

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Daniel Savignon Marinho

Estudo dos potenciais valores econômico-sanitários de intervenções para o tratamento da leishmaniose visceral no cenário epidemiológico brasileiro.

Rio de Janeiro

2016

Daniel Savignon Marinho

Estudo dos potenciais valores econômico-sanitários de intervenções para o tratamento da leishmaniose visceral no cenário epidemiológico brasileiro.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Epidemiologia em Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Iuri da Costa Leite
Coorientadora: Prof^a. Dra. Claudia Cristina de Aguiar Pereira

Rio de Janeiro

2016

Daniel Savignon Marinho

Estudo dos potenciais valores econômico-sanitários de intervenções para o tratamento da leishmaniose visceral no cenário epidemiológico brasileiro.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Epidemiologia em Saúde Pública.

Aprovada em 18 de novembro de 2016

Banca Examinadora

Profª. Dra. Patrícia Coelho de Soárez
Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Rodolfo, de Almeida Lima Castro
Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – Instituto de Saúde Coletiva

Profª. Dra. Regina Paiva Daumas
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Geraldo Marcelo da Cunha
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Iuri, da Costa Leite (Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2016

À Maria Clara

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus criador, sustento e amparo.

Agradeço de forma especial a minha esposa Rachel pelo amor, apoio, compreensão, e paciência em minhas ausências físicas e intelectuais. Penso que ninguém mais que ela gostaria de ver o momento da defesa dessa tese. Do mesmo modo, agradeço a nossa filha Maria Clara por todo o apoio consciente e inconsciente que me deu, até mesmo quando dizia “Papai posso apertar o run?”. No momento em que entrego esse trabalho Maria Clara inicia seu processo de alfabetização, e logo poderá ler a página anterior, e perceber que por enquanto não precisaremos apertar o “run” com tanta frequência.

Agradeço aos meus pais José Renato e Mercedes por todo esforço, amor e paciência dedicados à minha educação e instrução. Agradeço ao meu irmão Rafael pelas palavras de incentivo, pelo carinho, pelos momentos de descontração durante os últimos quatro anos e por me estimular a pensar e criar com a alegria que nos é peculiar.

Agradeço aos meus familiares Ana Paula, Fábio, Gabriel, José, Marcela, Maria e Marta principalmente pela paciência e pelo apoio generoso dispensados à Rachel e Maria Clara durante esse tempo.

Agradeço aos meus colegas da Fiocruz pelo apoio, compreensão, e por me darem a oportunidade de realizar esta tese. Em especial, gostaria de agradecer ao Alberto Dias, a Carmen Romero, Cláudio Rodrigues, Marcos Denício, Carlos Morel e ao Eduardo Martins por todo o incentivo e suporte na minha decisão de realizar este estudo.

Tendo consciência que meu processo de instrução não se deve exclusivamente ao meu esforço, gostaria de agradecer à minha família no sentido mais amplo, e parafraseando Isaac Newton que um dia disse: “Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes. ”. Gostaria de dizer que: se consegui chegar até aqui, foi por ter me apoiado sobre ombros de gigantes com colunas curvas, peles rachadas pelo sol, e sonhos podados pela vida.

Agradeço aos pacientes e profissionais do sistema único de saúde brasileiro, que sem saber contribuíram para esse trabalho com o relato de uma etapa sofrida de suas vidas, ou com o registro do belo ofício de cuidar.

Faço um agradecimento muito especial aos meus orientadores Iuri e Claudia, por terem me apoiado e guiado nessa “grande aventura” com toda calma, respeito e amizade. Nesse período, passamos por muitas turbulências em nossas vidas, mas sempre nos apoiamos e chegamos até aqui. Certamente teremos outras “aventuras” como essa pela frente.

Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina.

CORALINA, 1983

RESUMO

A forma visceral da leishmaniose é certamente a forma mais grave e letal do complexo de doenças conhecidas como leishmanioses. Trata-se de uma doença tropical negligenciada, que possui vínculos complexos com a pobreza, e suas consequências. Considerando a baixa oferta de soluções tecnológicas para o controle e tratamento da leishmaniose visceral torna-se necessário o desenvolvimento de estudos para a avaliação da efetividade, e custo-efetividade dessas soluções de forma a garantir o máximo benefício da aplicação dos poucos recursos disponíveis para tecnologias aplicadas a essa doença. Sendo assim, apresenta-se o resultado de um estudo de custo-utilidade por modelagem de decisão, desenvolvido a partir de dados de registro dos casos de leishmaniose visceral na realidade brasileira. Foi desenvolvido modelo de cadeia de Markov, baseado na história natural da Leishmaniose visceral, com sete estados de transição, horizonte temporal de cinco anos, e ciclos de 15 dias. Sendo esse utilizado na comparação de custos diretos e anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) evitados para os tratamentos com antimoniato de n-metil meglumina, anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal. Os dados para parametrização do modelo foram obtidos pela utilização do sistema de informação de agravos de notificação (SINAN), e de informações hospitalares (SIH), refletindo a realidade dos casos de leishmaniose registrados no Brasil para o ano de 2012. A análise de sensibilidade probabilística foi utilizada para avaliação da incerteza relativa aos parâmetros, bem como a análise de cenários para avaliação da heterogeneidade. Para a análise do cenário representativo da população total, o tratamento com antimoniato de n-metil meglumina foi menos custoso (R\$62,73 por infectado) e mais efetivo (1,19 DALYs por infectado), quando comparado ao tratamento com anfotericina B desoxicolato (R\$89,15 e 1,31 DALYs por infectado), e com o tratamento com anfotericina B lipossomal (R\$ 584,04 e 1,31 DALYs), e até mesmo ao se considerar a política de preços reduzidos para a aquisição de anfotericina B lipossomal (R\$110,21 e 1,31 DALYs). Este estudo de custo-utilidade sugere que para o cenário epidemiológico brasileiro, a escolha do tratamento com antimoniato de n-metil meglumina apresenta-se como a mais custo-efetiva. Entretanto, faz-se necessária a avaliação dos potenciais eventos adversos, e indicações específicas de uso para cada um dos tratamentos avaliados.

Palavras-chave: Epidemiologia. Doenças Transmissíveis. Leishmaniose Visceral. Análise de Custo-Efetividade. Modelagem de decisão.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis is the most serious and deadly form of the complex of diseases known as leishmaniasis, classified as a neglected tropical disease, having complex links with poverty and its consequences. Considering the low supply of technological solutions for the control and treatment of visceral leishmaniasis, developing studies to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of these solutions in order to ensure the maximum benefit of the few resources available for developing technologies to this disease is a necessity. Thus, we present the results of a decision modelling based cost-utility study, developed from administrative databases of visceral leishmaniasis cases in Brazilian reality. We developed a Markov chain model based on the natural history of visceral leishmaniasis, including seven transition states, time horizon of five years, and 15 day cycle lengths. The model was designed to compare direct costs and years of disability-adjusted life (DALYs) averted from treatments with N-methyl meglumine antimoniate, amphotericin B deoxycholate and liposomal amphotericin B. The data for parameterization of the model were obtained by the use of the Brazilian national notifiable diseases database (SINAN), and the Brazilian hospital information system (SIH), reflecting the reality of leishmaniasis cases registered in Brazil in the year 2012. Probabilistic sensitivity analysis was used to evaluate parameter uncertainty, and scenario analysis was used for heterogeneity analysis. The analysis concerning the total population indicates that the treatment with N-methyl meglumine antimoniate was less expensive (RS \$ 62,73 per infected) and more effective (1,19 DALY per infected) compared to treatment with amphotericin B deoxycholate (R\$ 89,15 and 1,31 DALYs), and treatment with liposomal amphotericin B (R\$ 584,04 and 1,31 DALYs), even when considering the preferential price policy for the acquisition of liposomal amphotericin B (R\$ 110,21 and 1,31 DALYs). Considering the Brazilian epidemiological context, this cost utility study suggests that the treatment with n-methyl meglumine antimoniate would be the most cost effective. However, it is necessary to assess the potential adverse events, and specific usage information and restrictions for each of the treatments evaluated.

Keywords: Epidemiology. Communicable Diseases. Visceral Leishmaniasis. Cost-Benefit analysis. Decision modelling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-1 -	Distribuição de novos casos de Leishmaniose visceral em 2013.....	23
Figura 1-2-	Ciclo de Transmissão da Leishmaniose visceral zoonótica.....	26
Figura 4-1-	Representação esquemática do modelo de Markov para avaliação de intervenções para LV.....	43
Figura 4-2-	Plano de custo-efetividade e representação do limiar de custo-efetividade incremental λ	59
Figura 4-3-	Representação esquemática do processo de análise de sensibilidade probabilística.....	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1 - Carga de Leishmaniose LV estimada para os anos de 2010 e 2015.....	26
Quadro 1.2 - Resumo das diferentes formas de leishmaniose visceral conforme distribuição geográfica.....	27
Quadro 4.1 - Tipologia de modelos utilizados em avaliações econômicas em saúde.....	40
Quadro 4.2 - Versão genérica da matriz de transição para o modelo de Markov.....	43
Quadro 4.3 - Tratamentos padronizados para LV no Brasil.....	48
Quadro 4.4 - Definição dos Cenários - segundo infecção por HIV, transmissão, faixa etária e política de preço preferencial para aquisição de anfotericina B lipossomal.....	55
Quadro 4.5 - Características das principais distribuições de probabilidade utilizadas em avaliações econômicas em saúde.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1-	Chaves propostas para a união das bases de dados SINAN e AIH.....	50
Tabela 5.1-	Caracterização da amostra segundo o tipo de tratamento utilizado...	66
Tabela 5.2-	Comparação das proporções observadas para indivíduos tratados com antimoniato de meglumina e anfotericina B desoxicolato, segundo características e ajuste pelo escore de propensão.....	68
Tabela 5.3-	Comparação das proporções observadas para indivíduos tratados com antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal segundo características e ajuste pelo escore de propensão.....	69
Tabela 5.4-	Comparação das proporções observadas para indivíduos tratados com anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal segundo características e ajuste pelo escore de propensão.....	70
Tabela 5.5-	Comparação das proporções observadas para indivíduos tratados com Antimoniato de meglumina e anfotericina B desoxicolato segundo características e ajuste pelo escore de propensão para custos.....	71
Tabela 5.6-	Comparação das proporções observadas para indivíduos tratados com Antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal segundo características e ajuste pelo escore de propensão para custos.....	71
Tabela 5.7-	Comparação das proporções observadas para indivíduos tratados com anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal segundo características e ajuste pelo escore de propensão para custos.....	72
Tabela 5.8-	Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para a população total (MOD00).....	76
Tabela 5.9-	Análise determinística de Custo-utilidade, sem considerar preço diferenciado para aquisição de anfotericina B lipossomal.....	77
Tabela 5.10-	Análise determinística de Custo-utilidade, considerando custo diferenciado para aquisição de anfotericina B lipossomal.....	77

Tabela 5.11-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) para população total (MOD00)	80
Tabela 5.12-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) para a população total e preço preferencial (MOD00A)	83
Tabela 5.13-	Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV (MOD01)	87
Tabela 5.14-	Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV (MOD02)	88
Tabela 5.15-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) para cenário do segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV (MOD01).....	97
Tabela 5.16-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) para cenário do segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV (MOD02)	97
Tabela 5.17-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) para cenário com preço preferencial do segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV (MOD01A)	98
Tabela 5.18-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) para cenário com preço preferencial do segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV (MOD02A)	98
Tabela 5.19-	Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa de LV (MOD03)	102
Tabela 5.20-	Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa de LV (MOD04)	103
Tabela 5.21-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa de LV (MOD03)	112

Tabela 5.22-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa de LV (MOD04)	112
Tabela 5.23-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) cenário com preço reduzido para o segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa de LV (MOD03A)	113
Tabela 5.24-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) cenário com preço reduzido para o segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa de LV (MOD04A)	113
Tabela 5.25-	Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional com idade menor que 1 ano (MOD05)	116
Tabela 5.26-	Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos (MOD06)	117
Tabela 5.27-	Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos (MOD07)	118
Tabela 5.28-	Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos (MOD08)	119
Tabela 5.29-	Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional com idade maior ou igual a 60 anos (MOD09)	120
Tabela 5.30-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) - segmento populacional com idade menor de 1 ano (MOD05)	123
Tabela 5.31-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) - segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos (MOD06)	126
Tabela 5.32-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) - segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos (MOD07)	129
Tabela 5.33-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) - segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos (MOD08)	132

Tabela 5.34-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) segmento populacional maiores de 60 anos (MOD09)	135
Tabela 5.35-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) com preço reduzido e segmento populacional com idade menor de 1 ano (MOD05A).....	139
Tabela 5.36-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) com preço reduzido e segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos (MOD06A).....	142
Tabela 5.37-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) com preço reduzido e segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos (MOD07A)	145
Tabela 5.38-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) com preço reduzido e segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos (MOD08A).....	148
Tabela 5.39-	Análise de benefício monetário líquido (NMB) com preço reduzido e segmento populacional maiores de 60 anos (MODD09A)	151

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 5.1-	Simulação de custo e efetividade para população total.....	78
Gráfico 5.2-	Simulações de custo-utilidade incremental para população total....	78
Gráfico 5.3-	Curva de aceitação de custo-efetividade para população total.....	79
Gráfico 5.4-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade para população total....	79
Gráfico 5.5-	Simulação de custo e efetividade para população total e preço preferencial.....	81
Gráfico 5.6-	Simulações de custo-utilidade incremental para população total e preço preferencial.....	81
Gráfico 5.7-	Curva de aceitação de custo-efetividade para população total e preço preferencial.....	82
Gráfico 5.8-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade para população total e preço preferencial.....	82
Gráfico 5.9-	Simulação de custo e efetividade para o segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV.....	89
Gráfico 5.10-	Simulações de custo-utilidade incremental para o segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV.....	89
Gráfico 5.11-	Curva de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV.....	90
Gráfico 5.12-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV.....	90
Gráfico 5.13-	Simulação de custo e efetividade para o segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV.....	91
Gráfico 5.14-	Simulações de custo-utilidade incremental para o segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV.....	91
Gráfico 5.15-	Curva de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV.....	92
Gráfico 5.16-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV.....	92

Gráfico 5.17-	Simulação de custo e efetividade para o segmento populacional com diagnóstico HIV positivo, com preço reduzido.....	93
Gráfico 5.18-	Simulações de custo-utilidade para o segmento populacional com diagnóstico HIV positivo, preço reduzido.....	93
Gráfico 5.19-	Curva de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional com diagnóstico HIV positivo, com preço reduzido...	94
Gráfico 5.20-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional com diagnóstico HIV positivo com preço reduzido....	94
Gráfico 5.21-	Simulação de Custo-efetividade para o segmento populacional sem diagnóstico HIV positivo, com preço reduzido.....	95
Gráfico 5.22-	Simulações de custo-utilidade incremental para o segmento populacional sem diagnóstico HIV positivo, com preço reduzido...	95
Gráfico 5.23-	Curva de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional sem diagnóstico HIV positivo, com preço reduzido...	96
Gráfico 5.24-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional sem diagnóstico HIV positivo, com preço reduzido...	96
Gráfico 5.25-	Simulação de custo e efetividade - cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.....	104
Gráfico 5.26-	Simulações de custo-utilidade incremental - cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.....	104
Gráfico 5.27-	Curva de aceitação de custo-efetividade - cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.....	105
Gráfico 5.28-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade - cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.....	105
Gráfico 5.29-	Simulação de custo e efetividade – cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.....	106
Gráfico 5.30-	Simulações de custo-utilidade incremental - cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.....	106
Gráfico 5.31-	Curva de aceitação de custo-efetividade cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.....	107
Gráfico 5.32-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.....	107

Gráfico 5.33-	Simulação de custo e efetividade – preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.....	108
Gráfico 5.34-	Simulações de custo-utilidade incremental – preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.....	108
Gráfico 5.35-	Curva de aceitação de custo-efetividade – preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.....	109
Gráfico 5.36-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade – preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.....	109
Gráfico 5.37-	Simulação de custo e efetividade – preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.....	110
Gráfico 5.38-	Simulações de custo-utilidade incremental–preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.....	110
Gráfico 5.39-	Curva de aceitação de custo-efetividade preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.....	111
Gráfico 5.40-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.....	111
Gráfico 5.41-	Simulação de custo e efetividade - segmento populacional com idade menor de 1 ano.....	121
Gráfico 5.42-	Simulações de custo-utilidade incremental - segmento populacional com idade menor de 1 ano.....	121
Gráfico 5.43-	Curva de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade menor de 1 ano.....	122
Gráfico 5.44-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade menor de 1 ano.....	122
Gráfico 5.45-	Simulação de custo e efetividade - segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.....	124

Gráfico 5.46-	Simulações de custo-utilidade incremental - segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.....	124
Gráfico 5.47-	Curva de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.....	125
Gráfico 5.48-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.....	125
Gráfico 5.49-	Simulação de custo e efetividade - segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.....	127
Gráfico 5.50-	Simulações de custo-utilidade incremental - segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.....	127
Gráfico 5.51-	Curva de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.....	128
Gráfico 5.52-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.....	128
Gráfico 5.53-	Simulação de custo e efetividade - segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.....	130
Gráfico 5.54-	Simulações de custo-utilidade incremental - segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.....	130
Gráfico 5.55-	Curva de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.....	131
Gráfico 5.56-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.....	131
Gráfico 5.57-	Simulação de custo e efetividade - segmento populacional maiores de 60 anos.....	133
Gráfico 5.58-	Simulações de custo-utilidade incremental - segmento populacional maiores de 60 anos.....	133
Gráfico 5.59-	Curva de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional maiores de 60 anos.....	134
Gráfico 5.60-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional maiores de 60 anos.....	134
Gráfico 5.61-	Simulação de custo e efetividade – preço reduzido e segmento populacional com idade menor de 1 ano.....	137

Gráfico 5.62-	Simulações de custo-utilidade incremental preço reduzido e segmento populacional com idade menor de 1 ano.....	137
Gráfico 5.63-	Curva de aceitação de custo-efetividade preço reduzido e segmento populacional com idade menor de 1 ano.....	138
Gráfico 5.64-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade preço reduzido e segmento populacional com idade menor de 1 ano.....	138
Gráfico 5.65-	Simulação de custo e efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.....	140
Gráfico 5.66-	Simulações de custo-utilidade incremental - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.....	140
Gráfico 5.67-	Curva de aceitação de custo-efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.....	141
Gráfico 5.68-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade para- preço reduzido e segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.....	141
Gráfico 5.69-	Simulação de custo e efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.....	143
Gráfico 5.70-	Simulações de custo-utilidade incremental - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.....	143
Gráfico 5.71-	Curva de aceitação de custo-efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.....	144
Gráfico 5.72-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.....	144
Gráfico 5.73-	Simulação de custo e efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.....	146
Gráfico 5.74-	Simulações de custo-utilidade incremental - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.....	146
Gráfico 5.75-	Curva de aceitação de custo-efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.....	147
Gráfico 5.76-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.....	147
Gráfico 5.77-	Simulação de custo e efetividade - preço reduzido e segmento populacional maiores de 60 anos.....	149

Gráfico 5.78-	Simulações de custo-utilidade incremental - preço reduzido e segmento populacional maiores de 60 anos.....	149
Gráfico 5.79-	Curva de aceitação de custo-efetividade- preço reduzido e segmento populacional maiores de 60 anos.....	150
Gráfico 5.80-	Fronteira de aceitação de custo-efetividade- preço reduzido e segmento populacional maiores de 60 anos.....	150

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CEAC	Curva de Aceitação de Custo-efetividade
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
DALY	Disability Adjusted Life-Years
DTN	Doença Tropical Negligenciada
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
IPW	Inverse Propensity Weighting
LV	Leishmaniose Visceral
MS	Ministério da Saúde
NHB	Net Health Benefit
NMB	Net Monetary Benefit
PIB	Produto Interno Bruto
QALY	Quality Adjusted Life Years
SIH	Sistema de Informações hospitalares
SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
2	OBJETIVOS	33
2.1	OBJETIVO GERAL.....	33
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	34
4	METODOLOGIA	37
4.1	DEFINIÇÃO DO TIPO DE ESTUDO.....	37
4.2	DEFINIÇÃO DO MODELO.....	39
4.3	MODELOS DE CADEIA DE MARKOV APLICADOS ÀS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE.....	41
4.4	MODELO PROPOSTO.....	42
4.5	FONTES DE DADOS.....	49
4.6	INCONSISTÊNCIAS DOS DADOS.....	50
4.7	VIÉS DE SELEÇÃO.....	51
4.8	HETEROGENEIDADE.....	53
4.9	SIMULAÇÃO DE COORTE POR CADEIA DE MARKOV.....	56
4.10	APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS DA ANÁLISE DETERMINÍSTICA.....	57
4.11	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.....	60
4.12	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.....	63
5	RESULTADOS	65
6	DISCUSSÃO	152
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	157
	REFERÊNCIAS	159
	APÊNDICE – REVISÃO SISTEMÁTICA	165
	APÊNDICE – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE	177
	ANEXO – DICIONÁRIOS DE DADOS	178

Estrutura da Tese

O presente trabalho estrutura-se da seguinte forma: O capítulo **Introdução**, apresenta a situação epidemiológica da Leishmaniose visceral em âmbito global e contextualiza a situação brasileira, destacando a heterogeneidade das manifestações dessa doença nas diferentes regiões endêmicas. Este capítulo também contextualiza o campo da avaliação de tecnologias em saúde destacando a importância das avaliações econômicas em saúde. No capítulo **Objetivos** são apresentados o objetivo geral e específicos definidos para a tese. O capítulo **Revisão bibliográfica** apresenta uma revisão sobre os estudos de avaliações econômicas em leishmaniose visceral com foco em métodos de modelagem, e em estudos envolvendo outras estratégias de modelagem em leishmaniose. O capítulo **Metodologia** aborda a escolha de modelos de análise de decisão aplicados a avaliação econômica em saúde, a utilização de modelos de transição de estados em tempo discreto, especificamente os modelos de cadeia de Markov, a análise de sensibilidade probabilística, a utilização dos DALYs (anos de vida ajustados por incapacidade) evitados como medida de utilidade; a utilização de dados reais (“real world data”) para a parametrização de modelos de análise de decisão, a utilização das análises de custo-efetividade incremental, e da abordagem de “Net benefit” para a análise de resultados de modelos de simulação de custo-utilidade. No capítulo **Resultados** inicialmente são apresentados os resultados referentes à parametrização dos modelos de simulação, e posteriormente os resultados das simulações dos modelos de Markov como razão de custo-efetividade; custo-efetividade incremental, net monetary benefit, curva de aceitação de custo-efetividade e fronteira de aceitação de custo-efetividade para os tratamentos com antimoníato de meglumina, anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal. As análises também foram apresentadas para os subgrupos etários, área de transmissão intensa e infecção conhecida por HIV. Com base nos resultados obtidos são apresentados os capítulos **Discussão e Considerações finais**. Finalizando esse trabalho são apresentados os capítulos **Referências, Apêndices e o Anexo**.

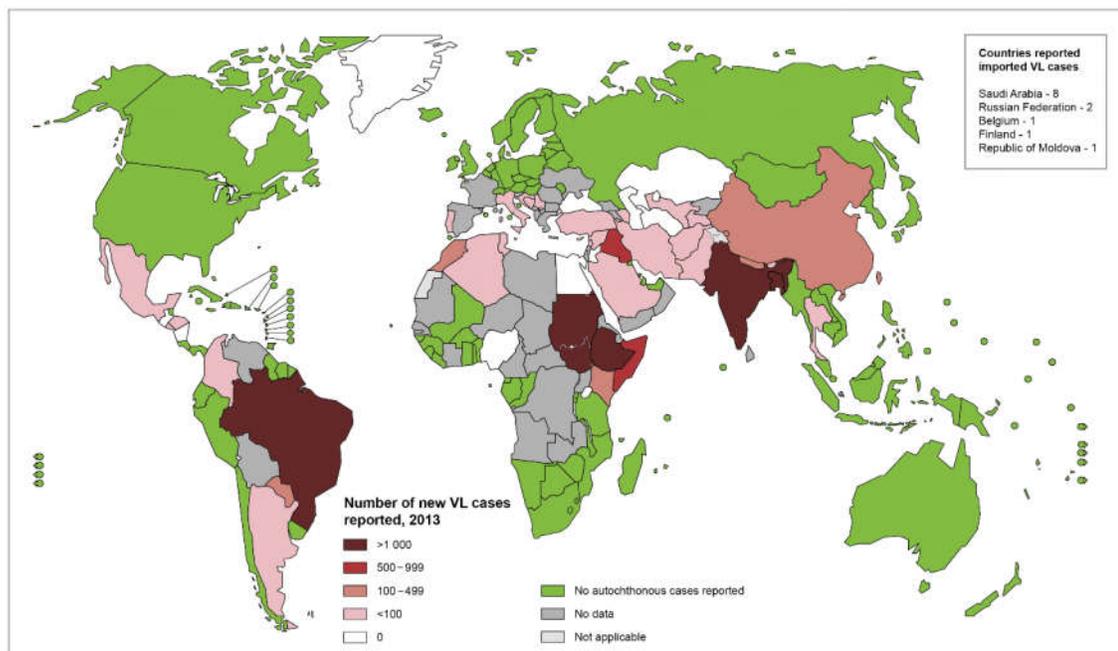
1 INTRODUÇÃO

A forma visceral da Leishmaniose é certamente a mais grave e letal do complexo de doenças conhecidas como leishmanioses, decorrente das infecções por protozoários do gênero *Leishmania*, que incluem também as formas cutânea difusa (LCD) e muco-cutânea (LMC). Trata-se de doença tropical negligenciada, que possui vínculos complexos com a pobreza, e suas consequência (1). Sua manifestação clínica foi definida pelo guia de vigilância em saúde do Ministério da Saúde da seguinte forma: “ É uma doença crônica, sistêmica, caracterizada por febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia, hepatoesplenomegalia e anemia, dentre outras.” (2)

Recentemente um painel de especialistas destacou a LV como uma doença prioritária para a América Latina (3). O Brasil encontra-se entre os seis países (Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Brasil e Etiópia), que concentram mais de 90% dos casos novos de leishmaniose visceral (LV) (4), conforme ilustrado pela Figura 1.1. Destacando-se o Brasil como o país com maior representatividade de casos de LV causados pela *Leishmania infantum* (*Leishmania infantum chagasi*), principal espécie dos casos de LV que acontecem na Europa e nas Américas, tendo como importante característica, a transmissão zoonótica, em oposição a espécie *Leishmania donovani* cuja transmissão antroponótica pode causar grandes surtos como o que levou ao óbito de aproximadamente 10% da população do Sudão na década de 90 (5).

Do ponto de vista epidemiológico a Leishmaniose visceral apresenta-se como um grande desafio por ser causada por diferentes protozoários, possuir diferentes reservatórios, ser transmitida por diferentes espécies de vetores, ter um ciclo silvestre importante, estar em processo de expansão do ambiente rural para ambientes periurbanos e urbanos, e recentemente manifestar-se como uma importante coinfeção do vírus HIV(6).

Figura 1-1 Distribuição de novos casos de Leishmaniose visceral em 2013.



Nota: Imagem adaptada do website da Organização mundial da saúde(7).

Por se tratar de uma doença tropical negligenciada (DTN) e estar diretamente associada às populações com baixo poder aquisitivo e capacidade de mobilização, o desenvolvimento de novas tecnologias para seu controle acontece de forma pouco dinâmica, fazendo com que algumas dessas tecnologias estejam sendo utilizadas por mais de 50 anos.

A baixa oferta de soluções tecnológicas para o controle e tratamento da Leishmaniose visceral faz com que os mecanismos para avaliação da efetividade, e custo-efetividade dessas soluções sejam de grande importância para garantir o máximo benefício da aplicação dos poucos recursos disponíveis para o tratamento dessa doença. Desse modo vale ressaltar o papel da epidemiologia translacional conforme apresentada por Szklo em seu artigo de 2015 (8), sendo este o de transferir os conhecimentos adquiridos com estudos epidemiológicos ao planejamento de programas e políticas de controle de doenças, prática que remonta ao estudo de John Snow para o controle da cólera na Inglaterra do século XIX.

De forma geral, as transferências entre países de estudos de avaliações de tecnologias em saúde possuem restrições quanto às metodologias, às características dos sistemas de saúde e de suas respectivas populações, conforme apresentado por Drummond 2015(9). Assim, a geração de estudos locais apresenta-se como uma necessidade para garantia de aplicabilidade. Ao se considerar a transferência de estudos de tecnologias em DTN produzidos nos países endêmicos, acrescentam-se outras barreiras como a grande diferença de realidade entre os sistemas de saúde, o poder aquisitivo dos pacientes e as exigências de evidências para a incorporação de uma nova tecnologia em saúde. Além das características das próprias doenças como tipificada pela LV, que possui até mesmo diferentes agentes etiológicos nos diferentes continentes.

O Brasil possui grande tradição no estudo da Leishmaniose visceral, podendo-se destacar os estudos epidemiológicos e terapêuticos realizados inicialmente em 1936 conforme relatado por Chagas (10) como resultado dos trabalhos da comissão encarregada pelo estudo da Leishmaniose visceral Americana. Entretanto, em levantamento recente realizado por Romero e Boelaert (11) foram identificados poucos e limitados estudos clínicos com intervenções para o tratamento da LV no cenário epidemiológico brasileiro. Esta limitação pode ser superada de forma parcial pela disponibilização de dados de notificação compulsória dos casos suspeitos de LV no Brasil disponíveis no Sistema de informação de agravos de notificação SINAN, que se constitui em fonte de dados de efetividade relativa às condições reais de utilização, apesar das limitações quanto à alocação não randomizada dos pacientes. Para a análise de custos dessas diferentes intervenções dispõe-se dos dados do Sistema de informações hospitalares (SIH), que apresenta a perspectiva de custos do pagador SUS, tendo como principal limitação a defasagem dos valores Tabelados.

A utilização de dados de vida real (“*real world*”) tem recebido bastante atenção nos últimos anos, quer seja pela crescente informatização de dados em saúde, quer seja pelo desenvolvimento de técnicas e equipamentos para relacionar e analisar grandes volumes de dados, ou mesmo para contornar as limitações desses dados (12,13). Entre essas limitações podem-se citar a elevada proporção de dados faltantes (“*missing values*”), corrigida por meio de técnicas de imputação, os erros de registros de variáveis chave para a relação de bancos de dados, contornados com a utilização de técnicas de relacionamento probabilístico, e a alocação não aleatória, solucionada por meio do uso técnicas como a do score de propensão. No campo de estudo das avaliações de tecnologias em saúde (ATS), e mais especificamente nas avaliações econômicas em saúde, é crescente o número de publicações utilizando essas técnicas, principalmente para a parametrização de modelos de análise de decisão.

A utilização desses dados é de fundamental importância para a análises que pretendam explorar questões de heterogeneidade (14), tendo em vista que o rigor dos critérios de inclusão nos ensaios clínicos randomizados dificulta a execução de análises em subpopulações que rotineiramente se utilizam das tecnologias em saúde. O estudo de heterogeneidade em avaliações de tecnologias em doenças infecciosas e particularmente na LV possui grande relevância devido à complexidade do ciclo dessa doença, em particular da possibilidade de avaliação de diferentes intervenções simultâneas (vacinas, métodos diagnósticos e tratamentos), bem como da necessidade de se observar o efeito dessas tecnologias ao longo do tempo, considerando fenômenos como resistência, imunidade de rebanho, perda de imunidade. Conforme demonstrado em artigo publicado por este autor (15) (Apêndice) os estudos de avaliações econômicas de tecnologias aplicadas ao controle da leishmaniose visceral produzidas até o momento não conseguiram refletir as peculiaridades da Leishmaniose visceral americana, limitando a aplicação desses às características epidemiológicas da leishmaniose no Brasil. Considerando-se a disponibilidade de dados de utilização das intervenções terapêuticas e da capacidade de relacionamento de banco de dados, e o conjunto de estudos epidemiológicos ora disponíveis no Brasil, considerou-se oportuno e necessário o desenvolvimento de um estudo de custo-utilidade incluindo as intervenções utilizadas atualmente no sistema único de saúde brasileiro, e também a disponibilização da metodologia analítica para a avaliação das novas tecnologias que futuramente sejam disponibilizadas para o controle da LV no Brasil.

CARACTERIZAÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL

Estima-se que a leishmaniose visceral cause 50.000 mortes anualmente, o que a coloca como a segunda doença parasitária em número de mortes anuais, superada apenas pela malária (16). Em termos de DALY (Disability Adjusted Life-Years), indicador que combina anos de vida perdidos por morte prematura com anos perdidos por incapacidade. No ano de 2015 a perda global apresentada para os casos de LV foi de 1.377.402 (965.403 – 1.863.823) DALYs (17). Entretanto, é importante ressaltar que para cada caso clinicamente manifestado existiriam de 6 a 20 casos assintomáticos, que auxiliam na manutenção do ciclo da infecção (1). Este fato é agravado pela compulsoriedade de notificação em apenas 32 dos 88 países atingidos pelas diferentes formas de leishmaniose. O Quadro 1.1 apresenta os dados de carga de doença de LV em nível mundial e para o Brasil para os anos de 2010 e 2015.

Quadro 1-1 Carga de Leishmaniose LV estimada para os anos de 2010 e 2015.

Região	ANO	YLL (1.000)	YLD (1.000)	DALY (1.000)
Global	2010	1.352,29	4,11	1.356,40
	2015	1.373,15	4,25	1.377,40
Brasil	2010	24,16	0,11	24,27
	2015	21,70	0,10	21,80

Nota : Dados disponíveis no site do projeto Global Burden of Disease (17)

No Brasil A LV é causada por protozoários da espécie *Leishmania chagasi*, atualmente reclassificada como *Leishmania infantum*. Sua transmissão é feita por flebotomíneos das espécies *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi* (18). O parasita se multiplica no interior do trato digestivo do flebotomíneo e se torna infectante entre oito e 20 dias. A Figura 1.2 apresenta o ciclo de transmissão da leishmaniose visceral na sua forma zoonótica. Destaca-se nesse ciclo a importância dos reservatórios silvestres envolvendo espécies de roedores e marsupiais que infectam flebotomíneos que, ao fazerem o repasto em canídeos (não domésticos), são transportados ao peridomicílio, geralmente na área rural, passando a ter um ciclo nesses ambientes e, assim, infectando cães domésticos e eventualmente humanos (19).

Figura 1-2 Ciclo de Transmissão da Leishmaniose visceral zoonótica.



Nota : Figura originalmente publicada por Peters et al.(19)

O Quadro 1.2, adaptado de Zijlstra 2016 (20), apresenta de forma resumida as diferenças entre a leishmaniose visceral nos diferentes continentes, considerando a espécie de leishmania, a forma de transmissão, o principal vetor, o reservatório animal, a relevância da coinfeção com HIV e a ocorrência da forma dérmica de leishmaniose pós leishmaniose visceral PKDL.

Quadro 1-2 Resumo das diferentes formas de leishmaniose visceral conforme distribuição geográfica

Característica	Ásia	África	América	Europa (mediterrâneo)
Parasita	<i>L.donovani</i> <i>L.infantum</i> <i>L.siamensis</i>	<i>L.donovani</i>	<i>L.infantum</i> (<i>chagasi</i>)	<i>L.infantum</i>
Transmissão	Antroponótica	Antroponótica Zoonótica	Zoonótica	Zoonótica
Vetor	<i>P.argentipes</i>	<i>P.orientalis</i> <i>P.martini</i>	<i>Lu. Longipalpis</i>	<i>P.perniciosus</i> <i>P.ariasii</i>
Reservatório animal	Nenhum	Roedores Cães	Cães Raposas Marsupiais	Cães
Relevância da coinfeção com HIV	Pouca	Pouca	Crescente	Grande
Leishmaniose dérmica pós Kalazar (PKDL)	10-20%	Até 60%	Rara	Rara

Nas últimas duas décadas a leishmaniose visceral apresentou padrão de urbanização, devido à alta velocidade de disseminação nas áreas metropolitanas. Esse novo padrão na ocorrência da LV no Brasil pode ser explicado por vários fatores, com destaque para as falhas na implementação de medidas de controle intra e entre áreas urbanas. O processo de urbanização da LV e o processo de expansão dos casos de HIV para áreas rurais favorecem o risco de desenvolvimento da coinfeção HIV/LV(6).

INTERVENÇÕES PARA O CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL

O diagnóstico e o acompanhamento clínico do tratamento de pacientes com LV apresentam-se como um desafio(21). Classicamente a confirmação do diagnóstico é feita pela identificação de parasitas em amostras clínicas, sendo utilizados aspirados de baço, medula óssea, linfonodos ou fígado(18,21,22). Essas técnicas são de elevado custo, necessitam de pessoal com elevado nível de treinamento, são demoradas e possuem risco de complicações graves, principalmente em pacientes com comprometimento hematológico.

Desse modo, o desenvolvimento e a utilização de testes sorológicos têm sido estimulados fortemente nos últimos anos. Entre as técnicas já disponíveis estão: o teste ELISA; o DAT (Direct Agglutination Test), que possui boa sensibilidade, mesmo em casos de coinfeção com HIV, boa estabilidade, não necessitando de refrigeração, além de ser o padrão ouro para o teste de campo da LV; o teste de aglutinação de latex para Kalazar possui boa especificidade e sensibilidade mediana ; o teste rápido (fita) que utiliza o antígeno recombinante rK39, o qual demonstrou 100% de sensibilidade e 98% de especificidade na Índia (21); e 92,0% de sensibilidade 95,6% de especificidade no Brasil em recente publicação da OMS (23). Há ainda a análise por PCR (reação em cadeia da polimerase) que possui alta especificidade e alta sensibilidade, sendo, entretanto, de difícil utilização nas áreas endêmicas com pouca infraestrutura laboratorial (21).

O tratamento de primeira linha para LV baseia-se na administração de antimoniais pentavalentes injetáveis (stibugluconato sódico e antimoniato de meglumina). Este tratamento é de longa duração, aproximadamente 30 dias, potencialmente tóxico (cardiotoxicidade), e doloroso. Somando-se a isso, existe crescente resistência a estes medicamentos, principalmente na Índia e no Nepal (21,22).

Mais recentemente, incluiu-se a utilização da anfotericina B (desoxicolato de anfotericina) no arsenal terapêutico para tratamento da LV. Apesar de grande eficácia, este fármaco possui limitações como a sua toxicidade dose dependente, a necessidade de administração intravenosa e o longo tempo de duração do tratamento (até 20 dias) (18,21,22,24). Devido às limitações da utilização do desoxicolato de anfotericina B, em 1997 foi aprovada a utilização da formulação lipossomal de anfotericina B, anteriormente desenvolvida para o tratamento de infecções fúngicas graves, no tratamento da LV. Entre as vantagens da utilização da anfotericina B lipossomal estão o menor tempo de tratamento, aproximadamente 10 dias (18,21,22,25,26), ainda que existam estudos relatando tratamentos bem sucedidos em até 1 dia (27). Entre suas

desvantagens estão a necessidade de ambiente hospitalar para administração intravenosa, e seu custo elevado, que embora tenha sido recentemente reduzido por meio de um acordo entre o fabricante e a OMS para 10% do valor original, ainda permanece mais elevado do que o desoxicolato de anfotericina e os antimoniais.

Os medicamentos miltefosina e paromomicina são utilizados em outros países para o tratamento da LV, podendo ser utilizados de forma isolada ou em associação seriada com a anfotericina lipossomal (28). O uso associado teria o objeto de evitar resistência e reduzir o tempo de tratamento da LV. A paromomicina possui a vantagem de poder ser administrada de forma intramuscular, reduzindo os custos associados à administração do medicamento. Já a miltefosina apresenta eficácia espécie dependente (29), e tem administração de forma oral, entretanto seu custo e a restrição da utilização por mulheres em idade fértil tornam sua utilização bastante restrita.

Nenhum dos tratamentos hoje disponíveis, pode ser classificado como ideal, quer seja: por sua toxicidade, indução de resistência, longo tempo de tratamento, necessidade de administração parenteral, restrição ao uso em mulheres em idade fértil ou pelo seu alto custo. Sendo assim, a necessidade de desenvolvimento e avaliação de novas tecnologias terapêuticas são de fundamental importância para que a LV seja controlada em um contexto de estratégias integradas. Deve-se ainda ressaltar que esse processo de desenvolvimento e avaliação deve ser feito considerando-se as especificidades das diferentes áreas endêmicas.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Formalmente a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um processo abrangente, por meio do qual são avaliados os impactos clínicos, sociais e econômicos das tecnologias em saúde, levando-se em consideração aspectos como eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade, entre outros (30). Entende-se como tecnologias em saúde os medicamentos, os equipamentos e procedimentos técnicos, os sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte, além dos programas e protocolos assistenciais por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (30).

No processo de avaliação de tecnologias em saúde destacam-se as avaliações econômicas, que se referem ao conjunto de técnicas, desenvolvidas pelos economistas da saúde com o objetivo de auxiliar o processo decisório na comparação de diferentes ações (31,32). Taylor e colaboradores chegam a apresentar estas avaliações como a quarta barreira à inclusão de um novo produto para a saúde, em conjunto com qualidade, eficácia e segurança (33). De forma geral, apesar dos diferentes métodos, as avaliações econômicas fazem o equilíbrio entre os benefícios e os custos associados a cada ação a ser avaliada (32). Estas técnicas possuem grande utilidade em áreas onde a oferta de novas tecnologias é crescente, mas o volume de recursos não cresce na mesma proporção. A lógica dessas avaliações, do ponto de vista dos sistemas de saúde, é garantir que para um dado recurso se atinja o benefício máximo para seus cidadãos. Para tal, é essencial a geração de informação de forma transparente e com rigor metodológico.

Do ponto de vista do produtor de tecnologias, as avaliações econômicas constituem um conjunto de ferramentas que servem para orientar o desenvolvimento de novos produtos, por meio da análise das alternativas ora disponíveis no mercado, gerar informação para o processo de incorporação de suas novas tecnologias por sistemas de reembolso ou compras governamentais e divulgar as novas tecnologias para o mercado privado (34–36), ressaltando seus potenciais benefícios.

Os tipos de estudos mais frequentes em avaliações econômicas em saúde são: a) estudos de custo-benefício; b) estudos de custo-efetividade; c) estudos de custo-utilidade; e d) estudos de custo minimização. Normalmente esses estudos são conduzidos concomitantemente à fase III de ensaios clínicos de uma nova tecnologia, o que torna a avaliação de efetividade em uma avaliação de eficácia.

A execução de estudos, em etapas anteriores da cadeia de desenvolvimento de produtos para saúde, geralmente é realizada por meio de estratégias de modelagem, utilizando-se árvores de

decisão, modelos de cadeias de Markov, modelos de simulação de eventos discretos, modelos dinâmicos de transmissão (35–38).

As avaliações econômicas em saúde necessitam que certas práticas sejam padronizadas e explicitadas, com o objetivo de manutenção da qualidade desses estudos, entre essas práticas destacam-se:

- a definição do ponto de vista para o qual se faz a análise. Esta escolha é importante por ser norteadora de quais custos serão contemplados na avaliação. Normalmente, trabalha-se com a perspectiva da sociedade, que apesar de ser mais ampla pode dificultar a tomada de decisão em situações específicas. Também é bastante utilizada, a perspectiva do sistema de saúde (SUS) (37), sendo essa a adotada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC).
- o horizonte temporal adotado no modelo deve ser suficientemente longo para que seja possível a observação dos eventos clínicos e econômicos relevantes para a análise, utilizando informações obtidas da história natural da doença.
- a necessidade de se trabalhar desfechos que possuam real importância para a avaliação da efetividade das intervenções (ex. mortes pela patologia evitadas, cirurgias evitadas, etc.)
- a necessidade da realização de estudos de sensibilidade para lidar com as incertezas dos modelos selecionados, e se possível observar a robustez da análise frente a alterações de alguns parâmetros.

Os estudos de modelagem, por princípio, utilizam da melhor fonte de evidência disponível para estabelecimento de parâmetros, frequentemente essa evidência é fornecida por ensaios clínicos randomizados, ou por estudos de síntese de evidências como as meta-análises de ensaios clínicos randomizados, sendo essas em sua forma clássica ou por métodos de comparação indireta. Quando não há disponibilidade de ensaios clínicos randomizados, ou se esses não são adequados à estrutura do modelo, outras fontes de evidências devem ser buscadas. Nesse sentido destacam-se nos últimos anos a utilização dos chamados “dados do mundo real” (“*real world data*”), sendo esses definidos pela sociedade internacional de farmacoeconomia e

pesquisa de desfechos (ISPOR) (39) como dados utilizados para tomada de decisão que não são coletados em ensaios clínicos randomizados convencionais, destacando-se entre essas fontes de dados: os ensaios clínicos pragmáticos, dados de rotina de vigilância em saúde, e prontuários eletrônicos. Com a crescente informatização dos dados em saúde, e sua disponibilização para a comunidade científica, aliadas ao desenvolvimento das técnicas de tratamento e relacionamento de dados, a síntese de informação na chamada “real world evidence” tem se tornado uma forma importante para superar as limitações de informações na parametrização de modelos de análise de decisão aplicados às avaliações econômicas em saúde.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e avaliar modelo de análise de decisão capaz de prever o potencial valor sanitário e econômico de novas intervenções para o manejo da Leishmaniose Visceral no Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar e avaliar a aplicabilidade, no Brasil, dos modelos de análise de decisão previamente desenvolvidos para a avaliação de novas terapêuticas da leishmaniose visceral.
- Estimar os custos diretos seguindo a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS) com base nas fontes de informações disponibilizadas pelo SUS.
- Propor modelo de análise de decisão capaz de avaliar as estratégias para o manejo da Leishmaniose visceral no Brasil, incluindo múltiplos cenários, envolvendo a transmissão da doença, seu diagnóstico e tratamento.
- Apresentar os resultados de custo-efetividade das diferentes estratégias de tratamento para leishmaniose visceral, explorando as características epidemiológicas no Brasil.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM LEISHMANIOSE VISCERAL.

