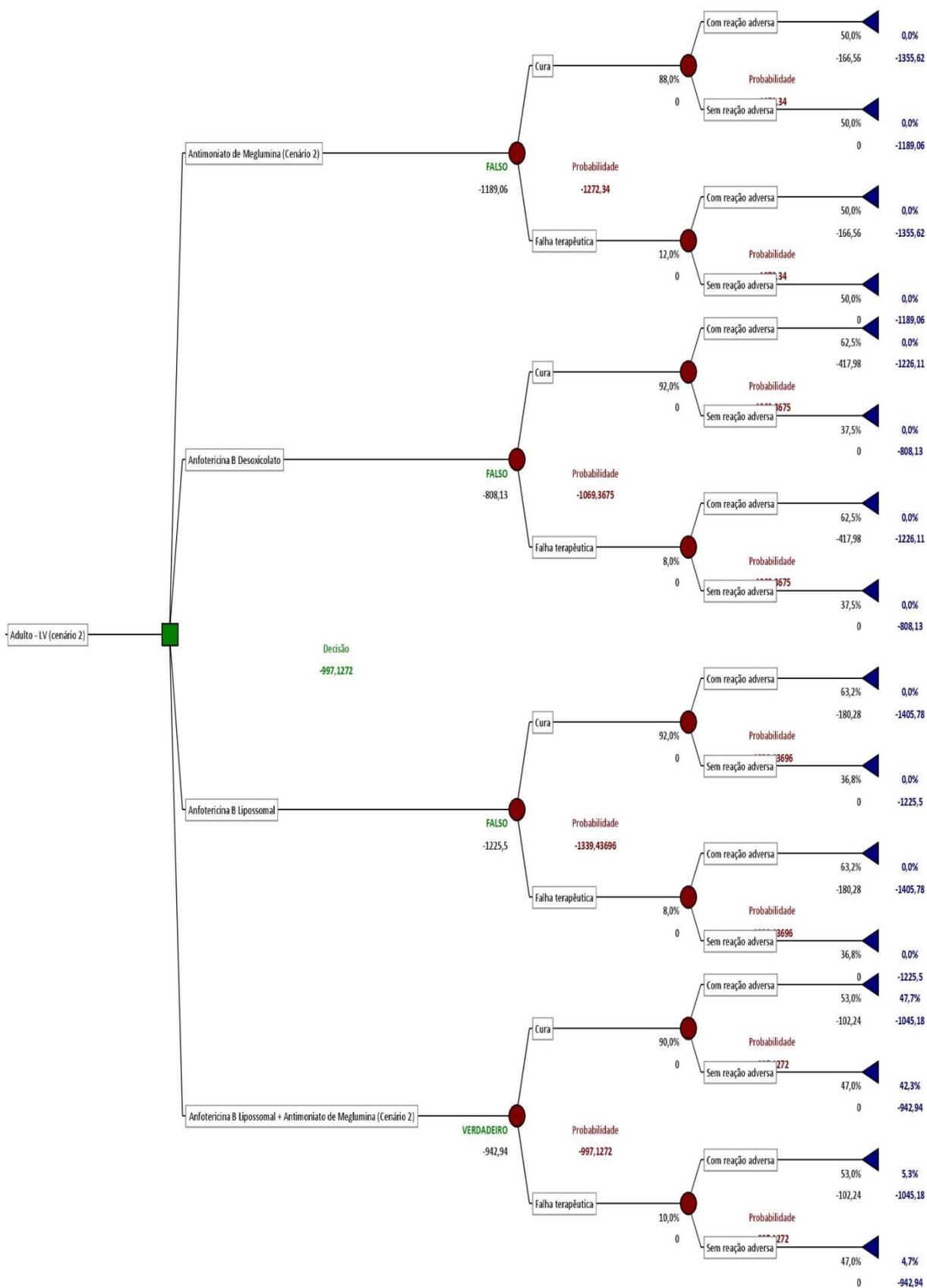


FIGURA 3 – ÁRVORE DE DECISÃO PARA ADULTOS (CENÁRIO 2)

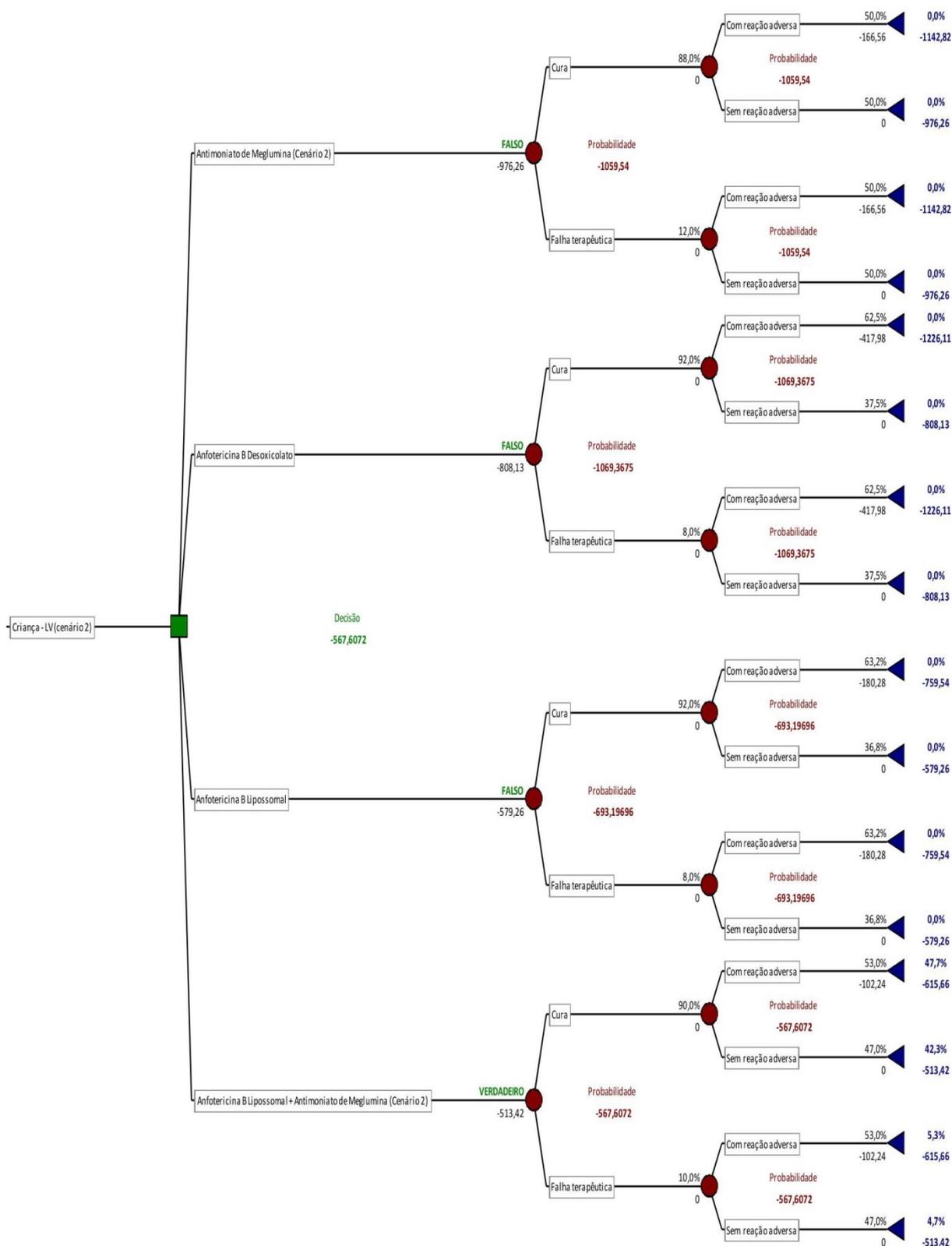


FIGURA 4 – ÁRVORE DE DECISÃO PARA CRIANÇAS (CENÁRIO 2)

Como ilustrado nas figuras 1 e 2, percebe-se que, no cenário 1 (pacientes tratados ambulatorialmente), tanto adultos como crianças têm uma melhor relação de custo-eficácia com o esquema terapêutico tradicional, que consiste de antimoniato de meglumina 20mg $Sb^{+5}/Kg/dia$, i.v., representado na imagem com os dizeres

“verdadeiro”. Já o cenário 2, representado pelas figuras 3 e 4, contém a árvore de decisão dos esquemas terapêuticos para pacientes que serão internados durante o tratamento para L. V. mostra uma vantagem do esquema terapêutico proposto que consiste em uma dose inicial de anfotericina B lipossomal, 10mg/Kg i.v. associada a 10 doses diárias de antimoniato de meglumina 20mg Sb⁺⁵/Kg/dia i.v., representado também pelos dizeres “verdadeiro” sobre o esquema favorecido.