O APÊNDICE apresenta artigo onde foram analisados de forma sistemática os estudos de avaliações econômicas em saúde ora produzidos, dando ênfase nas limitações desses estudos quanto à aplicabilidade à realidade brasileira. Entre os estudos abrangendo avaliações econômicas aplicadas ao diagnóstico e/ou tratamento de pacientes com leishmaniose visceral destacam-se:

a) o estudo de Boelaert e colaboradores (40), que se propôs a criar uma estrutura de árvore de decisão para avaliar as consequências clínicas e econômicas de estratégias ditas “test-treatment”, comparando o tratamento de todos os casos suspeitos, o tratamento de casos positivos analisados por exames parasitológico, o tratamento de pacientes com títulos altos frente ao teste DAT (Direct Agglutination Test), e o tratamento de pacientes com títulos limítrofes para o teste DAT. Todos os tratamentos seriam feitos com antimoniatos. Os custos foram comparados na perspectiva do sistema de saúde e os dados para preenchimento do modelo se referem ao Sudão.

b) o segundo estudo de Boelaert e colaboradores (41) que continuou comparando por meio de árvore de decisão, as estratégias “test-treatment” de tratar todos os suspeitos clínicos; os com parasitologia positiva; e os com teste sorológico (DAT) positivo. Este estudo apresenta como novidade a inclusão de simulações e testes de sensibilidade para tratamentos com novos fármacos estabelecendo um largo intervalo para os seus custos e para sua eficácia.

c) o estudo de Vanlerberghe e colaboradores (42) que mantendo a estrutura de árvores de decisão tentou responder à questão “Qual é o regime terapêutico mais custo-efetivo para tratamento da leishmaniose visceral em serviços de saúde de primeira linha em regiões endêmicas?”. Neste estudo foram avaliadas as estratégias com o uso de: antimoniais pentavalente; anfotericina B na sua forma desoxicolato; miltefosina (único tratamento oral disponível); formulações lipossomais de anfotericina B (regime de cinco dias de tratamento). Este modelo já utiliza como teste diagnóstico padrão o teste rápido com o antígeno rK39.

Os dados modelados foram extraídos de diversos estudos disponíveis na literatura científica, entretanto, os custos derivam dos índices de referência ao consumidor indiano, mostrando a orientação deste estudo para aquela população, fato plenamente justificado dada a importância epidemiológica dessa região, quando se trata de Leishmaniose visceral.

d) o estudo de Olliaro e colaboradores (28) que apresentou uma análise de custo-efetividade focada na realidade de Bihar, estado da Índia com alta incidência de LV e índices elevados de resistência ao tratamento com antimoniatos. Desse modo, o modelo analítico avaliou os tratamentos com: diferentes regimes de anfotericina B lipossomal; miltefosina; e paromomicina (recente medicamento administrado por via intramuscular); além de avaliar combinações binárias entre anfotericina B lipossomal e miltefosina, anfotericina B lipossomal e paromomicina, e combinações de paromomicina e miltefosina. Este modelo não inclui o teste diagnóstico, e traz como medidas de efetividade o número de mortes evitadas e o número de anos de vida perdidos por morte prematura evitados (averted YLL).

e) o estudo de Adhikari e Supakakunti (43) se destaca pela utilização da metodologia de análise de custo-benefício e pela perspectiva social incorporada na análise de custos. Neste estudo não foram comparadas alternativas terapêuticas, e sim estratégias para a eliminação da LV no Nepal, destacando-se: diagnóstico precoce e tratamento completo; detecção precoce e estratégias de contenção de epidemias; estabelecimento de serviços de diagnóstico apropriados; proteção de populações sob risco com uso de inseticida residual duas vezes ao ano nos domicílios; promoção de medidas educativas objetivando o diagnóstico precoce. Os benefícios foram definidos como alteração da produtividade e economia de recursos.

f) o estudo de Meheus e colaboradores (44) que avaliou dez alternativas terapêuticas em uso ou em desenvolvimento (fase III), incluindo as combinações binárias previamente avaliadas. A análise de custos foi feita sob uma perspectiva social e o estudo de sensibilidade ressaltou a importância da relação entre os preços dos medicamentos miltefosina e anfotericina B lipossomal.

g) o estudo de Lee e colaboradores (45) apresenta análise de custo-efetividade de uma potencial vacina para a prevenção de casos de leishmaniose visceral no contexto epidemiológico da Índia. Este estudo apresentou um modelo de cadeia de Markov fundamentado na história natural da leishmaniose visceral. Ressalta-se também a utilização dos DALYs evitados como medida de

desfecho, assim como a realização da análise de custo-efetividade da potencial vacina segundo diferentes estimativas de efetividade.

As avaliações econômicas em leishmaniose visceral realizadas não refletem a realidade desta doença no continente americano, e mais especificamente no Brasil, quer seja pelas características de desfecho, dada a diferença da dinâmica desta patologia em nosso país, quer seja pela realidade econômica do país que é bastante distinta da africana e indiana, dificultando sua aplicação no cenário epidemiológico brasileiro.

A busca foi estendida para modelagens econômicas de intervenções para leishmaniose tegumentar, destacando-se o estudo de Orellano e colaboradores (46). Este estudo propôs um modelo de cadeia de Markov com cinco compartimentos, com parametrização feita com dados coletados em zonas rurais da Argentina, e utilizando DALYs evitados como medida de desfecho. O modelo foi estruturado para avaliar o impacto de roupas e cortinas impregnadas com inseticidas em conjunto com um programa de treinamento para redução do tempo até diagnóstico dos casos de leishmaniose tegumentar.

Na busca por modelos dinâmicos de transmissão para leishmaniose visceral destacaram-se os artigos de Stauch e colaboradores (47) que desenvolveram um modelo com três compartimentos relativos ao vetor, e 11 compartimentos envolvendo o hospedeiro humano, incluindo tratamentos de primeira e segunda linha. Os dados utilizados na parametrização do modelo foram os referentes a um estudo de intervenção comunitária com cortinas impregnadas com inseticidas conduzido na Índia e no Nepal (KALANET), e por opiniões de especialistas. Burattini e colaboradores (48) propuseram um modelo com quatro compartimentos (susceptível, infectado, doente e recuperado) relativos aos hospedeiros humanos, quatro compartimentos (susceptível, infectado, doente e recuperado) relativos aos reservatórios animais, e três compartimentos (susceptível, infectado não infectante, e infectado infectante) para os insetos vetores. Este modelo utilizou dados secundários referentes às características epidemiológicas brasileiras para sua parametrização, e apresentou como principal vantagem a capacidade de incorporar na modelagem a população de hospedeiros não humanos.

4 METODOLOGIA

A necessidade de utilização de tecnologias em saúde faz com que escolhas devam ser tomadas a todo momento sobre qual tecnologia produzirá o desfecho desejável com o menor investimento de recursos pelos provedores de serviços de saúde. Neste sentido, a utilização de formas sistemáticas de análise das tecnologias em saúde torna-se uma necessidade frente ao aumento da oferta de tecnologias, o aumento da necessidade de utilização dessas devido ao aumento da longevidade, e o aumento da necessidade de recursos para os sistemas de saúde. Neste capítulo, procura-se apresentar didaticamente a metodologia utilizada no processo de avaliação de novas tecnologias voltadas para o manejo da leishmaniose visceral no cenário epidemiológico brasileiro, com foco nas alternativas terapêuticas. A metodologia apresentada nesse trabalho aborda a avaliação econômica em saúde com base em dados reais disponibilizados pelo SUS, e os métodos utilizados para superar as dificuldades inerentes a dados de coleta contínua, ou seja, aqueles que não foram planejados para atender ao objetivo específico da pesquisa. É importante ressaltar que os sistemas de informação do Ministério da Saúde (Sistema de informação de agravos de notificação-SINAN, e Sistema de Informações Hospitalares do SUS-SIH/SUS) foram utilizados como fonte de dados não apenas por coletarem e disponibilizarem essas informações de forma rotineira, mas por representarem o principal agente da perspectiva do estudo, ou seja, a instituição responsável pelo pagamento do tratamento (SUS).

4.1 DEFINIÇÃO DO TIPO DE ESTUDO

Conforme apresentado por Drummond (49), os estudos de avaliações econômicas em saúde são os que fazem a análise comparativa de intervenções alternativas considerando tanto seus custos como consequências clínicas. As avaliações que não comparam diferentes intervenções ou que se restringem apenas a dimensão de custos ou consequências são classificadas como avaliações parciais. As avaliações que comparam intervenções diferentes e que analisam tanto custo como consequências são ditas avaliações econômicas completas, com destaque para:

- as avaliações de custo-benefício, que se caracterizam por mensurar tanto custos como benefícios em unidades monetárias. Possui como base teórica a ideia de bem-estar social, e a escolha entre diferentes intervenções seria condicionada ao valor incremental do desfecho ser maior que o valor incremental dos custos de sua adoção. Apesar de ter grande utilização na avaliação de várias políticas públicas, sua utilização na área de saúde é bastante limitada,

principalmente pela baixa aceitação na monetarização dos estados de saúde, que de forma extrema pode levar à ideia de monetarização da vida.

- as avaliações de custo-efetividade, amplamente utilizadas na literatura científica e que possuem como principal característica a medida de desfecho em unidades naturais (ex. mortes evitadas, semanas livre de dor, redução da pressão da arterial), sua principal limitação encontra-se no fato de diferentes condições de saúde possuírem unidades de desfecho diferentes dificultando a comparação e posterior priorização de intervenções.
- as avaliações de custo minimização são uma forma de avaliação de custo-efetividade, onde assume-se a priori que as intervenções possuem desfechos idênticos justificando a análise apenas dos custos associados a cada uma delas, escolhendo-se a de menor custo. Pela dificuldade de comprovação do pressuposto de igualdade de desfechos das intervenções, esse tipo de avaliação tem se tornado cada vez mais rara.
- as avaliações de custo-utilidade utilizam-se do conceito de utilidade, aqui entendido como uma medida de preferência entre as intervenções. De forma mais ampla, esse conceito pode ser definido como uma expressão de qualidade de vida, permitindo que os desfechos possam ser mensurados em uma unidade comum. A expressão dos desfechos em uma medida sintética de utilidade permite a agregação de múltiplos desfechos de uma única intervenção, e a comparação entre tecnologias para diferentes condições de saúde, e até mesmo possibilitando a priorização de intervenções que, sem a essa medida sintética apresentariam desfechos não comparáveis entre si. A medida de utilidade mais utilizada para este fim é o QALY (Quality Adjusted Life Years), como alternativa a essa medida adotou-se o DALY (Disability Adjusted Life-Years), no presente estudo. Nessa medida o valor 0 representa saúde perfeita / ausência de incapacidade, e o valor 1 representa a morte. Devendo-se ressaltar que diferentemente do QALY, o DALY não aceita valores fora do intervalo 0-1, não podendo expressar a utilidade de estados de saúde “piores que a morte”. Este tipo de avaliação por vezes é considerado uma subcategoria dos estudos de custo-efetividade, sendo referida na literatura, principalmente em língua inglesa, como estudo de custo-efetividade.

A escolha da análise de custo-utilidade, como tipo de estudo de avaliação econômica para esta tese, se deu pela sua importância em medir desfechos múltiplos como mortes e incapacidade evitadas durante os estágios da doença. Dada a falta de medida de QALY específica para a leishmaniose visceral no Brasil e a utilização prévia de DALYs como unidade de desfecho em estudos realizados em outros países endêmicos, optou-se pelo uso de DALYs evitados como medida de desfecho no presente trabalho.

4.2 DEFINIÇÃO DO MODELO

Conforme apresentado por Stahl (50) modelos aplicados as avaliações de tecnologias em saúde são uma representação simplificada da realidade. O referido autor também destaca a importância da definição de simulação, sendo esta uma representação funcional ou interativa da realidade, e não apenas uma representação meramente conceitual. Ambos os conceitos são utilizados de forma intercambiável na literatura científica, entretanto o termo simulação tem sido aplicado mais especificamente aos modelos do tipo microsimulação individual, em virtude da recente popularização desse tipo de modelo. No presente estudo adotaremos a nomenclatura corrente de modelos, por ser mais abrangente, e por ser a forma mais frequente aplicada às avaliações econômicas em saúde.

As principais razões para o uso de modelos no processo de tomada de decisão são: a impossibilidade de experimentação direta; para melhor entender e prever o sistema (real ou hipotético) sob estudo; e para auxiliar na tomada de decisão (50). No caso específico das avaliações de tecnologias em saúde, os modelos são utilizados principalmente pela impossibilidade de realização de ensaios clínicos randomizados (ECR), quer seja por restrições metodológicas, éticas ou mesmo financeiras.

Vários são os tipos de modelos atualmente disponíveis para a realização de avaliações econômicas em saúde (AES), e o processo de escolha entre estas diferentes técnicas deve ser feito de maneira criteriosa, pois se constituem no cerne desse tipo de estudo. Devido à necessidade de sistematização do processo de definição da técnica de modelagem a ser utilizada, alguns autores propuseram esquemas para essa escolha. No Quadro 4.1 apresenta-se a adaptação feita pela *Haute Autorité de Santé** (51) do esquema proposto por Brennan (52). Nessa proposta alguns aspectos norteiam a escolha do tipo de modelo a se utilizar para AES. Inicialmente é importante definir se o tempo será analisado de forma implícita, ou explícita. No caso da forma explícita deve-se definir se o tempo será tratado de forma contínua ou discreta. Outro critério a se considerar é a importância da interação, etapa de fundamental importância para análises de doenças infecciosas uma vez que essas podem ser transmitidas de pessoa a pessoa. Deve-se também definir se o modelo será simulado em nível individual ou por coortes.

* Organismo responsável pela realização de estudos de custo-efetividade para subsidiar o governo francês em decisões referentes a incorporação de novas tecnologias em saúde.

No caso de simulação por coortes faz-se necessário decidir sobre se a análise será conduzida de forma determinística ou estocástica.

Quadro 4-1 Tipologia de modelos utilizados em avaliações econômicas em saúde (51).

			Modelos de coorte		Modelos individuais	
			Determinístico	Estocástico	Estocástico	
Controle do tempo	Implicito		Sem Interação	Árvore de decisão	Árvore de decisão (simulação de Monte Carlo 2ª ordem)	Árvore de decisão (simulação de Monte Carlo 1ª e 2ª ordns.
	Explicito	Discreto		Modelo de Markov	Modelo de Markov (simulação de Monte Carlo 2ª ordem)	Modelo de Markov (simulação de Monte Carlo 1ª e 2ª ordns.
			Contínuo	Com Interação	Modelos dinâmicos (sistemas de equações diferenciais)	Cadeia de Markov em tempo discreto (CMTD)
	Cadeia de Markov em tempo contínuo (CMTC)	Modelo de eventos discretos				

Após a análise da literatura científica específica, e seguindo os roteiros propostos por Brennan e por Stahl (50), procedeu-se a seleção do tipo de modelo mais adequado para a avaliação de intervenções em leishmaniose visceral. Esse processo de escolha considerou os seguintes aspectos: no Brasil a LV é considerada uma doença estritamente zoonótica, assim o modelo não necessitaria incluir a interação entre humanos; o tempo até diagnóstico e o tempo de tratamento são fatores importantes na escolha das intervenções para LV, então optou-se por controle explícito do tempo; dada a produção na área de avaliações econômicas com tempo discreto, e a facilidade em calcular custos e desfechos em tempo discreto, optou-se por esse modo de análise; tendo em vista a otimização de recursos computacionais e a dificuldade em gerar populações sintéticas para uso de modelos individuais, optou-se por um modelo de coorte simulada. Optou-se pela abordagem probabilística para a análise de sensibilidade, representando a incerteza dos parâmetros utilizados no modelo. Esse processo de escolha resultou na seleção da modelagem por cadeia de Markov para a análise de intervenções em LV no Brasil.

4.3 MODELOS DE CADEIA DE MARKOV APLICADOS ÀS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE

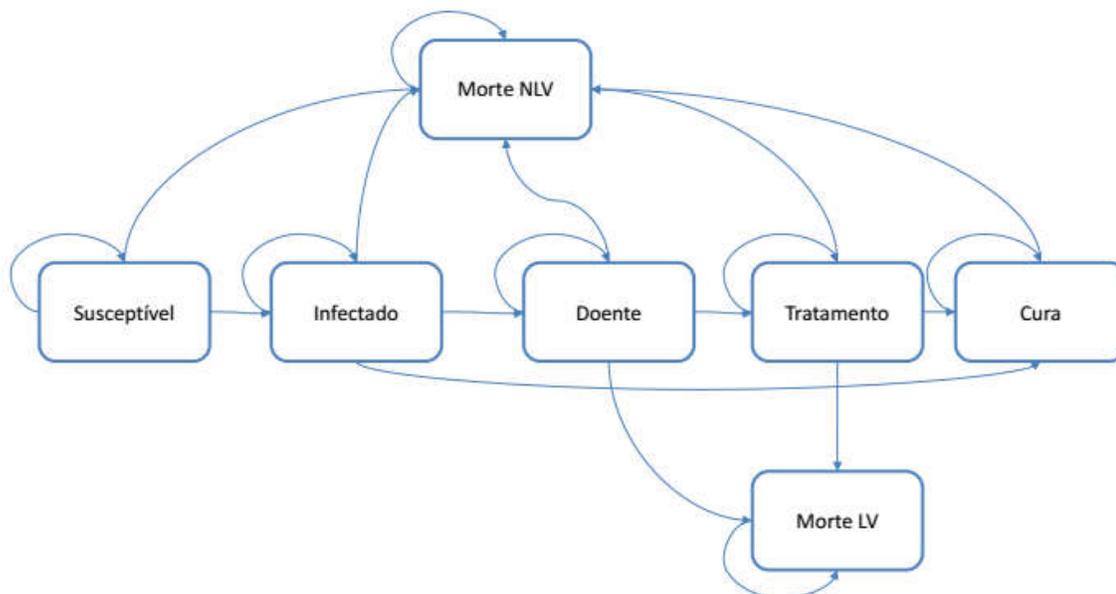
Desde o trabalho de Beck e Pauker de 1983, os modelos de Markov ganharam grande importância na análise de decisão em saúde e, influenciando assim o desenvolvimento de softwares específicos de grande utilidade nesse tipo de estudo (53). A principal característica desse tipo de modelo é a capacidade de incluir de forma explícita o fator temporal na análise de decisão. Esses modelos também são importantes por permitirem a análise de eventos passíveis de repetição (54,55).

Por definição, os modelos de Markov possuem um número finito de estados de saúde, definidos pelas características do problema a ser estudado. Indivíduos são distribuídos pelos estados durante as etapas de simulação, cada indivíduo ocupa um único estado em um determinado tempo, e todos os indivíduos possuem as mesmas características. Por se tratar de um modelo em tempo discreto, o tempo é dividido em ciclos estabelecidos em função das características clínicas ou econômica da condição de saúde em estudo. As simulações são conduzidas por um número determinado de ciclos, e os indivíduos movem-se entre os estados do modelo segundo probabilidades específicas de transição que são expressas por meio de uma matriz de transição. Quando essas probabilidades de transição são mantidas constantes ao longo de toda a simulação, os processos de Markov são classificados como cadeias de Markov. O pressuposto markoviano estabelece que a transição entre estados depende apenas do estado no qual os indivíduos da coorte se encontram, não sendo as probabilidades de transição influenciadas por suas trajetórias ao longo do modelo (54,56). A cada estado de saúde são atribuídos valores de utilidade e de custos e a contribuição de cada estado na análise de desfechos e custos será dada pelo tempo total dos indivíduos em cada estado. Os estados do modelo podem ser classificados como absorventes, no qual não há possibilidade de transição, como no caso da ocorrência de morte; estados temporários, onde os indivíduos só permanecem um ciclo, pois a probabilidade de permanência é igual zero; e estados do tipo túnel, nos quais ocorre a divisão de um estado do modelo em uma sequência de estados temporários, tendo como objetivo principal superar o pressuposto da ausência de memória dos modelos de Markov, permitindo que as probabilidades de transição sejam alteradas segundo o tempo de permanência em um determinado estado. No caso de modelos de Markov com probabilidades de transição constantes, e com utilidade incremental constante para todos os estados, a utilidade esperada pode ser calculada por álgebra matricial, entretanto a solução algébrica é raramente utilizada na rotina de análises de em modelos de decisão em saúde (53).

4.4 MODELO PROPOSTO

Considerando-se a necessidade de avaliação de múltiplas intervenções simultâneas para o manejo da leishmaniose visceral, e a heterogeneidade intrínseca dos casos desta doença, foi proposto um modelo de transição entre estados capaz de incorporar simultaneamente variações na transmissão; na proporção de casos sintomáticos/assintomáticos, no diagnóstico; e no tratamento da LV. Essas variações são expressas pelas diferentes probabilidades de transição entre os estados apresentados na Figura 4.1. Alterando-se os atributos dos estados é possível se estabelecer diferenças nos custos e na qualidade de vida (utilidade) de cada estado dos casos de LV. O modelo representado esquematicamente pela Figura 4.1 é composto por sete estados, sendo dois caracterizados como estados absorventes (morte NLV, e Morte LV), e um como estado temporário (Infectado). Esses estados baseiam-se na história natural da LV, concentram-se no ciclo humano da doença, consideram a probabilidade de infecção como uma constante, desconsiderando os ciclos nos reservatórios silvestres e peridomiciliares. No presente modelo a probabilidade de infecção é estabelecida de acordo com a intensidade de transmissão do município de residência e a idade dos indivíduos. O modelo representa a infecção de indivíduos susceptíveis, a probabilidade de apresentarem a sintomatologia de LV, a probabilidade de tratamento uma vez manifestada a doença, a probabilidade de cura ou de morte por LV em indivíduos com a doença manifesta ou em tratamento. Prevê ainda a ocorrência de óbitos por outras causas em todos os estados. Não está previsto pelo modelo a reposição de susceptíveis por nascimentos, nem a possibilidade de novo tratamento por falha terapêutica. Entre os modelos propostos até a presente data para a realização de avaliações econômicas em LV, o modelo utilizado nesse estudo se assemelha ao proposto em 2012 por Lee e colaboradores (45) para avaliação de potenciais vacinas na Índia. Guarda similaridades com o modelo proposto em 2013 por Orellano e colaboradores (46) utilizado na avaliação de estratégias de prevenção à leishmaniose tegumentar na Argentina.

Figura 4-1 Representação esquemática do modelo de Markov para avaliação de intervenções para LV.



O Quadro 4.2 apresenta a matriz de transição entre os estados do modelo de cadeia de Markov proposto, conforme apresentado esquematicamente na Figura 4.1. Ressalta-se que a probabilidade de permanência em um determinado estado é dada pelo valor de 1 menos o somatório da probabilidade de transição com origem no referido estado. No caso dos estados absorventes essa será sempre igual a 1, já nos estados temporários será sempre igual a zero. A probabilidade de permanecer no estado em que o indivíduo inicia o ciclo de simulação será representada pelo símbolo (#) exceto para os estados temporário e absorventes.

Quadro 4-2 Versão genérica da matriz de transição para o modelo de Markov.

Estados de Transição	Susceptível	Infectado	Doente	Tratamento	Cura	Morte-LV	Morte-NLV
Susceptível	#	P _{S_I}	0	0	0	0	P _{S_ONLV}
Infectado	0	0	P _{I_D}	0	P _{I_C}	0	P _{I_ONLV}
Doente	0	0	#	P _{D_TX}	0	P _{D_OLV}	P _{D_ONLV}
Tratamento	0	0	0	#	P _{TX_C}	P _{TX_OLV}	P _{TX_ONLV}
Cura	0	0	0	0	#	0	P _{C_ONLV}
Morte-LV	0	0	0	0	0	1	0
Morte-NLV	0	0	0	0	0	0	1

A perspectiva adotada pelo estudo é de fundamental importância, pois define quais custos e desfechos serão considerados durante o processo de avaliação econômica em saúde. No caso das estratégias de controle da leishmaniose visceral optou-se pela perspectiva do pagador (SUS), uma vez que no Brasil essas intervenções são centralizadas pelo sistema único de saúde. Ressalta-se que os custos decorrentes de internações são cobertos por meio das autorizações de internações hospitalares (AIHs), e que os custos referentes aos medicamentos utilizados no tratamento da LV são de responsabilidade direta do ministério da saúde, estando contidos no componente estratégico da assistência farmacêutica.

O horizonte temporal adotado foi o de cinco anos, sendo esse período escolhido em função da história natural da doença clinicamente manifesta, que se não tratada evolui para o óbito em no máximo 2 anos (4). Com base no tempo médio observados para o tratamento da LV na população analisada, e dos protocolos para tratamento estabelecidos no Brasil, determinou-se que os ciclos utilizados nas simulações seriam de 15 dias e, assim, todas as probabilidades de transição foram ajustadas para esse intervalo.

Considerando-se que a probabilidade de transição entre estados do modelo de Markov é tempo dependente, e que essas probabilidades de transição precisam ser ajustadas segundo o tamanho do ciclo proposto no modelo, utilizou-se o ajuste temporal proposto por Edlin (57), que tem sido muito utilizado nos estudos de avaliações econômicas em saúde(58). Essa abordagem se utiliza da propriedade aditiva das taxas para ajustá-las ao ciclo definido, sendo essas taxas posteriormente convertidas em probabilidade. A conversão da probabilidade de transição entre dois estados em taxa foi feita utilizando-se a equação 4.1, onde r é a taxa e p a probabilidade de transição.

$$r = -\ln(1 - p) \quad \text{equação.4.1}$$

Já a conversão da taxa em probabilidade de transição foi feita utilizando-se a equação 4.2, onde p é a probabilidade de transição no ciclo especificado e r a taxa no mesmo intervalo.

$$p = 1 - e^{-r} \quad \text{equação.4.2}$$

Para o cálculo da probabilidade de transição entre os estados susceptível e infectado (P_{S_I}) utilizou-se o número de casos novos de LV registrado na base do SINAN durante o ano de 2012, a proporção de infectados que desenvolvem a doença e dos que permaneceram assintomáticos, sendo esta estabelecida pela literatura científica específica (20,59). Por meio da soma do total de casos sintomáticos e assintomáticos, e levando-se em consideração a população dos municípios com casos registrados de LV no ano de 2012, estimou-se a taxa anual de infecção por LV. Posteriormente essa taxa anual foi convertida em probabilidade quinzenal utilizando-se a equação 4.2. A probabilidade de manifestação da LV (P_{I_D}), e a probabilidade de infecção assintomática (P_{I_C}) foram definidas pela literatura científica (20,59) e, pelo fato do estado Infectado do modelo ter sido definido como um estado transitório, sua probabilidade foi mantida fixa, não sendo ajustada ao ciclo de 15 dias, uma vez que todos os indivíduos simulados no modelo passaram apenas um ciclo neste estado. Para a estimativa da probabilidade de óbito por LV não tratada utilizou-se a informação de que se não tratados aproximadamente 100% dos pacientes iriam a óbito no período de dois anos (7). Essa probabilidade (99,999%) foi convertida em taxa bianual pela equação 4.1, ajustada para taxa quinzenal e posteriormente convertida em probabilidade quinzenal pela equação 4.2.

A probabilidade de um paciente sintomático ser diagnosticado e iniciar o tratamento P_{D_TX} foi calculada com base na taxa diária de diagnóstico de LV independente dos tratamentos utilizados, sendo o cálculo do tempo sob “risco” de diagnóstico dado pela diferença entre a data de tratamento e a data de início dos sintomas, conforme registro na base do SINAN. A taxa diária de diagnóstico foi convertida para taxa quinzenal, e posteriormente convertida para a probabilidade P_{D_TX} , utilizando-se a equação 4.2. Para as probabilidades de transição dependentes dos tratamentos, isto é, probabilidade de cura dado tratamento $\times P_{C_TX}$; probabilidade de óbito por LV dado tratamento $\times P_{OLV_TX}$; probabilidade de óbito por outras causas dado tratamento $\times P_{ONLV_TX}$, foram calculadas as taxas diárias referentes a cada uma dessas probabilidades de transição, posteriormente ajustadas para taxas quinzenais e convertidas para probabilidades pela equação 4.2. As probabilidades de óbito não causada por LV, (P_{I_ONLV} , P_{S_ONLV} , P_{C_ONLV} , P_{D_ONLV}) foram calculadas com base na tabela de mortalidade completa referente a 2013 (60). Para tal calculou-se a idade média dos pacientes com LV, tomou-se como base a população viva com idade igual a parte inteira da idade média medida em anos, e subtraindo-se deste a fração de óbitos mensais para se obter a população sob risco de óbito no início da simulação.

Como o horizonte temporal escolhido foi de 5 anos foram somados os óbitos para este período, sendo a estimativa da probabilidade de óbito não relacionado a LV feita pela divisão do total de óbitos no período dividido pela população no início do período. Esta probabilidade de óbito para o período de 5 anos foi então convertida para taxa de óbito em 5 anos utilizando-se da equação 4.1, a taxa foi ajustada para quinzenal, e convertida para probabilidade de transição quinzenal pelo uso da equação 4.2.

Seguindo as orientações das boas práticas na realização de avaliações econômicas e, mais especificamente, a diretriz metodológica para avaliação econômica elaborada pela Rede Brasileira de Avaliação Tecnológica em Saúde –REBRATS (61), foram utilizadas as mesmas taxas de desconto de 5%, para custos e desfechos a partir do segundo ano de simulação. O objetivo da utilização dessa taxa de desconto é o de trazer para o valor presente tanto os custos como os benefícios que ocorreriam em tempo futuro na simulação. Para aplicação da taxa de desconto utilizou-se da equação 4.3(62) onde V_0 é o valor no tempo zero, V_t é o valor no tempo t , e r é a taxa de desconto.

$$V_0 = \frac{V_t}{(1+r)^t}$$

equação.4.3

A medida de desfecho aplicada no modelo foi o DALY, sendo essa uma medida da incapacidade gerada pela doença (63). Destaca-se o empenho da OMS na utilização do DALY como medida de desfechos em saúde (64), bem como a disponibilidade de informações referentes aos pesos de incapacidade utilizados no DALY (65). Autores como SASSI (66) e FOX-RUSHBY (67) abordaram a utilização do DALY como medida de desfecho em estudos de custo-utilidade, incluindo aspectos como a taxa de desconto e ajuste da incapacidade por idade. Entretanto, mais recentemente Edlin e colaboradores (57) e Lee e colaboradores (45,68) utilizaram de forma mais ampla a relação entre QALY e DALY, expressa na fórmula $QALY = 1 - DALY$, possibilitando sua utilização em um maior número de estudos, principalmente por simplificar seu uso em modelos de cadeia de Markov. Desse modo, foram utilizados os pesos de incapacidade do estudo de carga global de doenças, GBD de 2010 (69) para a leishmaniose visceral. Ao estado infectado do modelo foi atribuído o peso de incapacidade 0,005 (0,002-0,011) referente a episódios agudos leves de doenças infecciosas; ao estado de transição representativo dos indivíduos doentes foi atribuído o peso de incapacidade 0,21 (0,139-0,298) referente a episódios agudos severos de doenças infecciosas; e ao estado de tratamento cujo peso de incapacidade foi 0,053 (0,033-0,081), referente a episódios agudos moderados de

doenças infecciosas. A definição dos pesos associados aos estados de saúde utilizados na medida do componente YLD do DALY foi realizada pela pesquisa domiciliar (13.902 pessoas) e por questionários web (16.328 pessoas) em diversos países, apresentando aos participantes pares de limitações de saúde hipotéticas para que indicassem qual estado seria o de melhor saúde (70).

Os custos atribuídos aos tratamentos da LV foram os efetivamente pagos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo estes classificados como custos diretos. Esses valores referem-se ao ano de 2012, pois durante o desenvolvimento do estudo esses eram os dados mais recentes, que não estavam sujeitos a revisão pelos administradores das bases de dados (DATASUS). Os valores foram divididos em dois componentes: o primeiro sob a responsabilidade direta do MS inclui o custo com o medicamento específico para o tratamento da LV. O segundo refere-se aos custos assistenciais dos pacientes sob responsabilidade da unidade de saúde e remunerados por repasses de recursos do SUS, que incluem: os valores referentes a equipe multiprofissional de atendimento, os custos com acomodação hospitalar, os custos com exames complementares, os custos com medicamentos de uso auxiliar no tratamento, e eventualmente os custos de internação em unidade de terapia intensiva.

Os custos referentes aos medicamentos para tratamento específico da LV foram incluídos na simulação de forma associada direta à transição entre os estados Doente e Tratamento do modelo. Garantindo desse modo que a cada paciente simulado fosse atribuído o custo de um único tratamento padrão, correspondente ao protocolo estabelecido pelo guia de vigilância em saúde do ministério da saúde (2) e apresentado no Quadro 4.3.

Quadro 4-3 Tratamentos padronizados para LV no Brasil.

Medicamento	Dose	Apresentação
Antimoniato de N-metil meglumina	20mg/Sb+5/kg/dia, por via endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias. A dose prescrita refere-se ao antimônio pentavalente (Sb+5). Dose máxima de 3 ampolas ao dia	Ampolas de 5mL contendo 1.500mg (300mg/mL) de antimoniato de N-metiglucamina, equivalentes a 405mg (81mg/mL) de antimônio pentavalente (Sb+5)
Anfotericina B desoxicolato	1mg/kg/dia por infusão venosa, durante 14 a 20 dias Dose máxima diária de 50 mg.	Frasco com 50mg de desoxicolato sódico de anfotericina B liofilizada
Anfotericina B Lipossomal	3mg/kg/dia, durante 7 dias, ou 4mg/kg/dia, durante 5 dias em infusão venosa, em uma dose diária	Frasco/ampola com 50mg de anfotericina B lipossomal liofilizada

Em relação aos custos referentes ao medicamento antimoniato de n-metil meglumina considerou-se o número de ampolas registrados na base de dados do SINAN para cada paciente, Já para os tratamentos com anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal, considerou-se o número de frascos, estimados com base nas doses recomendadas pelo ministério da saúde, e nas massas corporais dos pacientes. A estimativa do valor pago pelo sistema de saúde por cada medicamento foi feita pela média dos valores unitários da aquisição desses medicamentos feitas diretamente pelo Ministério da Saúde em 2012, conforme os registros no diário oficial da união. Sendo assim, o custo por ampola de antimoniato de n-metil meglumina foi de R\$ 3,43, o custo do frasco de anfotericina B desoxicolato foi de R\$ 11,69, e o frasco de anfotericina B lipossomal foi de R\$ 952,94. No caso da anfotericina B lipossomal também foi considerado o valor de US\$ 20,00 por frasco, seguindo-se o acordo de aquisição por custo reduzido celebrado entre o fabricante da formulação lipossomal de anfotericina B e a Organização Mundial de Saúde, para tratamento de casos de leishmaniose visceral em países em desenvolvimento(27), que após conversão para o valor médio do dólar em 2012 (R\$1,95), o valor estimado por frasco foi de R\$ 39,00.

O cálculo dos custos assistenciais referentes aos pacientes com LV foram feitos com base nos valores registrados na AIHs, mediante o relacionamento com a base SINAN de casos novos de LV ocorridos em 2012. A análise dos custos dos diferentes tratamentos foi realizada utilizando-se as informações das variáveis valor total em reais da internação (VAL_TOT), e valores referentes a internação em unidade de tratamento intensivo (VAL_UTI) disponíveis no banco de dados reduzido da AIH. Como os custos assistenciais são diretamente relacionados ao tempo de internação, estes foram incluídos no modelo como o custo de se permanecer por um ciclo (15 dias) no estado tratamento, sendo seu valor aplicado a cada paciente nesse estado durante cada ciclo de simulação. Para o cálculo do custo assistencial a cada ciclo foi realizado o cálculo da média ponderada do custo diário de internação.

4.5 FONTES DE DADOS

Conforme aprovação do projeto pelo comitê de ética em pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca registrado pelo parecer consubstanciado de número 866.740, foi solicitada à Secretaria de Vigilância em Saúde-MS a base individualizada do SINAN, contendo os casos de LV ocorridos em 2012. O dicionário de dados referente a essa base encontra-se no capítulo ANEXO desta tese. Considerando-se apenas os casos classificados como confirmados, essa base continha 3025 registros.

A estimativa de custos de internação dos pacientes tratados em ambiente hospitalar para LV, foi feita utilizando-se informações da base reduzida da AIH, disponibilizada pelo DATASUS, no sítio web <http://www2.datasus.gov.br/SIH/reduzida>, e organizada por unidade da federação e mês. Desse modo foi necessário agregar todos os arquivos mensais de modo a estruturar uma base única para 2012. Esta base continha aproximadamente 11 milhões de registros, dos quais 2191 possuíam como diagnóstico principal ou secundário, o código CID B550 referente aos casos de LV. O endereço web para consulta ao dicionário de dados referente a essa base encontra-se no Apêndice desta tese.

Como a base da AIH não possui o registro sobre qual medicamento foi utilizado nem quando este foi utilizado, fez-se necessário relacionar as bases do SINAN e AIH para que se pudesse estimar os custos de internação de cada um dos tratamentos. Não havendo acesso à base AIH reduzida com os nomes dos pacientes, foi necessária a criação de chaves para a união das duas bases. Inicialmente foram propostas cinco chaves diferentes, conforme apresentadas na Tabela 4.1.

Tabela 4-1 Chaves propostas para a união das bases de dados SINAN e AIH

Chave	Variáveis		
Chave 1	Sexo	Data de Nascimento	
Chave 2	Número CNES	Data de Nascimento	
Chave 3	Unidade da Federação	Data de Nascimento	Sexo
Chave 4	Município	Data de Nascimento	Sexo
Chave 5	Unidade da Federação	Data de Nascimento	

Além da utilização das chaves para a união das bases de dados, essas foram utilizadas para a verificação de duplicatas nas bases SINAN e AIH. Após análise pelo número de combinações de registros das duas bases, e número de identificadores únicos, selecionou-se a chave 4 como a mais eficiente. Assim, a sua utilização permitiu a criação de um banco com 4292 registros, sendo 2075 (48,4%) registros únicos. Esses 4292 foram inicialmente filtrados de modo que a data de internação dos pacientes constante da base AIH fosse anterior à data de encerramento do caso na base SINAN, processo de filtragem que resultou em nova base de dados com 3616 registros, dos quais 2026 (56,0%) eram registros únicos. O segundo processo de filtragem foi conduzido estabelecendo-se que a data de tratamento, constante da base SINAN, fosse maior ou igual à data de internação, e menor ou igual à data de saída constantes na base AIH. Após esse processo de filtragem a base de dados foi composta por 1492 registros, dos quais as 1378 (92,4%) eram observações únicas. Assim, a recuperação na base AIH dos casos únicos contidos na base do SINAN foi de 47%. Os registros duplicados que permaneceram após a segunda filtragem representavam movimentações de pacientes entre hospitais, para centros de terapia intensiva, ou internações sequenciais durante o período de tratamento. Os custos assistenciais desses pacientes foram agregados de modo que cada paciente fosse representado por um único registro.

4.6 INCONSISTÊNCIAS DOS DADOS

A utilização de dados coletados de forma rotineira por serviços de saúde apresenta uma série de desafios quanto a sua qualidade: a proporção de informações faltantes não é desprezível e as variáveis disponíveis nem sempre refletem as necessidades da pesquisa proposta.

No que concerne aos dados faltantes, os bancos de dados utilizados não apresentaram um perfil crítico, uma vez que as informações utilizadas do SINAN são em sua maioria de preenchimento obrigatório e com valores pré-determinados na própria ficha de notificação. No caso dos dados da AIH, as informações utilizadas no estudo são as informações finalísticas do banco, isto é, as informações referentes aos custos dos tratamentos, reduzindo em muito a possibilidade de dados faltantes. Com relação às inconsistências das informações, essas foram avaliadas e quando possível corrigidas utilizando informações do próprio registro.

A variável referente à falha terapêutica, por características da ficha de notificação de casos de LV, não possuía as informações referentes aos pacientes inicialmente tratados com anfotericina B desoxicolato, ou anfotericina B lipossomal. Desse modo não foi possível incluir essa informação no modelo de cadeia de Markov. A variável referente ao número de ampolas, está disponível na ficha de notificação apenas para pacientes que utilizaram antimoniato de meglumina. No caso de utilização de anfotericina B desoxicolato utilizou-se a massa corporal do paciente e a dose padrão do medicamento para se estimar a variável número de frascos conforme apresentado no Quadro 4.3. Quando o valor da massa corporal do paciente não estava disponível no banco de dados, utilizou-se como estimativa a média das massas corporais de pacientes com mesmo sexo e idade.

4.7 VIÉS DE SELEÇÃO

O maior desafio para a utilização de dados reais nas avaliações econômicas em saúde encontra-se no possível viés de seleção, uma vez que as intervenções não são aplicadas de forma randomizada aos pacientes, podendo refletir escolhas dos profissionais de saúde. Entretanto, a utilização de estudos observacionais é de fundamental importância, por sua capacidade de analisar desfechos raros, permitir a realização de estudos onde a alocação experimental das intervenções seria eticamente inaceitável, e por permitir a análise de intervenções em condições reais de uso, refletindo melhor o conceito de efetividade. Com o intuito de enfrentar a questão do viés de seleção, que em última análise reflete-se na não intercambiabilidade entre os sujeitos de pesquisa alocados em diferentes intervenções, vem ganhando importância a técnica de utilização de escores de propensão. Esta técnica baseia-se no conceito de lógica contrafactual

(72), e pode ser entendida como a probabilidade de uma determinada exposição dada uma série de outras variáveis chamada de covariáveis (73). Desse modo, dada a apropriada geração dos escores de propensão, indivíduos com valores idênticos de escore de propensão teriam probabilidades iguais de receberem a mesma intervenção. As análises utilizando o escore de propensão tem sido realizadas na forma de análises pareadas pelo escore de propensão, análises estratificadas pelo escore de propensão, ajuste de modelos de regressão pelo escore de propensão, e ponderação pelo inverso do escore de propensão (IPW) (71,72,73). Considerando-se a necessidade de correção das taxas de incidência para a obtenção das probabilidades de transição, e os trabalhos com escore de propensão na análise de dados de estudos longitudinais (72,73,74), optou-se pelo uso da metodologia de ponderação pelo IPW para redução do impacto da diferença entre as probabilidades de alocação nos grupos de tratamento. Para implementação dessa correção o cálculo dos escores de propensão para múltiplos tratamentos foi realizado utilizando-se a função `mnps` do pacote `twang` (75) disponível no software estatístico R (76).

Após a geração dos escores de propensão, seu resultado foi analisado pelos métodos Absolute Standardized Mean Difference (ASMD) e pela estatística Kolmogorov-Smirnov (KS), incluindo a análise gráfica das diferenças de valores sem ponderação, e com ponderação pelo SP. Uma vez que o processo de geração dos SP foi considerado satisfatório, utilizou-se a função `get.weights` do pacote `twang` para obtenção dos pesos a serem utilizados nas análises ponderadas.

Para análise das probabilidades de transição cura, óbito por LV, óbito por outras causas, considerando-se os diferentes tratamentos, utilizou-se o cálculo de pessoa dia até cada evento (cura, óbito LV, óbito não LV) e calculou-se a taxa de incidência para cada desfecho, sendo esta ponderada pelos pesos obtidos por meio do cálculo do escore de propensão. Este cálculo foi feito com o software `stata`® versão 13 utilizando-se as funções `STPTIME`. Posteriormente as taxas ponderadas foram convertidas em probabilidades utilizando-se a Equação 4.2.

O cálculo dos custos ponderados foi feito utilizando-se a função `wtd.mean` do pacote `Hmisc` (77) do software R.

Na análise das taxas referentes a cura de LV, óbito por LV e óbito por outras causas, segundo os diferentes tratamentos foram utilizadas as seguintes covariáveis: sexo, transmissão, gravidade, zona rural, e idade, HIV. Nas análises referentes aos dados de custos as covariáveis utilizadas foram: sexo, transmissão, gravidade, zona rural, e idade.

A variável transmissão foi classificada como municípios com transmissão intensa e não intensa, seguindo o critério de média de casos no período de cinco anos por município. A variável HIV

foi categorizada como paciente com diagnóstico positivo para infecção pelo vírus HIV, e pacientes não diagnosticados para infecção pelo vírus HIV até o tratamento para LV. Em relação a idade, medida em anos, cinco categorias foram criadas: < 1, 1-4, 5-14, 15- 59 e ≥ 60 . Com o intuito de estabelecer uma covariável capaz de representar a gravidade clínica dos pacientes buscou-se na literatura estudos que tivessem desenvolvido escalas de gravidade para os casos de LV no Brasil, sendo encontrado o estudo de Coura-Vital e colaboradores (78). Neste estudo estabeleceu-se um escore de prognóstico de morte por LV com base nos dados registrados no SINAN entre 2007 e 2011. Esse escore foi de fundamental importância, por tratar da população objeto de nosso estudo, realizado recentemente, e por utilizar variáveis que estavam disponíveis no SINAN. A escala proposta por Coura-Vital varia entre 0 e 14, entretanto para o cálculo do escore de propensão, esses valores foram categorizados: 0-2, com probabilidade de óbito entre 0,6% e 1,9%; 3-5, com probabilidade de óbito entre 2,2% e 8,3%; 6-8, com probabilidade de óbito entre 7,2% e 27,1%; 9-11, com probabilidade de óbito entre 23% e 56%; e ≥ 12 , com probabilidade de óbito entre 56,7% e 82,9%.

4.8 HETEROGENEIDADE

Um dos principais objetivos do presente estudo foi o de conduzir uma análise de custo-utilidade considerando a realidade epidemiológica brasileira, suas peculiaridades conforme demonstradas pelo conjunto de estudos conduzidos até o momento. Dessa forma, a idade dos pacientes foi considerada na implementação das simulações uma vez que as idades extremas, estão relacionadas com maior letalidade da LV (79) e com restrições ao uso de certos tratamentos devido a comorbidades. Considerou-se também a coinfeção com HIV, a qual vem se tornando cada vez mais importante, e segue os movimentos de urbanização da leishmaniose visceral e da expansão da infecção por HIV para zonas rurais. A análise por municípios de transmissão intensa e não intensa, segue a lógica de controle estabelecida pelo ministério da Saúde. Análises que consideram o nível de transmissão também permitem avaliar se em municípios de transmissão intensa os serviços de saúde estão melhor preparados para lidar com os casos de LV. O Quadro 4.4 apresenta a composição dos diferentes cenários utilizados para a avaliação das tecnologias de manejo da LV.

Uma etapa fundamental para a análise da heterogeneidade foi aquela relativa ao processo de estimação do risco de contrair LV por diferentes populações. Para o cálculo da população total (MOD00, MOD00A), isto é, sem considerar a existência de subpopulações, utilizou-se o

somatório da população dos municípios que apresentaram casos confirmados de LV em 2012. Para a análise considerando-se as diferentes faixas etárias (MOD05, MOD06, MOD07, MOD08, MOD09, MOD05A, MOD06A, MOD07A, MOD08A, MOD09A), utilizou-se o somatório por faixa etária das populações nos municípios com casos confirmados de LV em 2012. A classificação dos seguimentos populacionais por nível de transmissão foi realizada para o período 2008-2012, utilizando-se a metodologia do Ministério da Saúde(18), segundo a qual municípios com número médio de casos igual ou superior a 4,4 foram classificados como sendo de transmissão intensa (MOD03,MOD03A), e aqueles com número médio menor do que 4,4 foram classificados como de transmissão não intensa (MOD04,MOD04A). Após esse processo as populações dos municípios foram agregadas segundo o tipo de transmissão. Para a estimativa da população diagnosticada com infecção por HIV (MOD01,MOD01A), considerando não foi possível o acesso aos dados de prevalência por município fez-se necessária a utilização da estimativa de prevalência nacional de HIV, sendo esta de 718 mil pessoas, sendo 574 mil dentre essas pessoas diagnosticadas (80). Adicionalmente utilizaram-se os dados de casos incidentes por município no período 2002-2011 disponíveis no sítio web do SINAN, de modo a se estabelecer a distribuição percentual dos casos de infecção por município. Posteriormente multiplicou-se o total de pessoas diagnosticadas com infecção pelo HIV pelo percentual correspondente de cada município. Em seguida foram selecionados os municípios com casos de LV em 2012, e contabilizada a população com infecção por HIV diagnosticada vivendo nesses municípios. Para o cálculo da população não infectada por HIV, ou infectada e não diagnosticada utilizou-se a população total (MOD00, MOD00A) e desta subtraiu-se a população com infecção pelo HIV diagnosticada. Para todas as estimativas populacionais foram utilizados os dados referentes ao ano de 2012 disponíveis no sítio web de informações demográficas do DATASUS (81).

Quadro 4-4 Definição dos Cenários - segundo infecção por HIV, transmissão, faixa etária e política de preço preferencial para aquisição de anfotericina B lipossomal.

Cenário	HIV positivo	TRANSMISSÃO intensa	Idade (anos)					PREÇO DIFERENCIAL ANF-LIPOSSOMAL
			< 1	1 -4	5 – 14	15 – 59	≥ 60	
MOD00	S / N	S / N	S	S	S	S	S	N
MOD01	S	S / N	S	S	S	S	S	N
MOD02	N	S / N	S	S	S	S	S	N
MOD03	S / N	S	S	S	S	S	S	N
MOD04	S / N	N	S	S	S	S	S	N
MOD05	S / N	S / N	S	N	N	N	N	N
MOD06	S / N	S / N	N	S	N	N	N	N
MOD07	S / N	S / N	N	N	S	N	N	N
MOD08	S / N	S / N	N	N	N	S	N	N
MOD09	S / N	S / N	N	N	N	N	S	N
MOD00A	S / N	S / N	S	S	S	S	S	S
MOD01A	S	S / N	S	S	S	S	S	S
MOD02A	N	S / N	S	S	S	S	S	S
MOD03A	S / N	S	S	S	S	S	S	S
MOD04A	S / N	N	S	S	S	S	S	S
MOD05A	S / N	S / N	S	N	N	N	N	S
MOD06A	S / N	S / N	N	S	N	N	N	S
MOD07A	S / N	S / N	N	N	S	N	N	S
MOD08A	S / N	S / N	N	N	N	S	N	S
MOD09A	S / N	S / N	N	N	N	N	S	S

S- Sim, N-Não, S/N não diferenciado

4.9 SIMULAÇÃO DE COORTE POR CADEIA DE MARKOV

As simulações foram realizadas na forma de análise de coortes hipotéticas segundo metodologia amplamente difundida na literatura científica referente a análise de modelos de Markov aplicados a avaliações econômicas em saúde (49,53–57,62,82,83). Para essa análise foram alocados 1.000.000 indivíduos no estado susceptível no início das simulações, e de acordo com as probabilidades definidas na matriz de transição de cada um dos modelos propostos, esses indivíduos foram sendo realocados nos diferentes estados do modelo a cada ciclo de 15 dias. Este processo de realocação prosseguiu por 120 ciclos correspondendo ao seguimento da coorte pelo horizonte temporal de cinco anos, conforme proposto na estruturação do modelo. A cada incremento de tempo foram contabilizados os custos, bem como o tempo ajustado pelo peso do DALY referentes aos indivíduos alocados em cada compartimento do modelo em um determinado ciclo. A partir do primeiro ano de simulação foram aplicadas as taxas de desconto aos custos e tempo ajustado por qualidade de vida. Considerando-se o curto intervalo de cada ciclo considerou-se desnecessária a aplicação da correção de meio ciclo (56,62). Ao final das simulações foram somados o custo total, e os DALYs totais referentes ao tratamento com antimoníato de meglumina, anfotericina B desoxicolato, e anfotericina B lipossomal. Com o intuito de permitir a comparação entre os diferentes modelos esses valores foram divididos pelo total de pacientes infectados durante as simulações. Desse modo os resultados foram expressos na forma de custos e DALYs por paciente infectado. Para o desenvolvimento dessas simulações foi utilizado o software excel® 2010, e a construção das planilhas para simulação e análise foi realizada segundo metodologia desenvolvida e disponibilizada nos materiais suplementares dos livros de Briggs e colaboradores (82), Gray e colaboradores (54) e Edlin e colaboradores (57).

4.10 APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS DA ANÁLISE DETERMINÍSTICA

As simulações dos modelos determinísticos foram analisadas conforme os métodos apresentados por DRUMMOND (49), e pelo guia consolidated health economics evaluation reporting standards (CHEERS) (84). Sendo assim, para cada tratamento avaliado em cada um dos modelos foram apresentados os custos e o DALYs por paciente infectado. Com intuito de avaliar a dominância entre as tecnologias, essas foram listadas em ordem crescente de custos, verificando-se se a tecnologia com maior custo apresentava maior benefício que a de custo imediatamente inferior. Caso o maior benefício não fosse verificado, a tecnologia mais custosa era classificada como dominada, e retirada da lista, sendo a comparação realizada novamente seguindo a mesma rotina considerando-se a próxima tecnologia mais custosa. Utilizando-se o mesmo ordenamento das intervenções, verificou-se o conceito de dominância estendida onde uma tecnologia apresenta razão incremental de custo-efetividade (ICER) mais elevada que a tecnologia imediatamente mais custosa (85).

A análise da razão de custo-efetividade incremental (ICER), a qual representa o custo adicional associado ao acréscimo de uma unidade de benefício, no caso em questão o custo em reais para se evitar um DALY, foi conduzida seguindo-se a metodologia apresentada por Lee e colaboradores (45,68). Nessa abordagem, a fórmula clássica de cálculo do ICER é ligeiramente modificada para que se possa utilizar a medida de desfecho DALY, conforme apresentado na EQUACAO 4.4 necessitando representar os DALYs evitados em contraposição às análises habituais que consideram os QALYs ganhos. Nesta equação CI_2 representa o custo associado à Intervenção mais custosa, CI_1 representa o custo da intervenção menos custosa, $DALYsI_1$ representa o total de anos de vida ajustado por incapacidade da intervenção menos custosa, $DALYsI_2$ representa o total de anos de vida ajustado por incapacidade da intervenção mais custosa.

$$ICER = (CI_2 - CI_1) / (DALYsI_1 - DALYsI_2) \quad \text{Equação 4.4}$$

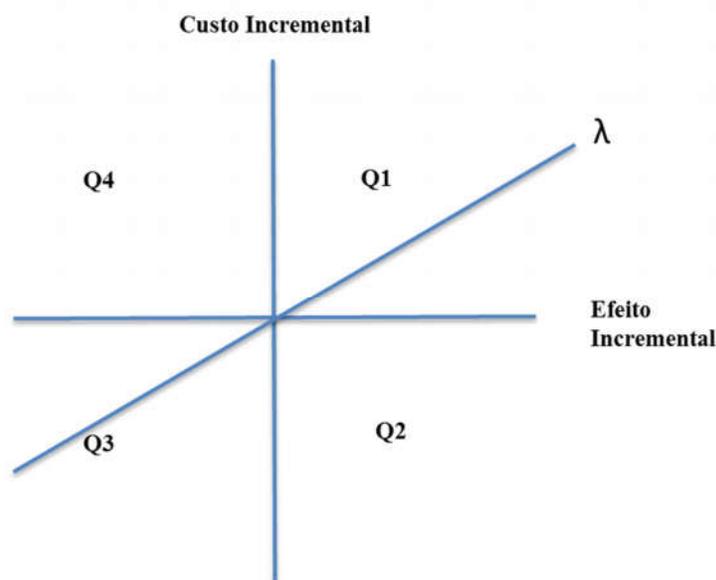
O ICER calculado deve ser confrontado com o limiar de custo-efetividade adotado pelo sistema de saúde e, caso esse seja inferior a esse limiar, a tecnologia é dita custo efetiva. O uso e a definição de valores dos limiares de custo-efetividade tem sido tema de diversos estudos recentes, principalmente no que diz respeito à determinação empírica dos valores a serem

adotados por diferentes sistemas de saúde (86). O limiar de aceitação de custo-efetividade foi concebido como uma estimativa do quanto um determinado país se dispõe a gastar para a obtenção de uma unidade adicional de benefício para a saúde. O Brasil não estabelece um valor fixo para o limiar de aceitação de custo-efetividade, entretanto recomenda-se a utilização dos critérios estabelecidos no guia *cost effectiveness and strategic planning* (WHO-CHOICE) da Organização Mundial de Saúde, segundo a qual uma tecnologia custo efetiva é aquela que custa até 3 vezes o PIB per capita para um QALY ganho, ou para cada DALY evitado (64). Caso o custo seja de até uma vez o valor do PIB per capita, esta tecnologia é categorizada como sendo muito custo efetiva.

Para o cálculo do limiar de custo-efetividade utilizou-se o valor do PIB per capita brasileiro em 2012 (87), sendo este de R\$ 24.121,00 e o valor para a estimativa de 3 vezes o PIB per capita R\$ 72.363,00. Calculou-se também o PIB per capita médio para o total de municípios que apresentaram casos de LV em 2012 (81), para os municípios classificados em 2012 como de transmissão intensa de LV e para os municípios classificados como sem transmissão intensa de LV.

A razão de custo-efetividade incremental (ICER) possui características que limitam sua utilização como métrica única para tomada de decisão. Entre estas limitações destacam-se a descontinuidade de sua função quando a diferença de efetividade se aproxima de zero, e a ambiguidade de interpretação de valores idênticos de ICER que ocorram em quadrantes opostos no plano de custo-efetividade (54,82,88) Figura 4.2. Estas características limitam a construção de intervalos de confiança em torno da estimativa pontual do ICER, bem como a utilização desses intervalos no processo de tomada de decisão.

Figura 4-2 Plano de custo-efetividade e representação do limiar de custo-efetividade incremental λ .



A abordagem de benefício líquido (Net Benefit) conforme apresentada por Stinnett e Mullahy (88) tem sido utilizada frequentemente para superar as limitações do uso razão incremental de custo-efetividade. Essa abordagem apresenta duas métricas, sendo estas o benefício monetário líquido (NMB) e o benefício líquido em saúde (NHB), cujos cálculos são descritos pelas equações 4.5 e 4.6, onde ΔE representa a diferença de efetividade entre as intervenções avaliadas, ΔC representa a diferença de custos entre as intervenções avaliadas e λ o limiar de custo-efetividade incremental utilizado. Essas métricas possuem a característica de linearidade facilitando a construção de intervalos de confiança por métodos paramétricos, como os que utilizam o teorema de Fieller, ou por métodos não paramétricos como bootstrapping (54,57,82).

A interpretação dos resultados evita as ambiguidades presentes na razão de custo-efetividade incremental, sendo simplificada para a comparação dos valores do NHB ou NMB, escolhendo-se a tecnologia que apresentar maior valor mais elevado para essas métricas. Ressalta-se também a necessidade de se pré-determinar o limiar de custo-efetividade incremental que será utilizado, uma vez que este deverá ser utilizado nas medidas de benefício líquido. No presente estudo utilizou-se a métrica NMB (Equação 4.6).

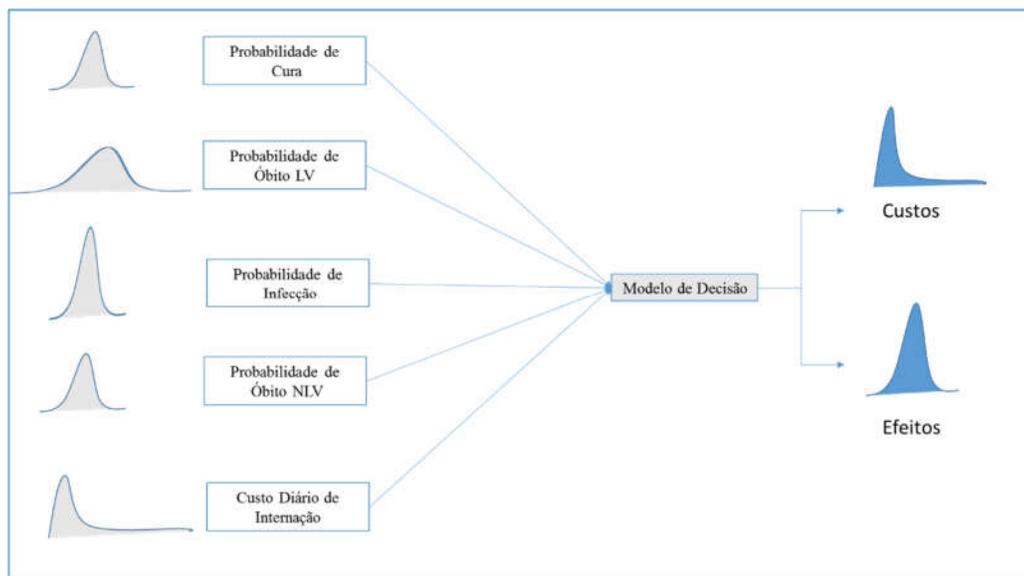
$$NHB = \Delta E - (\Delta C / \lambda) \quad \text{Equação 4.5}$$

$$NMB = (\lambda * \Delta E) - \Delta C \quad \text{Equação 4.6}$$

4.11 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

A análise de sensibilidade probabilística tem por objetivo avaliar como a incerteza associada aos parâmetros do modelo de simulação influenciam nos resultados dos modelos propostos, sejam estes de custos, de efetividade ou de custo-efetividade (83). Para que a incerteza dos valores dos parâmetros de cada modelo de simulação seja estimada, faz-se necessário atribuir uma função de densidade de probabilidade para cada um desses parâmetros. Após essa definição procede-se com o processo de reamostragem simultânea de cada um dos parâmetros do modelo, que são então utilizados nas simulações do modelo de cadeia de Markov, resultando em informações de custo e desfechos. O processo de reamostragem é executado por um número pré-determinado de vezes para cada intervenção em saúde, de modo a representar a incerteza sobre os resultados de custos e desfechos de cada uma dessas intervenções. A Figura 4.3 adaptada de Edlin e colaboradores (57) apresenta esquematicamente o processo de análise de sensibilidade probabilística.

Figura 4-3 Representação esquemática do processo de análise de sensibilidade probabilística.



A escolha das distribuições de densidade de probabilidade é de fundamental importância para a validade desses modelos. Esta escolha tem como ponto de partida a definição dos dados a serem representados pelas distribuições de probabilidade, de modo a se pré-selecionar um conjunto de distribuições apropriadas para cada tipo de parâmetro, sendo esse processo e escolha semelhante ao processo de definição das distribuições *a priori* utilizada em análises bayesianas (89).

Desse modo, as probabilidades de transição são geralmente representadas por distribuições beta, com seus valores restritos entre 0 e 1. Quando se deseja representar transições para mais de um estado, opta-se pelo uso de distribuições beta sequenciais, ou pela distribuição de Dirichlet, determinado que o somatório de todas as probabilidades de transição seja necessariamente igual a 1. Essa abordagem é computacionalmente menos intensa que das betas sequenciais. Do mesmo modo, as informações referentes a utilidade são representadas por distribuições beta quando não se consideram estados com utilidade piores que a morte. Para dados com acentuada assimetria à direita, como os que representam custos opta-se por distribuições gama ou log normal (57,82).

Para representar a incerteza dos parâmetros utilizados no modelo proposto nesta tese, foram propostas as seguintes estratégias:

Para as estimativas referentes ao peso do DALY, utilizou-se a distribuição beta, sendo esta ajustada pelo método de quantis, disponível na função `beta.select` do pacote `LearnBayes` (90) do software estatístico R. Essa função requer que sejam fornecidos os valores correspondentes aos quantis desejados, sendo então gerada a parametrização da função de densidade de probabilidade beta correspondente.

Para os dados de custos diários de internação utilizou-se a função de probabilidade log-normal, ajustada pelo método de máxima verossimilhança utilizando-se a função `fitdist` do pacote `fitdistrplus` (91) disponível no software estatístico R. O ajuste desta função de distribuição de probabilidade considerou os pesos gerados pela utilização do escore de propensão para os dados de custos diários de internação. Para os dados referentes aos custos com cada medicamento utilizou-se o número médio de frascos, uma vez que as distribuições de Poisson e binomial negativa não se ajustaram aos dados, pois estes estavam concentrados em poucos valores específicos para cada um dos modelos propostos. Os dados referentes ao custo unitário dos medicamentos foram ajustados utilizando-se distribuições triangulares de probabilidade pelo método de momentos com o uso de planilha do software `excel`® 2013.

A incerteza relativa as probabilidades de transição referentes ao estado susceptível foram estimadas com base em distribuições de densidade de probabilidade beta sequenciais, sendo essas a probabilidades complementares de morrer, ou permanecer vivo, seguindo-se pelas probabilidades complementares de infectar-se ou permanecer susceptível, calculadas com base nas informações dos casos de LV registrado no SINAN ocorridos em 2012. A incerteza referente a probabilidade de transição do estado infectado foi expressa com base na distribuição de densidade de probabilidade beta, onde o parâmetro alfa representou o número de pacientes que transitou entre os estados infectado e doente durante o ciclo de 15 dias, e o parâmetro beta representou os pacientes que permaneceram no estado susceptível durante igual período. Para a representação da incerteza nos estados infectado e tratado utilizou-se a parametrização com a distribuição de densidade de probabilidade de Dirichlet. A parametrização dessas distribuições foi feita utilizando-se da abordagem proposta por Edlin e colaboradores (57) onde cada probabilidade de transição referente a um determinado estado foi tratada como uma distribuição gama com parâmetro beta igual 1, e a divisão do valor aleatoriamente gerado por cada uma dessas distribuições gama foi utilizado como divisor para gerar os parâmetros da correspondente na distribuição de Dirichlet. O Quadro 4.5, adaptado de Hunink e colaboradores (92) apresenta as características das distribuições utilizadas com maior frequência nas avaliações econômicas em saúde.

Quadro 4-5 Características das principais distribuições de probabilidade utilizadas em avaliações econômicas em saúde.

Distribuição	Parâmetros modelados	Forma	Comentário
Uniforme	Qualquer	Intervalo menor - maior	Todos os valores são igualmente prováveis. Distribuição não informativa
Triangular	Qualquer	Mínimo, máximo, moda	
Beta	Probabilidades Pesos para qualidade de vida (utilidade)	Beta (r,n), onde r= número de eventos, n=número de pacientes.	Definida entre 0 e 1.
Dirichlet	Probabilidade para eventos múltiplos		Extensão da distribuição beta para eventos múltiplos.
Lognormal	Taxas Risco relativo Razão de chances Custos	Ln (parâmetro) apresenta distribuição normal.	
Gama	Custos	Gama (α, β), onde $\alpha = \mu^2 / s^2$ $\beta = \mu / s^2$	Valores > 0, com assimetria positiva.

Após a definição da distribuição de probabilidade a cada simulação gerou-se um conjunto de valores para os parâmetros do modelo de Markov, utilizando-se a função (aleatório) disponível no excel® 2013. Definidos esses parâmetros, simulou-se o modelo pelo número total de ciclos correspondente ao horizonte temporal de cinco anos, e registraram-se os dados referentes a custo por paciente infectado e DALYs por paciente infectados.

4.12 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

A análise dos resultados das simulações de Monte Carlo foi feita de forma padronizada para todos os cenários propostos. Esta análise parte da representação gráfica simultânea no plano de custo-efetividade do resultado de cada uma das simulações para os medicamentos antimoníaco de meglumina, anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal. Posteriormente procedeu-se à análise de custo-efetividade incremental comparando-se os resultados das simulações em pares, realizada no plano de custo-efetividade incremental, seguindo cálculo estabelecido pela equação 4.4. Representou-se o limiar de custo-efetividade de R\$ 24.121,00 e de R\$ 72.363,00, além da elipse delimitando o intervalo de confiança para a distribuição

conjunta das diferenças de custo e efetividade. Com base na EQUAÇÃO 4.6 foi calculado o “net monetary benefit” (NMB) para cada intervenção considerando-se os limiares de custo-efetividade de 1 vez o PIB per capita e de 3 vezes o PIB per capita por DALY evitado, além dos limiares considerando o PIB per capita específico para cada segmento populacional do estudo. Os valores do cálculo do NMB foram apresentados na forma de tabela para as comparações entre os pares de possíveis tratamentos, considerando-se os quatro valores de limiares de custo-efetividade previamente descritos. Estes dados foram acompanhados do cálculo do intervalo de confiança com alfa igual a 0,05, sendo estes construídos utilizando-se a técnica de bootstrapping (54,93–95) disponível no pacote boot do software estatístico R (96), e suas funções boot e boot.ci.

Foram construídos gráficos representando curvas de aceitação de custo-efetividade para todos os modelos simulados. Esses Gráficos representam a proporção de simulações por intervenção, que são caracterizadas como mais custo efetivas, isto é que apresentam maiores valores de NMB entre o total de simulações de Monte Carlo executados na análise de sensibilidade probabilística. Esse Gráfico é apresentado em função de um intervalo de valores para o limiar de custo-efetividade incremental (97), no caso específico esse limiar variou entre R\$0,00 e R\$ 100.000,00 por DALY evitado. Considerando que o objetivo da análise de custo-efetividade é o de auxiliar na escolha da intervenção em saúde, fornecendo o máximo benefício para um determinado uso de recursos, e que a análise das curvas de aceitação de custo-efetividade fornece apenas a informação sobre a probabilidade das simulações serem mais custo efetivas, evidencia-se a limitação do uso das CEAC. Sendo assim, Fenwick e colaboradores (97) apresentam o conceito de fronteira de aceitação de custo-efetividade, que apresenta de forma gráfica a probabilidade das simulações serem as mais custo efetivas, para as intervenções que apresentem o maior valor médio de benefício monetário líquido para um valor especificado de limiar de custo-efetividade incremental. Ao apresentar os resultados do presente trabalho utilizando a metodologia de fronteira de aceitação de custo-efetividade, tornou-se possível mostrar qual seria a intervenção que traria o maior benefício (NMB) em função de um intervalo de valores nos quais aceitar-se-ia pagar por uma unidade de benefício em saúde (λ) em cada uma das subpopulações analisadas.

Ressalta-se que a metodologia anteriormente descrita é apresentada de forma resumida no Apêndice – Representação esquemática do processo de avaliação de custo-utilidade.

5 RESULTADOS

Os resultados foram apresentados inicialmente pela caracterização dos pacientes inclusos no estudo segundo os tratamentos recebidos (Tabela 5.1). Destacou-se as diferenças etárias entre os grupos de tratamento, conforme apresentado pelas diferenças entre as idades médias (em meses), assim como pelas proporções de pacientes pelas faixas etárias pré-definidas. Observou-se maior concentração de tratamentos em menores de 5 anos entre os pacientes tratados com antimoniato de meglumina, e maior representação de pacientes maiores de 60 anos no grupo tratado com anfotericina B lipossomal. As diferenças na distribuição etária dos pacientes por tipo de tratamento possivelmente refletem as características de eventuais reações adversas desses tratamentos. Para análise do perfil de gravidade dos pacientes analisou-se a proporção de pacientes nos cinco níveis de gravidade estabelecidos pelo escore de gravidade proposto por Coura-Vital (78). Essa análise não mostrou diferença significativa no perfil de gravidade entre os pacientes que receberam os medicamentos anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal, entretanto destacam-se as diferenças significativas observadas entre as proporções de pacientes com escore 1 tratados com antimoniato de meglumina em comparação com os tratados com as formas lipossomal e desoxicolato de anfotericina. De modo semelhante, observou-se diferença significativa entre os pacientes com classificação de risco igual a 3. Com relação ao diagnóstico positivo para infecção pelo vírus HIV foi observada diferença significativa entre os pacientes que receberam o tratamento antimoniato de meglumina e os tratados com as diferentes formas de anfotericina B, destacando-se o uso destas em pacientes diagnosticados com infecção pelo vírus HIV. Com relação ao local de residência destacam-se as diferenças encontradas entre as proporções residentes em zona urbana e rural entre todos os grupos de tratamento. Em municípios de transmissão intensa observou-se maior frequência do grupo tratado com antimoniato de meglumina, apresentando diferença de frequência significativa quando comparado com os grupos tratados com anfotericina B desoxicolato ou anfotericina B lipossomal. O tempo até início de tratamento e a frequência de cura não apresentaram diferenças significativas entre os grupos de tratamento. O tempo até desfecho, quer seja cura, óbito por LV ou óbito por outras causas foi maior para os tratados com antimoniato de meglumina, mas não diferiu entre os tratados com anfotericina B desoxicolato ou anfotericina B lipossomal.

Tabela 5-1 Caracterização da amostra segundo o tipo de tratamento utilizado

	Referência	Antimoniato de Meglumina	Anfotericina B desoxicolato	Anfotericina B Lipossomal
Sexo	Feminino	0,405 (0,378-0,432)	0,370 (0,320-0,420)	0,358 (0,313-0,403)
	Masculino	0,595 (0,568-0,621)	0,630 (0,580-0,680)	0,642 (0,597-0,687)
Idade	Meses	219,4 (206,8-232,1)	338,3 (309,8-366,8)	404,5 (374,1-434,9)
	Até 1 ano	0,061 (0,048-0,074)	0,093 (0,063-0,012)	0,123 (0,092-0,154)
	1 a 4 anos	0,318 (0,292-0,343)	0,189 (0,148-0,230)	0,155 (0,121-0,189)
	5 a 14 anos	0,192 (0,170-0,213)	0,076 (0,049-0,104)	0,073 (0,049-0,097)
	15 a 59 anos	0,391 (0,364-0,417)	0,551 (0,499-0,603)	0,436 (0,390-0,483)
	Maior que 60 anos	0,040 (0,029-0,050)	0,090 (0,060-0,120)	0,212 (0,174-0,251)
Gravidade	Nível 1	0,161 (0,141-0,182)	0,319 (0,271-0,368)	0,347 (0,302-0,392)
	Nível 2	0,243 (0,220-0,266)	0,251 (0,206-0,297)	0,228 (0,190-0,268)
	Nível 3	0,524 (0,497-0,551)	0,364 (0,314-0,415)	0,377 (0,331-0,422)
	Nível 4	0,064 (0,051-0,078)	0,059 (0,035-0,084)	0,039 (0,021-0,057)
	Nível 5	0,007 (0,002-0,011)	0,006 (0,001-0,023)	0,009 (0,000-0,018)
Diagnóstico HIV	Positivo	0,020 (0,012-0,028)	0,164 (0,125-0,202)	0,189 (0,153-0,226)
Habitação	Urbana	0,739 (0,715-0,763)	0,870 (0,835-0,905)	0,932 (0,908-0,955)
	Rural	0,246 (0,223-0,270)	0,121 (0,087-0,156)	0,064 (0,041-0,087)
	Periurbana	0,015 (0,008-0,021)	0,008 (0,002-0,026)	0,005 (0,001-0,018)
Transmissão	Intensa	0,120 (0,102-0,137)	0,045 (0,023-0,067)	0,030 (0,040-0,046)
Cura		0,861 (0,842-0,880)	0,836 (0,798-0,875)	0,845 (0,811-0,879)
Tempo até tratamento	Dias	55 (43-68)	46 (40 -52)	47,0 (40 -54)
Tempo até Desfecho	Dias	41 (38-43)	29 (25 -32)	28 (25 -31)

Considerando as diferenças das características apresentadas na Tabela 5.1, foi realizado o processo de cálculo dos escores de propensão de forma a permitir a comparação entre os grupos de tratamento, cujos resultados estão apresentados nas Tabelas 5.2, 5.3 e 5.4. Nestas Tabelas encontram-se os valores referentes às características dos grupos de tratamento, na comparação em pares: antimoniato de meglumina e anfotericina B desoxicolato (Tabela 5.2); antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal (Tabela 5.3); e anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal (Tabela 5.4). Os valores são apresentados com e sem o ajuste realizados com base nos escores de propensão, assim como os seus respectivos valores de p. Após o ajuste dos escores de propensão nenhuma diferença permaneceu estatisticamente significativa para um nível de significância de 5%. Nas Tabelas 5.5, 5.6 e 5.7, referentes à análise de custo, são apresentados os valores estimados com e sem o ajuste com escores de propensão para os subgrupos segundo o medicamento administrado. O ajuste reduziu a significância estatística das diferenças encontradas nos subgrupos, aumentando assim a comparabilidade entre os grupos. Destaca-se que o ajuste não incluiu pacientes com classificação de risco 5, uma vez que não foram observados casos nos grupos tratados com anfotericina B desoxicolato e com anfotericina B lipossomal. Nessa análise só foram utilizadas as variáveis gravidade, sexo e município de residência com transmissão intensa. A não utilização de maior número de covariáveis no ajuste dos dados de custos justifica-se pelo fato de que não pode haver valor faltante nas variáveis utilizadas na estimativa.

Tabela 5-2 Comparação das proporções observadas para indivíduos tratados com antimoniato de meglumina e anfotericina B desoxicolato segundo características e ajuste pelo escore de propensão.

Características		Não Ajustado				Ajustado			
		Antimoniato de Meglumina	Anfotericina Desoxicolato	Std. Effect size	P valor	Antimoniato de Meglumina	Anfotericina Desoxicolato	Std. Effect size	P valor
Sexo	Feminino	0,4053	0,3701	0,0733	0,2307	0,3856	0,3766	0,0188	0,7822
Gravidade (classificação)	Nível 1	0,1615	0,3192	0,3348	0,0000	0,2263	0,2347	0,0178	0,9724
	Nível 2	0,243	0,2514	0,0197	0,0000	0,2406	0,241	0,0011	0,9724
	Nível 3	0,5241	0,3644	0,3303	0,0000	0,4663	0,4681	0,0038	0,9724
	Nível 4	0,0644	0,0593	0,0239	0,0000	0,0604	0,051	0,0441	0,9724
	Nível 5	0,007	0,0056	0,0156	0,0000	0,0065	0,0052	0,0145	0,9724
Idade (anos)	Até 1 ano	0,0606	0,0932	0,1046	0,0000	0,0795	0,0762	0,0106	0,9919
	1 a 4 anos	0,3175	0,1893	0,3406	0,0000	0,2611	0,2551	0,0159	0,9919
	5 a 14 anos	0,1918	0,0763	0,4286	0,0000	0,1486	0,1416	0,0261	0,9919
	15 a 59 anos	0,3905	0,5508	0,3208	0,0000	0,4292	0,4414	0,0246	0,9919
	60 ou mais	0,0396	0,0904	0,1408	0,0000	0,0816	0,0856	0,0112	0,9919
Diagnóstico infecção HIV	Positivo	0,0202	0,1638	0,3782	0,0000	0,0791	0,0801	0,0027	0,9583
Habitação	Urbana	0,7391	0,8701	0,4393	0,0000	0,8053	0,8147	0,0315	0,9441
	Rural	0,2461	0,1215	0,4305	0,0000	0,1837	0,175	0,0301	0,9441
	Periurbana	0,0148	0,0085	0,0802	0,0000	0,011	0,0103	0,0089	0,9441
Transmissão LV	Intensa	0,1196	0,0452	0,3713	0,0000	0,0877	0,0667	0,1046	0,3296

Tabela 5-3 Comparação das proporções observadas para indivíduos tratados com antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal segundo características e ajuste pelo escore de propensão.

Características		Não Ajustado				Ajustado			
		Antimoniato de Meglumina	Anfotericina Lipossomal	Std. Effect size	P valor	Antimoniato de Meglumina	Anfotericina Lipossomal	Std. Effect size	P valor
Sexo	Feminino	0,4053	0,3584	0,0974	0,0833	0,3856	0,4022	0,0345	0,6196
Gravidade (classificação)	Nível 1	0,1615	0,347	0,3938	0,0000	0,2263	0,2454	0,0405	0,9128
	Nível 2	0,243	0,2283	0,0344	0,0000	0,2406	0,2258	0,0346	0,9128
	Nível 3	0,5241	0,3767	0,3049	0,0000	0,4663	0,4675	0,0026	0,9128
	Nível 4	0,0644	0,0388	0,1199	0,0000	0,0604	0,0571	0,0156	0,9128
	Nível 5	0,007	0,0091	0,025	0,0000	0,0065	0,0042	0,0262	0,9128
Idade (anos)	Até 1 ano	0,0606	0,1233	0,2008	0,0000	0,0795	0,0865	0,0223	0,7472
	1 a 4 anos	0,3175	0,1553	0,4309	0,0000	0,2611	0,25	0,0295	0,7472
	5 a 14 anos	0,1918	0,0731	0,4406	0,0000	0,1486	0,1227	0,0963	0,7472
	15 a 59 anos	0,3905	0,4361	0,0911	0,0000	0,4292	0,4511	0,0439	0,7472
	60 ou mais	0,0396	0,2123	0,4786	0,0000	0,0816	0,0897	0,0225	0,7472
Diagnóstico infecção HIV	Positivo	0,0202	0,1895	0,4457	0,0000	0,0791	0,0863	0,019	0,7084
Habitação	Urbana	0,7391	0,9315	0,6455	0,0000	0,8053	0,8512	0,154	0,4378
	Rural	0,2461	0,0639	0,6292	0,0000	0,1837	0,1389	0,1548	0,4378
	Periurbana	0,0148	0,0046	0,1302	0,0000	0,011	0,0099	0,0137	0,4378
Transmissão LV	Intensa	0,1196	0,0297	0,4488	0,0000	0,0877	0,0619	0,1286	0,2881

Tabela 5-4 Comparação das proporções observadas para indivíduos tratados com anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal segundo características e ajuste pelo escore de propensão.

Características		Não-ajustado				Ajustado			
		Anfotericina Desoxicolato	Anfotericina Lipossomal	Std. Effect size	P valor	Anfotericina Desoxicolato	Anfotericina Lipossomal	Std. Effect size	P valor
Sexo	Feminino	0,3701	0,3584	0,0242	0,7359	0,3766	0,4022	0,0532	0,5336
Gravidade (classificação)	Nível 1	0,3192	0,347	0,0591	0,5585	0,2347	0,2454	0,0228	0,9807
	Nível 2	0,2514	0,2283	0,0541	0,5585	0,241	0,2258	0,0357	0,9807
	Nível 3	0,3644	0,3767	0,0255	0,5585	0,4681	0,4675	0,0012	0,9807
	Nível 4	0,0593	0,0388	0,0959	0,5585	0,051	0,0571	0,0286	0,9807
	Nível 5	0,0056	0,0091	0,0407	0,5585	0,0052	0,0042	0,0117	0,9807
Idade (anos)	Até 1 ano	0,0932	0,1233	0,0962	0,000	0,0762	0,0865	0,0329	0,9394
	1 a 4 anos	0,1893	0,1553	0,0903	0,000	0,2551	0,25	0,0136	0,9394
	5 a 14 anos	0,0763	0,0731	0,0119	0,000	0,1416	0,1227	0,0702	0,9394
	15 a 59 anos	0,5508	0,4361	0,2296	0,000	0,4414	0,4511	0,0194	0,9394
	60 ou mais	0,0904	0,2123	0,3379	0,000	0,0856	0,0897	0,0113	0,9394
Diagnóstico infecção HIV	Positivo	0,1638	0,1895	0,0675	0,3486	0,0801	0,0863	0,0163	0,6773
Habitação	Urbana	0,8701	0,9315	0,2062	0,0143	0,8147	0,8512	0,1225	0,6698
	Rural	0,1215	0,0639	0,1987	0,0143	0,175	0,1389	0,1248	0,6698
	Periurbana	0,0085	0,0046	0,05	0,0143	0,0103	0,0099	0,0048	0,6698
Transmissão LV	Intensa	0,0452	0,0297	0,0775	0,2483	0,0667	0,0619	0,024	0,8592

Tabela 5-5 Comparação das proporções observadas para indivíduos tratados com Antimoniato de meglumina e anfotericina B desoxicolato segundo características e ajuste pelo escore de propensão para custos.

Características		Não ajustado				Ajustado			
		Antimoniato de Meglumina	Anfotericina Desoxicolato	Std. Effect size	P valor	Antimoniato de Meglumina	Anfotericina Desoxicolato	Std. Effect size	P valor
Sexo	Feminino	0,403	0,329	0,154	0,050	0,378	0,372	0,014	0,872
Gravidade (classificação)	Nível 1	0,444	0,238	0,502	0,000	0,33	0,329	0,001	0,999
	Nível 2	0,447	0,517	0,139	0,000	0,471	0,468	0,005	0,999
	Nível 3	0,096	0,196	0,236	0,000	0,164	0,168	0,01	0,999
	Nível 4	0,012	0,05	0,159	0,000	0,036	0,035	0,004	0,999
Transmissão LV	Intensa	0,082	0,029	0,317	0,006	0,055	0,044	0,065	0,583

Tabela 5-6 Comparação das proporções observadas para indivíduos tratados com Antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal segundo características e ajuste pelo escore de propensão para custos.

Características		Não ajustado				Ajustado			
		Antimoniato de Meglumina	Anfotericina Lipossomal	Std. Effect size	P valor	Antimoniato de Meglumina	Anfotericina Lipossomal	Std. Effect size	P valor
Sexo	Feminino	0,403	0,377	0,054	0,449	0,378	0,38	0,005	0,949
Gravidade (classificação)	Nível 1	0,444	0,199	0,594	0,000	0,33	0,321	0,021	0,993
	Nível 2	0,447	0,477	0,058	0,000	0,471	0,481	0,02	0,993
	Nível 3	0,096	0,259	0,385	0,000	0,164	0,161	0,006	0,993
	Nível 4	0,012	0,065	0,225	0,000	0,036	0,037	0,005	0,993
Transmissão LV	Intensa	0,082	0,028	0,324	0,001	0,055	0,034	0,125	0,184

Tabela 5-7 Comparação das proporções observadas para indivíduos tratados com anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal segundo características e ajuste pelo escore de propensão para custos.

Características		Não ajustado				Ajustado			
		Anfotericina Desoxicolato	Anfotericina Lipossomal	Std. Effect size	P valor	Anfotericina Desoxicolato	Anfotericina Desoxicolato	Std. Effect size	P valor
Sexo	Feminino	0,329	0,377	0,1	0,243	0,372	0,38	0,018	0,843
Gravidade (classificação)	Nível 1	0,238	0,199	0,093	0,236	0,329	0,321	0,019	0,983
	Nível 2	0,517	0,477	0,08	0,236	0,468	0,481	0,025	0,983
	Nível 3	0,196	0,259	0,149	0,236	0,168	0,161	0,016	0,983
	Nível 4	0,05	0,065	0,066	0,236	0,035	0,037	0,009	0,983
Transmissão LV	Intensa	0,029	0,028	0,007	0,937	0,044	0,034	0,06	0,606

A Tabela 5.8 apresenta o resultado da parametrização do cenário elaborado para representar o conjunto da população susceptível a LV (MOD00), tendo como base a população dos municípios que registraram casos de LV em 2012. Essa parametrização é apresentada na forma de valores referentes ao caso base, sendo esses utilizados para a análise de custo-utilidade em sua forma determinística conforme apresentado na Tabela 5.9. Também foram apresentadas as variações desses valores, assim como as respectivas distribuições de densidade de probabilidade, utilizadas na análise de sensibilidade probabilística do modelo de simulação por cadeia de Markov. Adicionalmente aos parâmetros apresentados na Tabela 5.8 foi necessário utilizar o valor de limiar de custo-efetividade, definido em termos de PIB per capita, sendo esse de R\$ 24.121,00 em 2012. Para o limiar máximo de custo-efetividade utilizou-se o valor de três vezes o PIB per capita, correspondendo a R\$72.363,00 em 2012. De modo a caracterizar a heterogeneidade da LV, calculou-se o PIB per capita médio do conjunto de municípios que apresentaram registros de casos de LV no ano de 2012, sendo este de R\$ 13.630,00 representando 56,5 % do PIB per capita nacional para o mesmo ano. Para o limiar de custo-efetividade de três vezes o PIB per capita por DALY evitado esse valor foi de R\$ 40.890,00.

A análise determinística do cenário (MOD00) representa a utilização do modelo de simulação proposto para a avaliação da estratégia de tratamento que seria capaz de fornecer o maior benefício por unidade monetária dispendida, tendo como referência um indivíduo infectado. Sendo assim, inicialmente destaca-se que ao se analisar apenas o aspecto custo foi possível observar que o tratamento com o medicamento antimoniatado de meglumina apresentou menor valor por infectado e que os custos referentes ao medicamento anfotericina B desoxicolato (R\$ 89,15) foram 42% maiores do que aqueles observados para o tratamento com antimoniatado de meglumina. O tratamento com o medicamento anfotericina B lipossomal apresentou custo de R\$ 584,04, sendo 9,3 vezes o custo do tratamento com antimoniatado de meglumina e 6,5 vezes o custo apresentado pelo tratamento com anfotericina B desoxicolato. Ao analisar os desfechos observa-se que o tratamento com anfotericina B desoxicolato apresentou um incremento 9,7% nos anos de vida ajustados por incapacidade quando comparado ao tratamento com antimoniatado de meglumina e que o incremento nos anos de vida ajustados por incapacidade devido ao tratamento com anfotericina B lipossomal foi de 9,9 % quando comparado com o antimoniatado de meglumina. A análise da razão de custo-utilidade apresentou valores de R\$ 52,71 por DALY para os tratados com antimoniatado de meglumina, de R\$ 68,26 por DALY para os tratados com anfotericina B desoxicolato, e de R\$ 446,51 para os tratados com anfotericina B lipossomal.

A análise determinística considerando a política de preço diferenciado para uso de anfotericina B lipossomal no tratamento de pacientes com leishmaniose visceral é apresentada na Tabela 5.10. Considerando-se o preço de U\$ 20,00 por frasco ampola é possível observar a redução no custo de tratamento com anfotericina B lipossomal para R\$ 110,21, representando 18,9% do custo de tratamento sem a política de preço diferencial. Quando comparado ao tratamento com antimonio de meglumina e anfotericina B desoxicolato seu custo foi 75,7% e 23,6% maior que esses respectivamente. Já a razão de custo-utilidade para o tratamento com anfotericina B lipossomal apresentou-se como R\$ 84,26 por DALY.

Os resultados da análise determinística sugerem que para a população geral acometida por leishmaniose visceral o tratamento com antimonio de meglumina apresenta-se como dominante, sendo assim o de primeira escolha no nível populacional, mesmo ao se considerar a política de preço diferencial para aquisição do medicamento anfotericina B lipossomal.