Para avaliar a robustez destas árvores de decisão, foi mensurada a incerteza entre as variáveis e como estas afetam os desfechos e conclusão do estudo. Foram feitas diversas análises de sensibilidade unidirecionais e bidirecionais. Os valores de eficácia da droga foram avaliados com uma variância de 8% (dados ainda não publicados). Em relação aos custos do tratamento, estão sendo considerados como o somatório da média em gastos com medicamentos e materiais, hotelaria hospitalar, exames laboratoriais de monitoramento. Dentre estes, o fator de maior incerteza é o preço dos medicamentos, já que sua dose (e conseqüente quantidade de ampolas e frascos) está diretamente relacionada ao peso do paciente. Tal fato foi ajustado com uma variância de 20%, com exceção da anfotericina B desoxicolato, já que a dose máxima indicada é 50 mg (1 ampola). Por fim, o outro ponto de incerteza avaliado foi a incidência de reações adversas. Estas, devido a seu elevado valor, divergem do encontrado na literatura, sendo comparável apenas a estudos de segurança de ensaios clínicos, onde há uma busca ativa destas reações. Como, na prática, é mais improvável de serem encontradas tantas reações, foi feito um ajuste de variância de 30%, para representar esta discrepância. Na **TABELA 9**, estão determinados os valores da incerteza.

Os achados se mostraram robustos em relação à maioria mudanças aceitáveis das variáveis. Tanto no cenário 1 quanto no cenário 2, de adultos e crianças, alterações na eficácia das drogas não afetou a estratégia de decisão. No cenário 1, tanto a incidência de reações adversas quanto a variação dos preços para o tratamento medicamentoso de adultos e crianças não sofreram influência pelas variações estabelecidas.

Já no cenário 2, onde o paciente estaria internado para o seu tratamento, em adultos percebeu-se que a única variável dentre as descritas acima que poderiam interferir no resultado da árvore de decisão foi no grupo tratado com anfotericina B desoxicolato, quando houvesse uma incidência abaixo de 45% em efeitos colaterais, tornando-se o esquema proposto pela árvore de decisão. Para o grupo das crianças no cenário 2, no entanto, não foi percebida nenhuma alteração usando-se os parâmetros propostos.

TABELA 9: PARÂMETROS UTILIZADOS PARA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Variável	Valor de base	Mínimo	Máximo
Eficácia da droga %			
Antimoniato de meglumina	88	80	96
Anfotericina B desoxicolato	92	84	100
Anfotericina B lipossomal	92	84	100
Antimoniato de meglumina + Anfotericina B lipossomal	90	82	98
Custo do tratamento medicamentoso leishmanicida (R\$)			
Antimoniato de meglumina	116,10	92,88	139,32
Anfotericina B lipossomal	382,01	305,61	458,41
Antimoniato de meglumina + Anfotericina B lipossomal	268,91	215,12	322,69
Incidência de reações adversas %			
Antimoniato de meglumina	50	20	60
Anfotericina B desoxicolato	62,5	32,5	72,5
Anfotericina B lipossomal	63,2	33,2	73,2
Antimoniato de meglumina + Anfotericina B lipossomal	53,0	23,0	63

Por fim, realizou-se uma bateria de análises de relação custo-eficácia incremental (RCEi), com a finalidade de demonstrar em cada cenário e para cada grupo de paciente, tentando determinar a magnitude de custo agregado a cada unidade de melhora de saúde (RASCATI, 2010). Para tal, inicialmente fez-se um gráfico de dispersão para demonstrar quais esquemas terapêuticos seriam os dominados, excluindo-os do cálculo da RCEi, considerando como “dominado” aqueles que tiverem menos eficácia e um custo mais elevado. Em seguida, foram elaboradas tabelas demonstrando a RCEi calculada, comparando o esquema terapêutico obtido na árvore de decisão correspondente como o medicamento de escolha. Vale a pena ressaltar que, quanto menor o resultado da RCEi, mais interessante ele se apresenta como escolha custo-eficaz.

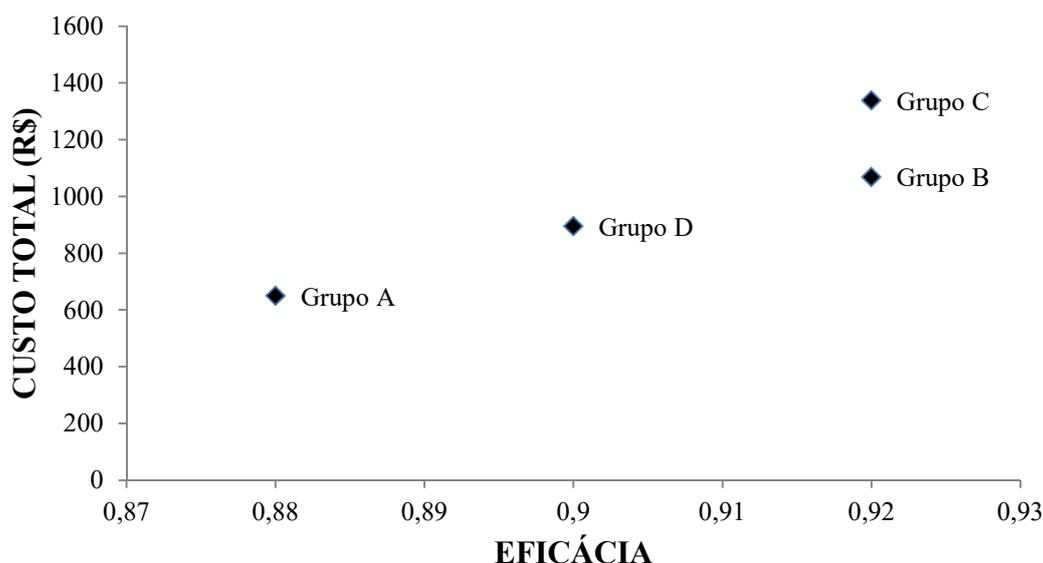


FIGURA 5 – GRÁFICO DE DISPERSÃO PARA OS ESQUEMAS DE TRATAMENTO PARA LV EM ADULTOS NO CENÁRIO 1

TABELA 10 – RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFICÁCIA PARA ADULTOS (CENÁRIO 1) COMPARADOS COM O MEDICAMENTO DE PRIMEIRA ESCOLHA.