Os resultados das simulações de Monte Carlo de segunda ordem utilizadas na análise de sensibilidade probabilística para o cenário (MOD00) são apresentados no Gráfico 5.1. Observa-se acentuada sobreposição das distribuições referentes às simulações de desfechos (DALYs), bem como a mesma característica de sobreposição de distribuições para os dados de custos referentes aos tratamentos com antimonio de meglumina e anfotericina B desoxicolato, destacando-se o inequívoco deslocamento para valores maiores referentes a distribuição de custos do tratamento com anfotericina B lipossomal. O Gráfico 5.2 apresenta o resultado das simulações de Monte Carlo de segunda ordem, não mais na forma de valores isolados de custo e utilidade, mas na forma de diferenças de custos e utilidade para os pares de tratamento. Nesse Gráfico também são apresentados os limiares de custo-efetividade, onde a reta vermelha representa o limiar de R\$ 24.121, 00 e a reta azul o limiar de R\$ 72.363,00, correspondendo respectivamente ao valor de um e três vezes o PIB per capita referentes à população brasileira em 2012. A análise do Gráfico 5.2 destaca que a proporção de simulações, onde a razão de custo-efetividade incremental, indicada pelas simulações grafadas a direita das retas, representado o limiar de custo-efetividade incremental, foi bastante reduzido quando se compararam os tratamentos com anfotericina B desoxicolato ou lipossomal ao tratamento com antimonio de meglumina, reforçando a posição de maior custo-utilidade para o tratamento com antimonio de meglumina. Entretanto, ao se compararem os tratamentos com anfotericina B lipossomal ao tratamento com anfotericina B desoxicolato não foi possível observar um padrão inequivocamente favorável a um tratamento específico.

O Gráfico 5.3 apresenta a curva de aceitação de custo-efetividade para o cenário MOD00, utilizada para avaliar a probabilidade de um dos tratamentos ser custo-efetivo em função dos valores pré-determinados do limiar de aceitação de custo-efetividade incremental (λ). Essa curva foi elaborada com base na proporção das simulações de Monte Carlo de segunda ordem que apresentaram o maior valor de benefício monetário líquido (NMB) para um determinado valor do limiar de aceitação de custo-efetividade. Desse modo, observou-se que para todo λ menor do que R\$100.000,00, o tratamento com antimoniato de meglumina apresentou a maior probabilidade de ser custo-efetivo. Observou-se também que para λ inferiores a R\$19.560,00 o tratamento com anfotericina B desoxicolato seria a segunda opção mais custo efetiva, e para valores iguais ou superiores a \$19.560,00 a segunda opção mais custo efetiva seria o tratamento com anfotericina B lipossomal.

O Gráfico 5.4 representa a fronteira de aceitação de custo-efetividade onde foram apresentadas as probabilidades das intervenções serem custo efetivas para um determinado valor de λ , restringindo a análise gráfica à intervenção que apresentou o maior valor médio de NMB no conjunto das simulações feitas para λ . A análise desse Gráfico mostrou que a intervenção com antimoniato de meglumina foi a que apresentou maior probabilidade de ser custo efetiva e teve maior valor médio de benefício monetário líquido para todo o intervalo de λ analisado.

A Tabela 5.11 apresenta os valores médios de benefício monetário líquido, bem como seus intervalos de confiança no nível de 95% para as comparações entre pares de intervenções considerando os limiares de custo-efetividade nacionais (R\$ 24.121,00 e R\$ 72.363,00) e para os calculados para os municípios com registros de casos de LV ocorridos em 2012 (R\$13.630,00 e R\$ 40.890,00). Esta análise revelou que nenhum dos tratamentos conseguiu apresentar incremento do benefício monetário líquido estatisticamente significativo quando comparados ao antimoniato de meglumina, e que para limiares de aceitação de custo-efetividade superiores a R\$ 40.890,00 a anfotericina B lipossomal apresenta NMB incremental positivo e estatisticamente significativo quando comparado ao tratamento com anfotericina B desoxicolato.

Tabela 5-8 Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para a população total (MOD00)

Variável	Código	Caso Base	Variação	Distribuição	Ref.
PROBABILIDADES					
Infecção	P S I	0,0000268	0,0000266 -0,0000270	Beta	S
Adoecimento	P I D	0,051282	0,049496 - 0,053128	Beta	
Início de Tratamento	P D TX	0,232457	0,162957 - 0,315088	Dirichlet	S
Óbito LV – Doentes	P D OLV	0,172316	-	Dirichlet	
Óbito não LV -Susceptíveis	P ONLV S	0,000069	0,000065-0,000074	Beta	I
Óbito não LV –Doentes	P ONLV D	0,000069	0,000065-0,000074	Dirichlet	I
Óbito não LV –Curados	P ONLV C	0,000069	0,000065-0,000074	Beta	I
Utilidade (Peso DALY)					
Infectado	U I	0,005	0,002-0,011	Beta	G
Doente	U Doente	0,21	0,139-0,298	Beta	G
Tratado	U TX	0,053	0,033-0,081	Beta	G
ANTIMONIATO de MEGLUMINA					
CUSTO (R\$)					
Custo Internação (diário)	C_INTERN_DI ARIO_ANT	44,33	3,74-1459,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_A NT	R\$ 3,43	3,43-4,394	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P TX C ANT	0,265153	0,2477-0,2812	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_A NT	0,014187	0,0092-0,0229	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ ANT	0,004159	0,00192-0,0107	Dirichlet	S
ANFOTERICINA DESOXICOALTO					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_DI ARIO_DEOX	92,80	4,48-1943,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_D EOX	11,69	10,89-12,8	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P TX C ANT	0,359731	0,3285-0,39222	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_DE OX	0,055244	0,0391-0,0797	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ DEOX	0,004446	0,0015-0,02135	Dirichlet	S
ANFOTERICINA LIPOSSOMAL					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_DI ARIO_LIPO	101,10	1,56-2418,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_LI PO	952,94	805,88-1031,44	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P TX C LIPO	0,36411	0,3271-0,4026	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_LI PO	0,057685	0,0391-0,08713	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_L IPO	0,009604	0,00498-0,0206	Dirichlet	S

S-SINAN casos Leishmaniose visceral 2012; A- Merge SINAN AIH 2012 ; C- Banco de preços em Saúde; G- Global Burden of Disease disability weight 2010; I-Tábua completa de mortalidade 2013-IBGE.

Tabela 5-9 Análise determinística de custo-utilidade, sem considerar preço diferenciado para aquisição de anfotericina B lipossomal.

CENÁRIO	ANTIMONIATO DE MEGLUMINA		ANFOTERICINA B DESOXICOLATO		ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL	
	Custos	DALYs	Custos	DALYs	Custos	DALYs
MOD00	R\$ 62,73	1,190	R\$ 89,15	1,306	R\$ 584,04	1,308
MOD01	R\$ 783,99	25,211	R\$ 1.065,36	23,773	R\$ 10.455,03	26,460
MOD02	R\$ 64,31	1,159	R\$ 93,23	1,292	R\$ 546,19	1,278
MOD03	R\$ 58,95	1,238	R\$ 108,38	1,427	R\$ 596,09	1,400
MOD04	R\$ 62,60	1,187	R\$ 88,01	1,295	R\$ 588,60	1,302
MOD05	R\$ 465,23	2,527	R\$ 463,69	2,523	R\$ 1043,89	2,667
MOD06	R\$ 139,08	2,408	R\$ 294,30	2,755	R\$ 700,96	2,700
MOD07	R\$ 28,82	1,444	R\$ 57,87	1,526	R\$ 235,50	1,538
MOD08	R\$ 55,06	1,211	R\$ 73,49	1,366	R\$ 770,74	1,384
MOD09	R\$ 266,47	3,872	R\$ 294,04	4,216	R\$ 2.042,49	4,074

Tabela 5-10 Análise determinística de custo-utilidade, considerando custo diferenciado para aquisição de anfotericina B lipossomal

CENÁRIO	ANTIMONIATO DE MEGLUMINA		ANFOTERICINA B DESOXICOLATO		ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL	
	Custos	DALYs	Custos	DALYs	Custos	DALYs
MOD00A	R\$ 62,73	1,190	R\$ 89,15	1,306	R\$ 110,21	1,308
MOD01A	R\$ 783,99	25,211	R\$ 1.065,36	23,773	R\$ 1.445,75	26,460
MOD02A	R\$ 64,31	1,159	R\$ 93,23	1,292	R\$ 112,40	1,278
MOD03A	R\$ 58,95	1,238	R\$ 108,38	1,427	R\$ 72,91	1,400
MOD04A	R\$ 62,60	1,187	R\$ 88,01	1,295	R\$ 112,92	1,302
MOD05A	R\$ 465,23	2,527	R\$ 463,69	2,523	R\$ 537,17	2,667
MOD06A	R\$ 139,08	2,408	R\$ 294,30	2,755	R\$ 198,85	2,700
MOD07A	R\$ 28,82	1,444	R\$ 57,87	1,526	R\$ 45,25	1,538
MOD08A	R\$ 55,06	1,211	R\$ 73,49	1,366	R\$ 111,21	1,384
MOD09A	R\$ 266,47	3,872	R\$ 294,04	4,216	R\$ 338,64	4,074

Gráfico 5-1 Simulação de custo e efetividade para população total.

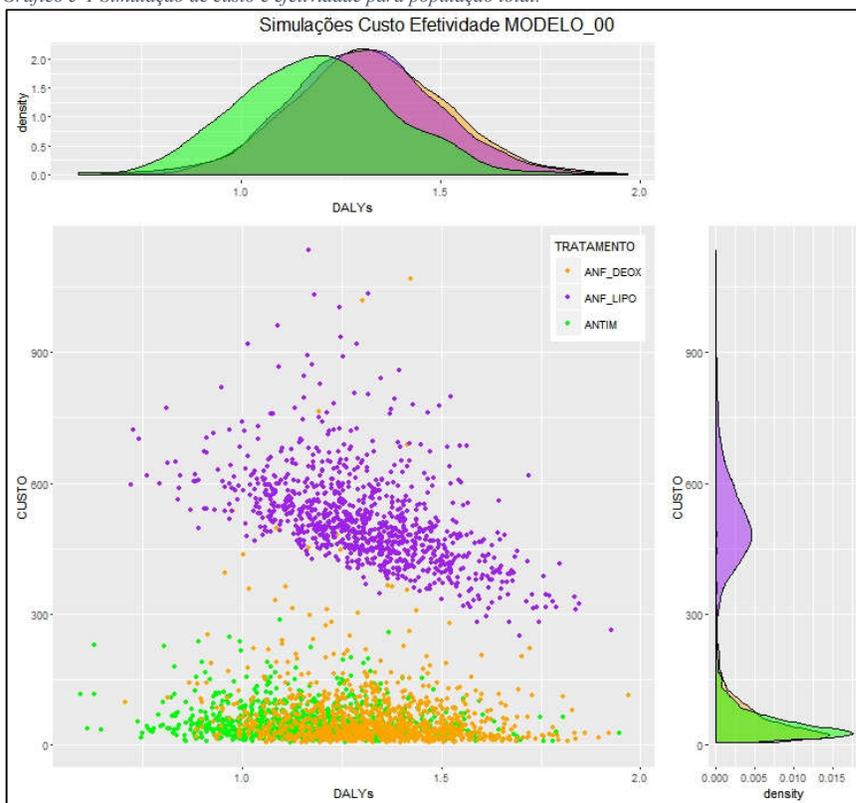


Gráfico 5-2 Simulações de custo-utilidade incremental para população total.

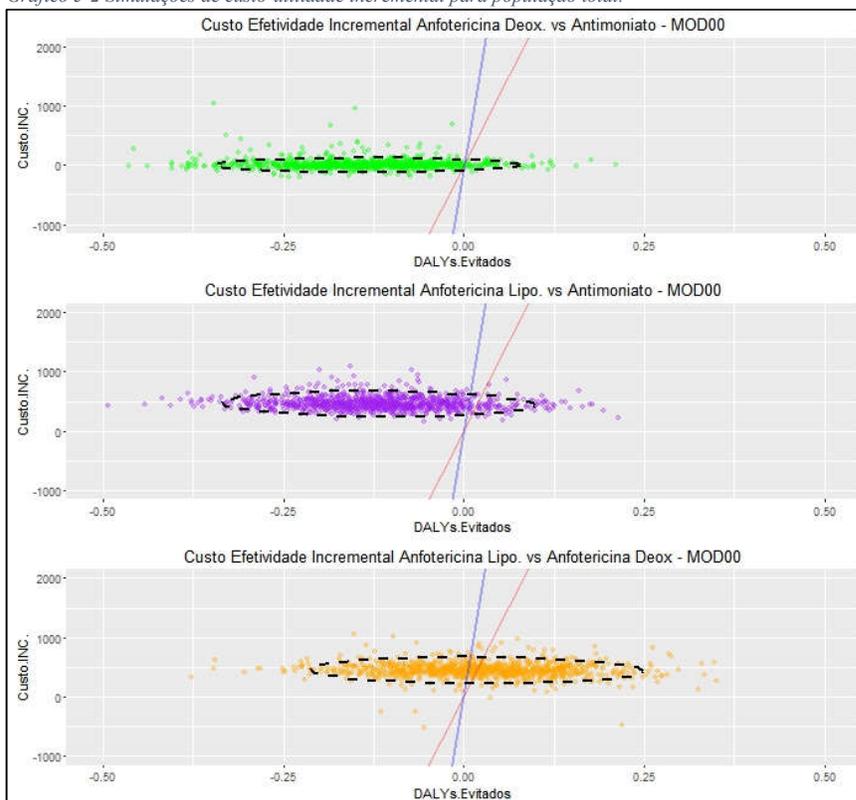


Gráfico 5-3 Curva de aceitação de custo-efetividade para população total.

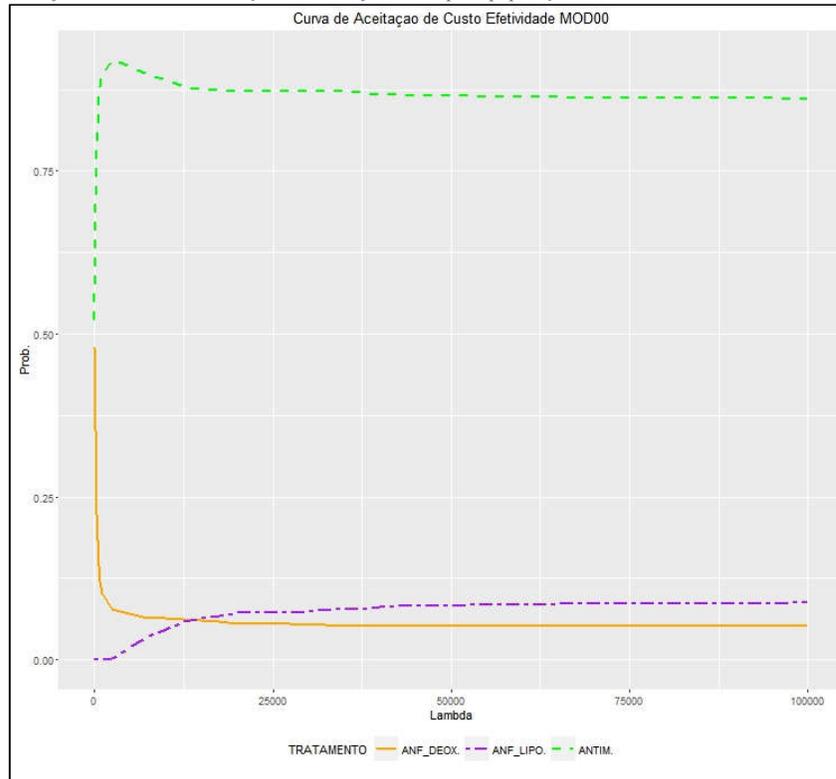


Gráfico 5-4 Fronteira de aceitação de custo-efetividade para população total.

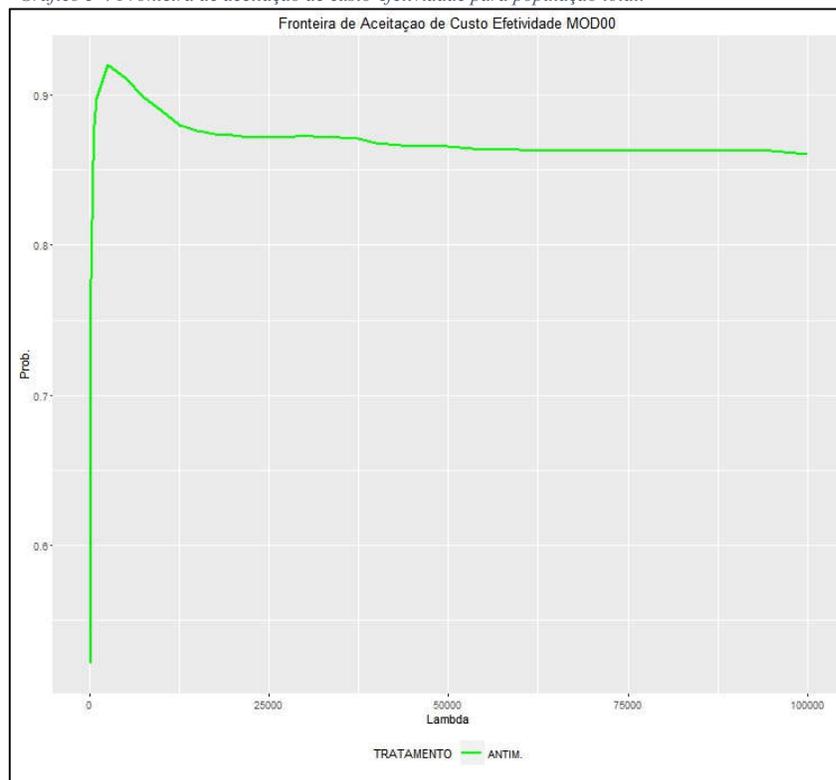


Tabela 5-11 Análise de benefício monetário líquido (NMB) para população total (MOD00)

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-3258,39	-3409	-3108
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-9911,72	-10372	-9458
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-1878,79	-1962	-1791
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-5607,15	-5868	-5353
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-3230,52	-3379	-3076
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-9009,74	-9465	-8558
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-2074,53	-2164	-1989
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-5293,40	-5557	-5037
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	27,83	-143,42	199,28
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	901,98	408,8	1390,0
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	-195,73	-285,6	-100,1
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	313,75	38,4	589,5

O GRAFICO 5.5 apresenta os resultados das simulações de Monte Carlo de segunda ordem utilizadas na análise de sensibilidade probabilística para o modelo desenvolvido para o conjunto da população susceptível a LV, considerando a política de preço reduzido para a aquisição de anfotericina B lipossomal (MOD00A). Comparando-se os Gráficos 5.1 e 5.5 observou-se o aumento da sobreposição tanto das curvas representando as simulações de custos, quanto das curvas referentes aos desfechos presentes no Gráfico 5.1, indicando dificuldade de diferenciação entre as tecnologias analisadas. A análise dos Gráficos 5.6, 5.7, e 5.8 mostrou que o tratamento com antimoniato de meglumina se manteve como o mais custo-efetivo para toda a amplitude avaliada do limiar de aceitação de custo-efetividade, seguido pelo tratamento feito com a anfotericina B lipossomal. A análise dos valores de NMB incrementais apresentados na Tabela 5.12 , revelaram a dominância do antimoniato de meglumina para os quatro limiares de aceitação de custo-efetividade pré-definidos. Observou-se ainda que as diferenças de NMB incrementais foram estatisticamente significativas quando comparado o tratamento com anfotericina B lipossomal ao tratamento com anfotericina B desoxicolato, apontando o primeiro tratamento como a segunda opção mais custo efetiva para os valores de limiar de custo-efetividade predeterminados.

Gráfico 5-5 Simulação de custo e efetividade para população total e preço preferencial.

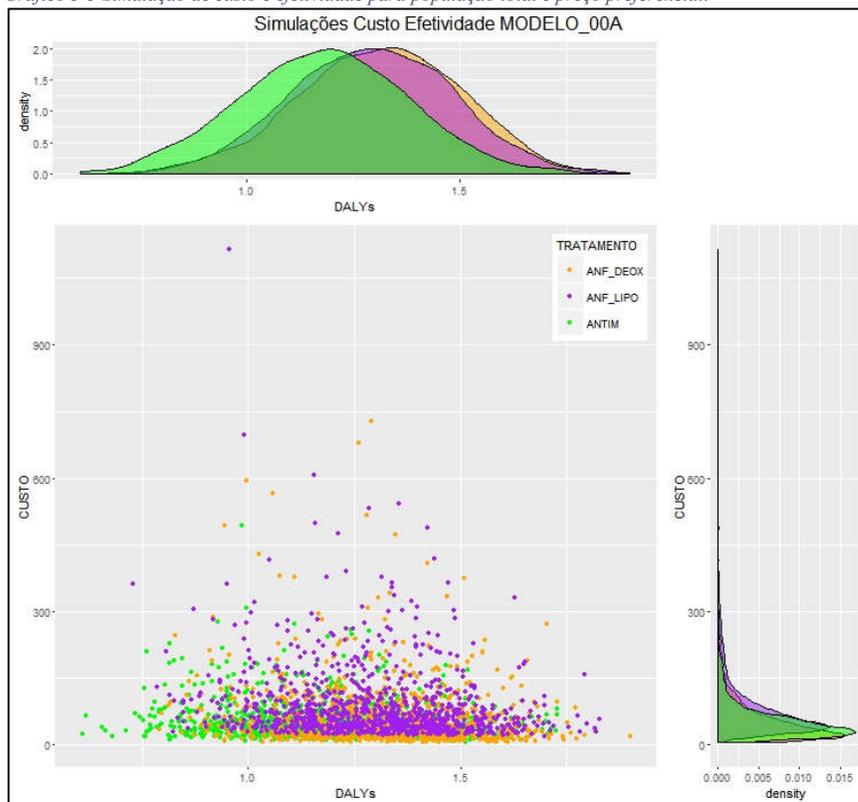


Gráfico 5-6 Simulações de custo-utilidade incremental para população total e preço preferencial.

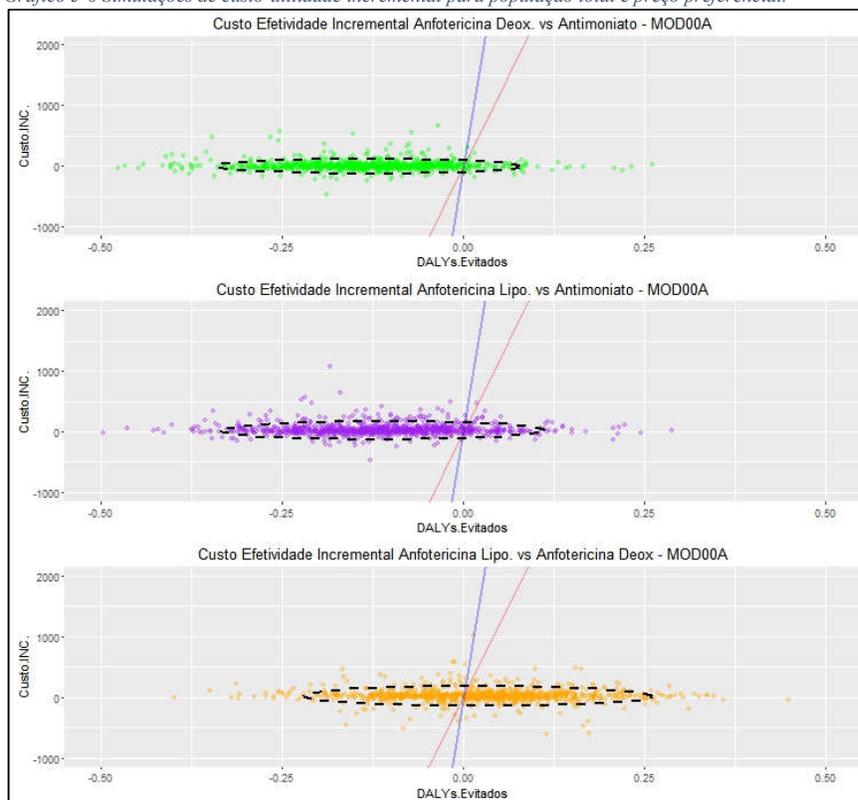


Gráfico 5-7 Curva de aceitação de custo-efetividade para população total e preço preferencial.

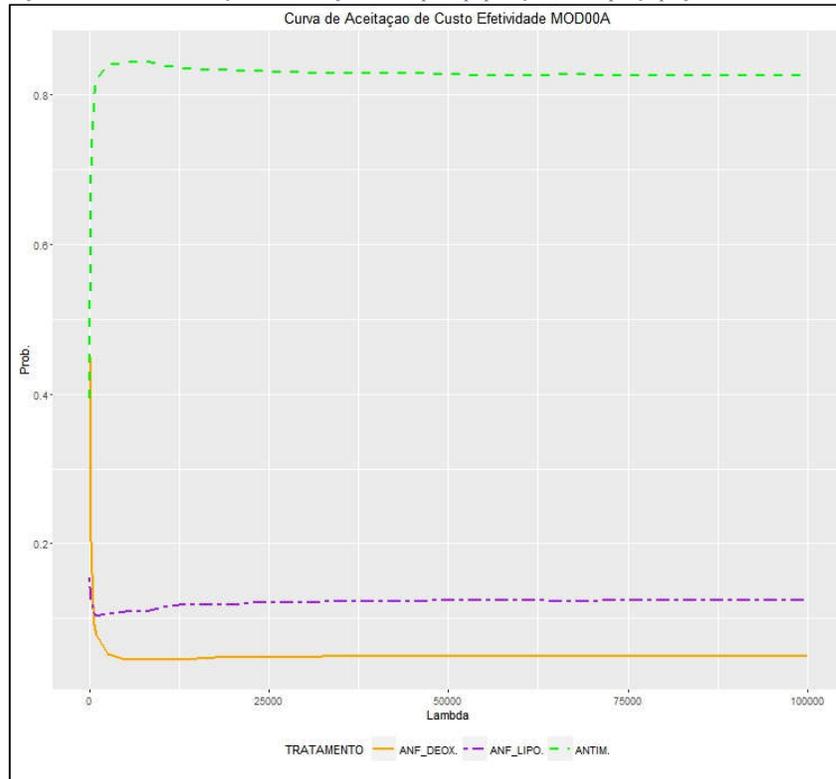


Gráfico 5-8 Fronteira de aceitação de custo-efetividade para população total e preço preferencial.

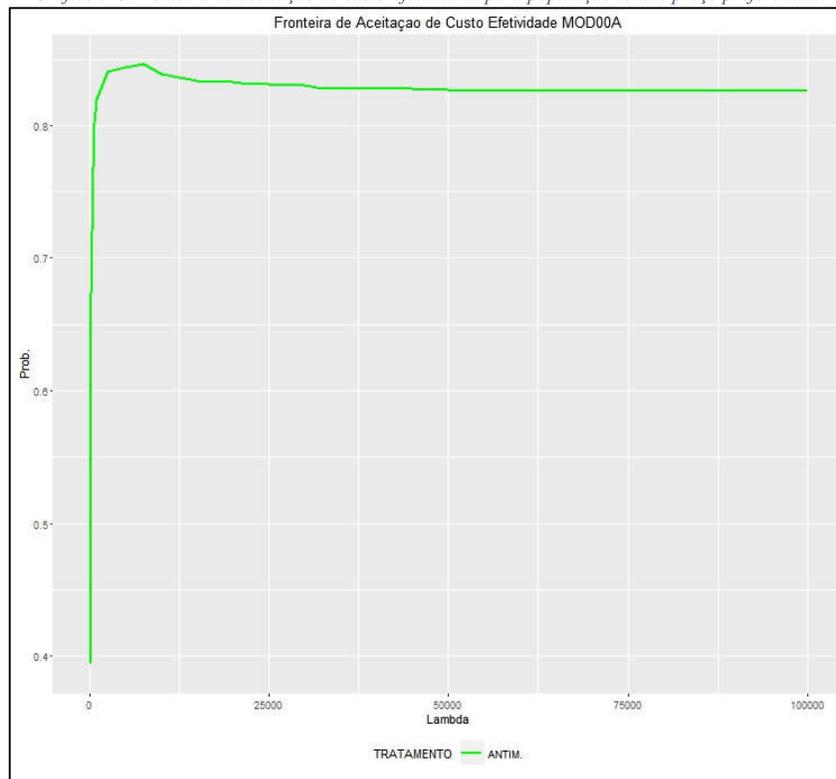


Tabela 5-12. Análise de benefício monetário líquido (NMB) para a população total e preço preferencial (MOD00A).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-3225,45	-3381	-3077
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-9660,72	-10105	-9200
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-1820,82	-1910	-1734
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-5462,36	-5722	-5197
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-2763,84	-2926	-2602
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-8225,73	-8717	-7751
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-1620,30	-1709	-1529
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-4662,40	-4940	-4392
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	461,61	289,4	631,4
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	1434,99	937	1962
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	200,52	103,6	296,5
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	799,96	504,8	1091,1

A análise dos diferentes cenários inicialmente foi realizada pelo estabelecimento de um conjunto diferentes de parâmetros para o modelo de simulação. Desse modo, foram desenvolvidos os cenários MOD01 para pacientes com diagnóstico positivo para infecção por HIV, e MOD02 para pacientes sem diagnóstico positivo para essa infecção. Foram também analisados os cenários correspondentes, considerando-se a política de preços diferenciados para aquisição de anfotericina B lipossomal (MOD01A e MOD02A). As Tabelas 5.13 e 5.14 apresentam os parâmetros utilizados nas análises determinísticas, bem como as distribuições de probabilidades utilizadas na análise de sensibilidade probabilística. Ressalta-se que para os cenários MOD01A e MOD02A, o único parâmetro alterado foi o custo unitário do medicamento, sendo este de U\$20,00. A população estimada para os cenários MOD01 e MOD01A foi de 300.458 pessoas e para os cenários MOD02 e MOD02A foi de 87.332.410 pessoas.

O resultado da análise determinística do cenário MOD01, mostrou inicialmente uma elevação dos custos por paciente infectado quando comparados ao cenário MOD00: 12,5 vezes para os tratamentos com antimoniató de meglumina, 11,9 vezes para os tratados com anfotericina B desoxicolato, e 17,9 vezes para os tratados com anfotericina B lipossomal. Em relação aos desfechos, constatou-se aumento da incapacidade (DALYs) por paciente infectado: 21,2 vezes para os tratados com antimoniató de meglumina, 18,2 vezes para os tratados com anfotericina B desoxicolato, e 20,2 vezes para os tratados com anfotericina B lipossomal. Esses resultados

corroboram a importância e a peculiaridade da análise do subgrupo de pacientes com coinfeção entre HIV e leishmaniose visceral.

Sendo assim, ao analisar apenas o aspecto custo para o MOD01 observou-se que o tratamento com o medicamento antimoniato de meglumina apresentou menor valor por paciente infectado e que os custos referentes ao medicamento anfotericina B desoxicolato foram de R\$ 1.065,36, ou seja, 35% maior. O tratamento com o medicamento anfotericina B lipossomal apresentou custo de R\$ 10.455,03 12,3 vezes maior do que os custos apresentados pelo tratamento com antimoniato de meglumina e 8,8 vezes que os custos apresentados pelo tratamento com anfotericina B desoxicolato. Ao analisar os desfechos observou-se que o tratamento com antimoniato de meglumina apresentou incremento nos anos de vida ajustados por incapacidade de 6,0 %, quando comparado ao tratamento com anfotericina B desoxicolato, e que o tratamento com anfotericina B lipossomal apresentou incremento de 11,3 % nos anos de vida ajustados por incapacidade quando comparado ao tratamento com anfotericina B desoxicolato. A análise da razão de custo-utilidade apresentou os seguintes valores segundo tratamento: R\$ 31,10 por DALY para os tratados com antimoniato de meglumina; R\$ 44,81 por DALY para os tratados com anfotericina B desoxicolato; e R\$ 395,13 para os tratados com anfotericina B lipossomal. A análise de custo-efetividade incremental apresentou valor de ICER de R\$ 195,67 por DALY evitado ao comparar o tratamento com anfotericina B desoxicolato ao tratamento com antimoniato de meglumina. O tratamento com anfotericina B lipossomal foi considerado dominado por ter apresentado custo mais elevado do que o tratamento com anfotericina B desoxicolato, além de ter sido menos efetivo. Em relação a análise do MOD01A, apresentada na Tabela 5.10, apesar da redução de 86,2% do custo por paciente infectado quando comparado ao MOD01 não demonstrou alteração da condição de dominado para o tratamento com anfotericina B lipossomal nos cenários simulados por este modelo.

A análise determinística do cenário para pacientes sem diagnóstico para infecção pelo vírus HIV, MOD02 apresentada na Tabela 5.9, mostra que o tratamento com antimoniato de meglumina permaneceu como o de menor custo. O tratamento com anfotericina B desoxicolato apresentou custo de R\$ 93,23, valor 45% maior do que os custos apresentados pelo tratamento com antimoniato de meglumina. O tratamento com anfotericina B lipossomal apresentou custo de R\$ 546,19, representado 8,5 vezes os custos do tratamento com antimoniato de meglumina, e 5,9 vezes os custos com o tratamento com anfotericina B desoxicolato. A análise dos desfechos mostrou que tanto o tratamento com anfotericina B desoxicolato, quanto o tratamento com anfotericina B lipossomal foram menos eficientes na redução da incapacidade gerada pela

LV, sendo esta incapacidade 11% (1,29 DALYs) maior nos tratamentos com anfotericina B desoxicolato, 10,2 % (1,28 DALYs) maior nos tratamentos com anfotericina B lipossomal quando comparados ao tratamento com antimoniato de meglumina. Nesse cenário a razão de custo-efetividade foi de: R\$ 55,50 por DALY para o tratamento com antimoniato de meglumina; R\$ 72,16 por DALY para o tratamento com anfotericina B desoxicolato; e R\$ 427,38 por DALY para o tratamento com anfotericina B lipossomal. A análise de custo-efetividade incremental do MOD02 permitiu concluir que o tratamento com antimoniato de meglumina foi dominante, por ser de menor custo e maior efetividade entre os tratamentos comparados.

A análise determinística do MOD02A mostrou que houve uma redução de 79,4% no custo por paciente infectado tratado com anfotericina B lipossomal. No cenário analisado pelo MOD02A, por possuir custo maior do que o dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina e apresentar menor efetividade, o tratamento com anfotericina B lipossomal permaneceu classificado como dominado mesmo com a política de preço diferencial.

Na análise de sensibilidade probabilística os Gráficos 5.9 e 5.10 mostram, respectivamente, os valores simulados de custo-efetividade, e de custo-efetividade incremental para o cenário MOD01. As análises desses Gráficos sugeriram o tratamento com anfotericina B desoxicolato como o mais custo-efetivo, tanto para o limiar de aceitação de custo-efetividade incremental de R\$ 24.121,00 como de R\$ 72.363,00. A análise dos Gráficos 5.11 e 5.12 mostra que o tratamento com a anfotericina B desoxicolato apareceu como sendo o mais custo-efetivo para valores de λ variando de R\$ 141,00 a R\$100.000,00, seguido pelo tratamento com antimoniato de meglumina. A análise feita para o cenário com os pacientes sem diagnóstico para infecção pelo vírus HIV (MOD02) é apresentada pelos Gráficos 5.13, 5.14, 5.15, e 5.16. Conforme pode ser visto, observou-se perfil semelhante ao cenário geral (MOD00), sendo o tratamento com antimoniato de meglumina o mais custo-efetivo para limiares de aceitação de custo-efetividade incremental menores do que R\$100.000,00.

Os Gráficos 5.17, 5.18, 5.19 e 5.20 apresentam os dados referentes as simulações de Monte Carlo de segunda ordem para o cenário referente a avaliação de pacientes com diagnóstico positivo para HIV, considerando a política de preço reduzido para aquisição de anfotericina B lipossomal (MOD01A). Neste cenário, apesar da redução de custos dos tratamentos com anfotericina B lipossomal, a escolha para os tratamentos mais custo-efetivos permaneceu inalterada, mantendo-se o tratamento com anfotericina B desoxicolato como o mais custo-efetivo, seguido do tratamento com antimoniato de meglumina.

Os Gráficos 5.21, 5.22, 5.23 e 5.24 apresentam os dados referentes à análise de sensibilidade probabilística conduzida para o cenário MOD02A, que também considerou a política de preços reduzidos para aquisição de anfotericina B lipossomal. As análises desses Gráficos sugerem que apesar da redução de custos para o tratamento com anfotericina B lipossomal, o tratamento com antimoniato de meglumina continuou sendo a alternativa mais custo efetiva para o conjunto de pacientes sem diagnóstico positivo para infecção por HIV.

As Tabelas 5.15 e 5.17 apresentam a análise pelo método de *net monetary benefit* (NMB) para os cenários MOD01 e MOD01A respectivamente. Esses resultados confirmaram que para ambos os cenários, o tratamento com anfotericina B desoxicolato foi o mais custo-efetivo, para todos os valores de limiar de aceitação de custo-efetividade incremental pré-definidos. As Tabelas 5.16 e 5.18 apresentam a análise por NMB para os cenários MOD02 e MOD02A respectivamente. Essas análises confirmaram o tratamento com antimoniato de meglumina como o mais custo-efetivo para este cenário, independentemente da política de preço diferenciado para aquisição de anfotericina B lipossomal. As análises permitiram ainda mostrar que o tratamento com anfotericina B lipossomal que seria a segunda escolha pelo critério de custo-efetividade caso o limiar de custo-efetividade incremental fosse maior que R\$ 24.121,00 no MOD02, continuaria a ser a segunda opção mais custo efetiva no MOD02A, mas a partir de um patamar mais baixos valores de λ (R\$ 13.630,00), sendo este definido como o valor de PIB per capita para os municípios com registro de casos de LV em 2012.

Tabela 5-13 Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV (MOD01).

Variável	Código	Caso Base	Variação	Distribuição	Ref.
PROBABILIDADES					
Infecção	P_S_I	0,0000416	0,0000371-0,0000466	Beta	S
Adoecimento	P_I_D	0,8421000	0,79051-0,88032	Beta	
Início de Tratamento	P_D_TX	0,1573706	0,05742-0,29963	Dirichlet	S
Óbito LV - Doentes	P_D_OLV	0,1723160	-	Dirichlet	
Óbito não LV -Susceptíveis	P_ONLV_S	0,0001040	0,0001033-0,0001041	Beta	I
Óbito não LV -Doentes	P_ONLV_D	0,0001040	0,0001033-0,0001041	Dirichlet	I
Óbito não LV -Curados	P_ONLV_C	0,0001040	0,0001033-0,0001041	Beta	I
Utilidade (Peso DALY)					
Infectado	U_I	0,005	0,002-0,011	Beta	G
Doente	U_Doente	0,21	0,139-0,298	Beta	G
Tratado	U_TX	0,053	0,033-0,081	Beta	G
ANTIMONIATO de MEGLUMINA					
CUSTO (R\$)					
Custo Internação (diário)	C_INTERN_DIARIO_ANT	52,42	14,23-131,60	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ANT	3,43	3,43-4,394	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_ANT	0,308879	0,2173960-0,4203084	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ANT	0,057215	0,0117726-0,4212276	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ANT	0,0041586	0,0019167-0,0107493	Dirichlet	S
ANFOTERICINA DESOXICOALTO					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_DIARIO_DEOX	64,83	9,38-536,80	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_DEOX	11,69	10,89-12,8	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_DEOX	0,310595398	0,2266175-0,4073460	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_DEOX	0,026912916	0,0092762-0,098582	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_DEOX	0,004446286	0,0014060-0,0213478	Dirichlet	S
ANFOTERICINA LIPOSSOMAL					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_DIARIO_LIPO	94,47	1,563-1269,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_LIPO	952,94	805,88-1031,44	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_LIPO	0,35358	0,2789693-0,4370762	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_LIPO	0,101756	0,0618815-0,1714048	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_LIPO	0,0096035	0,0049855-0,020605	Dirichlet	S

S-SINAN casos Leishmaniose visceral 2012; A- Merge SINAN_AIH 2012 ; C- Banco de preços em Saúde; G- Global Burden of Disease disability weight 2010; I-Tábua completa de mortalidade 2013-IBGE.

Tabela 5-14 Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV (MOD02).

Variável	Código	Caso Base	Variação	Distribuição	Ref.
PROBABILIDADES					
Infecção	P_S_I	0,0000246	0,0000244-0,0000248	Beta	S
Adoecimento	P_I_D	0,051282	0,0494136-0,0532168	Beta	
Início de Tratamento	P_D_TX	0,241617	0,1624916-0,3374604	Dirichlet	S
Óbito LV - Doentes	P_D_OLV	0,172316	-	Dirichlet	
Óbito não LV -Susceptíveis	P_ONLV_S	0,000069	0,000064-0,000074	Beta	I
Óbito não LV -Doentes	P_ONLV_D	0,000069	0,000064-0,000074	Dirichlet	I
Óbito não LV -Curados	P_ONLV_C	0,000069	0,000064-0,000074	Beta	I
Utilidade (Peso DALY)					
Infectado	U_I	0,005	0,002-0,011	Beta	G
Doente	U_Doente	0,21	0,139-0,298	Beta	G
Tratado	U_TX	0,053	0,033-0,081	Beta	G
ANTIMONIATO de MEGLUMINA					
CUSTO (R\$)					
Custo Internação (diário)	C_INTERN_D IARIO_ANT	44,07	14,23-131,60	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ANT	3,43	3,43-4,394	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_ANT	0,262991	0,2453596-0,2812337	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ANT	0,012078	0,007862-0,019432	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ANT	0,004357	0,00200948-0,0112596	Dirichlet	S
ANFOTERICINA DESOXICOALTO					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IARIO_DEOX	97,81	4,47-1943,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_DEOX	11,69	10,89-12,8	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_DEOX	0,364914	0,3315599-0,3996458	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_DEOX	0,058308	0,0406468-0,0854037	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_DEOX	0,004934	0,00156178-0,0236264	Dirichlet	S
ANFOTERICINA LIPOSSOMAL					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IARIO_LIPO	102,57	8,16-2418,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_LIPO	952,94	805,88-1031,44	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_LIPO	0,364993	0,32530126-0,4063326	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_LIPO	0,053886	0,03466781-0,0865266	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_LIPO	0,007743	0,00339024-0,0212744	Dirichlet	S

S-SINAN casos Leishmaniose visceral 2012; A- Merge SINAN_AIH 2012 ; C- Banco de preços em Saúde; G- Global Burden of Disease disability weight 2010; I-Tábua completa de mortalidade 2013-IBGE.

Gráfico 5-9 Simulação de custo e efetividade para o segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV.

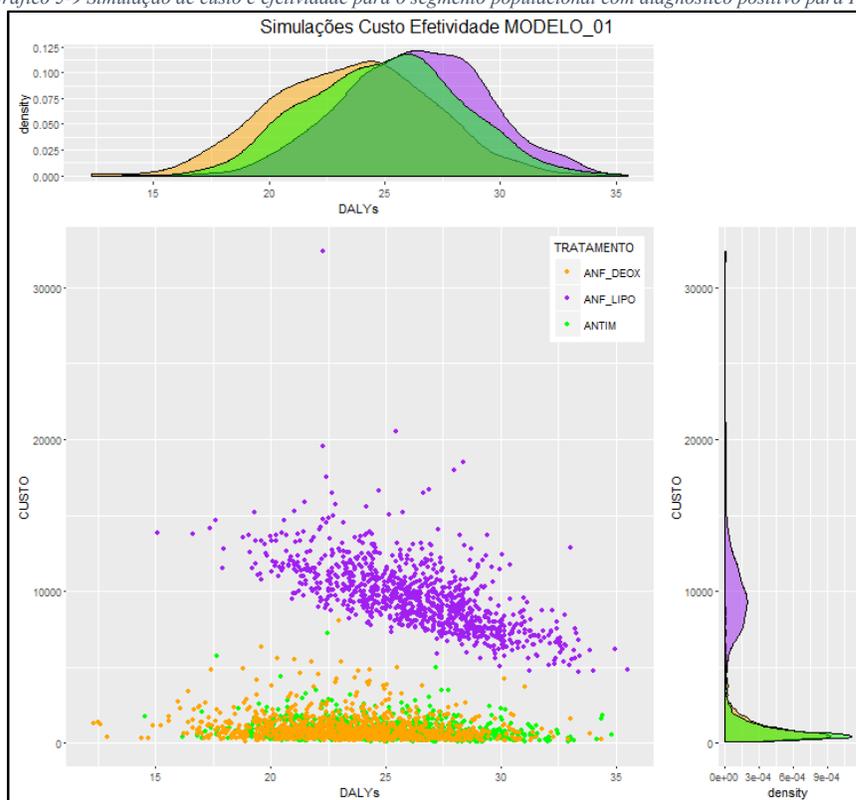


Gráfico 5-10 Simulações de custo-utilidade incremental para o segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV.