Desfecho	Custo	Probabilidade	Custo x Probabilidade	Custo total	RCEi
Antimoniato de meglumina (cenário 1)					
Cura com RAM	733,50	0,44	322,74	650,22	--
Cura sem RAM	566,94	0,44	249,4536		
Falha com RAM	733,50	0,06	44,01		
Falha sem RAM	566,94	0,06	34,0164		
Anfotericina B desoxicolato					
Cura com RAM	1.226,11	0,58	705,01	1.069,37	10.478,69
Cura sem RAM	808,13	0,35	278,80		
Falha com RAM	1.226,11	0,05	61,31		
Falha sem RAM	808,13	0,03	24,24		
Anfotericina B lipossomal					
Cura com RAM	1.405,78	0,58	817,38	1.339,44	17.230,42
Cura sem RAM	1.225,50	0,34	414,91		
Falha com RAM	1.405,78	0,05	71,08		
Falha sem RAM	1.225,50	0,03	36,08		
COMBO (cenário 1)					
Cura com RAM	943,72	0,48	450,15	895,67	12.272,36
Cura sem RAM	841,48	0,42	355,95		
Falha com RAM	943,72	0,05	50,02		
Falha sem RAM	841,48	0,05	39,55		

Em adultos no cenário 1 (tratamento ambulatorial) observa-se que o grupo A (antimoniato de meglumina) teve a dominância sobre todos os outros tratamentos, no ponto de vista da razão custo eficácia. Na FIGURA 5, percebe-se que o grupo C (anfotericina B lipossomal) foi uma opção dominada pelo grupo B (anfotericina B desoxicolato), pois, apresentando a mesma eficácia, é mais cara. Em seguida, comparando os valores da RCEi percebe-se que a escolha do grupo C (anfotericina B lipossomal) e do grupo D (COMBO) são também dominadas pelo grupo B, no ponto de vista de custo-eficácia.

Foi mantido o grupo C na análise de custo-eficácia incremental na tabela 10 para demonstrar que este cálculo não leva em consideração o risco ao paciente, apenas os custos. Caso o grupo B, que foi excluído do projeto LVBrasil devido aos riscos intrínsecos ao tratamento for excluído desta análise também, mesmo assim haverá uma dominância do grupo A, seguido pelo grupo D, com um impacto para a sociedade (já que este é o ponto de vista utilizado) de R\$ 12.272,36 para se evitar os riscos do tratamento com antimoniato de meglumina durante 20 dias, tornando-se inviáveis do ponto de vista de custo-eficácia.

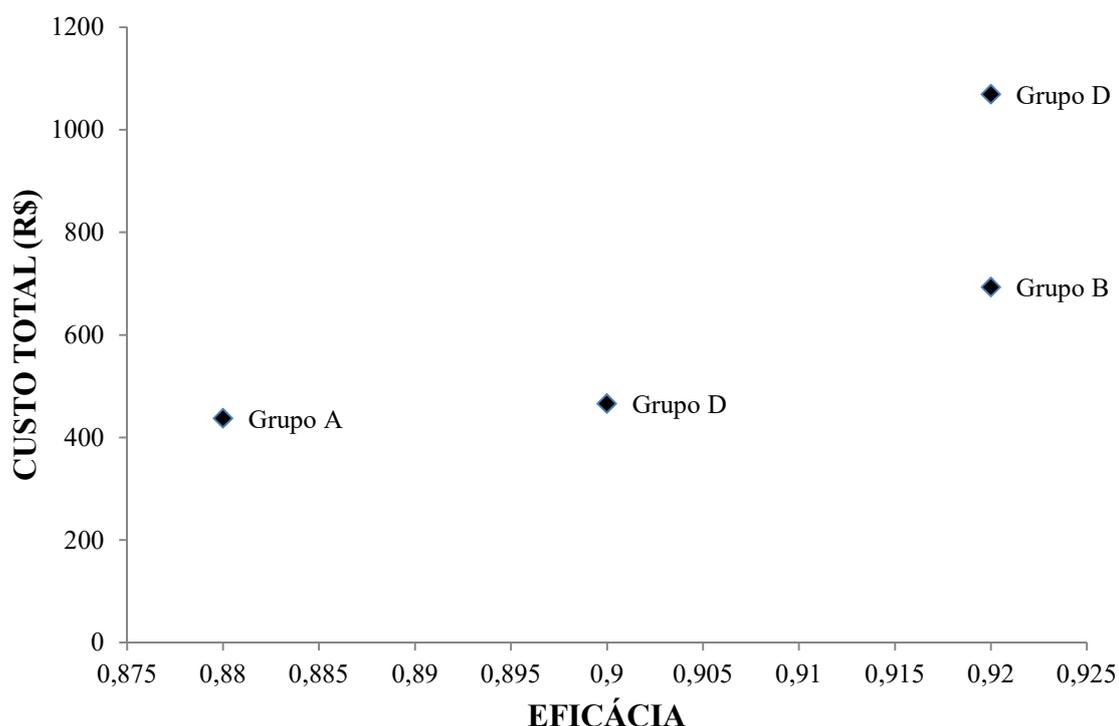


FIGURA 6 – GRÁFICO DE DISPERSÃO PARA OS ESQUEMAS DE TRATAMENTO PARA LV EM CRIANÇAS NO CENÁRIO 1

TABELA 11 – RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFICÁCIA PARA CRIANÇAS (CENÁRIO 1) COMPARADOS COM O MEDICAMENTO DE PRIMEIRA ESCOLHA.

Desfecho	Custo	Probabilidade	Custo x Probabilidade	Custo total	RCEi
Antimoniato de meglumina (cenário 1)					
Cura com RAM	520,70	0,44	229,108	437,42	--
Cura sem RAM	354,14	0,44	155,8216		
Falha com RAM	520,70	0,06	31,242		
Falha sem RAM	354,14	0,06	21,2484		
Anfotericina B desoxicolato					
Cura com RAM	1.226,11	0,58	705,01	1069,37	15.798,69
Cura sem RAM	808,13	0,35	278,80		
Falha com RAM	1.226,11	0,05	61,31		
Falha sem RAM	808,13	0,03	24,24		
Anfotericina B lipossomal					
Cura com RAM	759,54	0,58	441,63	693,20	6.394,424
Cura sem RAM	579,26	0,34	196,11		
Falha com RAM	759,54	0,05	38,40		
Falha sem RAM	579,26	0,03	17,05		
COMBO (cenário 1)					
Cura com RAM	514,20	0,48	245,27	466,15	1.436,36
Cura sem RAM	411,96	0,42	174,26		
Falha com RAM	514,20	0,05	27,25		
Falha sem RAM	411,96	0,05	19,36		

Nas crianças do cenário 1, também percebe-se uma dominância do tratamento com antimoniato de meglumina sobre todos os outros tratamentos, do ponto de vista da razão custo-eficácia incremental. A FIGURA 6 também evidencia a dominância do grupo B em relação ao grupo C.

Já se comparando as RCEi dos quatro esquemas avaliados, nota-se que o grupo D supera os grupos B e C, tornando-se a segunda opção mais custo-eficaz. Os outros esquemas se tornam inviáveis do ponto de vista de custo-eficácia.

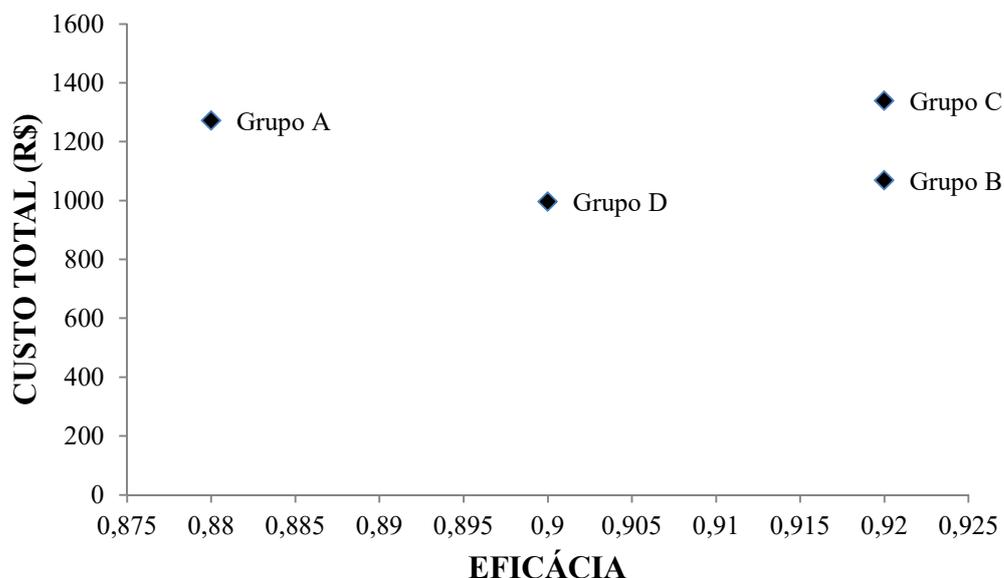


FIGURA 7 – GRÁFICO DE DISPERSÃO PARA OS ESQUEMAS DE TRATAMENTO PARA LV EM ADULTOS NO CENÁRIO 2

TABELA 12 – RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFICÁCIA PARA ADULTOS (CENÁRIO 2) COMPARADOS COM O MEDICAMENTO DE PRIMEIRA ESCOLHA.

Desfecho	Custo	Probabilidade	Custo x Probabilidade	Custo total	RCEi
Antimoniato de meglumina (cenário 2)					
Cura com RAM	1.355,62	0,44	596,47	1272,34	--
Cura sem RAM	1.189,06	0,44	523,19		
Falha com RAM	1.355,62	0,06	81,34		
Falha sem RAM	1.189,06	0,06	71,34		
Anfotericina B desoxicolato					
Cura com RAM	1.226,11	0,58	705,01	1069,37	-5.074,31
Cura sem RAM	808,13	0,35	278,80		
Falha com RAM	1226,11	0,05	61,31		
Falha sem RAM	808,13	0,03	24,24		
Anfotericina B lipossomal					
Cura com RAM	1.405,78	0,58	817,38	1339,44	1.677,424
Cura sem RAM	1.225,50	0,34	414,91		
Falha com RAM	1.405,78	0,05	71,08		
Falha sem RAM	1.225,50	0,03	36,08		
COMBO (cenário 2)					
Cura com RAM	1.045,18	0,48	498,55	997,13	-13.760,6
Cura sem RAM	942,94	0,42	398,86		
Falha com RAM	1.045,18	0,05	55,39		
Falha sem RAM	942,94	0,05	44,32		

A **FIGURA 7** e a **TABELA 12** abordam a custo-eficácia de adultos no cenário 2 (tratamento internado em ambiente hospitalar). No gráfico de dispersão, percebe-se que o grupo A se apresenta dominado pelos outros tratamentos, pois tanto seu custo como eficácia são menores que os outros esquemas. Tal fato pode ser facilmente comprovado ao se observar os valores de RCEi, onde tanto o grupo B quanto o D se apresentam mais custo-eficazes e mesmo o grupo C, que possui um valor acima do grupo A, ainda se encontra na faixa de avaliação custo-eficaz. Porém, neste caso, o grupo D é indiscutivelmente mais custo-eficaz.

Do mesmo modo que observado no tratamento dos adultos, o esquema de tratar crianças internadas no hospital com antimoniato de meglumina não é custo-eficaz. Tal fato pode ser visualizado na **FIGURA 8** e confirmado observando-se os valores de RCEi expressos na **TABELA 13**, em que o grupo 4 (associação medicamentosa) apresenta inequívoca superioridade frente aos outros grupos.

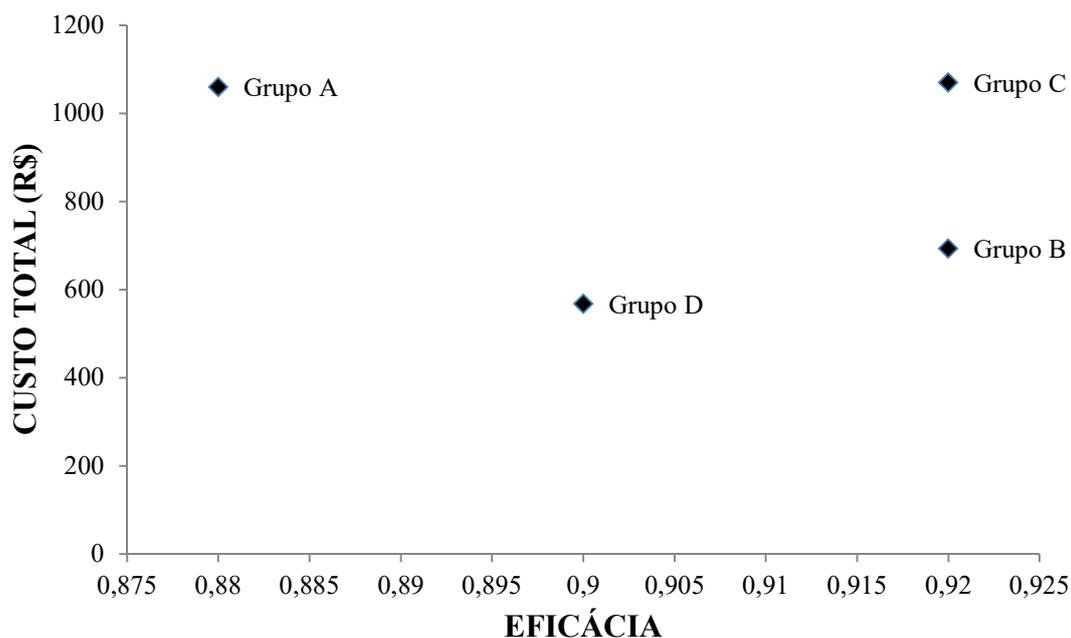


FIGURA 8 – GRÁFICO DE DISPERSÃO PARA OS ESQUEMAS DE TRATAMENTO PARA LV EM CRIANÇAS NO CENÁRIO 2

TABELA 13 – RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFICÁCIA PARA CRIANÇAS (CENÁRIO 2) COMPARADOS COM O MEDICAMENTO DE PRIMEIRA ESCOLHA.

Desfecho	Custo	Probabilidade	Custo x Probabilidade	Custo total	RCEi
Antimoniato de meglumina (cenário 2)					
Cura com RAM	1.142,82	0,44	502,84	1059,54	--
Cura sem RAM	976,26	0,44	429,55		
Falha com RAM	1.142,82	0,06	68,57		
Falha sem RAM	976,26	0,06	58,58		
Anfotericina B desoxicolato					
Cura com RAM	1.226,11	0,58	705,01	1069,37	-5.074,31
Cura sem RAM	808,13	0,35	278,80		
Falha com RAM	1.226,11	0,05	61,31		
Falha sem RAM	808,13	0,03	24,24		
Anfotericina B lipossomal					
Cura com RAM	759,54	0,58	441,63	693,20	-9.158,58
Cura sem RAM	579,26	0,34	196,11		
Falha com RAM	759,54	0,05	38,40		
Falha sem RAM	579,26	0,03	17,05		
COMBO (cenário 2)					
Cura com RAM	615,66	0,48	293,67	567,61	-24.596,6
Cura sem RAM	513,42	0,42	217,18		
Falha com RAM	615,66	0,05	32,63		
Falha sem RAM	513,42	0,05	24,13		

Por fim, a TABELA 14 compila os resultados obtidos nas análises de custo-eficácia.