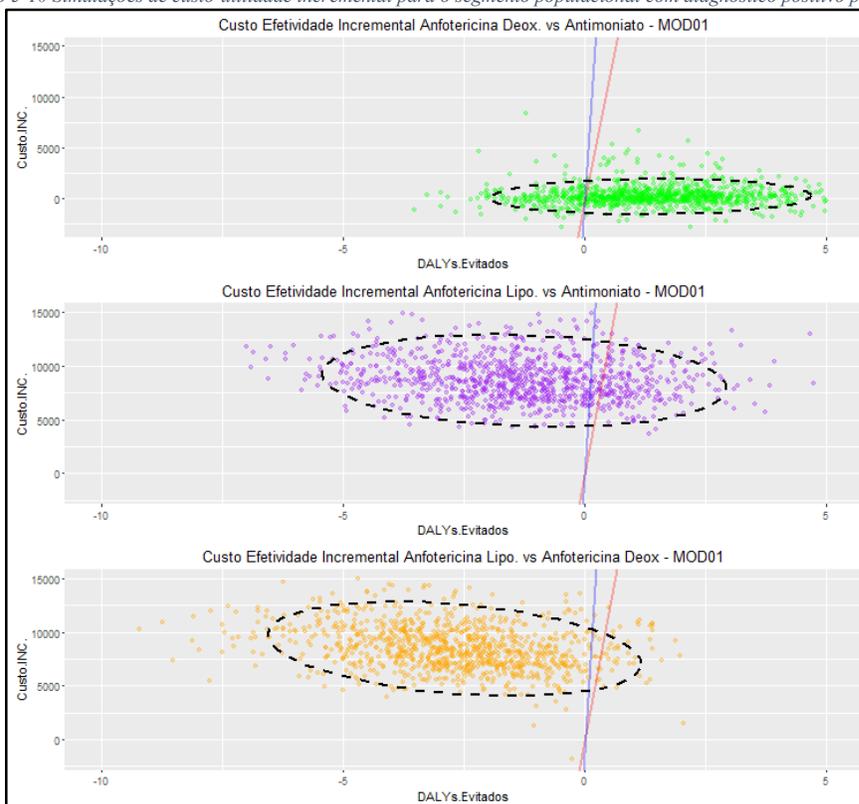


Gráfico 5-11 Curva de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV.

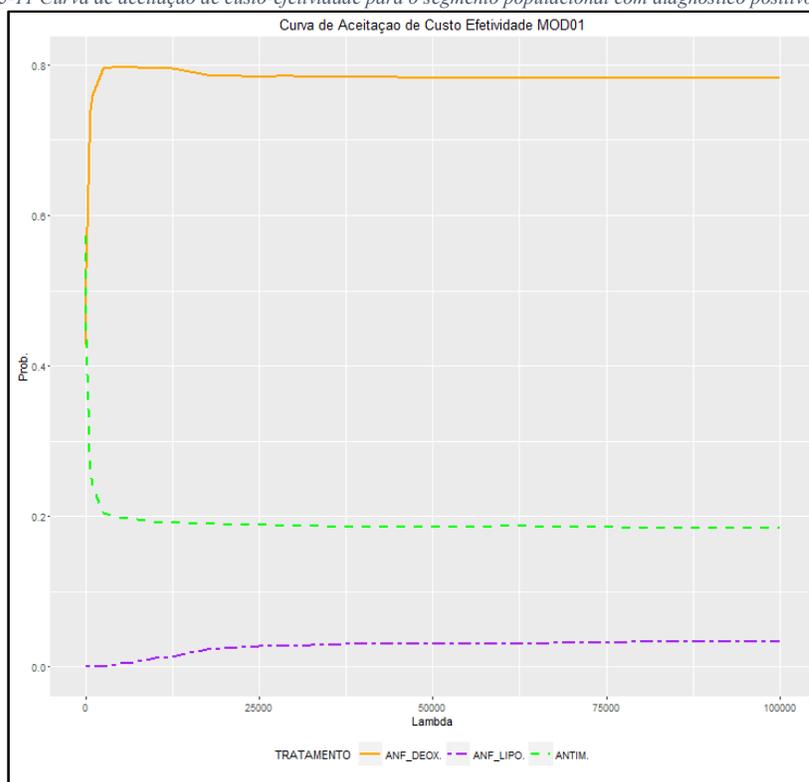


Gráfico 5-12 Fronteira de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV.

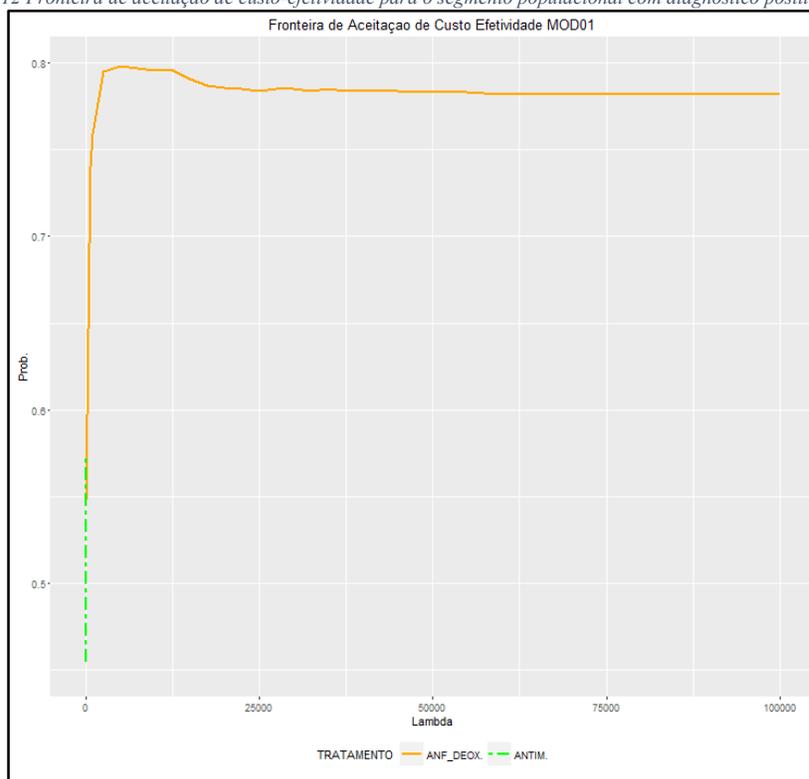


Gráfico 5-13 Simulação de custo e efetividade para o segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV.

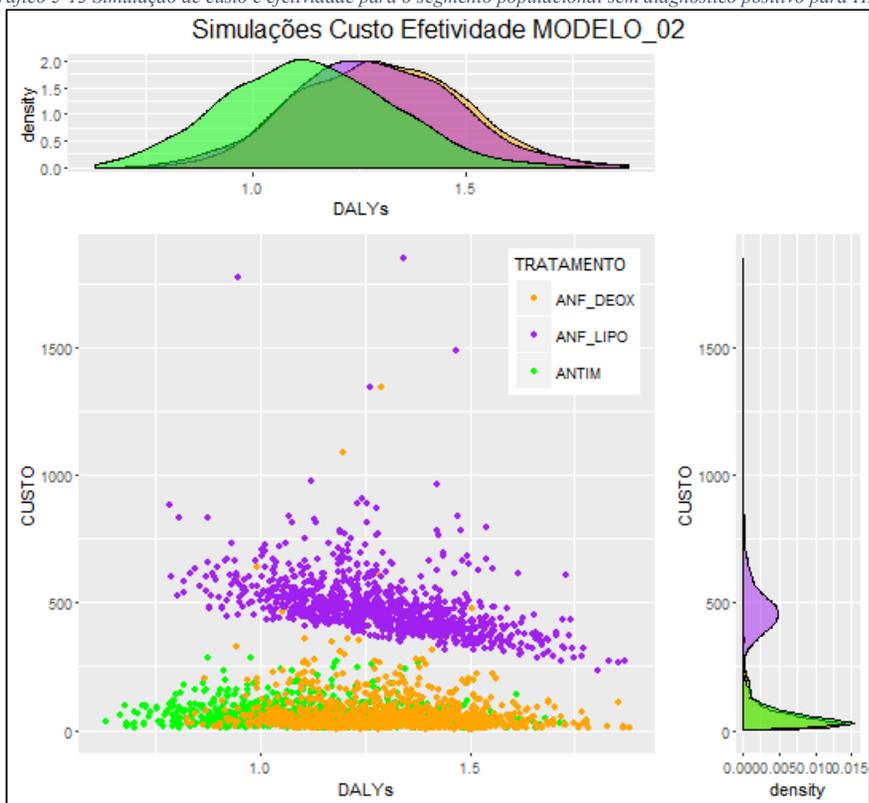


Gráfico 5-14 Simulações custo-utilidade incremental para o segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV.

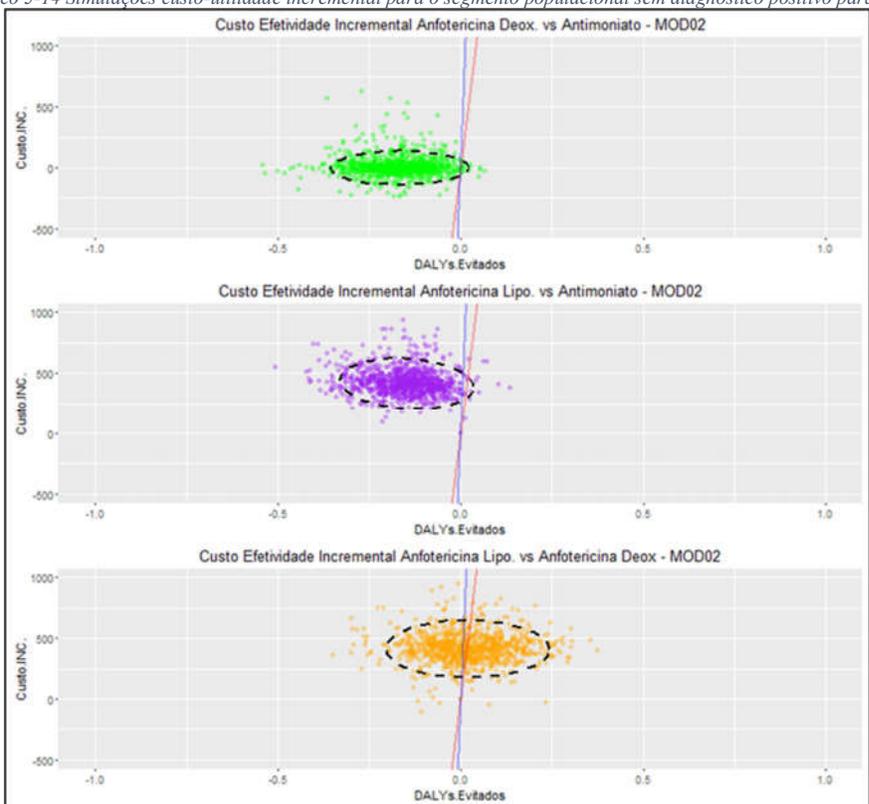


Gráfico 5-15 Curva de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV.

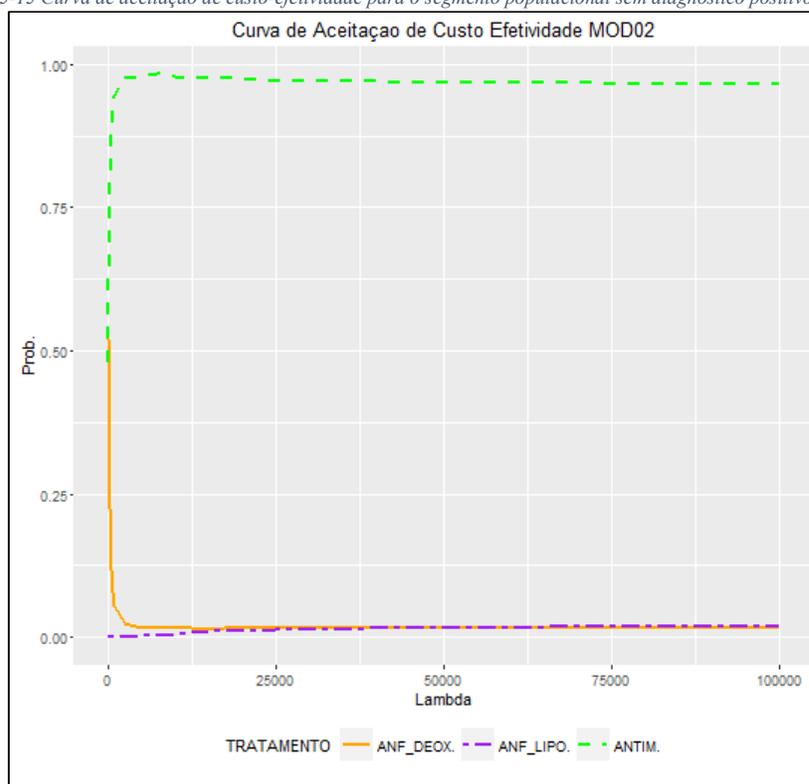


Gráfico 5-16 Fronteira de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV.

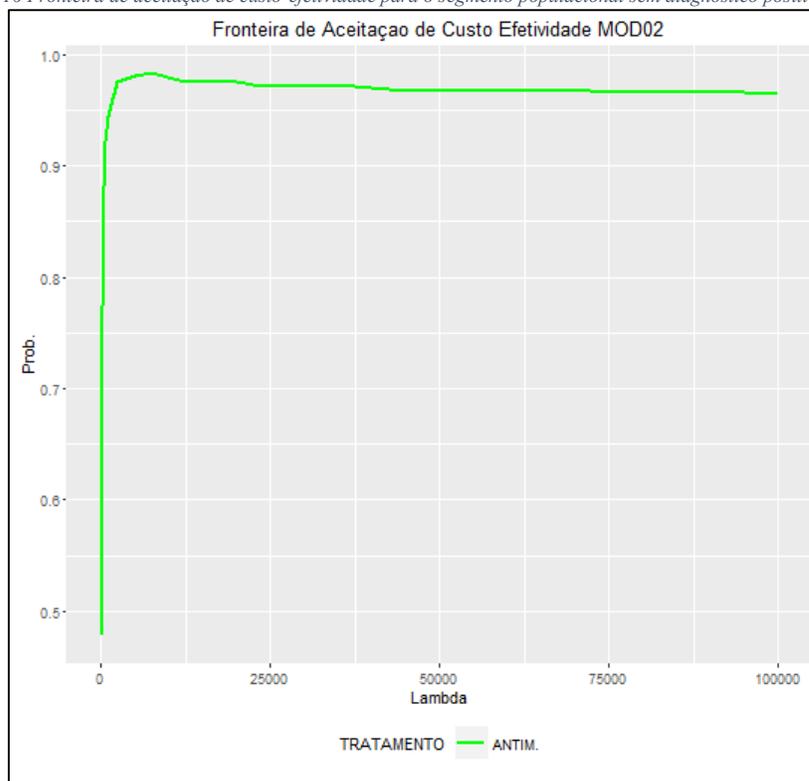


Gráfico 5-17 Simulação de custo e efetividade para o segmento populacional com diagnóstico HIV positivo, com preço reduzido

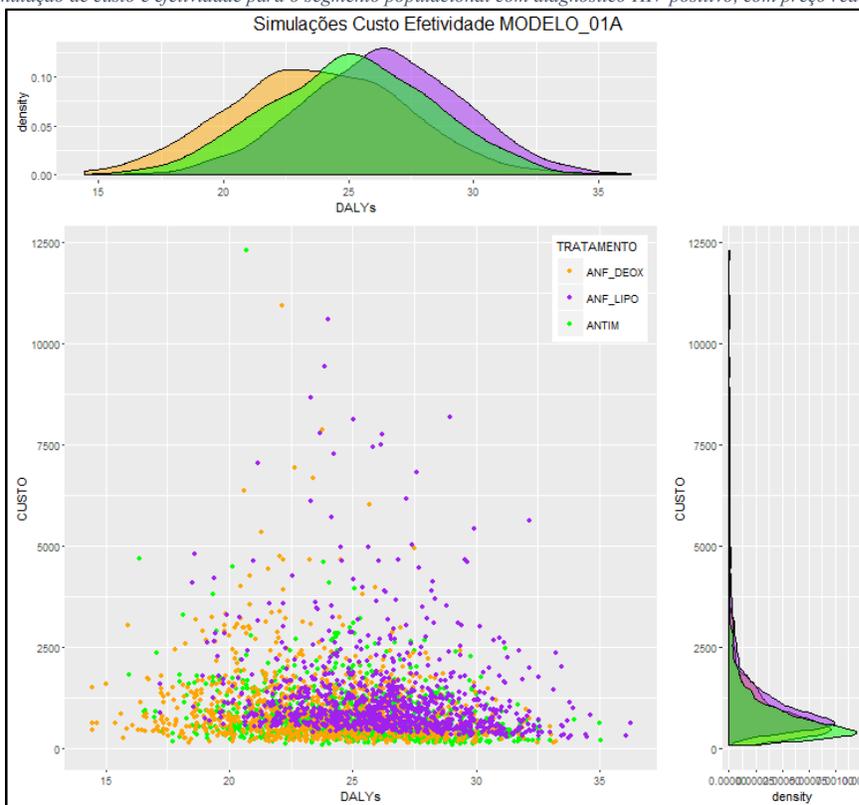


Gráfico 5-18 Simulações de custo-utilidade para o segmento populacional com diagnóstico HIV positivo, preço reduzido.

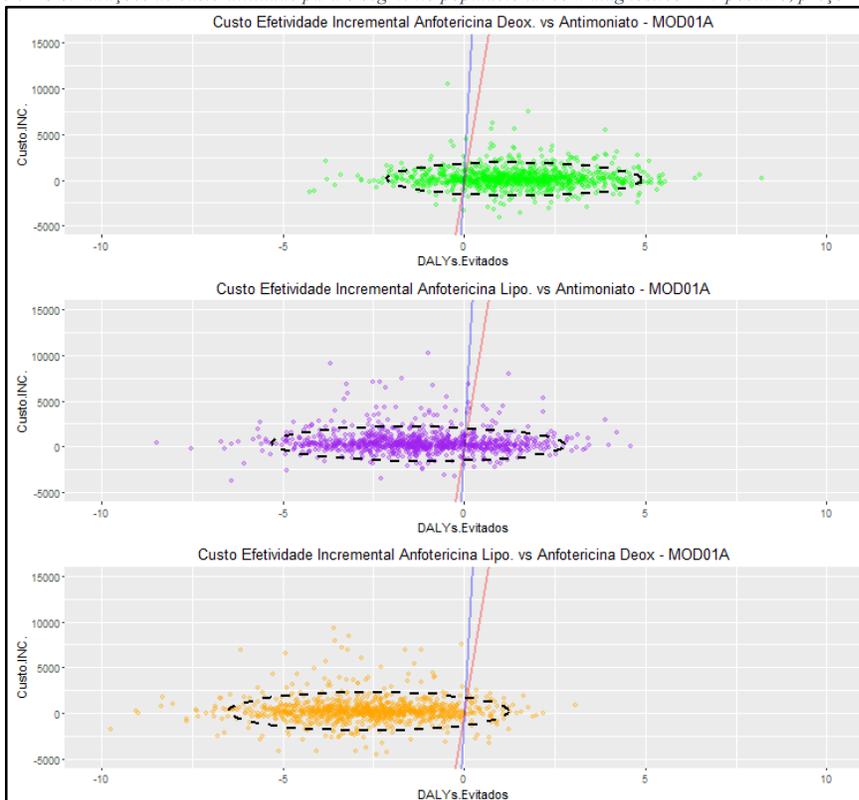


Gráfico 5-19 Curva de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional com diagnóstico HIV positivo, com preço reduzido.

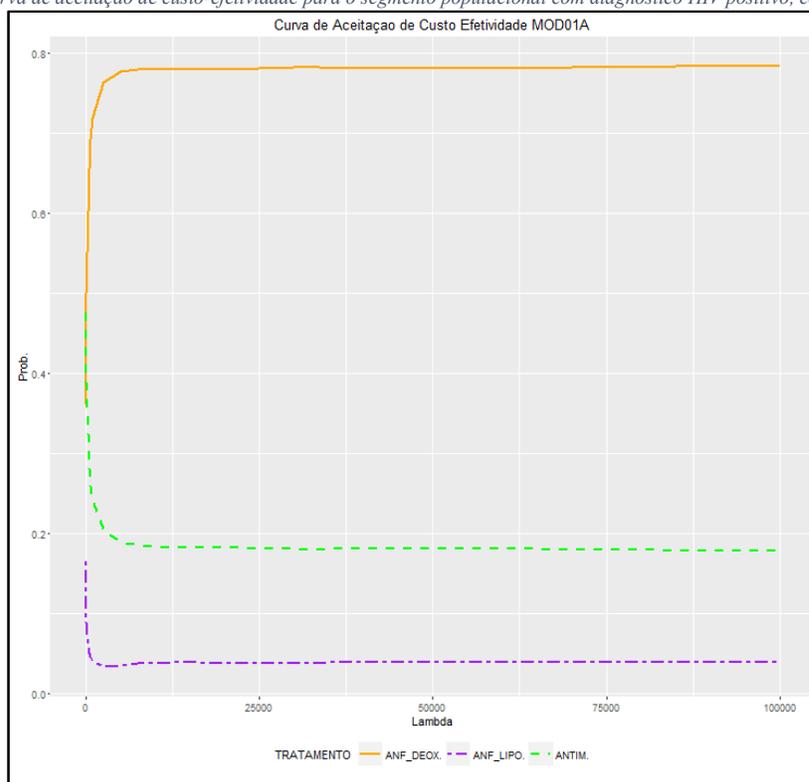


Gráfico 5-20 Fronteira de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional com diagnóstico HIV positivo com preço reduzido.

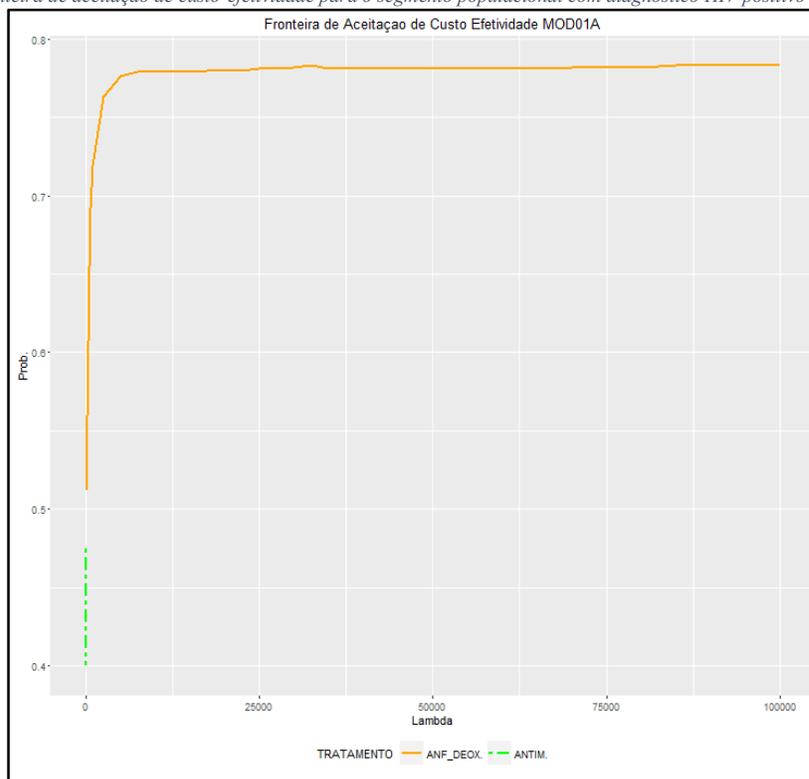


Gráfico 5-21 Simulação de Custo-efetividade para o segmento populacional sem diagnóstico HIV positivo, com preço reduzido.

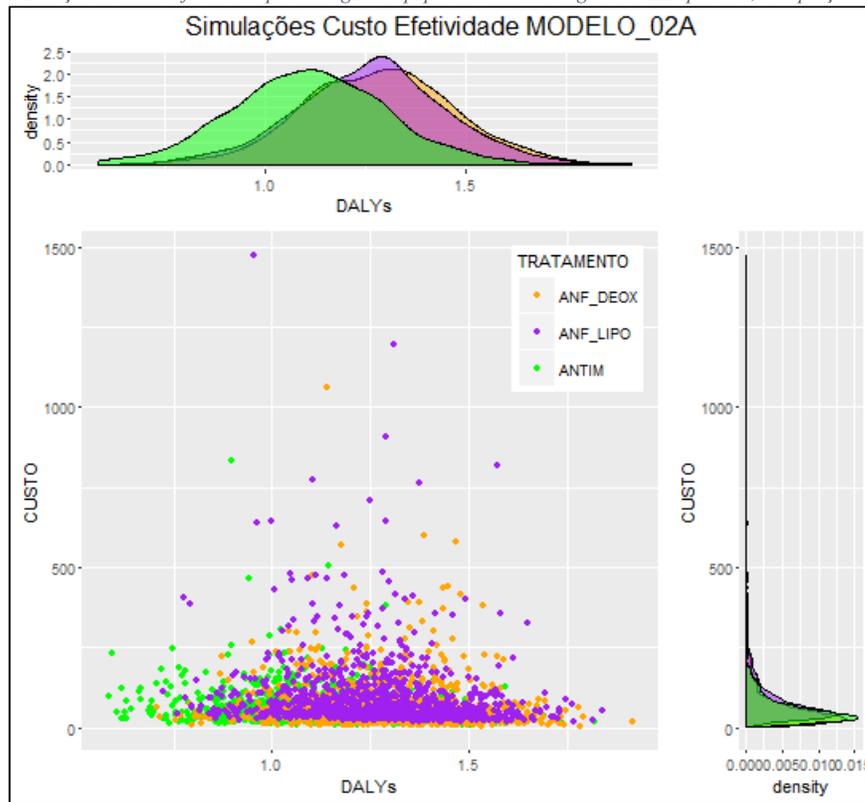


Gráfico 5-22 Simulações de custo-utilidade incremental para o segmento populacional sem diagnóstico HIV positivo, com preço reduzido.

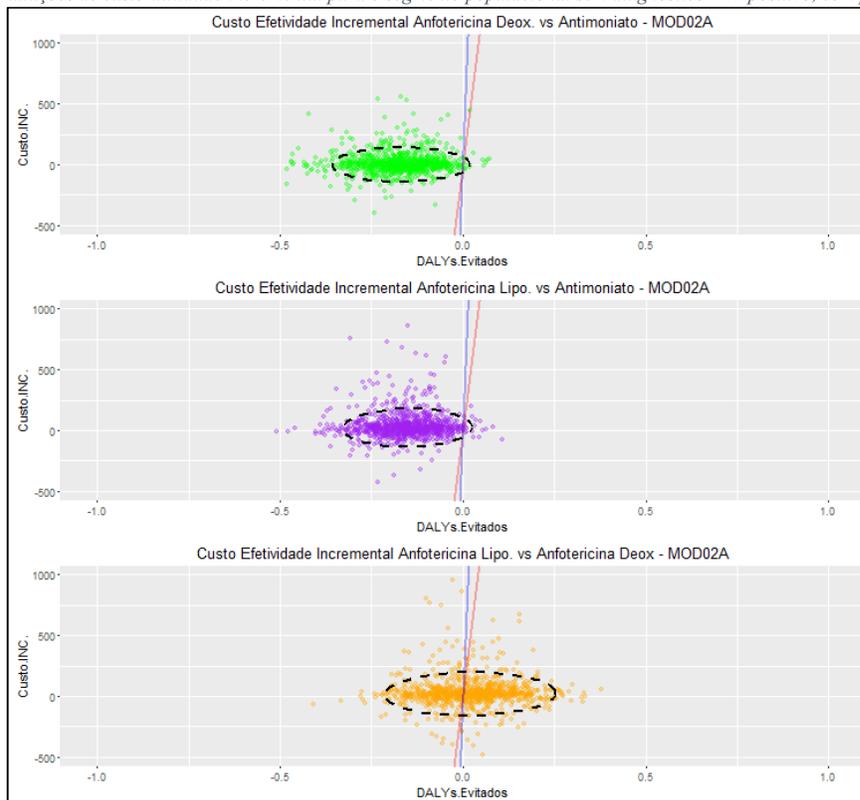


Gráfico 5-23 Curva de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional sem diagnóstico HIV positivo, com preço reduzido.

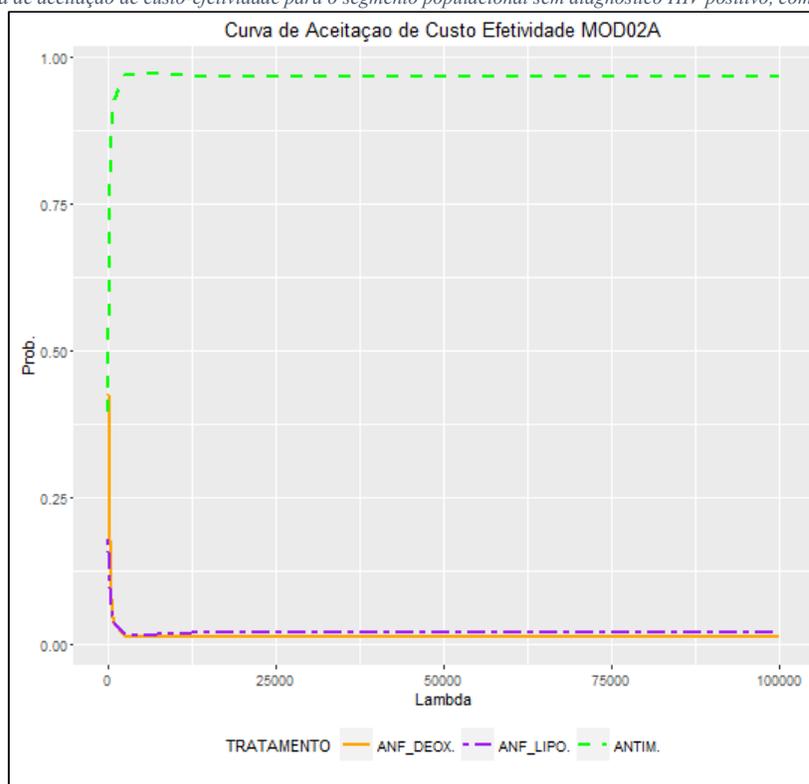


Gráfico 5-24 Fronteira de aceitação de custo-efetividade para o segmento populacional sem diagnóstico HIV positivo, com preço reduzido.

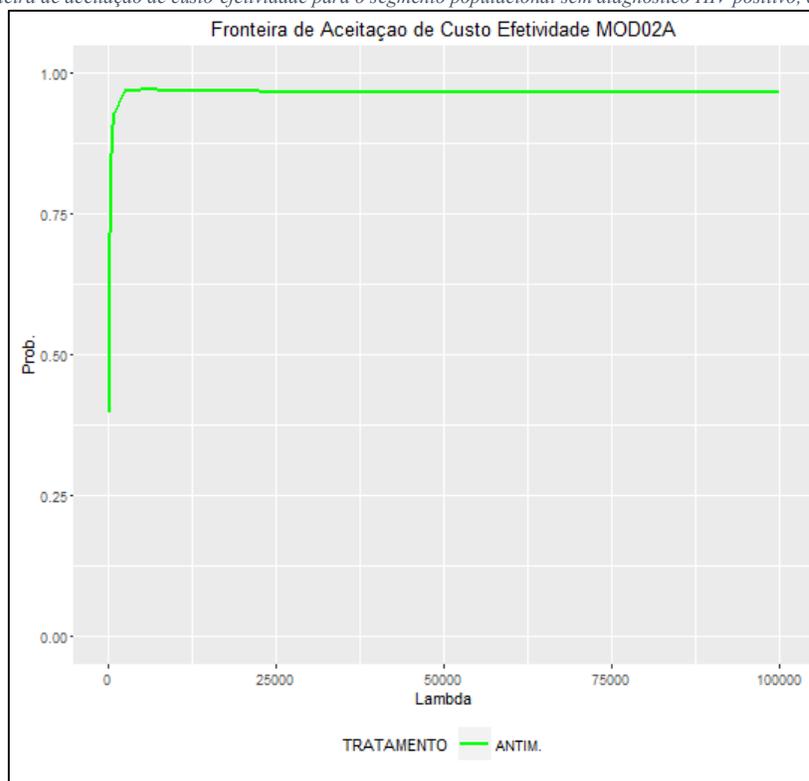


Tabela 5-15 Análise de benefício monetário líquido (NMB) para cenário do segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV (MOD01).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	34818,83	32374	37368
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	104867,3	97497	112631
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	19585,68	18156	20962
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	59167,78	55037	63361
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-40283,17	-43245	-37389
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-103138,3	-111834	-94280
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-26614,31	-28273	-24953
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-62131,72	-67110	-57219
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	-75102	-77898	-72272
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	-208005,6	-216225	-199827
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	-46199,98	-47826	-44609
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	-121299,5	-125902	-116620

Tabela 5-16 Análise de benefício monetário líquido (NMB) para cenário do segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV (MOD02).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-4133,94	-4267	-4001
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-12383,71	-12800	-11989
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-2339,90	-2417	-2267
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-7001,58	-7234	-6782
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-4107,58	-4242	-3978
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-11464,76	-11855	-11085
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-2507,64	-2582	-2436
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-6664,95	-6890	-6448
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	26,37	-133,50	182,07
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	918,95	449,8	1396,1
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	-167,74	-258,8	-76,7
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	336,63	71,1	611,7

Tabela 5-17 Análise de benefício monetário líquido (NMB) para cenário com preço preferencial do segmento populacional com diagnóstico positivo para HIV (MOD01A).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	33779,78	31285	36257
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	101724	94338	109191
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	19004,21	17578	20401
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	57397,31	53125	61447
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-31462,63	-34274	-28544
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-93489,64	-101978	-85134
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-17973,85	-19553	-16372
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-53023,32	-57898	-48251
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	-65242,4	-67966	-62436
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	-195213,7	-203428	-186867
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	-36978,06	-38501	-35439
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	-110420,6	-115081	-105814

Tabela 5-18 Análise de benefício monetário líquido (NMB) para cenário com preço preferencial do segmento populacional sem diagnóstico positivo para HIV (MOD02A).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-4214,95	-4352	-4079
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-12628,92	-13035	-12229
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-2385,20	-2462	-2313
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-7139,66	-7377	-6913
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-3783,69	-3913	-3661
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-11279,41	-11663	-10904
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-2153,63	-2225	-2083
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-6389,22	-6601	-6177
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	431,26	267,3	592,8
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	1349,51	862	1835
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	231,58	139,0	324,6
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	750,45	470,7	1028,3

No segundo conjunto de cenários avaliou-se a influência do tipo de transmissão no qual o município de residência foi classificado como de transmissão intensa ou não para a leishmaniose visceral. Foram então desenvolvidos os cenários para habitantes de municípios classificados como de transmissão intensa para LV (MOD03), conforme metodologia adotada pelo ministério da saúde, e o cenário para habitantes de municípios classificados como de transmissão não intensa para LV (MOD04). Foram também analisados os cenários correspondentes, considerando-se a política de preços diferenciados para aquisição de anfotericina B lipossomal (MOD03A e MOD04A). As Tabelas 5.19 e 5.20 apresentam os parâmetros utilizados nas análises determinísticas, bem como as distribuições de probabilidades utilizadas na análise de sensibilidade probabilística.

A análise determinística do cenário MOD03 mostrou inicialmente os seguintes resultados: redução de 6,1% nos custos por paciente infectado quando comparados ao cenário MOD00 para os tratamentos com antimoniato de meglumina; aumento de 21,6% para os tratados com anfotericina B desoxicolato; e aumento de 2,1 % para os tratados com anfotericina B lipossomal. Ao analisar os desfechos, constatou-se aumento do DALY por paciente infectado de 4% para os tratados com antimoniato de meglumina, de 9,3% para os tratados com anfotericina B desoxicolato, e de 7,0% para os tratados com anfotericina B lipossomal quando comparados ao MOD00. A análise de custos entre os tratamentos considerando-se o MOD03 indicou que o tratamento com o medicamento antimoniato de meglumina apresentou menor valor por paciente infectado e que os custos referentes ao tratamento com o medicamento anfotericina B desoxicolato foram de R\$ 108,38, 84% maior do que o observado para o tratamento com antimoniato de meglumina. O tratamento com o medicamento anfotericina B lipossomal apresentou custo de R\$ 596,09, sendo aproximadamente, 10 vezes o custo apresentado para o tratamento com antimoniato de meglumina e 5,5 vezes o custo apresentado pelo tratamento com anfotericina B desoxicolato.

Em relação aos desfechos, observou-se que o tratamento com anfotericina B desoxicolato apresentou um incremento no DALY de 15,3 % quando comparado ao antimoniato de meglumina, e que o tratamento com anfotericina B lipossomal apresentou redução 1,9% de no DALY quando comparado ao tratamento com anfotericina B desoxicolato. A análise da razão de custo-utilidade apresentou os seguintes valores: R\$ 47,60 por DALY para os tratados com antimoniato de meglumina; R\$ 75,95 por DALY para os tratados com anfotericina B

desoxicolato, e R\$ 425,77 para os tratados com anfotericina B lipossomal. A análise de custo-efetividade incremental indicou que o tratamento com antimoniato de meglumina foi intervenção dominante. A análise do cenário MOD03A apresentada na Tabela 5.10, mostrou que devido à redução de 87,8% do custo por paciente infectado quando comparado ao MOD03 o tratamento com anfotericina B lipossomal dominou o tratamento com anfotericina B desoxicolato. Entretanto o tratamento com anfotericina B lipossomal permaneceu dominado da pelo tratamento com antimoniato de meglumina.

Na análise determinística do cenário para residentes em municípios de transmissão não intensa de LV (MOD04) apresentada na Tabela 5.9, as estimativas de custos apresentaram valores próximos aos estimados pelo cenário representativo do conjunto dos pacientes com LV (MOD00). Já a análise dos desfechos mostrou que tanto o tratamento com anfotericina B desoxicolato quanto o tratamento com anfotericina B lipossomal foram menos eficientes na redução do DALY pela LV, sendo o DALY por paciente infectado 9,1% (1,295 DALYs) maior nos tratamentos com anfotericina B desoxicolato, 9,7 % (1,302 DALYs) maior nos tratamentos com anfotericina B lipossomal quando comparados ao tratamento com antimoniato de meglumina. Nesse cenário a razão de custo-efetividade foi de R\$ 52,74 por DALY para o tratamento com antimoniato de meglumina, de R\$ 67,96 por DALY para o tratamento com anfotericina B desoxicolato, e de R\$ 452,07 por DALY para o tratamento com anfotericina B lipossomal. A análise de custo-efetividade incremental permitiu concluir que para o MOD04 o tratamento com antimoniato de meglumina foi a tecnologia dominante, por ser a de menor custo e maior efetividade entre as tecnologias comparadas. A análise determinística do cenário MOD04A mostra que houve uma redução de 80,8 % no custo por paciente infectado, para os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal. No cenário analisado pelo MOD04A, por apresentar maior custo que o tratamento com antimoniato de meglumina e apresentar menor efetividade que este, o tratamento com anfotericina B lipossomal foi o tratamento classificado como dominado mesmo com a política de preço diferencial.

Os Gráficos 5.25, e 5.26 mostram respectivamente os valores de custo e efetividade e de custo-efetividade incremental para o cenário simulado na análise de sensibilidade probabilística (MOD03). Observou-se que o tratamento com antimoniato de meglumina foi o mais custo-efetivo, tanto para o limiar de aceitação de custo-efetividade incremental de R\$ 24.121,00 como de R\$72.363,00. A análise dos Gráficos 5.27 e 5.28 mostrou que o tratamento com antimoniato de meglumina foi a escolha mais custo efetiva para valores de λ menores do que R\$100.000,00.

Devido à sobreposição das curvas de aceitação de custo-efetividade, não foi possível definir a segunda opção de tratamento pelo critério de custo-efetividade.

A análise do cenário de residentes em municípios de transmissão não intensa de LV (MOD04), apresentada nos 5.29, 5.30, 5.31 e 5.32 mostrou perfil semelhante ao cenário geral (MOD00), tendo o tratamento com antimoniato de meglumina como o mais custo-efetivo para limiares de aceitação de custo-efetividade incremental menores do que R\$100.000,00.

Considerando a política de preço reduzido para aquisição de anfotericina B lipossomal para o cenário de residentes em municípios classificados como de transmissão intensa de LV, apresentada nos Gráficos 5.33, 5.34, 5.35, e 5.36 (MOD03A), e para os residentes em municípios de transmissão não intensa apresentada nos Gráficos 5.37, 5.38, 5.39 e 5.40 (MOD04A), verificou-se apesar da redução de custos nos tratamentos com anfotericina B lipossomal, a escolha do tratamento mais custo-efetivo permaneceu inalterada, mantendo-se o tratamento com antimoniato de meglumina como o mais custo-efetivo em ambos os cenários.

As Tabelas 5.21 e 5.23 apresentam as análises pelo método de NMB para os cenários MOD03 e MOD03A, respectivamente. A análise destas Tabelas confirmou que para ambos os cenários, o tratamento com antimoniato de meglumina foi o mais custo-efetivo, para todos os valores de limiar de aceitação de custo-efetividade incremental pré-definidos. Mostrou também que o tratamento com anfotericina B lipossomal seria a segunda escolha pelo critério de custo-efetividade caso o limiar de custo-efetividade incremental fosse maior que R\$24.121,00 no MOD03, sendo a segunda opção mais custo efetiva a partir de valores λ superiores a R\$13.040,00, valor de PIB per capita para os municípios classificados como de transmissão intensa de LV em 2012.

As Tabelas 5.22 e 5.24 apresentam a análise por NMB para os cenários MOD04 e MOD04A respectivamente. Essas análises confirmaram o tratamento com antimoniato de meglumina como o mais custo-efetivo para este cenário, independentemente da política de preço diferenciado para aquisição de anfotericina B lipossomal. Permitiram ainda concluir que para os municípios de transmissão não intensa de LV o segundo tratamento mais custo-efetivo foi o realizado com anfotericina B desoxicolato mesmo com o cenário de preço reduzido para o tratamento com anfotericina B lipossomal.

Tabela 5-19 Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa de LV (MOD03).

Variável	Código	Caso Base	Variação	Distribuição	Ref.
PROBABILIDADES					
Infecção	P_S_I	0,0000064	0,0000063-0,0000066	Beta	S
Adoecimento	P_I_D	0,05128	0,04582-0,05733	Beta	
Início de Tratamento	P_D_TX	0,212357089	0,1438272-0,3035387	Dirichlet	S
Óbito LV – Doentes	P_D_OLV	0,172316	-	Dirichlet	
Óbito não LV -Susceptíveis	P_ONLV_S	0,0000125	0,000012-0,000013	Beta	I
Óbito não LV -Doentes	P_ONLV_D	0,0000125	0,000012-0,000013	Dirichlet	I
Óbito não LV -Curados	P_ONLV_C	0,0000125	0,000012-0,000013	Beta	I
Utilidade (Peso DALY)					
Infectado	U_I	0,005	0,002-0,011	Beta	G
Doente	U_Doente	0,21	0,139-0,298	Beta	G
Tratado	U_TX	0,053	0,033-0,081	Beta	G
ANTIMONIATO de MEGLUMINA					
CUSTO (R\$)					
Custo Internação (diário)	C_INTERN_DI ARIO_ANT	39,87	5,34-247,60	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_A NT	3,43	3,43-4,394	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_ANT	0,24325	0,20893-0,28054	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_A NT	0,012489	0,005563-0,033251	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_A NT	0,004704599	0,0021666-0,01215947	Dirichlet	S
ANFOTERICINA DESOXICOALTO					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_DI ARIO_DEOX	102,99	22,97-358,40	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_DE OX	11,69	10,89-12,8	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_DEOX	0,28914	0,15477-0,47522	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_DE OX	0,068466	0,006438-0,974754	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_D EOX	0,004863584	0,0015423-0,0232895	Dirichlet	S
ANFOTERICINA LIPOSSOMAL					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_DI ARIO_LIPO	85,76	10,51-505,30	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_LI PO	952,94	805,88-1031,44	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_LIPO	0,51455	0,38665-0,66413	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_LI PO	0,104883	0,023159-0,584268	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_L IPO	0,009989569	0,0051795-0,0214477	Dirichlet	S

S-SINAN casos Leishmaniose visceral 2012; A- Merge SINAN_AIH 2012 ; C- Banco de preços em Saúde; G- Global Burden of Disease disability weight 2010; I-Tábua completa de mortalidade 2013-IBGE.

Tabela 5-20 Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa de LV (MOD04).