TABELA 14 – RESULTADO DAS ANÁLISES DE CUSTO-EFICÁCIA

Escolha	Cenário 1		Cenário 2	
	Adultos	Crianças	Adultos	Crianças
1 ^a	Antimoniato de meglumina	Antimoniato de meglumina	Combo ³	Combo ³
2 ^a	Anfotericina B desoxicolato ^{1, 4}	Combo ²	Anfotericina B desoxicolato ^{3,4}	Anfotericina B lipossomal ³
3 ^a	Combo ¹	Anfotericina B lipossomal ¹	Antimoniato de meglumina	Anfotericina B desoxicolato ^{3,4}
4 ^a	Anfotericina B lipossomal ¹	Anfotericina B desoxicolato ^{1,4}	Anfotericina B lipossomal ²	Antimoniato de meglumina ¹

¹ - Não é uma alternativa custo-eficaz

² - Prova ser uma alternativa custo-eficaz

³ - Trata-se de uma alternativa muito custo-eficaz

⁴ - Avaliar risco em relação a outros tratamentos

5. DISCUSSÃO

Este estudo se baseou em um ensaio clínico multicêntrico onde seu braço em Sergipe consistiu de 62 pacientes. Um ponto evidente deste estudo foi a sua elevada incidência em menores de 18 anos (75,8% dos participantes), com uma mediana de 4 anos, este valor foi observado também em outros autores, como Rigo, Rigo e Honer (2009), onde 36,6% dos pacientes eram crianças com menos de 4 anos e 16,6% entre 4 e 9 anos. Outro estudo mostrou uma incidência ainda maior, com 71,2% de crianças com menos de 5 anos infectadas com LV no estado de Minas Gerais (BRAGA; TOLEDO JÚNIOR, RABELLO, 2013). Em Sergipe, um estudo de 2013 mostrou 34,4% das crianças com LV com idade abaixo de 5 anos foram internadas em um hospital de referência do Estado (GÓES; JERALDO, 2013). Esta alta incidência pode ser explicada pela imaturidade do sistema imunológico, agravado pela desnutrição. A desnutrição proteico-calórica, apesar de não ter sido considerada grave pelos critérios de Gomez, (1956) neste estudo, influencia negativamente tanto na imunidade inata como na adaptativa, favorecendo tanto a progressão como piorando a severidade da doença (MALAFAIA, 2009). Em relação ao sexo, no nosso estudo não foi encontrada diferença significativa, similar a outro estudo (BRAGA; TOLEDO JÚNIOR, RABELLO, 2013).

Neste estudo, observou-se uma distribuição similar entre a capital e as cidades do interior como o local provável de infecção, corroborando os achados de Maia-Elkhoury et al (2008), relacionando a urbanização da leishmaniose visceral a modificações ambientais causadas pelo homem, migração, pela interação e mobilização de reservatórios silvestres e cães infectados para áreas sem transmissão, e pela adaptação do vetor *Lutzomyia longipalpis* ao peridomicílio. Os autores também ressaltam os desafios para o controle da doença e o incentivo do Ministério da Saúde para suprir as lacunas de conhecimento a respeito desta doença no Brasil.

A respeito do exame clínico à entrada no projeto, os sinais e sintomas clínicos clássicos foram observados, como febre persistente, visceromegalias, mucosas hipocoradas, astenia. São achados comuns tanto em adultos como em crianças e corroboram com achados da literatura (GÓES; JERALDO, 2013; PETRELA et al, 2010, RIGO; RIGO; HONER, 2009; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004). Tais sintomas devem servir de alerta aos profissionais de saúde para o diagnóstico precoce da leishmaniose visceral.

No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza o antimoniato de meglumina, comercializado no com o nome de Glucantime®, como o medicamento de primeira

escolha para o tratamento da LV, principalmente por ser o único dos medicamentos para o tratamento da LV disponibilizado no país que pode ser utilizado ambulatorialmente (BRASIL, 2014). Porém, apesar de ser amplamente utilizado, ele possui os riscos inerentes dos antimoniatos, como a toxicidade hepática, pancreática e cardíaca, necessitando de monitoramento laboratorial e eletrocardiográfico no mínimo semanal, para acompanhar a evolução e identificar possível toxicidade.

Outro ponto importante a ser considerado é a resistência ao antimonial. Na Índia, mais precisamente no estado de Bihar do Norte, existem relatos de resistência a esta droga, tendo seu uso sido proscrito. Tal resistência se atribui à pressão seletiva causada pelo uso irregular e tratamento incompleto (SUNDAR et al, 2001, SUNDAR et al, 2000). Apesar de a resistência aos antimoniais pentavalentes ser considerada incomum, ela não deve ser negligenciada, principalmente em pacientes que utilizem de modo irregular este medicamento (MALTEZOU, 2011, HALDAR; SEN; ROY, 2011). Extrapolando tal fato para o Brasil, o uso ambulatorial dos antimoniais deve ser bem controlado, a fim de evitar o mesmo destino.

Neste estudo, o grupo que utilizou Glucantime[®] durante 20 dias (grupo A), teve um grande número de reações adversas, porém a maioria delas (80,1%) foi de grau leve ou moderado, causando apenas interferências mínimas nas atividades sociais do paciente. Estas foram principalmente gastrointestinais com o surgimento ou piora de dores abdominais e êmese. As reações mais graves foram as cardiovasculares, hematológicas e toxicidade pancreática, similar aos achados de Oliveira et al (2011), que fizeram uma revisão sistemática abordando as reações adversas dos tratamentos para leishmaniose cutânea, sendo que um dos tratamentos avaliados foi o antimoniatos de meglumina, inclusive na dose e via de administração avaliadas por este estudo, sendo então considerado nesta avaliação de risco. No quesito segurança, um fato importante deve ser citado: foi detectado precocemente um caso de pancreatite em uma mulher, no 14º dia de tratamento, provavelmente devido ao acúmulo de doses do antimonial pentavalente. Tal fato acaba sendo preocupante, pois no Brasil, costuma-se realizar este tratamento na atenção primária à saúde, que carece de mão de obra e equipamentos para o adequado monitoramento dos pacientes em uso deste medicamento, resultando em possíveis óbitos devido ao medicamento ou, em um cenário otimista, hospitalização emergencial.

O medicamento proposto para segunda escolha no Brasil para o tratamento de calazar é a anfotericina B. O Ministério da Saúde propõe duas formulações, a

desoxicolato e a lipossomal (BRASIL, 2014). Neste estudo, o grupo B (anfotericina B desoxicolato) foi extinto durante o andamento da pesquisa, pois representou um alto risco à segurança dos pacientes. Os dados obtidos com o projeto aqui no estado de Sergipe deixaram evidente que esta formulação tanto representa mais riscos (devido à sua alta toxicidade e inespecificidade no organismo), representados pela quantidade de reações adversas – 62,5% dos pacientes (5 de 8) tiveram reações potencialmente letais e este grupo apresentou uma média de 2 reações graves/paciente.

A outra formulação de anfotericina, a lipossomal, atualmente está destinada a gestantes, pacientes graves, nos limites de idade (menores que 1 ano ou maiores que 50), com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, com imunidade alterada (HIV ou em uso de imunossupressores) ou que tenha tido falha terapêutica ao uso de outros fármacos leishmanicidas (BRASIL, 2014). Neste estudo, verificou-se um perfil de toxicidade similar à outra formulação de anfotericina, como esperado, porém com quantidade e gravidade das reações menores que aquela.

Em 2007, foi realizada a 60ª Assembleia Mundial de Saúde, resultando na resolução “WHA60.13”. Tal documento tinha como finalidade o controle das leishmanioses, considerando-as uma das mais negligenciadas doenças tropicais e levando em conta o seu fardo para as famílias e sociedade, encorajou pesquisas para encontrar alternativas mais efetivas, seguras e acessíveis de medicamentos envolvendo períodos menores de tratamento, menos toxicidade e novas combinações de drogas (OMS, 2007). A combinação de drogas para o tratamento de uma doença infecciosa é uma prática relativamente comum e bem-sucedida (OLLIARO, 2010). No Brasil, podemos citar o tratamento para a tuberculose, usando rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol e a poliquimioterapia para hanseníase (rifampicina, dapsona e clofazimina) (BRASIL, 2014). Sob este direcionamento, foi proposto um esquema terapêutico constituído de uma dose de anfotericina B lipossomal (10 mg/kg) por 1 dia e 10 dias de Glucantime[®], conhecido como COMBO (grupo D). Do ponto de vista de segurança, este grupo D apresentou uma proporção de 3 reações graves a cada 10 pacientes, comparável ao grupo da anfotericina lipossomal e, graças à metade do tempo de administração da dose de Glucantime[®], há um risco menor de reações tardias a esta droga e uma menor possibilidade de evasão do tratamento.

Um fato que chamou a atenção é a quantidade elevada de reações adversas, tanto das mais leves, como piora das dores abdominais, porém que podem influenciar na adesão ao tratamento, como das mais graves e potencialmente letais, como pancreatite,

alterações cardiológicas, hipocalemia grave, fato este que difere de outras publicações do gênero, como a de Sundar et al, (2011). Porém, é importante ressaltar que uma característica de ensaios clínicos é a busca ativa por reações adversas, o que pode justificar esta divergência da literatura.

Para a avaliação econômica, seguiu-se as recomendações e checklist da força tarefa da ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) (HUSEREAU et al, 2013) e o da revisão de Silva et al, (2014).

Antes de tudo, é importante esclarecer alguns fatos: como dito anteriormente, este é um estudo de avaliação econômica atrelado a um ensaio clínico, também conhecido como piggyback evaluation. O'Sullivan, Thompson e Drummond (2005) descreveram algumas vantagens desse modelo de avaliação, como a redução do viés em relação à comparação dos tratamentos graças a estudos cegos, randomizados; a facilidade de coleta dos dados dos pacientes para os desfechos em saúde além da facilidade em relação aos custos de financiamento, já que é mais fácil integrar um componente econômico a um ensaio clínico já em andamento. Apesar das vantagens, há algumas críticas relacionadas a este tipo de avaliação econômica, como o fato de não ser incomum perceber os objetivos clínicos e econômicos são divergentes. Outra crítica é que uma avaliação econômica deve ser realizada em ensaios mais “naturalistas”, sem interferência de protocolos de seleção e tratamento.

Como qualquer estudo de avaliação econômica, este estudo apresenta algumas fragilidades, como descrito adiante. A primeira delas é a ausência de dados de eficácia e efetividade sobre os esquemas terapêuticos usados para o tratamento para o calazar no Brasil. Singal, Higgins e Waljee (2014) definem os estudos de eficácia como os que estudam os benefícios e males de uma determinada intervenção sob condições altamente controladas, sendo um ensaio clínico randomizado e com placebo como o desenho ideal de estudo para tal, já que minimiza vieses através de critérios de seleção e exclusão, ou seja, como o medicamento funciona no organismo sob condições relativamente ideais. Já os estudos de efetividade avaliam intervenções onde se aproximam mais do “mundo real”, com populações mais heterogêneas, com comorbidades e se valendo de menos restrições de seleção, ou seja, avalia como o medicamento efetivamente funciona na população. Foi realizada uma busca na literatura, dando-se preferência a artigos de revisões, na tentativa de se obter valores mais fidedignos a respeito da eficácia porém percebeu-se que a prevalência dos artigos avaliados são a respeito da *L. donovani* com uma alta disparidade entre os valores e os poucos artigos que falam sobre a *L.*

infantum/chagasi também não apresentavam concordância entre os valores (MONGE-MAILLO; LÓPEZ-VÉLEZ, 2013, VANLERBERGUE et al, 2007). Além disso, Marinho et al (2015) ressalta a regionalização dos artigos (a maioria deles foi publicado na Ásia) e o fato que carecem de generalização, não abrangendo outras espécies causadoras de L. V., outras espécies de vetores, perfil heterogêneo de resistência aos medicamentos leishmanicida e características sócio-demográficas locais. Por isso, foram usados os dados de eficácia (ainda não publicados) do projeto LVBrasil, onde considerou-se que a eficácia do antimoniato de meglumina foi de 88% (86% – 90%), as anfotericinas B desoxicolato e lipossomal, com 92% (90% a 94%) e a associação de antimoniato com anfotericina B lipossomal com 90% (88% - 92%).

Por se tratar de um estudo econômico atrelado a um ensaio clínico, existem vieses de seleção que impedem esta avaliação de ser mais ampla. Pacientes com desnutrição grave, problemas cardíacos ou doenças crônicas não transmissíveis, como a diabetes e hipertensão, tão prevalente no Brasil, não foram incluídos no estudo. Tal fato dificulta a extrapolação de dados para a população em geral.

Outra fragilidade é o grupo tratado com anfotericina B desoxicolato que, como já discutido anteriormente, devido a problemas de segurança aos pacientes, foi excluído do projeto, tendo apenas 8 indivíduos sorteados para este grupo. Apesar deste número pequeno de pacientes no estado de Sergipe é importante salientar que se trata de um estudo multicêntrico. Isto significa que, em todo o Brasil, diversos casos de segurança inadequada foram relatados culminando na exclusão deste braço. Tal fato acaba sendo preocupante também, já que a anfotericina B desoxicolato ainda consta oficialmente (BRASIL, 2014) como um tratamento de segunda linha para os pacientes com calazar e, como não há dados de segurança e efetividade sobre este tratamento no Brasil, diversos pacientes correm riscos ao serem expostos a esta droga.

Outro ponto importante é a respeito dos esquemas onde foi utilizado o antimoniato de meglumina (Glucantime[®]), os grupos A e D. Na prática clínica, em pacientes não graves, costuma-se realizar este tratamento ambulatorialmente e, provavelmente, sem o monitoramento adequado das reações adversas. Prezando pela fidedignidade da análise econômica, foram utilizados dois cenários distintos: um onde os pacientes são acompanhados ambulatorialmente (cenário 1) e o segundo, onde os pacientes são internados durante todo o tratamento leishmanicida (cenário 2).

Como ambos os cenários constam dos mesmos esquemas terapêuticos, porém em ambientes diferentes, não se podem fazer relações de custo-eficácia. Neste caso, a

análise mais indicada seria a de minimização de custos com consideração de riscos, já que ambos têm desfechos similares.

Comparando-se os gastos entre os cenários, percebe-se que o principal fator que influencia são os custos da hospitalização, tanto no grupo A quanto no grupo D, porém, fazendo-se uma avaliação mais criteriosa e levando-se em consideração as fragilidades da atenção básica, percebe-se que, com uma mão de obra deficiente e estrutura inadequada, há uma grande chance de haver um baixo acompanhamento e monitoramento dos pacientes em uso de antimoniais, representando um risco elevado. Isto, por um lado, representa um gasto menor do Sistema Único de Saúde na atenção primária, já que menos exames serão solicitados, menos reações serão detectadas e menos medicamentos serão utilizados para tratá-las. Porém, ao surgir uma reação grave em um paciente, caso o paciente não venha a óbito, ele tenderá a procurar um serviço de emergência, onerando independentemente o sistema de saúde.

Se, por um lado, o tratamento ambulatorial com antimoniais pentavalentes envolve um risco grande, os pacientes com calazar, que já estão com a sua imunidade rebaixada, ao serem hospitalizados acabam expostos a riscos também, como infecções hospitalares potencialmente letais e erros de cuidados (KEERS et al, 2013; OLIVEIRA et al, 2010,)

A avaliação do braço do projeto LVBrasil em Sergipe foi essencial para a obtenção de alguns dados, como os gastos com reações adversas e o percentual de desfechos que serviram como base para os cálculos da árvore de decisão e da razão custo eficácia incremental.

É importante ressaltar a questão de toxicidade do grupo tratado com a anfotericina B desoxicolato. Em ambos os cenários este medicamento ou não é custo-eficaz, como no caso de adultos do cenário 1 ou apresenta alternativas custo-eficazes, porém com menor toxicidade ao paciente.

A modelagem não considerou problemas relacionados à adesão do paciente ao antimoniato utilizado em nível ambulatorial, principalmente devido à ausência de dados na literatura nacional que retrate tal fato.