Variável	Código	Caso Base	Variação	Distribuição	Ref.
PROBABILIDADES					
Infecção	P_S_I	0,0000419	0,0000415-0,0000422	Beta	S
Adoecimento	P_I_D	0,051282	0,0493975-0,053233	Beta	
Início de Tratamento	P_D_TX	0,234345	0,1580932-0,3264964	Dirichlet	S
Óbito LV – Doentes	P_D_OLV	0,172316	-	Dirichlet	
Óbito não LV -Susceptíveis	P_ONLV_S	0,0000735	0,0000687-0,0000786	Beta	I
Óbito não LV -Doentes	P_ONLV_D	0,0000735	0,0000687-0,0000786	Dirichlet	I
Óbito não LV -Curados	P_ONLV_C	0,0000735	0,0000687-0,0000786	Beta	I
Utilidade (Peso DALY)					
Infectado	U_I	0,005	0,002-0,011	Beta	G
Doente	U_Doente	0,21	0,139-0,298	Beta	G
Tratado	U_TX	0,053	0,033-0,081	Beta	G
ANTIMONIATO de MEGLUMINA					
CUSTO (R\$)					
Custo Internação (diário)	C_INTERN_D IARIO_ANT	44,59	3,74-1459,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ANT	3,43	3,43-4,394	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_ANT	0,267988497	0,2487212-0,2879898	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ANT	0,01441051	0,008978-0,0244843	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ANT	0,004704599	0,00216665-0,0121595	Dirichlet	S
ANFOTERICINA DESOXICOALTO					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IARIO_DEOX	92,33	4,48-1943,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_DEOX	11,69	10,89-12,8	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_DEOX	0,36600008	0,3351299-0,3980597	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_DEOX	0,053990814	0,0384931-0,0770632	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_DEOX	0,004863584	0,0015423-0,0232895	Dirichlet	S
ANFOTERICINA LIPOSSOMAL					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IARIO_LIPO	101,64	1,56-2418,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_LIPO	952,94	805,88-1031,44	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_LIPO	0,357141924	0,31990481-0,3958127	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_LIPO	0,055726944	0,03710894-0,0858974	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_LIPO	0,009989569	0,0051795-0,0214477	Dirichlet	S

S-SINAN casos Leishmaniose visceral 2012; A- Merge SINAN_AIH 2012 ; C- Banco de preços em Saúde; G- Global Burden of Disease disability weight 2010; I-Tábua completa de mortalidade 2013-IBGE.

Gráfico 5-25 Simulação de custo e efetividade - cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.

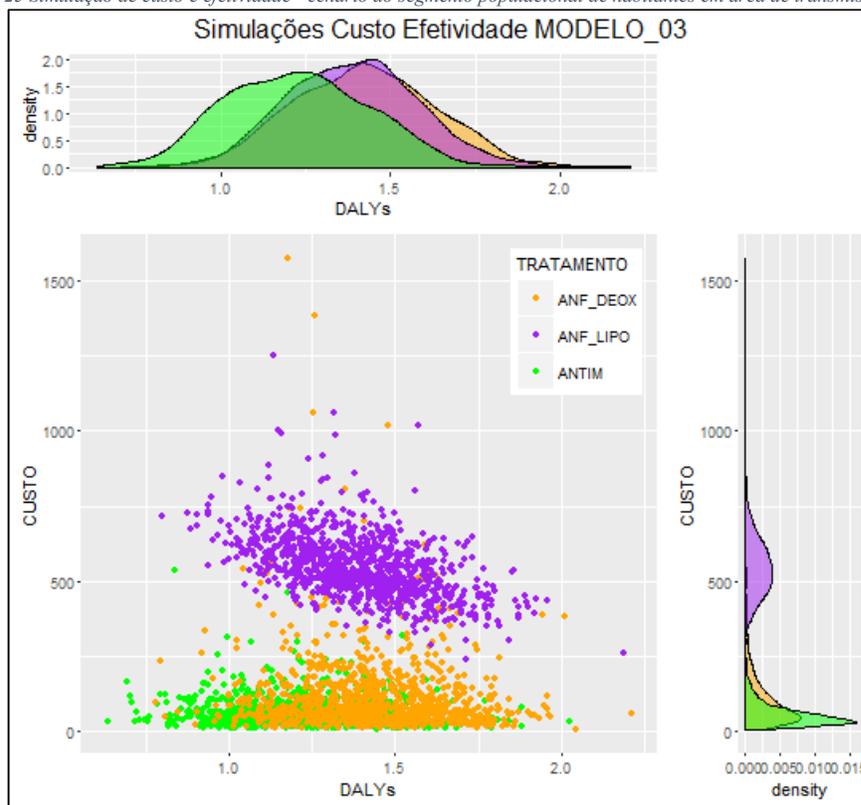


Gráfico 5-26 Simulações de custo-utilidade incremental - cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.

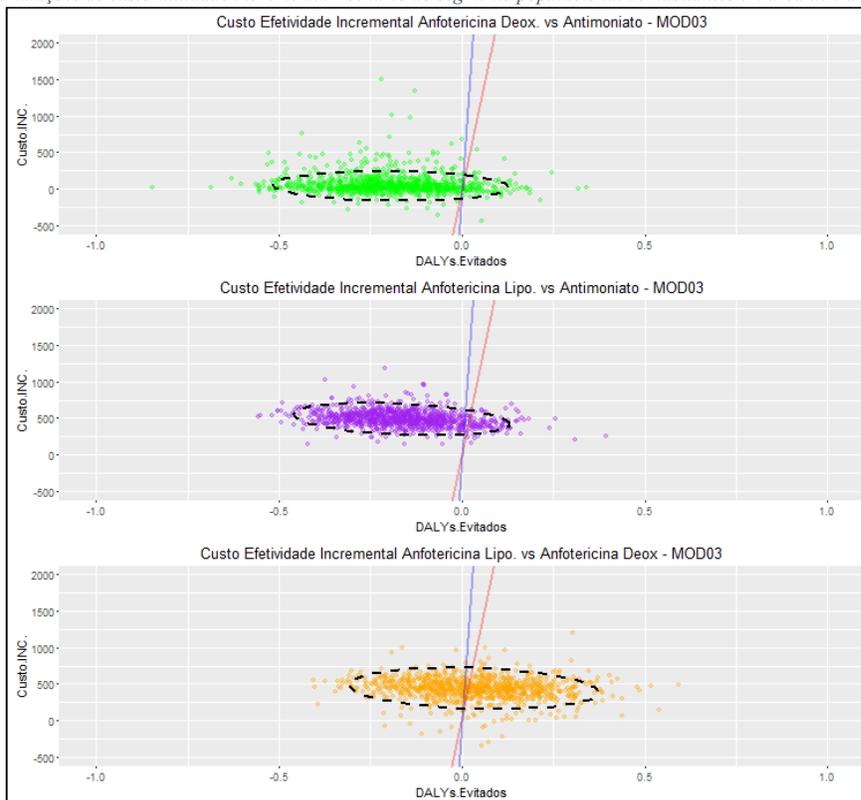


Gráfico 5-27 Curva de aceitação de custo-efetividade - cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.

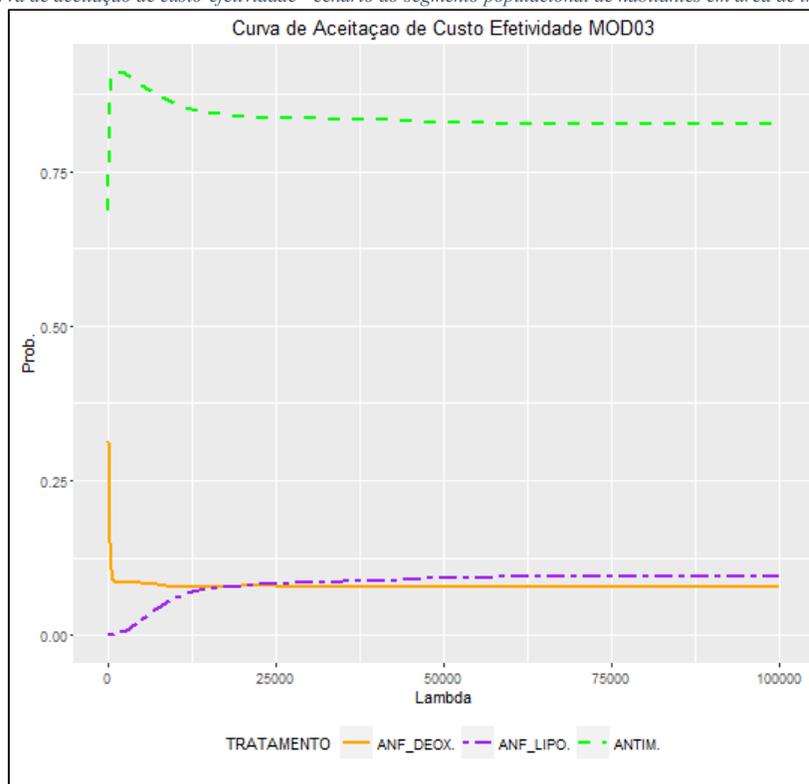


Gráfico 5-28 Fronteira de aceitação de custo-efetividade - cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.

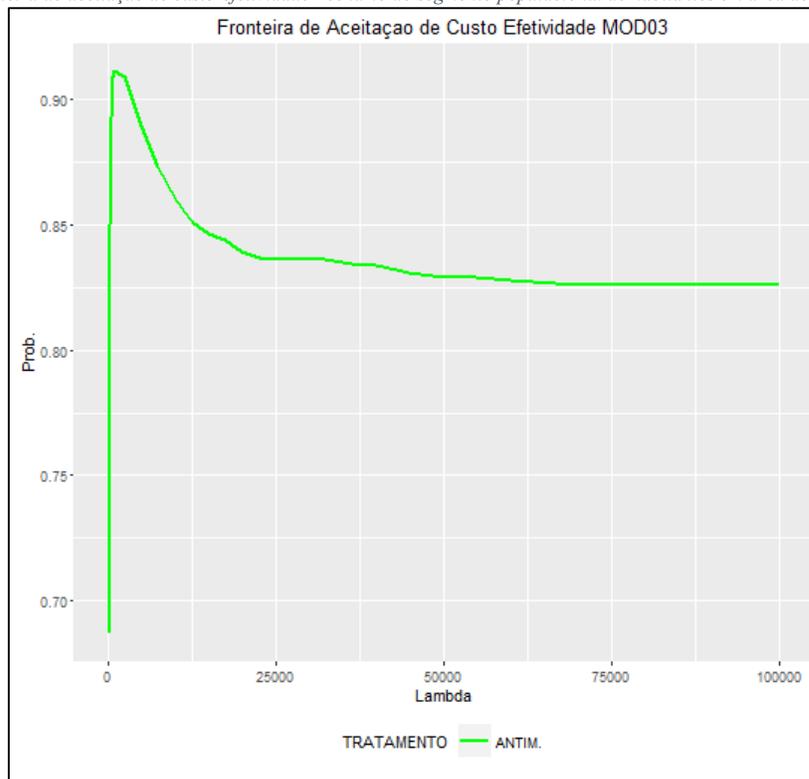


Gráfico 5-29 Simulação de custo e efetividade – cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.

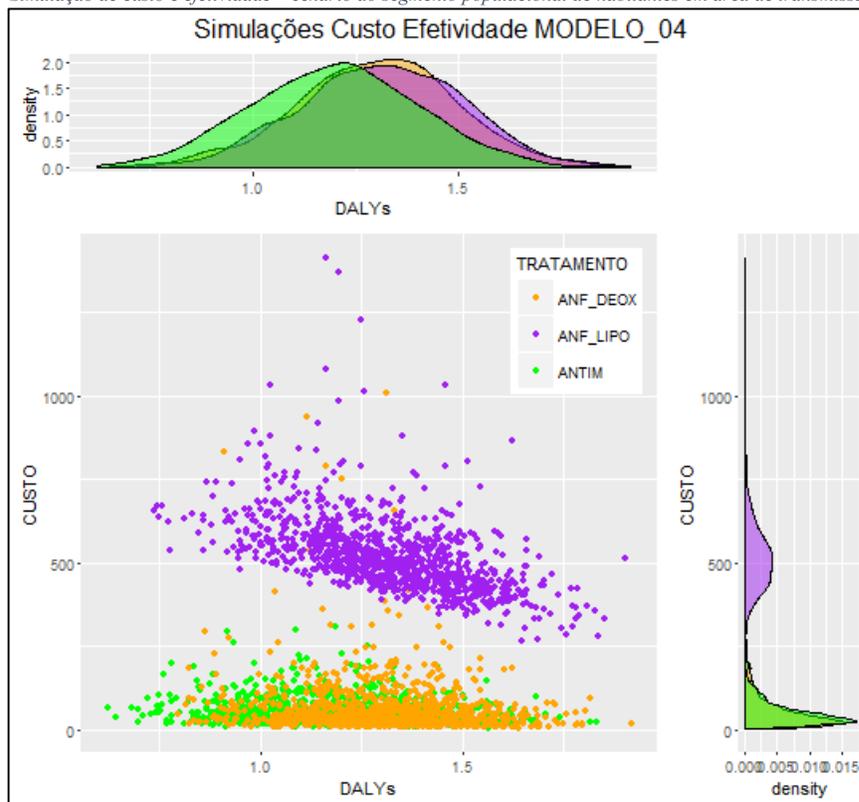


Gráfico 5-30 Simulações de custo-utilidade incremental - cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.

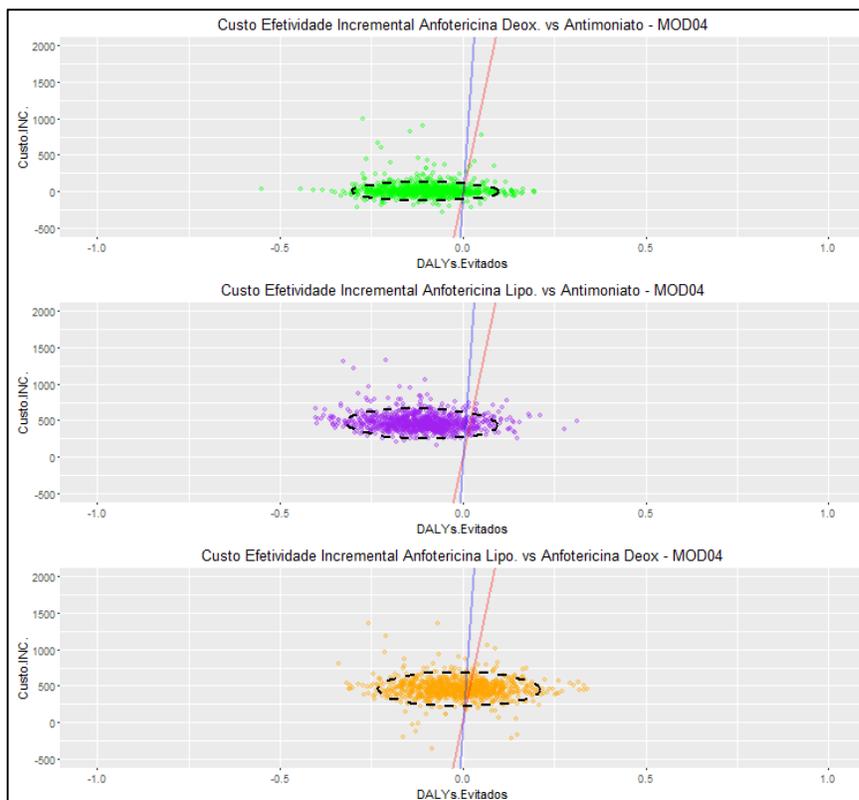


Gráfico 5-31 Curva de aceitação de custo-efetividade cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.

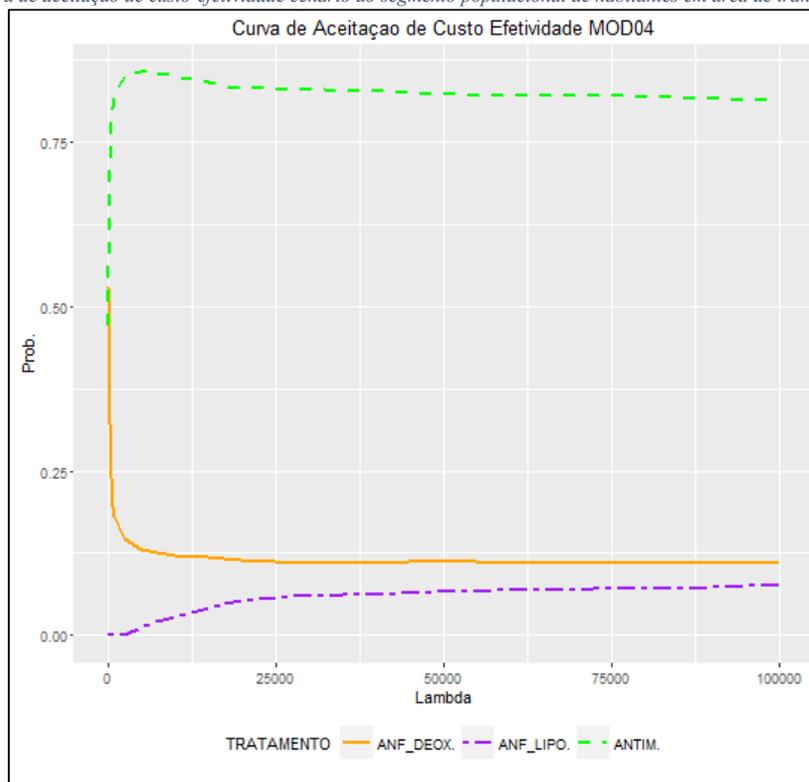


Gráfico 5-32 Fronteira de aceitação de custo-efetividade cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.

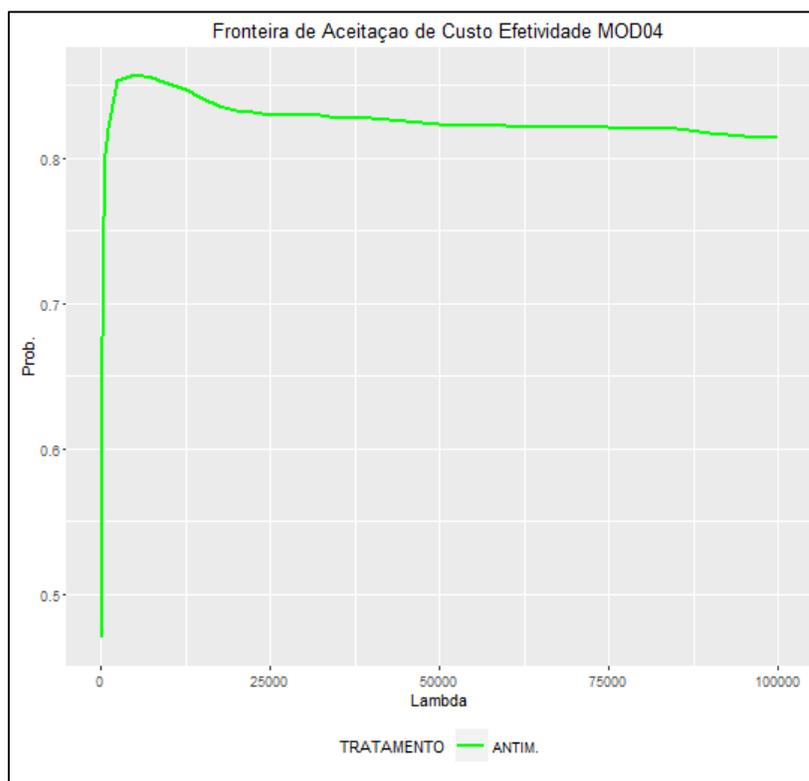


Gráfico 5-33 Simulação de custo e efetividade – preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.

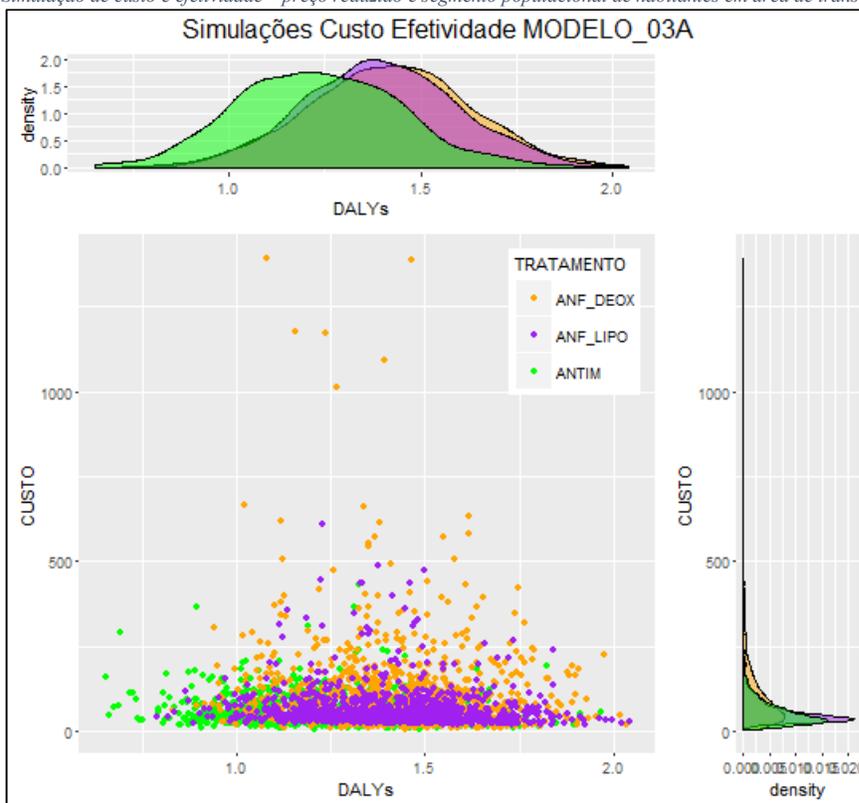


Gráfico 5-34 Simulações de custo-utilidade incremental – preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.

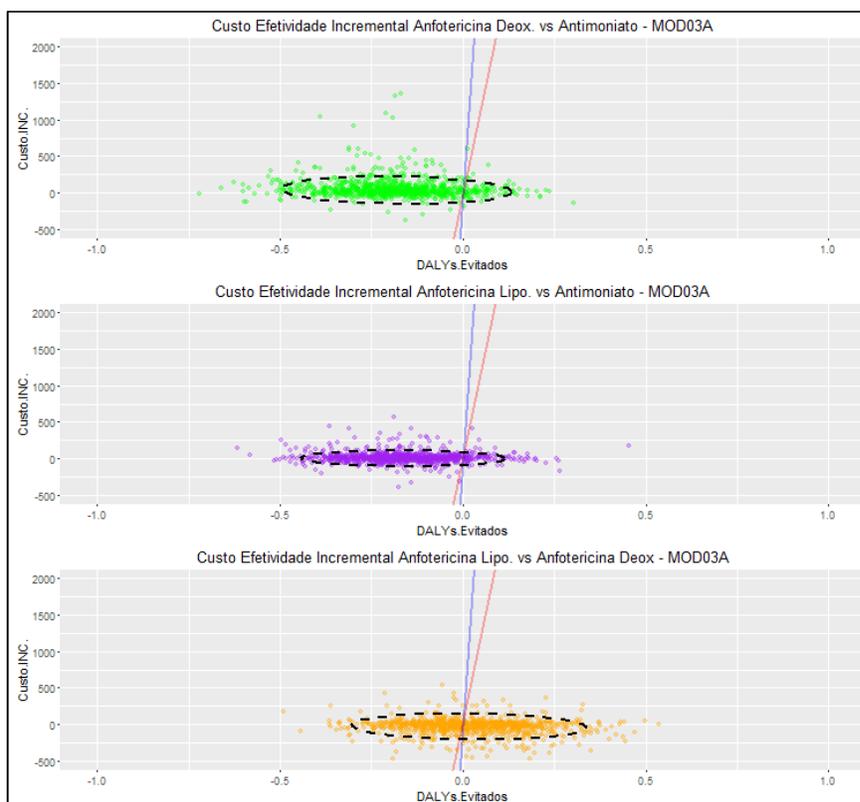


Gráfico 5-35 Curva de aceitação de custo-efetividade – preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.

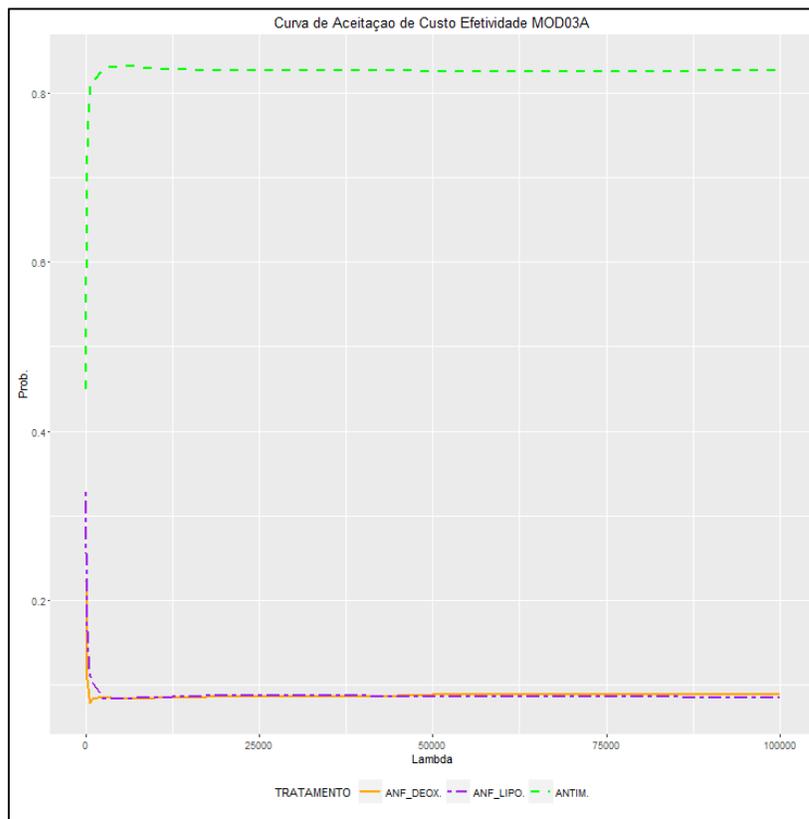


Gráfico 5-36 Fronteira de aceitação de custo-efetividade – preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa.

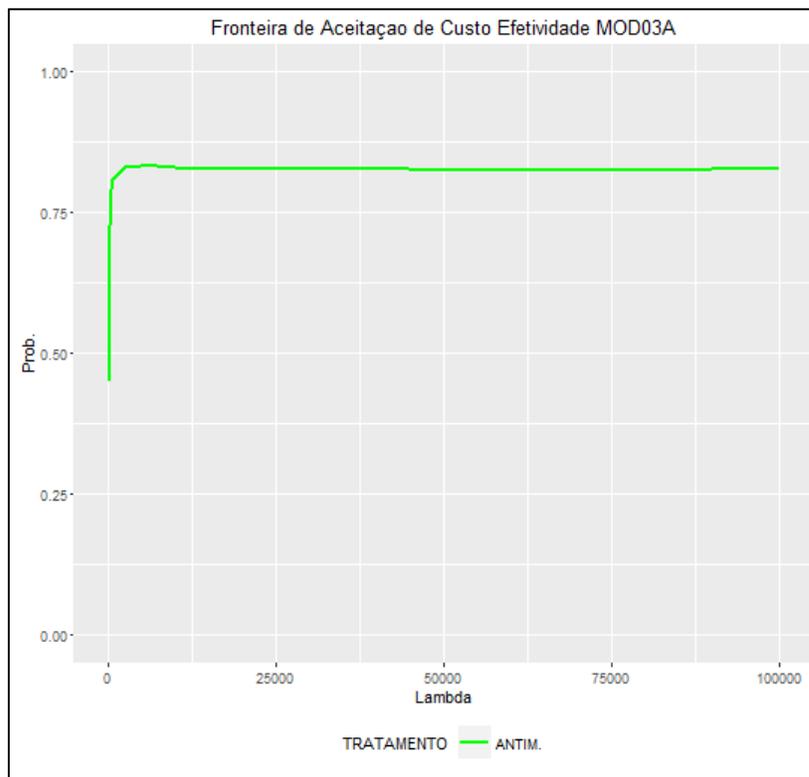


Gráfico 5-37 Simulação de custo e efetividade – preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.

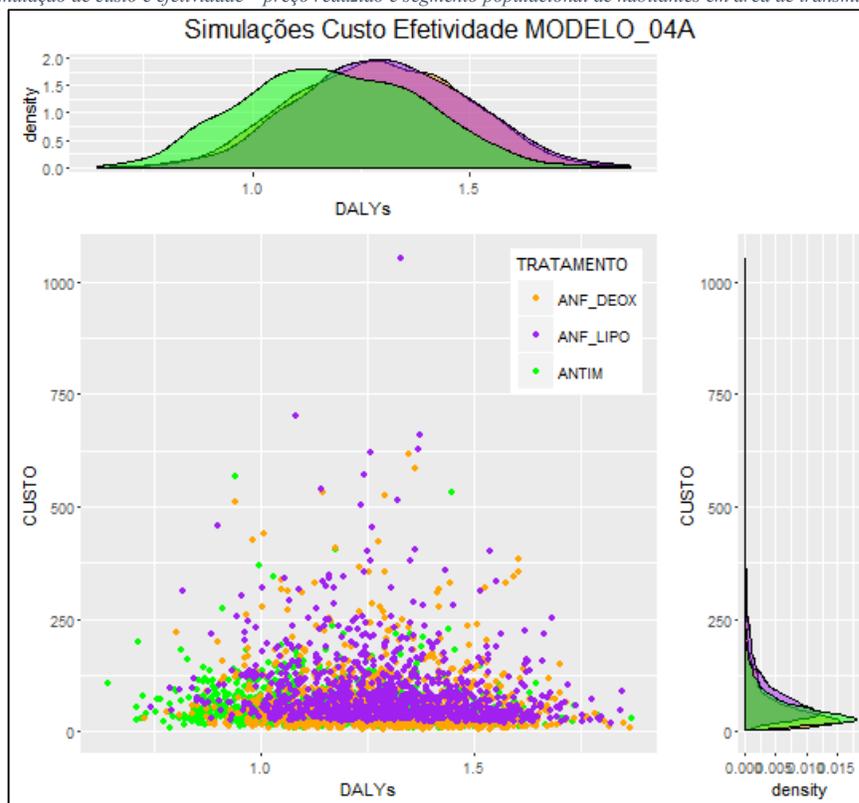


Gráfico 5-38 Simulações de custo-utilidade incremental – preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.

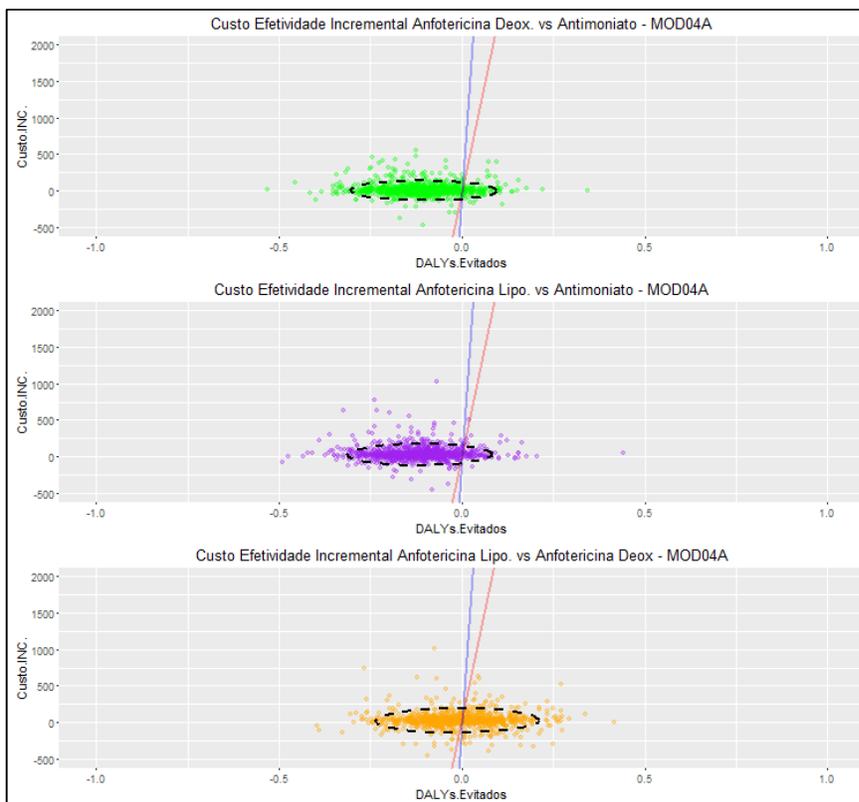


Gráfico 5-39 Curva de aceitação de custo-efetividade preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.

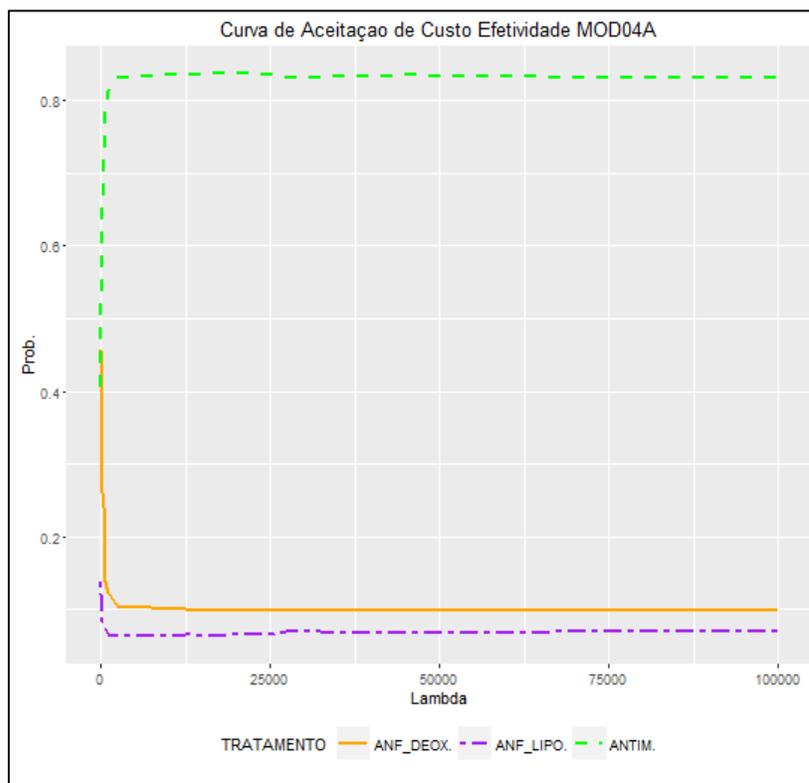


Gráfico 5-40 Fronteira de aceitação de custo-efetividade preço reduzido e segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa.

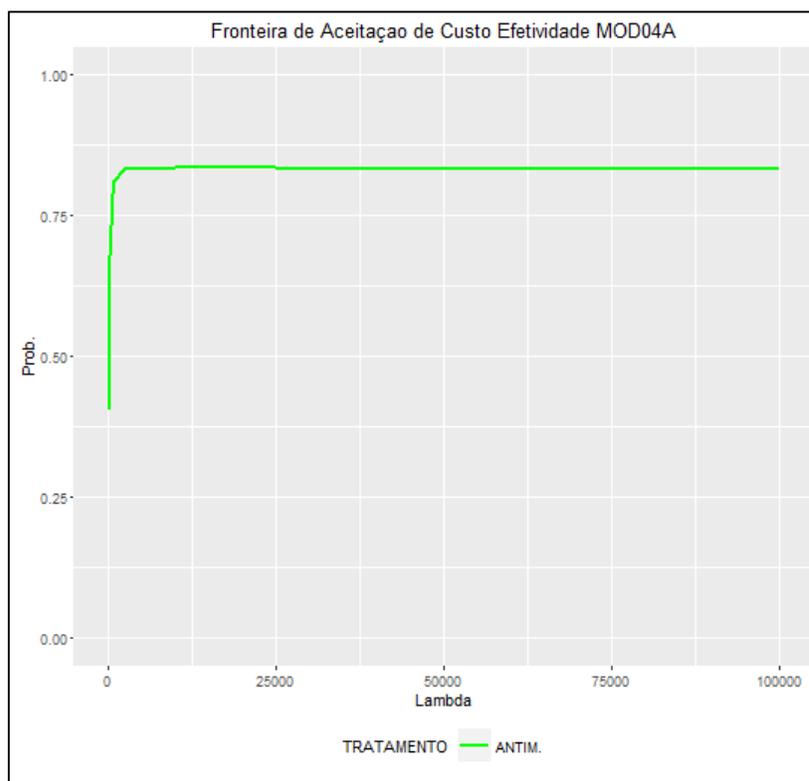


Tabela 5-21 Análise de benefício monetário líquido (NMB) cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa de LV (MOD03).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-4794,46	-5024	-4566
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-14265,23	-14940	-13597
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13040	-2619,08	-2743	-2494
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 39120	-7739,04	-8103	-7377
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-4430,33	-4638	-4231
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-12309,43	-12916	-11673
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13040	-2620,53	-2734	-2508
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 39120	-6880,04	-7222	-6555
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	364,14	126,7	601,6
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	1955,80	1246	2663
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13040	-1,45	-131,99	124,58
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 39120	859,01	474,2	1250,5

Tabela 5-22 Análise de benefício monetário líquido (NMB) cenário do segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa de LV (MOD04).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-2466,84	-2616	-2322
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-7377,55	-7814	-6944
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 15800	-1619,81	-1715	-1525
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 47400	-4836,48	-5124	-4558
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-3219,92	-3373	-3071
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-8720,50	-9179	-8267
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 15800	-2271,15	-2371	-2172
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 47400	-5874,2	-6170	-5582
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	-753,08	-910,4	-596,2
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	-1342,95	-1810	-850
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 15800	-651,34	-754,8	-545,4
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 47400	-1037,72	-1350	-720

Tabela 5-23 Análise de benefício monetário líquido (NMB) cenário com preço reduzido para o segmento populacional de habitantes em área de transmissão intensa de LV (MOD03A).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-4535,14	-4756	-4317
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-13496,96	-14185	-12843
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13040	-2476,64	-2599	-2534
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 39120	-7321,47	-7682	-6959
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-3961,85	-4159	-3759
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-11868,01	-12484	-11268
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13040	-2145,83	-2252	-2039
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 39120	-6419,96	-6747	-6097
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	573,29	346,4	801,0
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	1628,95	945	2335
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13040	330,81	205,3	457,4
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 39120	901,51	537,3	1276,4

Tabela 5-24 Análise de benefício monetário líquido (NMB) cenário com preço reduzido para o segmento populacional de habitantes em área de transmissão não intensa de LV (MOD04A).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-2604,63	-2747	-2458
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-7792,17	-8225	-7362
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 15800	-1709,85	-1806	-1614
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 47400	-5107,86	-5390	-4822
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-2881,19	-3024	-2733
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-8568,69	-9002	-8126
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 15800	-1900,19	-1997	-1804
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 47400	-5625,67	-5912	-5338
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	-276,57	-437,5	-115,4
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	-776,52	-1257,3	-286,8
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 15800	-190,33	-293,7	-86,0
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 47400	-517,82	-828,9	-199,4

No terceiro conjunto de cenários foi avaliada a influência de diferentes faixas etárias na análise de custo-efetividade dos tratamentos. Sendo assim, foram desenvolvidos os cenários para cinco faixas etárias: MOD05, para indivíduos menores de 1 ano; MOD06, para a faixa etária entre 1 e 4 anos; MOD07, para a faixa etária entre 5 e 14 anos; MOD08, para a faixa etária entre 15 e 59 anos; e MOD09 para os maiores de 60 anos. As análises nas quais se considerou a política de preço diferencial para aquisição do medicamento anfotericina B lipossomal estão apresentadas nos cenários: MOD05A; MOD06A; MOD07A; MOD08A; e MOD09A. Os parâmetros utilizados em cada um desses são apresentados nas Tabelas 5.25 a 5.29 e as análises determinísticas são apresentadas nas Tabelas 5.9 e 5.10. Observou-se que os custos relacionados aos tratamentos possuem elevação nos extremos etários independente do tratamento escolhido, sendo maiores para os menores de 1 ano. Vale destacar, a exceção dos tratados com o medicamento anfotericina B lipossomal, onde o custo de tratamento para maiores de 60 anos é equivalente a 1,96 vezes o custo para os menores de 1 ano. Observou-se também que o tratamento com anfotericina B desoxicolato se apresentou como o de menor custo para os pacientes menores de 1 ano, apresentando redução de custos de 0,3%, quando comparados aos custos do tratamento com antimoniato de meglumina. Para o MOD05, o tratamento com anfotericina B desoxicolato também mostrou ser a intervenção de maior efetividade, sendo, portanto, a tecnologia dominante. Para todas as outras faixas etárias, o tratamento com antimoniato de meglumina apresentou-se como o de menor custo e maior efetividade, aparecendo como a dominante sobre as demais tecnologias. Com relação à avaliação, apenas entre os tratamentos com anfotericina B, a forma desoxicolato não foi dominante para a faixa etária de maiores de 60 anos. Nessa faixa etária, a razão incremental de custo-efetividade (ICER) foi de R\$ 12.313,03 por DALY para a comparação entre os tratamentos com anfotericina B lipossomal e anfotericina B desoxicolato.

As análises determinísticas dos cenários considerando a política de preços reduzidos para a aquisição de anfotericina B lipossomal apresentaram o mesmo padrão de custos dos cenários anteriores, destacando-se o maior custo para os tratamentos nos extremos etários, sendo esses mais elevados entre os menores de 1 ano, mesmo para os tratados com anfotericina B lipossomal. Como resultado da política de redução de preço do medicamento anfotericina B lipossomal, os custos desse tratamento, obtidos nas simulações apresentaram redução de: 48,5% para o MOD05A; 71,6% para o MOD06A; 80,8% para o MOD07A; 85,6% para o MOD08A; e 83,4% para o MOD09A. Destaca-se aqui que essa redução não é dependente somente do custo do medicamento, mas de toda a assistência em saúde prestada aos pacientes.

Com relação à análise de custo-efetividade incremental destaca-se que o tratamento com anfotericina B desoxicolato permaneceu dominante no MOD05A, por ser o de menor custo e maior efetividade. Destaca-se também que a razão de custo-efetividade incremental para a escolha entre os tratamentos com as diferentes formas de anfotericina para os maiores de 60 anos apresentou razão de custo-efetividade incremental de R\$ 314,08 por DALY evitado.

A análise de sensibilidade probabilística realizada para o MOD05 é apresentada nos Gráficos 5.41 a 5.44. Os resultados mostraram grande sobreposição dos valores simulados para os tratamentos com antimoniato de meglumina e com anfotericina B desoxicolato, dificultando a identificação do tratamento mais custo-efetivo. A análise da curva de aceitação de custo-efetividade mostrou que tanto o tratamento com antimoniato de meglumina como o tratamento com anfotericina B desoxicolato apresentaram probabilidades de serem custo efetivas muito próximas, considerando valores de λ menores do que R\$ 100.000,00. Entretanto o Gráfico elaborado para a fronteira de custo-efetividade indicou que para a maior parte dos valores de λ a intervenção mais custo efetiva seria a realizada com antimoniato de meglumina. Os valores de NMB foram favoráveis ao tratamento com antimoniato de meglumina quando comparados com os obtidos para o tratamento com anfotericina B desoxicolato (Tabela 5.30), mas os intervalos de confiança incluíram o zero, não sendo possível afirmar qual das tecnologias seria a mais custo efetiva para esse subgrupo.

Tabela 5-25 Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional com idade menor que 1 ano (MOD05).

Variável	Código	Caso Base	Variação	Distribuição	Ref.
PROBABILIDADES					
Infecção	P_S_I	0,0000616	0,0000589-0,0000644	Beta	S
Adoecimento	P_I_D	0,1332988	0,1186071-0,1494736	Beta	
Início de Tratamento	P_D_TX	0,3516233	0,1818213-0,5346661	Dirichlet	S
Óbito LV - Doentes	P_D_OLV	0,172316	-	Dirichlet	W
Óbito não LV -Susceptíveis	P_ONLV_S	0,0006213/ 0,0000197	0,000590-0,000654 0,0000163-0,0000215	Beta	I
Óbito não LV -Doentes	P_ONLV_D	0,0006213/ 0,0000197	0,000590-0,000654 0,0000163-0,0000215	Dirichlet	I
Óbito não LV -Curados	P_ONLV_C	0,0006213/ 0,0000197	0,000590-0,000654 0,0000163-0,0000215	Beta	I
Utilidade (Peso DALY)					
Infectado	U_I	0,005	0,002-0,011	Beta	G
Doente	U_Doente	0,21	0,139-0,298	Beta	G
Tratado	U_TX	0,053	0,033-0,081	Beta	G
ANTIMONIATO de MEGLUMINA					
CUSTO (R\$)					
Custo Internação (diário)	C_INTERN_D IARIO_ANT	108,06	14,96-1459,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ ANT	3,43	3,43-4,394	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_ANT	0,255671344	0,1836271-0,3411392	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ ANT	0,01625794	0,0047884-0,078629	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ ANT	0,0006215	0,00059050-0,0006538	Dirichlet	S
ANFOTERICINA DESOXICOALTO					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IARIO_DEOX	156,07	17,58-1943,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ DEOX	11,69	10,89-12,8	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_DEO X	0,372705248	0,3049809-0,4454853	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ DEOX	0,023213327	0,0048482-0,2108383	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ DEOX	0,0006215	0,0005905-0,0006538	Dirichlet	S
ANFOTERICINA LIPOSSOMAL					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IARIO_LIPO	198,85	10,51-2418,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ LIPO	952,94	805,88-1031,44	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_LIP O	0,410883664	0,3246664-0,503697	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_L IPO	0,041541918	0,0155439-0,132150	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ LIPO	0,0006215	0,0005905-0,0006538	Dirichlet	S

S-SINAN casos Leishmaniose visceral 2012; A- Merge SINAN_AIH 2012 ; C- Banco de preços em Saúde; G- Global Burden of Disease disability weight 2010; I-Tábua completa de mortalidade 2013-IBGE.

Tabela 5-26 Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos (MOD06).

Variável	Código	Caso Base	Variação	Distribuição	Ref.
PROBABILIDADES					
Infecção	P_S_I	0,0000300	0,0000291-0,0000309	Beta	S
Adoecimento	P_I_D	0,133	0,12364-0,14366	Beta	
Início de Tratamento	P_D_TX	0,342461	0,173522-0,547681	Dirichlet	S
Óbito LV - Doentes	P_D_OLV	0,172316	-	Dirichlet	
Óbito não LV -Susceptíveis	P_ONLV_S	0,0000165	0,0000143-0,0000190	Beta	I
Óbito não LV -Doentes	P_ONLV_D	0,0000165	0,0000143-0,0000190	Dirichlet	I
Óbito não LV -Curados	P_ONLV_C	0,0000165	0,0000143-0,0000190	Beta	I
Utilidade (Peso DALY)					
Infectado	U_I	0,005	0,002-0,011	Beta	G
Doente	U_Doente	0,21	0,139-0,298	Beta	G
Tratado	U_TX	0,053	0,033-0,081	Beta	G
ANTIMONIATO de MEGLUMINA					
CUSTO (R\$)					
Custo Internação (diário)	C_INTERN_D IARIO_ANT	34,12	3,75-196,30	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ANT	3,43	3,43-4,394	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_ANT	0,28394765	0,2568690-0,312561	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ANT	0,006788801	0,0032526-0,016460	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ANT	0,004159	0,001917-0,0107493	Dirichlet	S
ANFOTERICINA DESOXICOALTO					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IARIO_DEOX	100,00	13,78-1223,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_DEOX	11,69	10,89-12,8	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_DEOX	0,353070206	0,2905037-0,4208142	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_DEOX	0,041844072	0,0181778-0,1099624	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_DEOX	0,004446	0,0014060-0,0213478	Dirichlet	S
ANFOTERICINA LIPOSSOMAL					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IARIO_LIPO	61,35	12,61-487,70	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_LIPO	952,94	805,88-1031,44	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_LIPO	0,354925071	0,2828911-0,4334353	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_LIPO	0,036834044	0,0100724-0,1943759	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_LIPO	0,009604	0,004986-0,020605	Dirichlet	S

S-SINAN casos Leishmaniose visceral 2012; A- Merge SINAN AIH 2012 ; C- Banco de preços em Saúde; G- Global Burden of Disease disability weight 2010; I-Tábua completa de mortalidade 2013-IBGE.

Tabela 5-27 Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos (MOD07).

Variável	Código	Caso Base	Variação	Distribuição	Ref.
PROBABILIDADES					
Infecção	P_S_I	0,00002626	0,0000257-0,0000268	Beta	S
Adoecimento	P_I_D	0,05128205	0,0468899-0,0560563	Beta	
Início de Tratamento	P_D_TX	0,14910939	0,0137999-0,5506573	Dirichlet	S
Óbito LV - Doentes	P_D_OLV	0,172316	-	Dirichlet	
Óbito não LV -Susceptíveis	P_ONLV_S	0,00001072	0,0000090-0,0000128	Beta	I
Óbito não LV -Doentes	P_ONLV_D	0,00001072	0,0000090-0,0000128	Dirichlet	I
Óbito não LV -Curados	P_ONLV_C	0,00001072	0,0000090-0,0000128	Beta	I
Utilidade (Peso DALY)					
Infestado	U_I	0,005	0,002-0,011	Beta	G
Doente	U_Doente	0,21	0,139-0,298	Beta	G
Tratado	U_TX	0,053	0,033-0,081	Beta	G
ANTIMONIATO de MEGLUMINA					
CUSTO (R\$)					
Custo Internação (diário)	C_INTERN_D IARIO_ANT	26,75	4,96-78,73	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ ANT	3,43	3,43-4,394	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_ANT	0,285578	0,2555827-0,317347	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ ANT	0,014187	0,009205-0,022923	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ ANT	0,004159	0,001917-0,0107493	Dirichlet	S
ANFOTERICINA DESOXICOALTO					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IARIO_DEOX	84,57	13,78-1223,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ DEOX	11,69	10,89-12,8	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_DEO X	0,401238	0,3185610-0,4909398	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ DEOX	0,055244	0,0390813-0,0796650	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ DEOX	0,004446	0,0014060-0,0213478	Dirichlet	S
ANFOTERICINA LIPOSSOMAL					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IARIO_LIPO	52,93	12,61-487,70	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ LIPO	952,94	805,88-1031,44	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_LIP O	0,372444	0,255567-0,505808	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ L IPO	0,057685	0,039094-0,087132	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ LIPO	0,009604	0,004986-0,020605	Dirichlet	S

S-SINAN casos Leishmaniose visceral 2012; A- Merge SINAN_AIH 2012 ; C- Banco de preços em Saúde; G- Global Burden of Disease disability weight 2010; I-Tábua completa de mortalidade 2013-IBGE.

Tabela 5-28 Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos (MOD08).

Variável	Código	Caso Base	Variação	Distribuição	Ref.
PROBABILIDADES					
Infecção	P_S_I	0,00001834	0,0000181-0,0000186	Beta	S
Adoecimento	P_I_D	0,051282051	0,04864-0,05406	Beta	
Início de Tratamento	P_D_TX	0,229272264	0,1794172-0,2865005	Dirichlet	S
Óbito LV - Doentes	P_D_OLV	0,172316	-	Dirichlet	
Óbito não LV -Susceptíveis	P_ONLV_S	0,000089458	0,000084-0,000095	Beta	I
Óbito não LV -Doentes	P_ONLV_D	0,000089458	0,000084-0,000095	Dirichlet	I
Óbito não LV -Curados	P_ONLV_C	0,000089458	0,000084-0,000095	Beta	I
Utilidade (Peso DALY)					
Infectado	U_I	0,005	0,002-0,011	Beta	G
Doente	U_Doente	0,21	0,139-0,298	Beta	G
Tratado	U_TX	0,053	0,033-0,081	Beta	G
ANTIMONIATO de MEGLUMINA					
CUSTO (R\$)					
Custo Internação (diário)	C_INTERN_D IÁRIO_ANT	39,47	3,74-811,10	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ ANT	3,43	3,43-4,394	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_ANT	0,2763364	0,25243274-0,3014954	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ ANT	0,0175303	0,0093669-0,0363692	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ ANT	0,0027731	0,0008606-0,0136623	Dirichlet	S
ANFOTERICINA DESOXICOALTO					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IÁRIO_DEOX	74,17	7,45-1092,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ DEOX	11,69	10,89-12,8	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_DEO X	0,34511511	0,2982650-0,3950346	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ DEOX	0,07116011	0,0449270-0,11647086	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ DEOX	0,00319663	0,000539-0,005846	Dirichlet	S
ANFOTERICINA LIPOSSOMAL					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IÁRIO_LIPO	100,94	1,56-1269,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ LIPO	952,94	805,88-1031,44	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_LIP O	0,364806213	0,3062350-0,4268114	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ L IPO	0,084427613	0,050192-0,146030	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ LIPO	0,015482642	0,0068107-0,0409389	Dirichlet	S

S-SINAN casos Leishmaniose visceral 2012; A- Merge SINAN_AIH 2012 ; C- Banco de preços em Saúde; G- Global Burden of Disease disability weight 2010; I-Tábua completa de mortalidade 2013-IBGE.

Tabela 5-29 Probabilidades de transição, utilidade, e custos utilizados na parametrização do cenário para o segmento populacional com idade maior ou igual a 60 anos (MOD09).

Variável	Código	Caso Base	Variação	Distribuição	Ref.
PROBABILIDADES					
Infecção	P_S_I	0,00000851	0,0000081-0,0000089	Beta	S
Adoecimento	P_I_D	0,133	0,11855-0,14961	Beta	
Início de Tratamento	P_D_TX	0,181634238	0,10976-0,277257	Dirichlet	S
Óbito LV - Doentes	P_D_OLV	0,172316	-	Dirichlet	
Óbito não LV -Susceptíveis	P_ONLV_S	0,001382039	0,0330393-0,0343234	Beta	I
Óbito não LV -Doentes	P_ONLV_D	0,001382039	0,0330393-0,0343234	Dirichlet	I
Óbito não LV -Curados	P_ONLV_C	0,001382039	0,0330393-0,0343234	Beta	I
Utilidade (Peso DALY)					
Infectado	U_I	0,005	0,002-0,011	Beta	G
Doente	U_Doente	0,21	0,139-0,298	Beta	G
Tratado	U_TX	0,053	0,033-0,081	Beta	G
ANTIMONIATO de MEGLUMINA					
CUSTO (R\$)					
Custo Internação (diário)	C_INTERN_D IARIO_ANT	62,50	8,88-305,80	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_ANT	3,43	3,43-4,394	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_ANT	0,161260199	0,1095564-0,2258364	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_ANT	0,032679692	0,010242-0,126460	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_ANT	0,021276199	0,0058762-0,1059642	Dirichlet	S
ANFOTERICINA DESOXICOALTO					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IARIO_DEOX	177,46	4,48-1653,00	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_DEOX	11,69	10,89-12,8	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_DEOX	0,381849856	0,253781-0,5354897	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_DEOX	0,141421445	0,0610749-0,323230	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_DEOX	0,044639287	0,0130629-0,26616494	Dirichlet	S
ANFOTERICINA LIPOSSOMAL					
CUSTO (R\$)					
Custo diário de Internação	C_INTERN_D IARIO_LIPO	131,22	14,61-837,60	Lognormal	A
Custo unitário do medicamento	C_FRASCO_LIPO	952,94	805,88-1031,44	Triangular	C
PROBABILIDADES					
Cura para tratados	P_TX_C_LIPO	0,332073573	0,2452261-0,4309082	Dirichlet	S
Óbito por LV para tratados	P_TX_OLV_LIPO	0,091735597	0,0496757-0,1715253	Dirichlet	S
Óbito NLV para tratados	P_TX_ONLV_LIPO	0,01627845	0,0048169-0,0792314	Dirichlet	S

S-SINAN casos Leishmaniose visceral 2012; A- Merge SINAN_AIH 2012 ; C- Banco de preços em Saúde; G- Global Burden of Disease disability weight 2010; I-Tábua completa de mortalidade 2013-IBGE.

Gráfico 5-41 Simulação de custo e efetividade - segmento populacional com idade menor de 1 ano.

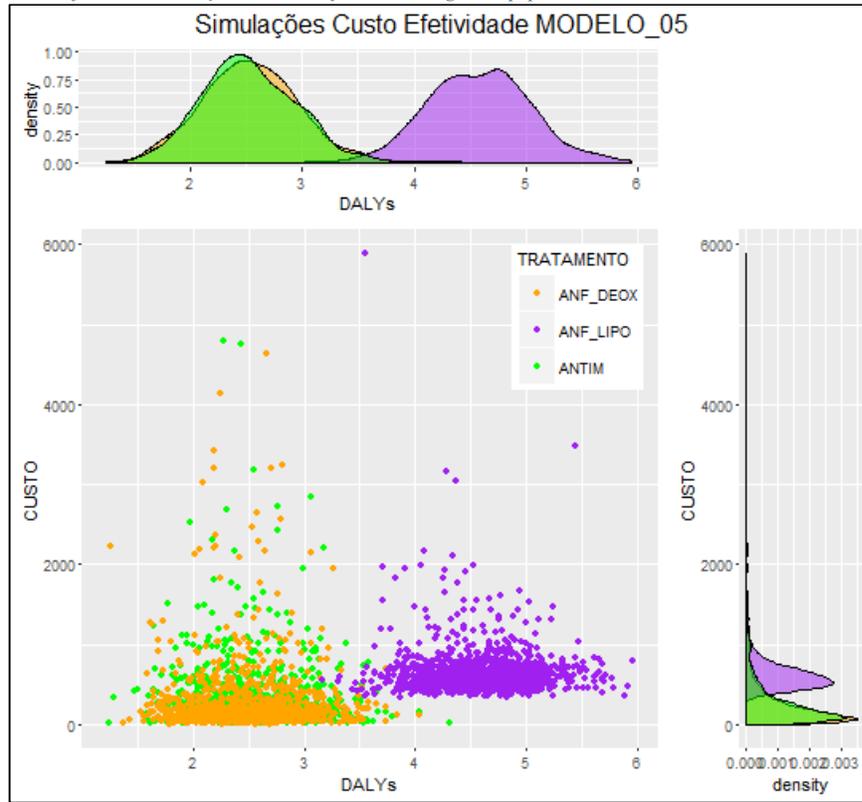


Gráfico 5-42 Simulações de custo-utilidade incremental - segmento populacional com idade menor de 1 ano.

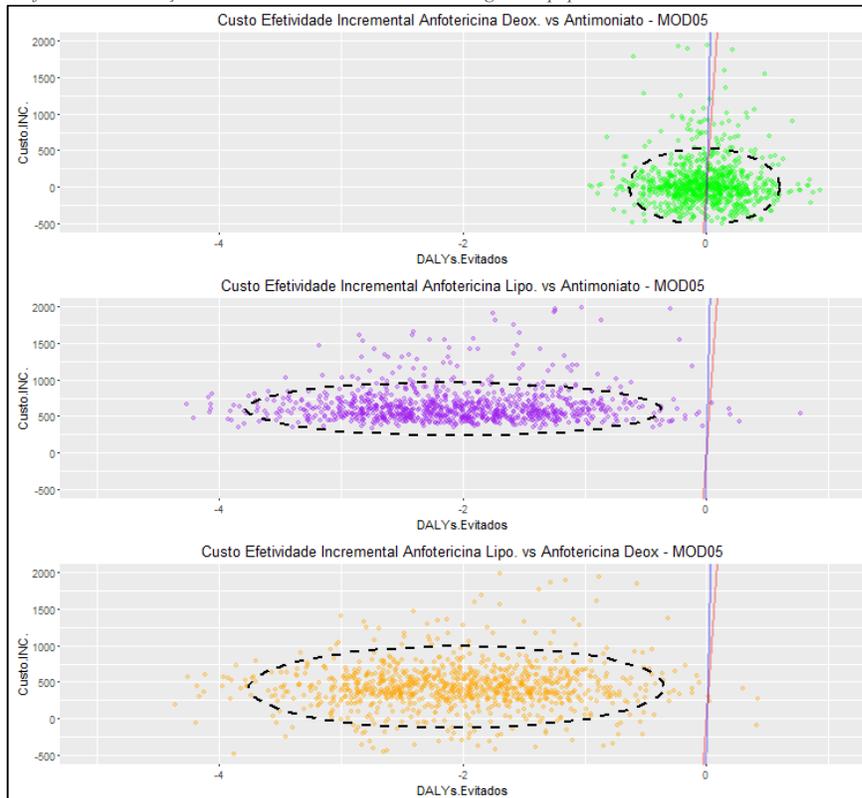


Gráfico 5-43 Curva de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade menor de 1 ano.

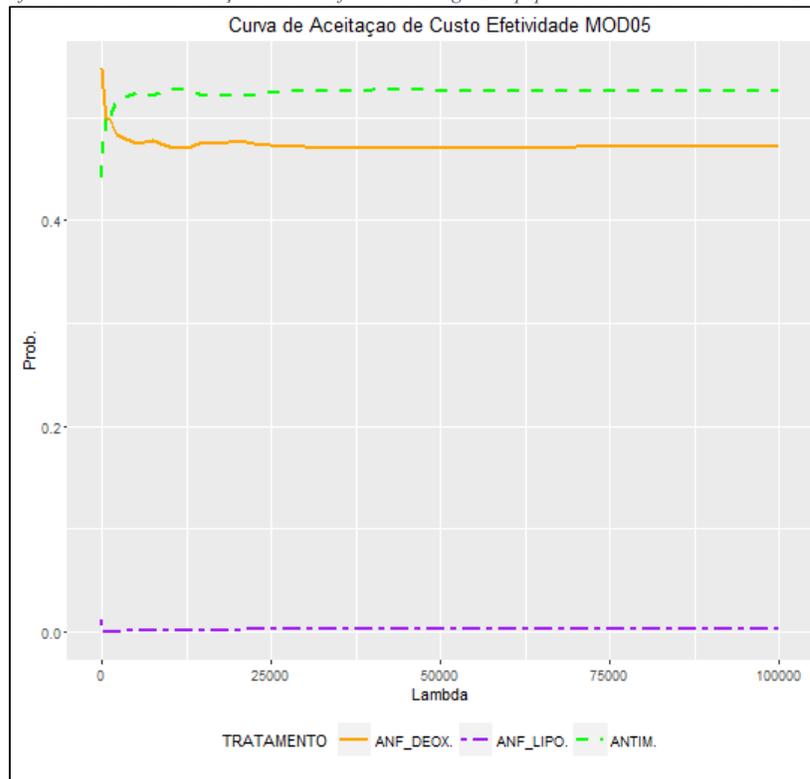


Gráfico 5-44 Fronteira de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade menor de 1 ano.

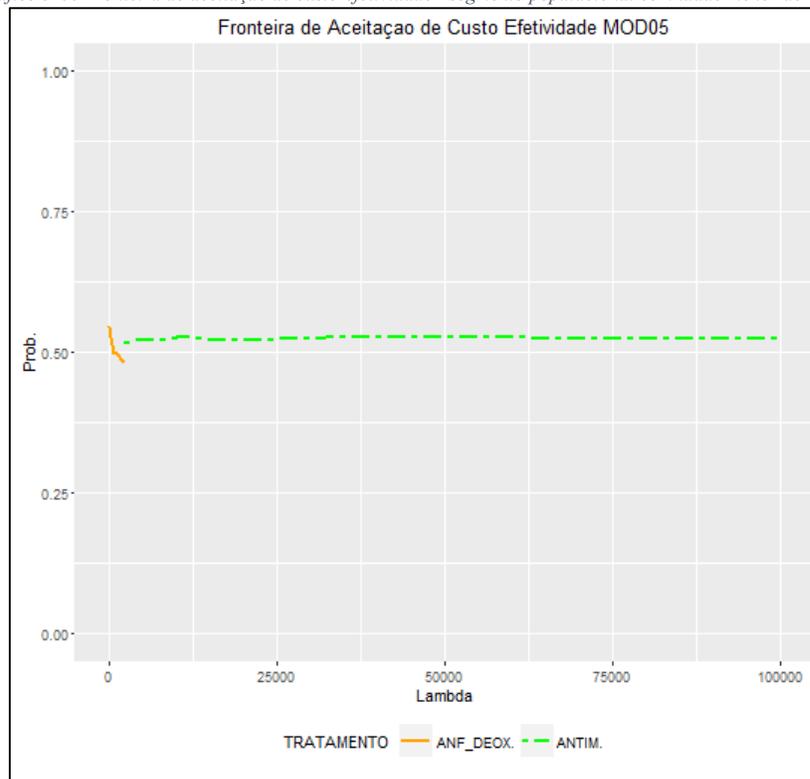


Tabela 5-30 Análise de benefício monetário líquido (NMB) - segmento populacional com idade menor de 1 ano (MOD05).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-200,64	-647,0	250,7
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-642,03	-2006,0	743,4
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-104,66	-361,3	153,4
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-354,07	-1118,5	392,6
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-50050,31	-51266	-48855
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-149427,1	-152907	-145845
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-28439,23	-29089	-27776
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-84593,84	-86557	-82555
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	-49849,66	-51025	-48625
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	-148785,1	-152335	-145117
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	-28334,57	-29009	-27663
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	-84239,77	-86311	-82243

A análise de sensibilidade probabilística realizada para o MOD06 é apresentada nos Gráficos 5.45 a 5.48. Os resultados confirmaram a dominância do tratamento com antimoniato de meglumina. A curva de aceitação de custo-efetividade mostrou que o tratamento com antimoniato de meglumina possui maior probabilidade de ser custo-efetivo para variações de λ menores do que R\$ 100.000,00, sendo essa informação confirmada pela análise do Gráfico 5.48 para a fronteira de aceitação de custo-efetividade. Os valores de NMB mostraram que o antimoniato de meglumina foi o tratamento mais custo-efetivo (Tabela 5.31). Os resultados dessa Tabela também mostraram que o tratamento com anfotericina B lipossomal foi mais custo-efetivo do que o realizado com anfotericina B desoxicolato para valores de limiar de aceitação de custo-efetividade superiores a R\$13.630,00.

Gráfico 5-45 Simulação de custo e efetividade - segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.

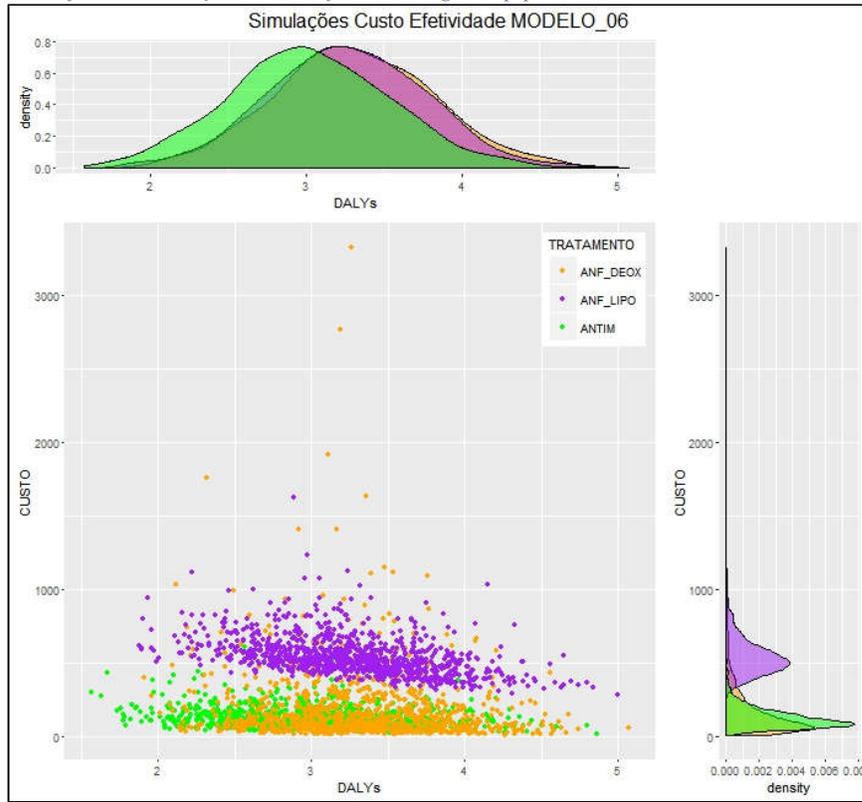


Gráfico 5-46 Simulações de custo-utilidade incremental - segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.

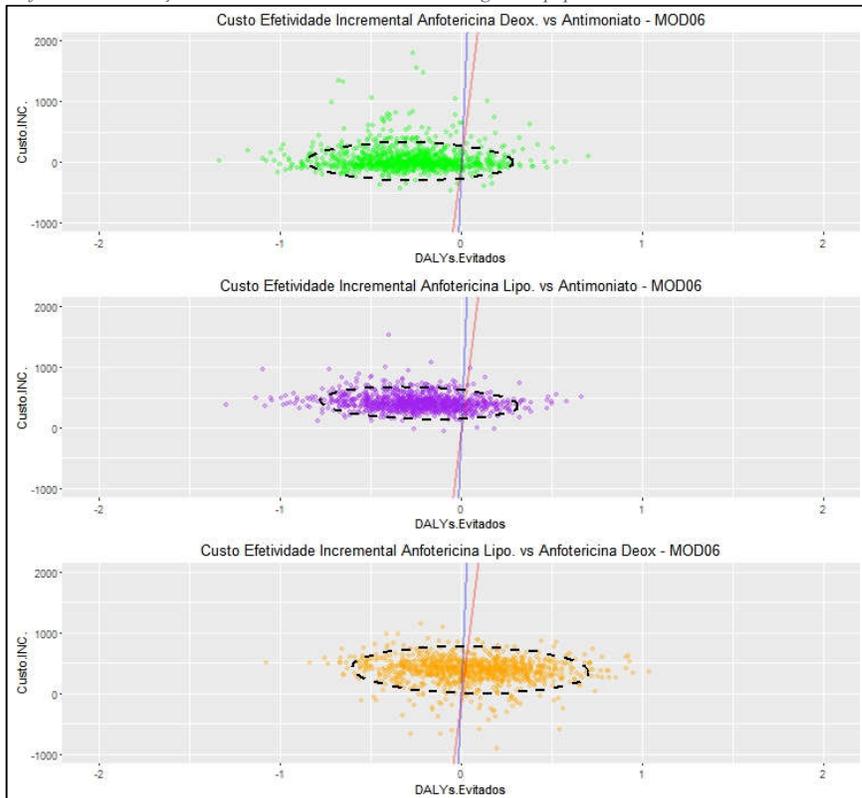


Gráfico 5-47 Curva de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.

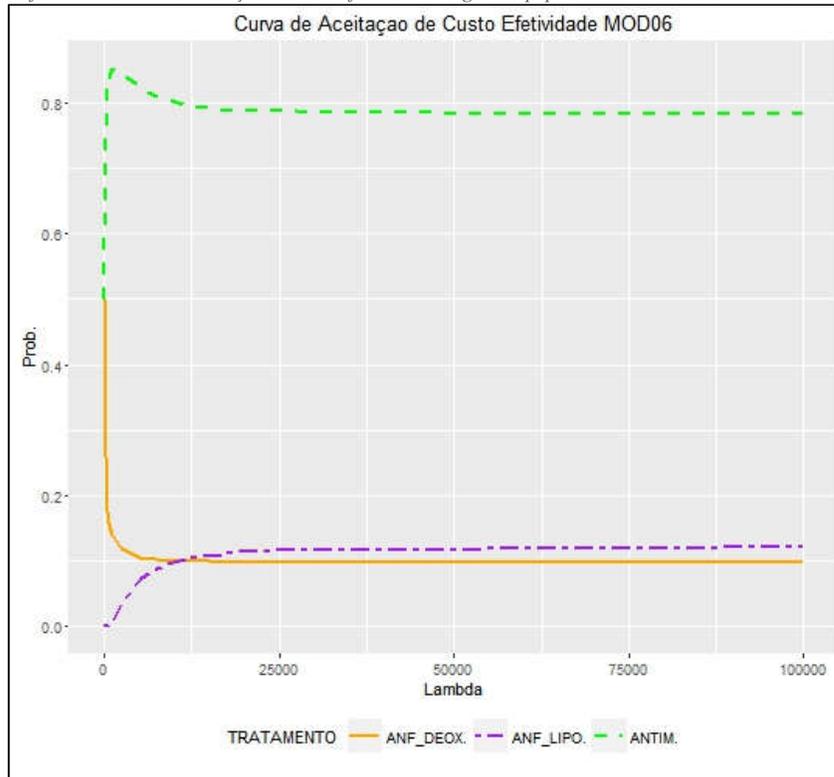


Gráfico 5-48 Fronteira de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.

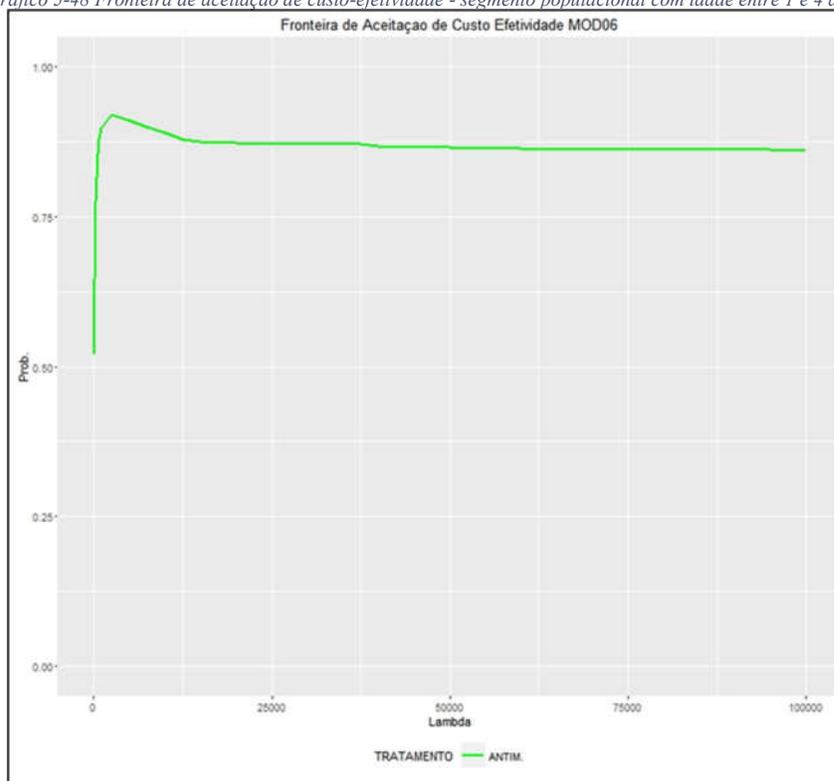


Tabela 5-31 Análise de benefício monetário líquido (NMB) - segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos (MOD06).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-7017,21	-7425	-6607
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-20940,76	-22193	-19743
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-3989,314	-4222	-3761
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-11857,06	-12527	-11163
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-6287,42	-6689	-5893
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-18026,68	-19228	-16842
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-3734,53	-3960	-3512
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-10368,01	-11028	-9683
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	729,79	261,2	1172,4
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	2914,08	1528	4276
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	254,78	-2,4	512,7
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	1489,05	722	2280

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística realizadas para o MOD07 estão apresentados nos Gráficos 5.49 a 5.52. Essa análise é bastante similar à realizada para o MOD06 e, assim, mostrou a dominância a do tratamento com antimoniato de meglumina. A análise da curva de aceitação de custo-efetividade indicou que o tratamento com antimoniato de meglumina possui a maior probabilidade de ser custo-efetivo para variações de λ menores do que R\$ 100.000,00, sendo essa informação corroborada pela análise do Gráfico para a fronteira de custo-efetividade. Segundo o Gráfico 5.51 o tratamento com anfotericina B lipossomal foi considerado o segundo tratamento mais custo-efetivo para o segmento populacional estudado. Essa análise confirmou, com base nos valores de NMB, o tratamento com antimoniato de meglumina como o mais custo-efetivo (Tabela 5.32). Confirmou-se também que o tratamento com anfotericina B lipossomal foi mais custo-efetivo que o realizado com anfotericina B desoxicolato para valores de limiar de aceitação de custo-efetividade iguais ou superiores a R\$ 40.890,00, valor que representa três vezes o PIB per capita para o conjunto de municípios com registro de casos de LV em 2012.

Gráfico 5-49 Simulação de custo e efetividade - segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.

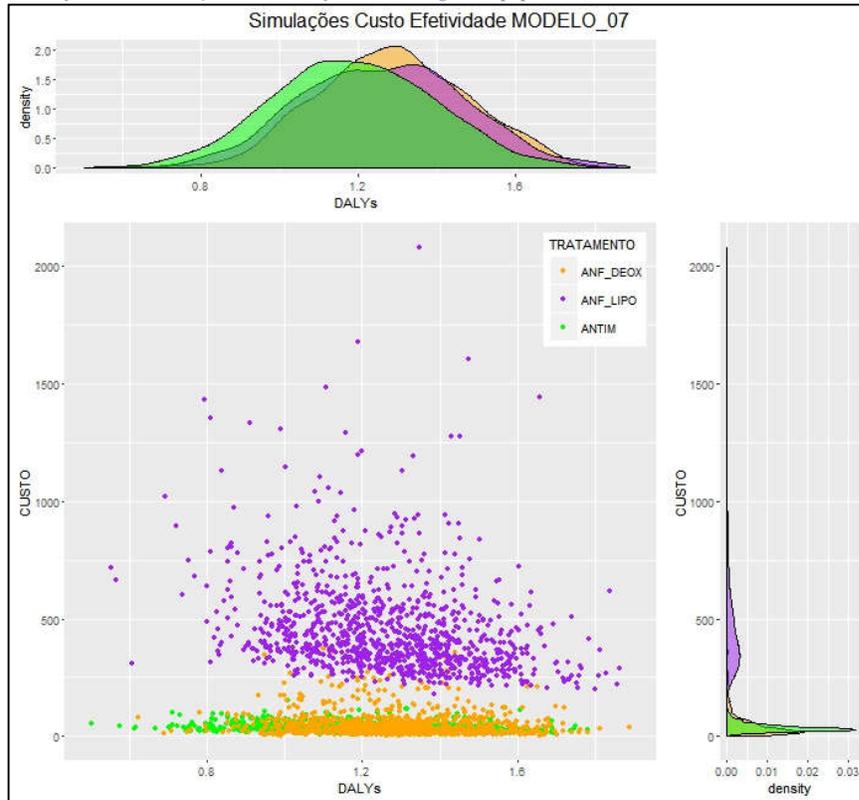


Gráfico 5-50 Simulações de custo-utilidade incremental - segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.

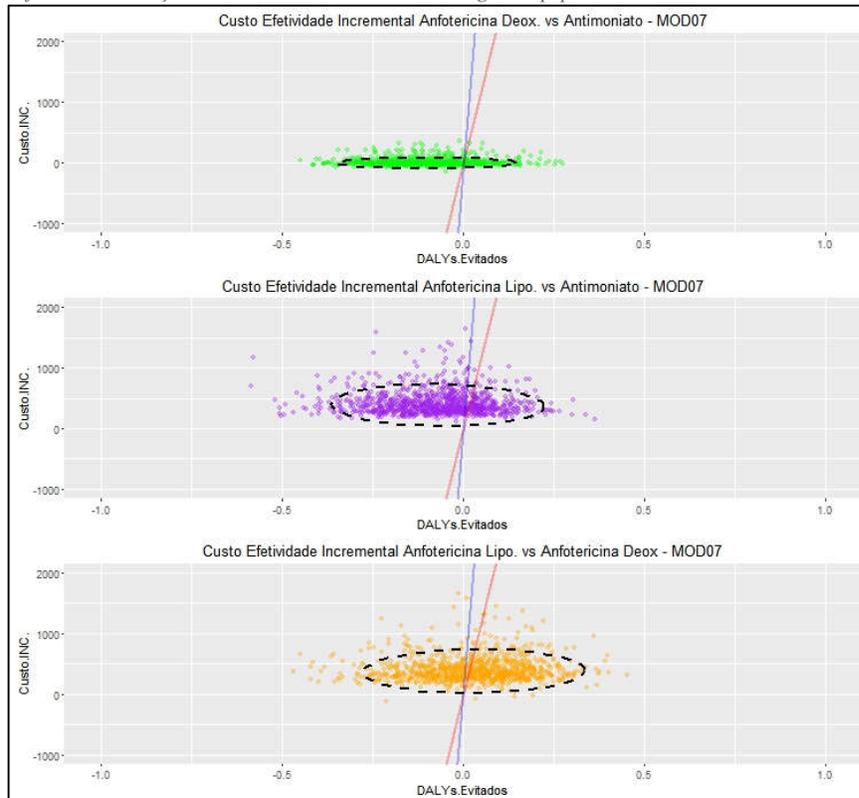


Gráfico 5-51 Curva de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.

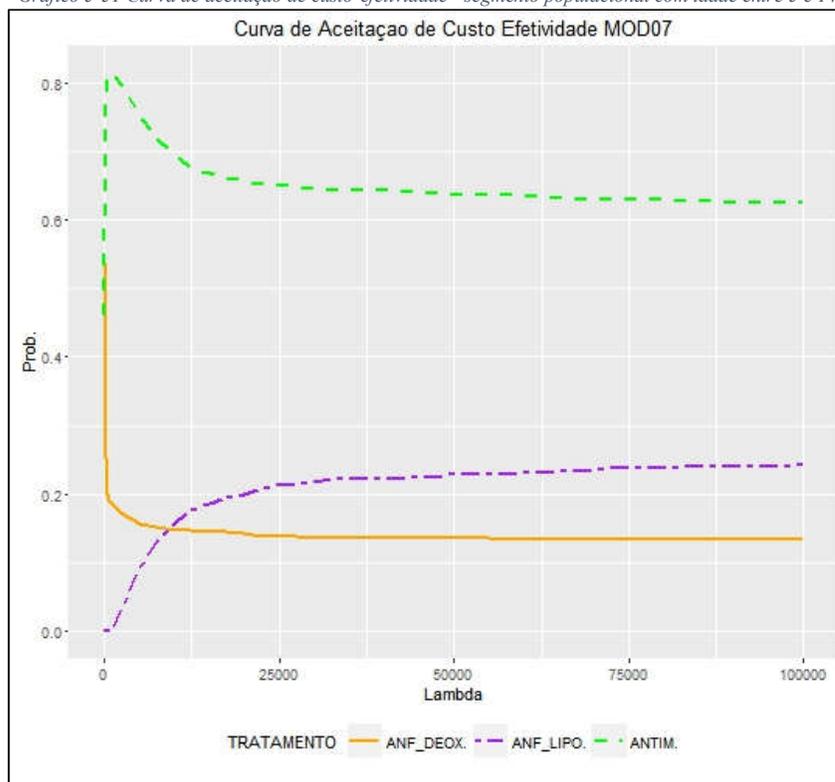


Gráfico 5-52 Fronteira de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.

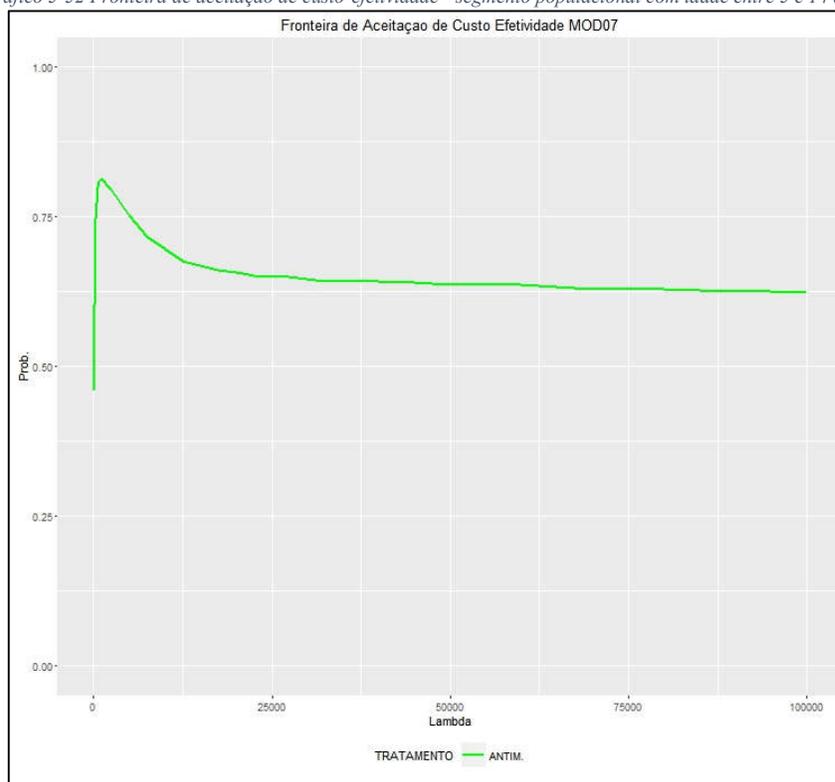


Tabela 5-32 Análise de benefício monetário líquido (NMB) - segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos (MOD07).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-2444,09	-2622	-2271
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-7305,98	-7832	-6785
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-1386,80	-1486	-1285
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-4134,09	-4431	-3828
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-2271,33	-2487	-2064
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-5970,97	-6586	-5347
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-1466,78	-1589	-1348
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-3557,33	-3904	-3208
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	172,76	-44,5	388,5
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	1335	692	1972
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	-79,98	-206,75	36,42
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	576,76	211,9	942,0

As Figuras 5.53 a 5.56 apresentam a análise de sensibilidade probabilística realizada para o MOD08, na qual observou-se a dominância a do tratamento com antimoniato de meglumina. Avaliando-se a curva de aceitação de custo-efetividade verificou-se que o tratamento com antimoniato de meglumina apresentou maiores probabilidades de ser custo-efetivo para valores de λ menores do que R\$ 100.000,00, sendo essa informação confirmada pela análise do Gráfico para a fronteira de custo-efetividade. O Gráfico 5.55 mostrou o aumento da probabilidade de o tratamento com anfotericina B desoxicolato indicando ser o segundo mais custo-efetivo para o segmento populacional entre 15 e 59 anos. Os resultados da Tabela 5.33 confirmaram que o tratamento com antimoniato de meglumina foi o mais custo-efetivo com base nos valores de NMB. Ainda em relação a esses resultados, constatou-se que o tratamento com anfotericina B desoxicolato foi mais custo-efetivo que o realizado com anfotericina B lipossomal para os quatro valores de limiar de aceitação de custo-efetividade incremental pré-definidos. Os resultados para o MOD08 aproximaram-se dos observados para o MOD04, representativo dos indivíduos que residem em município sem transmissão intensa da doença.

Gráfico 5-53 Simulação de custo e efetividade - segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.

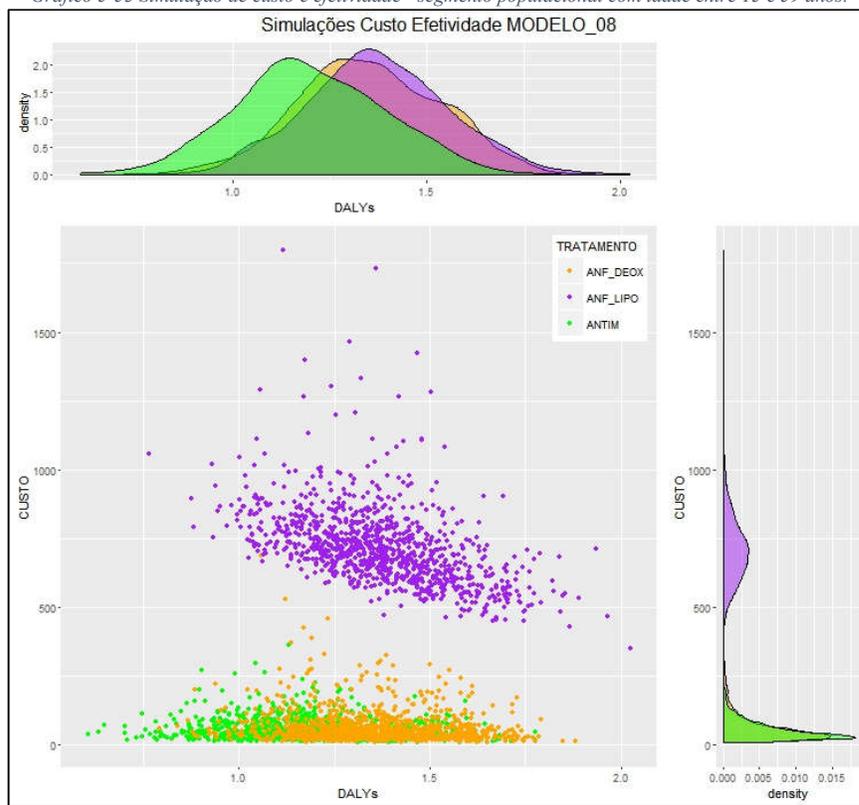


Gráfico 5-54 Simulações de custo-utilidade incremental - segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.

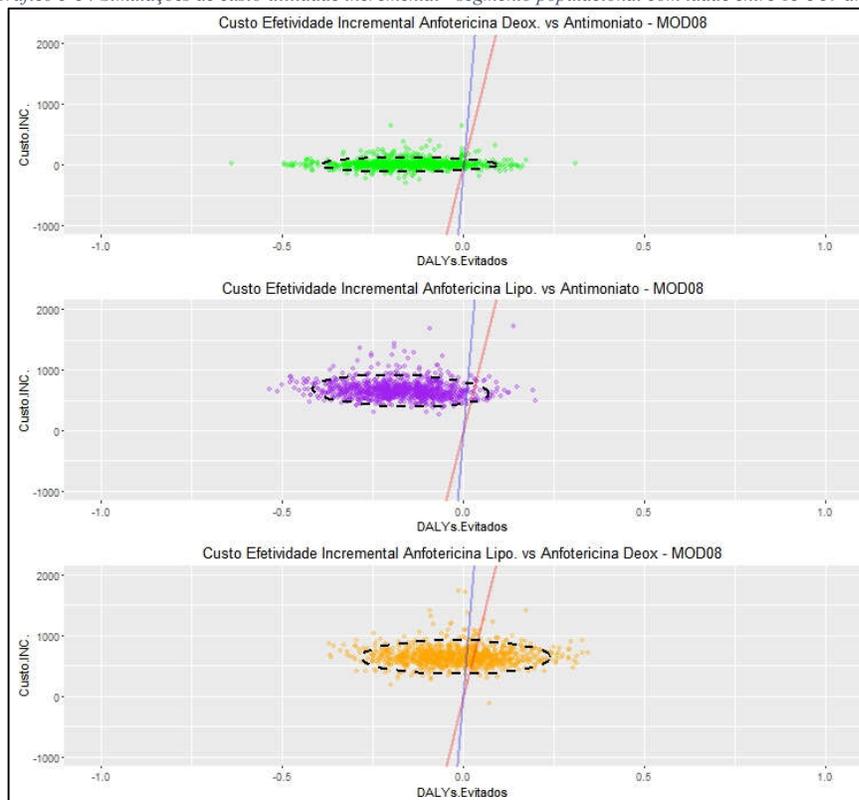


Gráfico 5-55 Curva de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.