Os custos indiretos são considerados como custos de produção perdida. Dos maiores de 16 anos avaliados no estudo, 75% (12/16) estavam incapazes de realizar suas atividades diárias, resultando em perda de proventos para a família. Os mais afetados pela doença foram os trabalhadores informais, ou seja, aqueles trabalhadores sem carteira de trabalho assinada, trabalhadores por conta própria, como os agricultores

de subsistência, por exemplo. Entre as crianças, apesar de estas não contribuírem para a renda familiar de um modo geral, se fez necessária a presença de um cuidador com ela, geralmente um membro da família durante o seu período de internação, resultando tanto em gastos diretos não médicos, como transporte, alimentação e hospedagem quanto gastos indiretos, já que este acompanhante não estava exercendo atividade remunerada.

Foi feita uma avaliação do impacto dos custos indiretos na redução da renda nos pacientes com calazar. Foi considerado que os custos indiretos se limitaram a 1 semana de incapacidade para o trabalho, no caso de trabalhadores informais, seguindo metodologia de MEHEUS et al (2010) e o tempo de tratamento estipulado, no caso de trabalhadores formais. Pôde-se observar que tratamentos mais longos, como é o caso do antimonial, acaba causando um ônus maior à família, no caso de trabalhadores informais devido à redução da renda familiar ou ao empregador e ao sistema previdenciário, no caso de trabalhadores formais, já que estes deixam de comparecer ao trabalho durante todo o tratamento medicamentoso, apesar de o paciente já apresentar uma melhora a partir dos primeiros dias de tratamento, como observado pelo clareamento de febre.

Um fato que merece destaque são as árvores de decisão elaboradas neste projeto. Apesar do relativamente baixo número de participantes que foram utilizados no cálculo da árvore, ao se realizar a análise de sensibilidade inserindo-se valores com elevada amplitude, percebeu-se que as árvores criadas mantêm sua robustez, mostrando-se resistentes a possíveis mudanças observáveis na prática habitual. Tal fato demonstra a possibilidade de extrapolação destas árvores para uma reavaliação do esquema terapêutico tanto para crianças no cenário 1 como no tratamento intra hospitalar.

O estudo mostra que, no cenário 1, o tratamento considerado mais custo-eficaz para adultos pela análise de decisão foi o antimoniato de meglumina. Os outros 3 tratamentos foram considerados como não custo-efetivos, pela classificação da OMS, pois suas RCEi superaram 3 vezes a renda per capita nacional, representando um ônus muito grande à sociedade. Já para crianças, o antimoniato de meglumina permanece como o medicamento de primeira escolha, porém o tratamento combinado se torna uma opção custo-efetiva viável. No cenário 2, como se trata de um ambiente hospitalar, torna-se evidente que tratamentos longos não são a melhor escolha. Tanto em adultos como em crianças, o esquema combinado (grupo D) se mostrou a opção mais custo-eficaz.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este é um estudo pioneiro, ao considerar crianças e adultos independentemente, ao invés de considerar um único paciente de peso médio para as análises. Graças a isto, perceberam-se diferenças de custo e eficácia para o tratamento do calazar nestes pacientes.

Como, no Brasil, existe uma prevalência de crianças afetadas por calazar e este estudo apresentou possibilidades mais custo-eficazes, como o tratamento combinado de antimoniato com anfotericina B lipossomal, sugere-se que seja reavaliado o esquema terapêutico proposto, levando-o em consideração, tanto no cenário 1 como no tratamento intra hospitalar.

Em relação à anfotericina B desoxicolato, torna-se crucial reavaliar a presença desta droga nos protocolos de tratamento, já que foram apresentados esquemas mais custo-eficazes e com menor toxicidade.

Durante a realização deste estudo, percebeu-se uma lacuna de conhecimento a respeito do custo-efetividade dos esquemas de tratamento que utilizam a anfotericina B, em ambas as formulações, sendo interessante uma avaliação com uma casuística maior, além de estudos de prevalência que foquem na adesão ao tratamento dos antimoniais pentavalentes na atenção primária.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAGA, A. S. C.; TOLEDO JUNIOR, A. C. C.; RABELLO, A. Factors of poor prognosis of visceral leishmaniasis among children under 12 years of age. A retrospective monocentric study in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil, 2001-2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.46 n.1 p.55-59, Jan-Fev 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Formulário Terapêutico Nacional 2010**. 2ª edição. Brasília 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: **estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde**. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1ª ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 812 p.

CHATELAIN, E.; IOSET, J. Drug discovery and development for neglected diseases: the DNDi model. **Drug Design, Development and Therapy**, v.5 p.175–181, 2011.

DECISION ANALYSIS SOCIETY, disponível em: <http://www.informs.org/Community/DAS>. Acessada em: 01 de junho de 2015, às 22:00 horas.

DESJEUX, P. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. Options thérapeutiques pour La leishmaniose viscérale. **Med. Mal. Infect.**; Suppl 2:S74-6. 2005

GATTANI, S. G.; PATIL, A. B.; KUSHARE, S. S. Pharmacoeconomics: a review. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v.2 n.3, July-Sep 2009.

GÓES, M. A. O.; JERALDO, V. L. S. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes internados com leishmaniose visceral em hospital de referência. **Rev Bras Clin Med**. São Paulo, v.11. n. 3, p. 227-31, jul-set. 2013.

HALDAR, A. K.; SEN, P.; ROY, S. Use of Antimony in the Treatment of Leishmaniasis: Current Status and Future Directions. **Molecular Biology International** v 2011 p 23. Article ID 571242,doi:10.4061/2011/571242.

HUSEREAU, D.; DRUMMOND, M.; PETROU, S.; CARSWELL, C.; MOHER, D.; GREENBERG, D.; AUGUSTOVSKI, F.; BRIGGS, A. H.; MAUSKOPF, J.; LODER, E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards

(CHEERS) — Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. **Value in Health**, v.16 p.231 – 250, 2013.

KEERS, R. N.; WILLIAMS, S. D.; COOKE, J.; ASHCROFT, D. M. Causes of Medication Administration Errors in Hospitals: a Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence. **Drug Saf.** v. 36, p 1045–1067, 2013.

LACHAINE, J.; BEAUCHEMIN, C.. Economic Evaluation of Dexmedetomidine Relative to Midazolam for Sedation in the Intensive Care Unit. **Can J Hosp Pharm.**, v.65 n.2, p.103–110, 2012.

LEMKE, A.; KIDERLEN, A.F.; KAYSER, O. Amphotericin B. **Appl. Microbiol. Biotechnol.**, v. 68, n. 2, p. 151-62, 2005.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; CARMO, E. H.; SOUSA-GOMES, M. L.; MOTA, E. Analysis of visceral leishmaniasis reports by the capture-recapture method. **Rev Saúde Pública**, v.41 n.6, 2007.

MALAFIA, G. Protein-energy malnutrition as a risk factor for visceral leishmaniasis: a review. **Parasite Immunology**, v.31 p.587–596, 2009.

MALTEZOU, H. C. Drug Resistance in Visceral Leishmaniasis. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**. v. 8, 2010. Article ID 617521, doi:10.1155/2010/617521.

MARINHO, D. S.; CASAS, C. N. P. R.; PEREIRA, C. C. A.; LEITE, I. C. Health Economic Evaluations of Visceral Leishmaniasis Treatments: **A Systematic Review. PLOS Neglected Tropical Diseases**. DOI:10.1371/journal.pntd.0003527 February 27, 2015.

MEHEUS, F.; BALASEGARAM, M.; OLLIARO, P.; SUNDAR, S.; RIJAL, S.; FAIZ, A.; BOELAERT, M.. (2010) Cost-Effectiveness Analysis of Combination Therapies for Visceral Leishmaniasis in the Indian Subcontinent. **PLoS Negl Trop Dis**. v 4 n 9 e818.

MONGE-MAILLO, B.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Therapeutic Options for Visceral Leishmaniasis. **Drugs**, v.73 p.1863–1888, 2013.