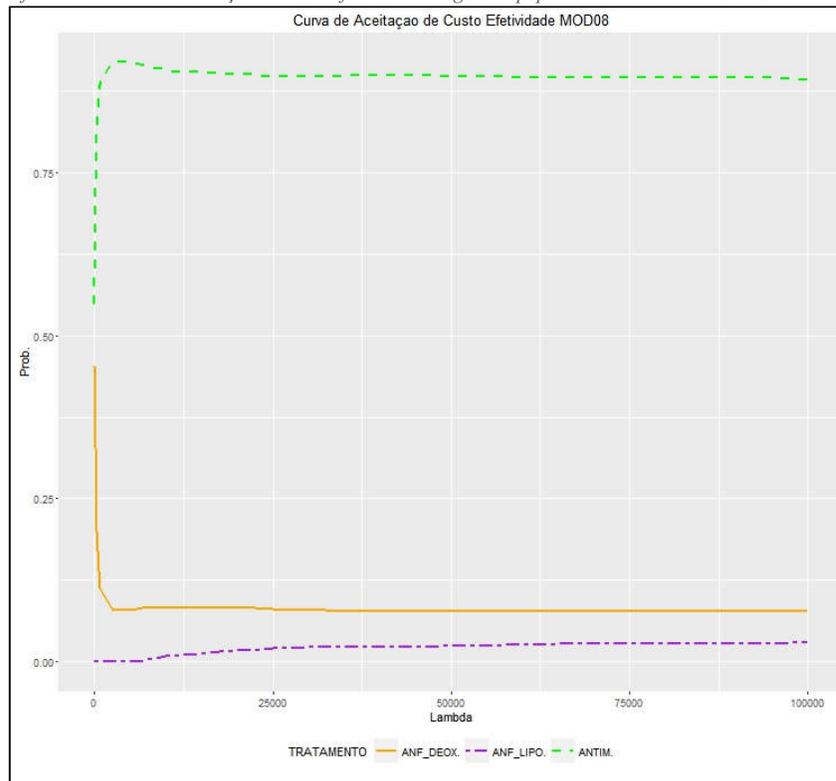


Gráfico 5-56 Fronteira de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.

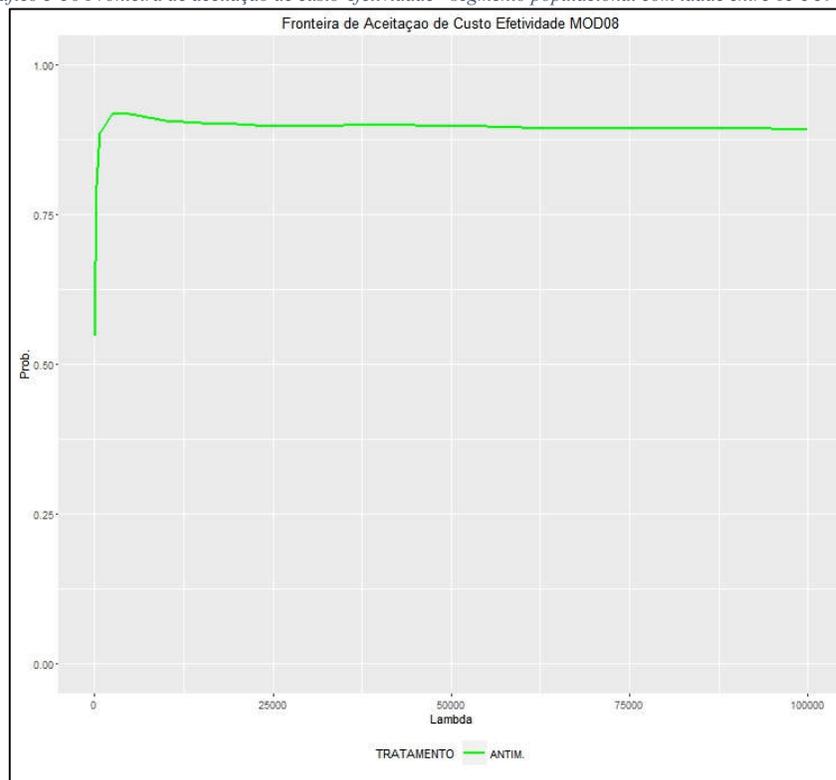


Tabela 5-33 Análise de benefício monetário líquido (NMB) - segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos (MOD08).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-3707,63	-3881	-3537
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-11097,74	-11614	-10574
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-2100,54	-2200	-2002
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-6276,45	-6571	-5986
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-4878,12	-5047	-4705
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-13301,95	-13825	-12794
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-3046,22	-3145	-2949
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-7806,25	-8904	-7517
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	-1170,48	-1353	-990
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	-2204,21	-2747	-1665
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	-945,68	-1048,9	-840,2
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	-1529,81	-1846	-1213

A análise de sensibilidade probabilística realizada para o MOD09 é apresentada nos Gráficos 5.57 a 5.60. Observou-se a dominância do tratamento com antimoniato de meglumina. A curva de aceitação de custo-efetividade mostrou que o tratamento com antimoniato de meglumina possui maior probabilidade de ser custo-efetivo para variações de λ entre R\$ 297,50 e R\$ 100.000,00, sendo essa informação confirmada pela análise para a fronteira de custo-efetividade, na qual o tratamento com antimoniato de meglumina foi mais custo-efetivo para valores de λ maiores que R\$263,00. Segundo o Gráfico 5.60, a anfotericina B lipossomal foi considerada o segundo tratamento mais custo-efetivo para o segmento populacional estudado. A análise dos valores de NMB confirmou que o tratamento com antimoniato de meglumina foi o mais custo-efetivo (Tabela 5.34). Confirmou ainda que o tratamento com anfotericina B lipossomal foi mais custo-efetivo que o realizado com anfotericina B desoxicolato para valores de limiar de aceitação de custo-efetividade iguais ou superiores a R\$ 24.121,00, valor que representa uma vez o PIB per capita para o Brasil em 2012.

Gráfico 5-57 Simulação de custo e efetividade - segmento populacional maiores de 60 anos.

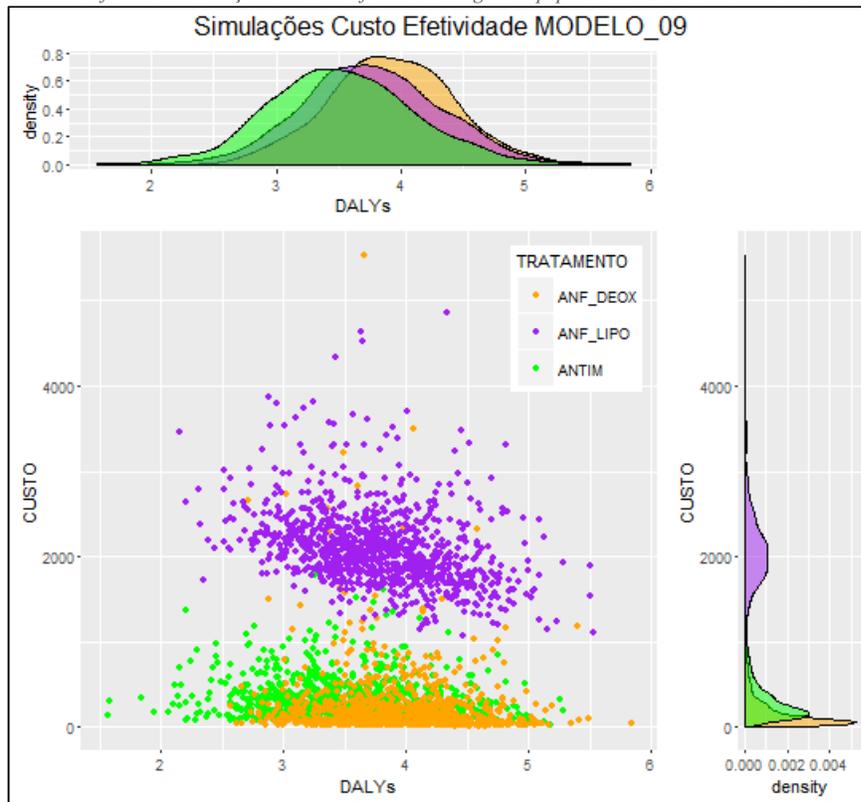


Gráfico 5-58 Simulações de custo-utilidade incremental - segmento populacional maiores de 60 anos.

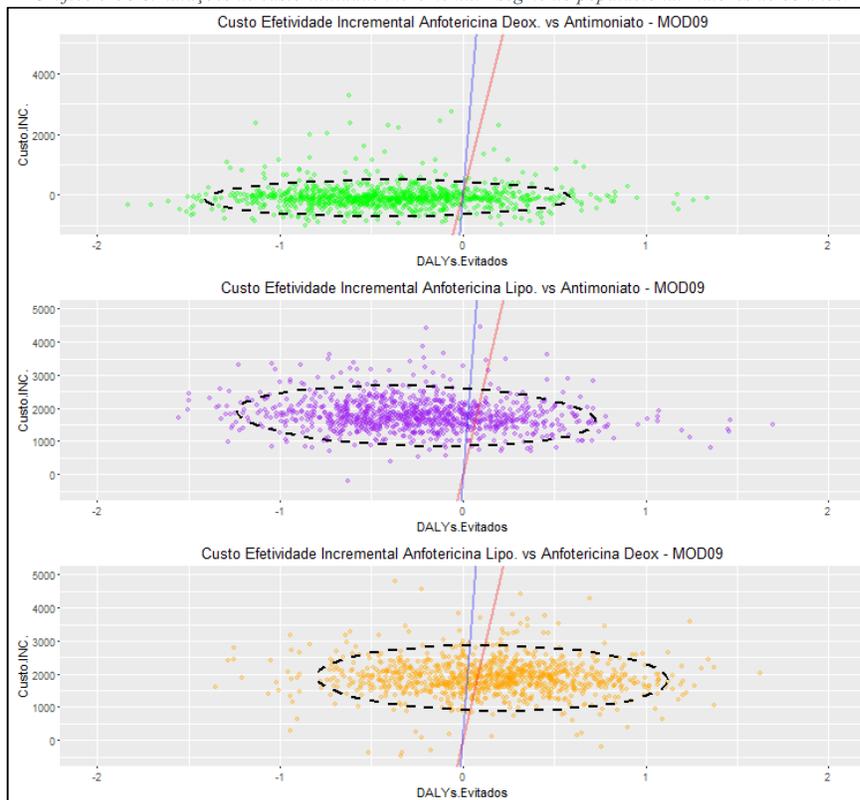


Gráfico 5-59 Curva de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional maiores de 60 anos.

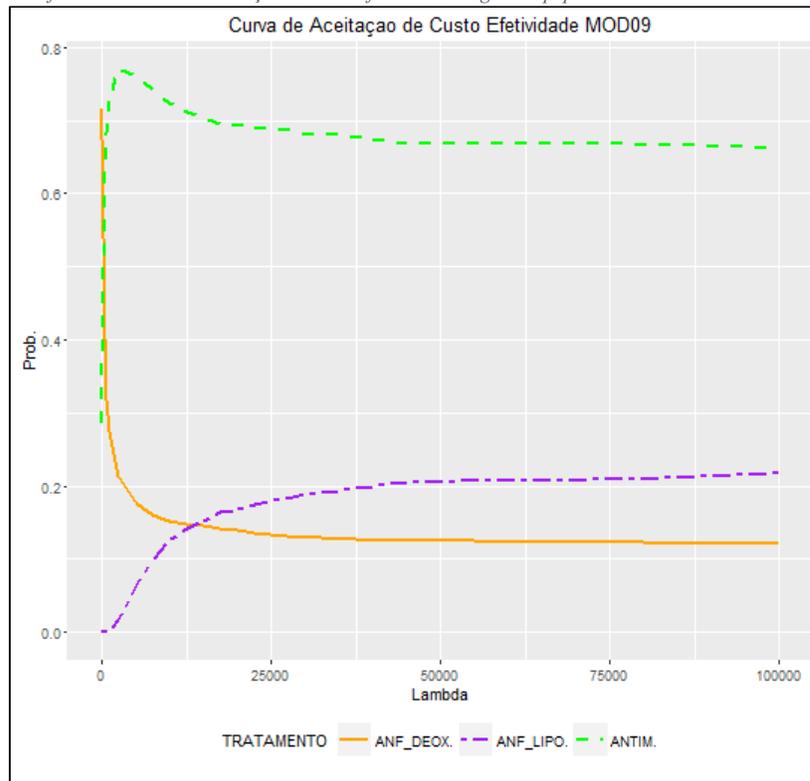


Gráfico 5-60 Fronteira de aceitação de custo-efetividade - segmento populacional maiores de 60 anos.

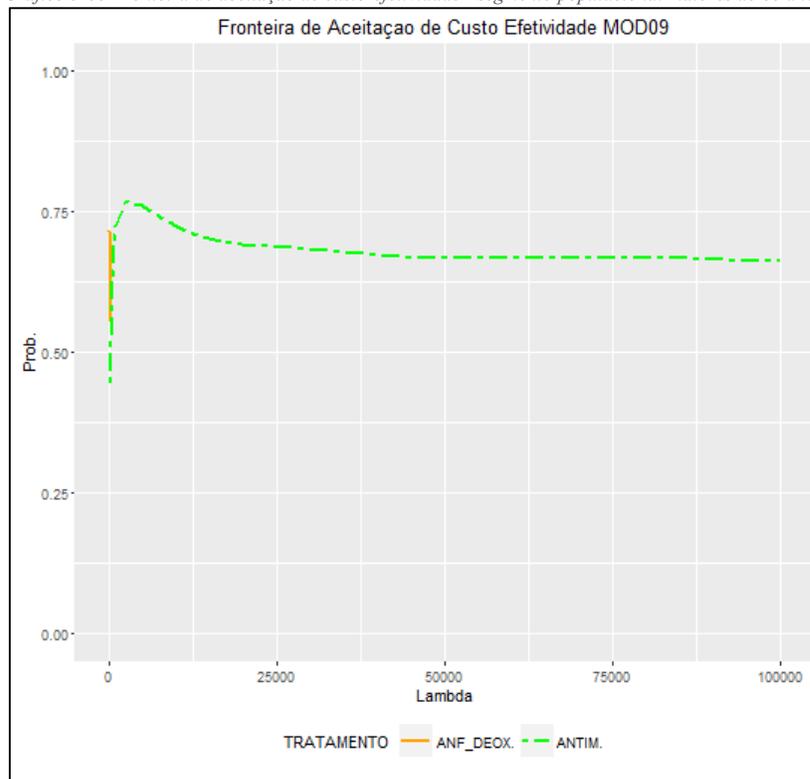


Tabela 5-34 Análise de benefício monetário líquido (NMB) segmento populacional maiores de 60 anos (MOD09).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-9596,73	-10322	-8888
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-28963,66	-31081	-26801
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-5385,08	-5783	-5000
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-16328,71	-17513	-15108
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-7838,58	-8533	-7128
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-19925,85	-22040	-17736
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-5210,01	-5613	-4808
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-12040,14	-13229	-10838
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	1758,15	1050	2421
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	9037,81	7008	11108
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	175,07	-212,7	564,5
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	4288,57	3124	5421

As análises de sensibilidade probabilística para os cenários com preço diferencial para aquisição do medicamento anfotericina B lipossomal são apresentadas:

- a) nos Gráficos 5.61 a 5.64 e Tabela 5.35 para o MOD05A e nos Gráficos 5.65 a 5.68 e Tabela 5.36 para o MOD06A. Nestas análises e as conclusões foram idênticas às dos cenários sem a política de preço diferencial (MOD05 e MOD06). Registrou-se apenas o aumento dos valores de NMB observados na comparação entre o tratamento com anfotericina B lipossomal e os demais tratamentos, sendo esse efeito esperado pela redução de custo para o tratamento com anfotericina B lipossomal.
- b) nos Gráficos 5.69 a 5.72 e Tabela 5.36 para o MOD07A. Observou-se que as conclusões relacionadas ao tratamento com antimoniato de meglumina são idênticas às do cenário sem a política de preço diferencial (MOD07). Entretanto registrou-se o aumento dos valores de NMB observados na comparação entre o tratamento com anfotericina B lipossomal e os demais tratamentos. Na comparação entre os dois tratamentos com anfotericina B constatou-se que o tratamento com a forma lipossomal, o qual apresentava-se como custo-efetivo para valores de limiar de aceitação de custo-efetividade iguais ou superiores a R\$ 40.890,00, passou a ser custo-efetivo para limiares iguais ou superiores a R\$ 13.630,00 valor que representa uma vez o PIB per capita para o conjunto de municípios com registro de casos de LV em 2012.

- c) nos Gráficos 5.73 a 5.76 e Tabela 5.36 para o MOD08A. Observou-se que as conclusões foram idênticas às do cenário sem a política de preço diferencial (MOD08). Registrou-se apenas o aumento dos valores de NMB observados na comparação entre o tratamento com anfotericina B lipossomal e os demais tratamentos, sendo esse efeito esperado pela redução de custo para o tratamento com anfotericina B lipossomal.
- d) nos Gráficos 5.77 a 5.80 e Tabela 5.37 para o MOD09A. Observou-se que as conclusões relacionadas ao tratamento com antimoniato de meglumina foram idênticas às do cenário sem a política de preço diferencial (MOD09). Entretanto registrou-se o aumento dos valores de NMB observados na comparação entre o tratamento com anfotericina B lipossomal e os demais tratamentos. Na comparação entre os dois tratamentos com anfotericina B é possível constatar que o tratamento com a forma lipossomal, o qual apresentava-se como custo-efetivo para valores de limiar de aceitação de custo-efetividade iguais ou superiores a R\$ 24.121,00, passou a ser custo-efetivo para limiares iguais ou superiores a R\$ 13.630,00 valor que representa uma vez o PIB per capita para o conjunto de municípios com registro de casos de LV em 2012.

Gráfico 5-61 Simulação de custo e efetividade – preço reduzido e segmento populacional com idade menor de 1 ano.

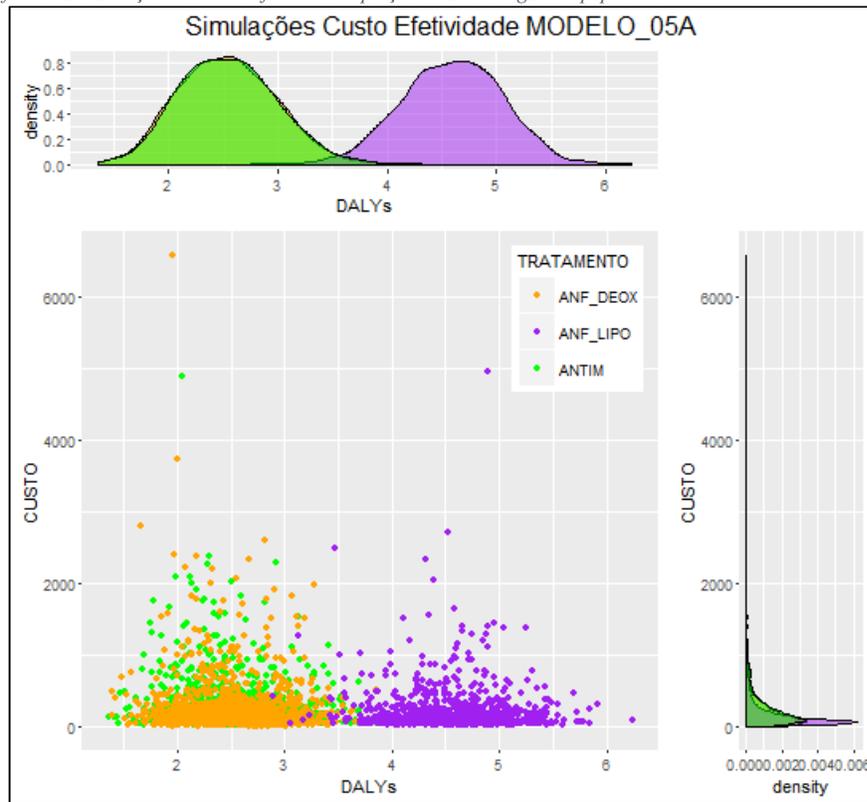


Gráfico 5-62 Simulações de custo-utilidade incremental preço reduzido e segmento populacional com idade menor de 1 ano.

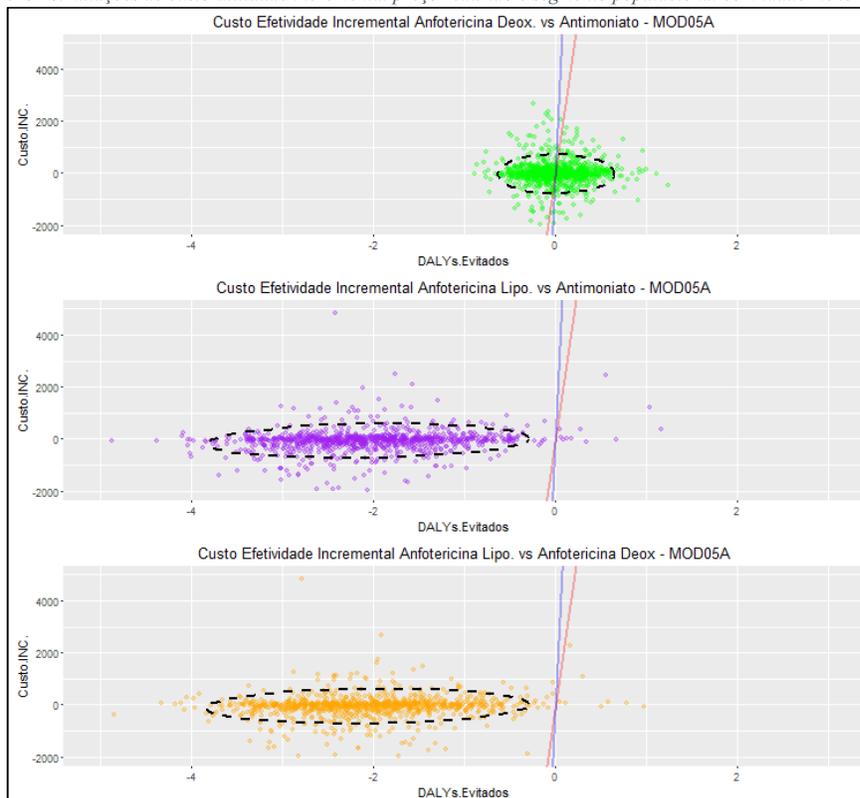


Gráfico 5-63 Curva de aceitação de custo-efetividade preço reduzido e segmento populacional com idade menor de 1 ano.

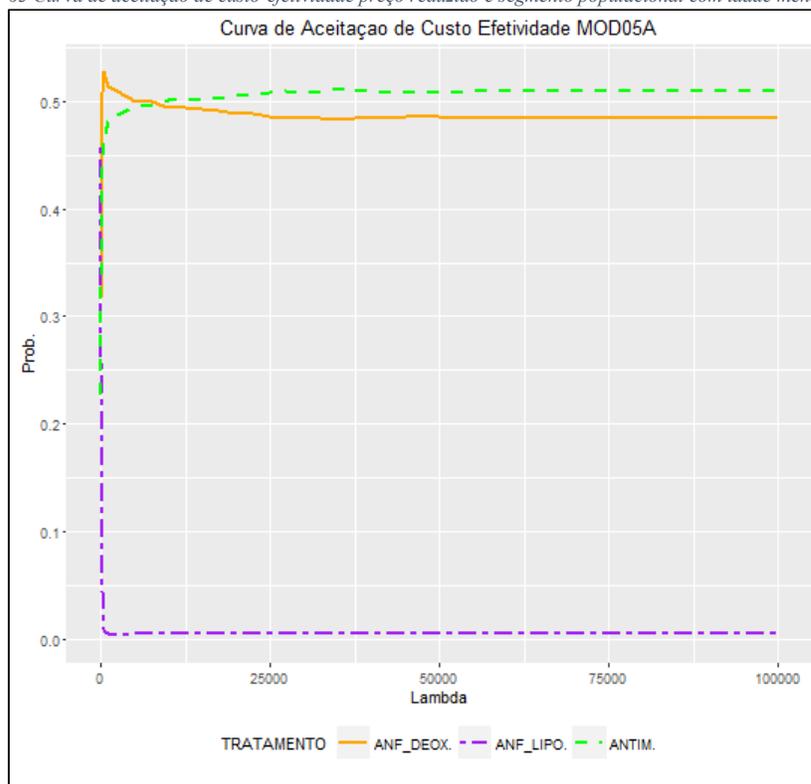


Gráfico 5-64 Fronteira de aceitação de custo-efetividade preço reduzido e segmento populacional com idade menor de 1 ano.

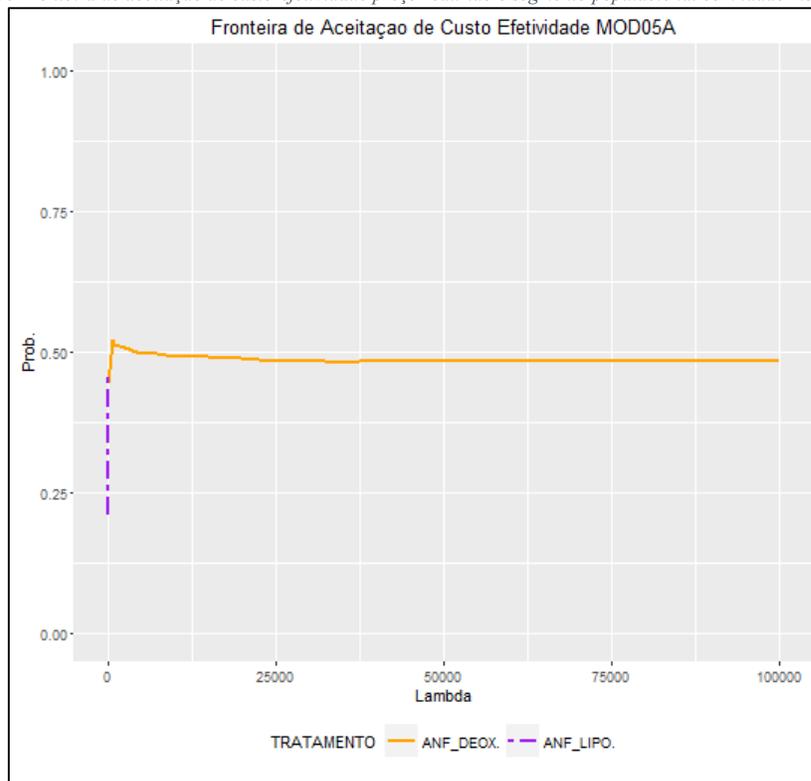


Tabela 5-35 Análise de benefício monetário líquido (NMB) com preço reduzido e segmento populacional com idade menor de 1 ano (MOD05A).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	305,15	-131,9	753,6
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	899,06	-428,0	2241,7
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	175,99	-73,6	437,7
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	511,59	-267,9	1275,8
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-49323,48	-50585	-48121
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-148157,1	-151774	-144470
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-27830,53	-28508	-27120
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-83678,2	-85768	-81587
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	-49628,63	-50831	-48404
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	-149056,1	-152825	-145314
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	-28006,52	-28687	-27289
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	-84189,79	-86239	-82068

Gráfico 5-65 Simulação de custo e efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.

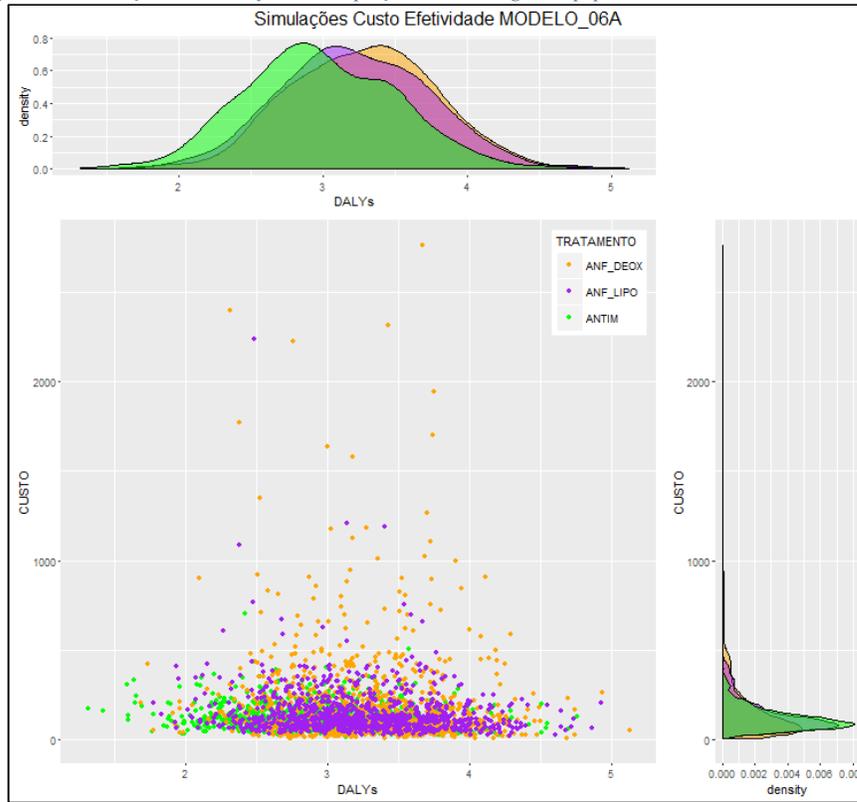


Gráfico 5-66 Simulações de custo-utilidade incremental - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.

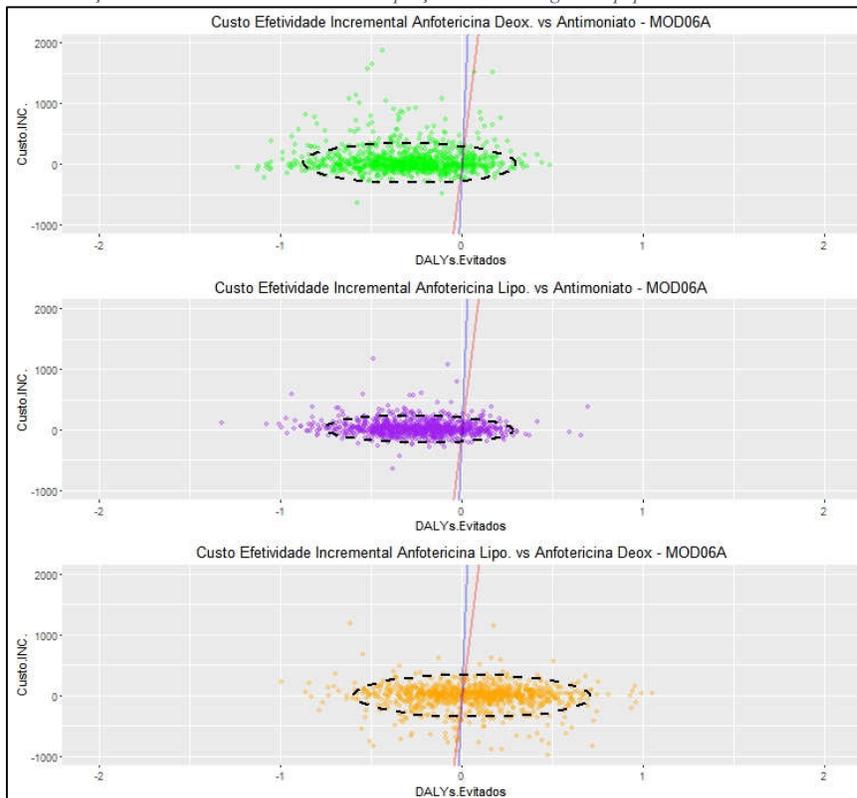


Gráfico 5-67 Curva de aceitação de custo-efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.

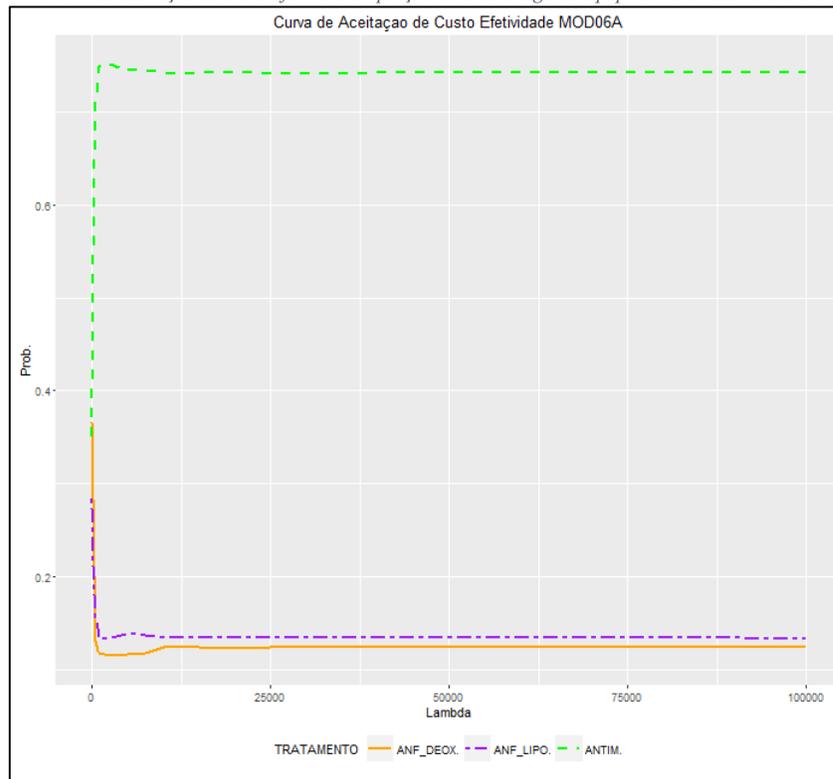


Gráfico 5-68 Fronteira de aceitação de custo-efetividade para- preço reduzido e segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos.

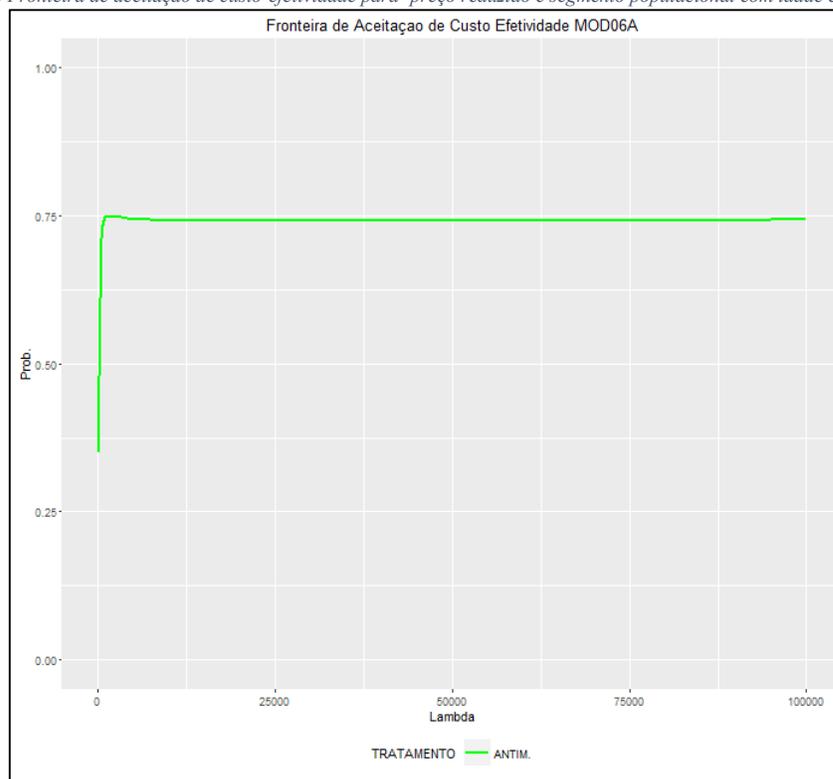


Tabela 5-36 Análise de benefício monetário líquido (NMB) com preço reduzido e segmento populacional com idade entre 1 e 4 anos (MOD06A)

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-7278,37	-7699	-6857
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-21691,4	-22907	-20433
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-4144,03	-4387	-3906
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-12288,36	-13001	-11593
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-5954,70	-6325	-5602
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-17808,8	-18889	-16697
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-3376,84	-3586	-3168
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-10075,21	-10701	-9439
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	1323,67	858	1771
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	3882,60	2534	5325
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	767,19	496,0	1022,8
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	2213,16	1430	2989

Gráfico 5-69 Simulação de custo e efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.

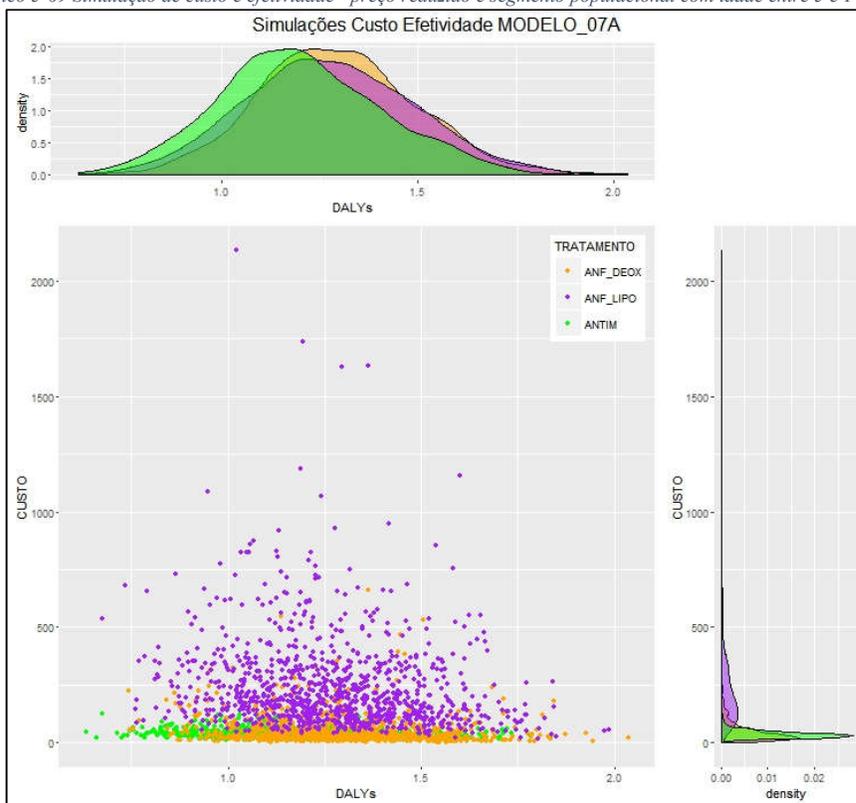


Gráfico 5-70 Simulações de custo-utilidade incremental - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.

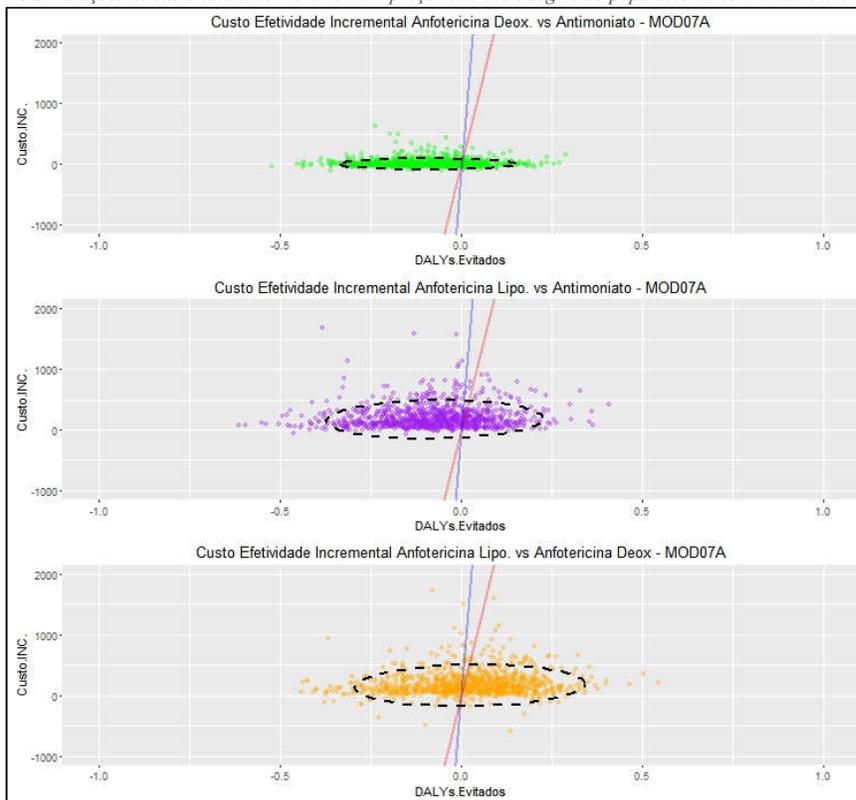


Gráfico 5-71 Curva de aceitação de custo-efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.

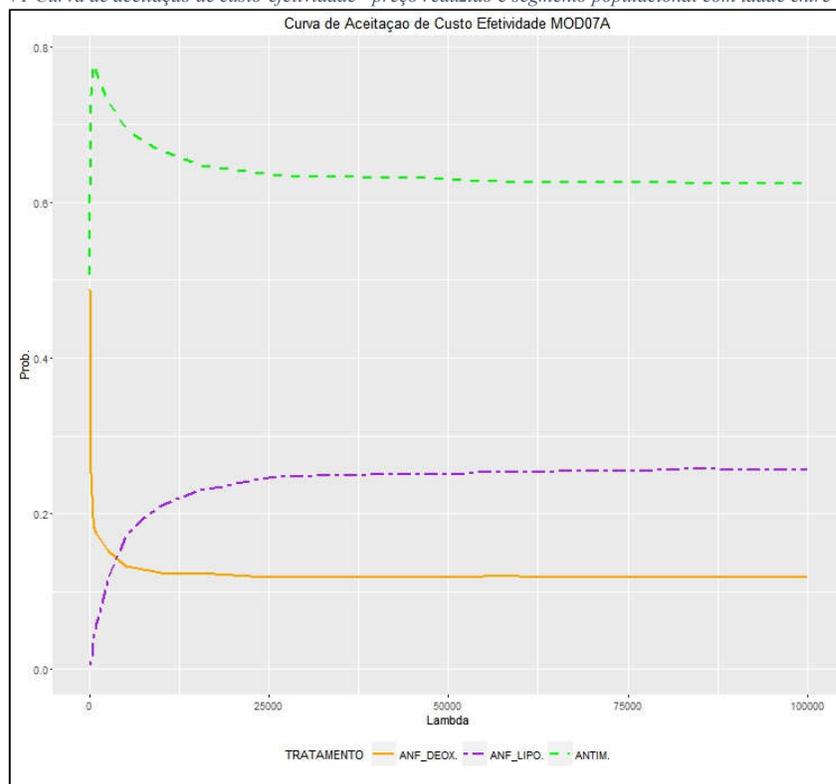


Gráfico 5-72 Fronteira de aceitação de custo-efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos.

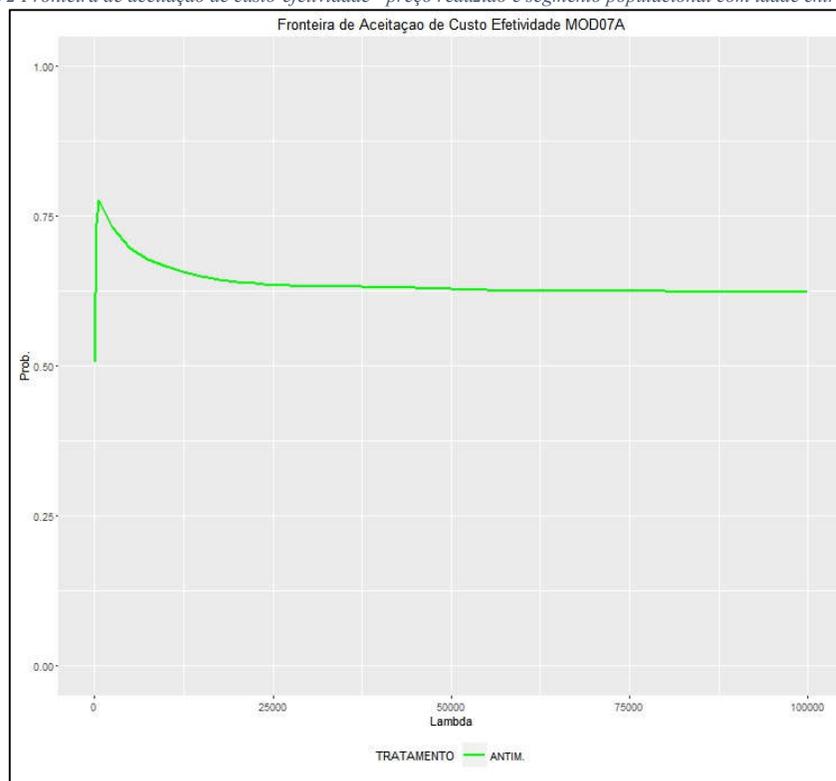


Tabela 5-37 Análise de benefício monetário líquido (NMB) com preço reduzido e segmento populacional com idade entre 5 e 14 anos (MOD07A).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-2347,56	-2524	-2180
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-7010,04	-7544	-6496
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-1333,62	-1433	-1236
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-3968,24	-4264	-3676
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24121	-2079,02	-2290	-1858
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72363	-5824,17	-6489	-5182
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13630	-1264,57	-1387	-1138
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40890	-3380,84	-3744	-3020
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24121	268,54	43,2	491,0
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72363	1185,86	511	1846
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13630	69,05