NORRIS, J.; ADELMAN, C.; SPANTCHAK, Y.; MARANO, K. **Social and Economic Impact Review on Neglected Tropical Diseases**. Hudson Institute, 2012. 26 p.

O’SULLIVAN, A. K.; THOMPSON, D.; DRUMMOND, M. F. Collection of Health-Economic Data Alongside Clinical Trials: Is There a Future for Piggyback Evaluations? **Value Health**.v.8 n.1 p.67–79, 2005.

OLIVEIRA, J. M.; FERNANDES, A. C.; DORVAL, M. E. C.; ALVES, T. P.; FERNANDES, T. D.; OSHIRO, E. T.; OLIVEIRA, A. L. L. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.43 n.2 p.188-193, mar-abr, 2010.

OLIVEIRA, L. F.; SCHUBACH, A. O.; MARTINS, M. M.; PASSOS, S. L.; OLIVEIRA, R. V.; MARZOCHI, M. C.; ANDRADE, C. A. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. **Acta Tropica** v. 118 n.2 p.87–96, 2011.

OLLIARO, P. L. Drug combinations for visceral leishmaniasis. **Curr Opin Infect Dis**, v.23 p.595–602, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety v 1.1. Final Technical Report and Technical Annexes, 2009. <Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/en/>> Acessado em 06 de maio de 2015 às 22:50.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Disponível em: <http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/>. Acessado em 18/06/2015, às 00:30.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Factsheet nº 375 - Leishmaniasis. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>> Acessado em 06 de maio de 2015 às 23:00.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). SIXTIETH WORLD HEALTH ASSEMBLY. Ninth plenary meeting. WHA60.13 – Control of leishmaniasis. Disponível em: <http://www.who.int/neglected_diseases/mediacentre/WHA_60.13_Eng.pdf> Acessado em 10 de maio de 2015 às 15h.

PEDRIQUE, B.; STRUB-WOURGAFT, N.; SOME, C.; OLLIARO, P.; TROUILLER, P.; FORD, N.; PÉCOUL, B.; BRADOL, J. The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment. **Lancet Glob Health**. v.1 p 371-379, 2013.

PETRELA, R.; KUNESHKA, L.; FOTO, E.; ZAVALANI, F.; GRADONI, L.; (2010) Pediatric Visceral Leishmaniasis in Albania: A Retrospective Analysis of 1,210 Consecutive Hospitalized Patients (1995–2009). **PLoS Negl Trop Dis** v.4 n.9, 2010. doi:10.1371/journal.pntd.0000814

QUEIROZ, M. J. A.; ALVES, J. G. B.; CORREIAM J. B. Visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic area. **J Pediatr**. v.80 n.2 p141- 6, 2004.

QUINTEROS, R.; FICA, A.; ABUSADA, N.; MUÑOZ, L.; NOVOA, C.; GALLARDO, C. Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile. **Rev Chil Infect** . v.27 n.1 p 25-33, 2010.

RASCATI, K. L. **Introdução a Farmacoeconomia**. Porto Alegre: Artmed, 2010. 280 p.

RELY, K.; ALEXANDRE, P. K.; ESCUDERO, G. S. Costo Efectividad de Posaconazol versus Fluconazol/Itraconazol en el Tratamiento Profiláctico de las Infecciones Fúngicas Invasivas en México. **Value in Health**. v.14 p 39 – 42, 2011.

RIGO, R. S.; RIGO, L.; HONER, M. R. Alteração na Função Renal e Pancreatite: Efeitos Adversos do Tratamento da Leishmaniose Visceral. **Arq. Cien. Saude**, v.15 n 3 p 19-141, 2008.

SILVA, E. N.; GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G.; SILVA, M. T. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. **Rev Panam Salud Publica**. v 35 n 3 p 219–27, 2014.

SINGAL, A. G.; HIGGINS, P. D. R.; WALJEE, A. K. A Primer on Effectiveness and Efficacy Trials. **Clinical and Translational Gastroenterology** v.5, 2014. doi:10.1038/ctg.2013.13

SUNDAR, S.; MOREJ, D. K.; SINGH, M. K.; SINGH, V. P.; SHARMA, S.; MAKHARIA, A.; KUMAR, P. C. K.; MURRAY, H. W. Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. **Clin Infect Dis**. v 31 n 4 p 1104-1107, 2000.

SUNDAR, S.; PAI, K.; KUMAR, R.; PATHAK-TRIPATHI, K.; GAM, A. A.; RAY, M.; KENNEY, R. T. Resistance to treatment in kala-azar: speciation of isolates from northeast India, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* v 65 n 3 p.193–196, 2001.

SUNDAR, S.; SINHA, P. K.; RAI, M.; VERMA, D. K.; NAWIN, K.; ALAM, S.; CHAKRAVARTY, J.; VAILLANT, M.; VERMA, N.; PANDEY, K.; KUMARI, P.; LAL, C. S.; ARORA, R.; SHARMA, B.; ELLIS, S.; STRUB-WOURGART, N.; BALASEGARAM, M.; OLLIARO, P.; DAS, P.; MODABBER, F. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. **Lancet**, v 377 p 477–86, 2011.

URANW, S.; MEHEUS, F.; BALTUSSEN, R.; RIJAL, S.; BOELAERT, M. The Household Costs of Visceral Leishmaniasis Care in South-eastern Nepal. **PLoS Negl Trop Dis.** v 7 n 2 p 2062, 2013.

VANLERBERGHE, V.; DIAP, G.; GUERIN, P. J.; MEHEUS, F.; GERSTL, S.; VAN DER STUYFT, P.; BOELAERT, M. Drug policy for visceral leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis. **Tropical Medicine and International Health**, v 12 n 2 p 274–283, 2007.

VON PHILIPSBORN, P.; STEINBEIS, F.; BENDER M. E.; REGMI, S.; TINNEMANN, P. Poverty-related and neglected diseases an economic and epidemiological analysis of poverty relatedness and neglect in research and development. **Glob Health Action** v. 8 n. 25818, 2015.

ANEXO A – TABELA ACTG

Anexo disponível em: <http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf>

ANEXO B – CRONOGRAMA DE REALIZAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS E OUTRAS AVALIAÇÕES DURANTE O ACOMPANHAMENTO.

Avaliação	Dia 0	Dia 1	Dia 3	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 30	Dia 60	Dia 90	Dia 180
Termos de consentimento livre e esclarecido	+									
Avaliação clínica	+	+								
Teste para HIV	+									
Teste de gravidez	+									
Exame de fezes	+									
Hemograma completo	+			+	+	+	+	+	+	+
Glicemia pré-prandial	+									
Creatinina sérica	+	+	+	+	+	+				
Transaminases			+	+	+	+	+			
Bilirrubinas	+			+	+	+				
Tempo de protrombina	+			+	+	+				

Avaliação	Dia 0	Dia 1	Dia 3	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 30	Dia 60	Dia 90	Dia 180
Proteínas totais										+
Albumina							+			+
Amilase	+		+	+	+	+				
Lipase	+		+	+	+	+				
Globulina										+
Exame simples de urina	+			+						
Sódio sérico			+	+	+	+				
Potássio sérico		+	+	+	+	+				
Magnésio				+	+	+				
Hemocultura	+									
Urinocultura	+									
Rx de tórax	+									
Eletrocardiograma	+	+		+	+	+				

ANEXO C – ALGORITMO DE NARANJO

	SIM	NÃO	NÃO SABE
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0
O evento clínico apareceu após administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi descontinuado ou quando o antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não o fármaco) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação aparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	+1	0	0
A RAM aumenta a intensidade com aumento de dose ou se torna menos severa quando a dose é reduzida?	+1	0	0
O paciente tem história de RAM semelhante em exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0

Definição de relação causal de acordo com o somatório dos valores:

Somatório	Categoria
Maior ou igual a 9	Definida
Entre 5 e 8	Provável
Entre 1 e 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa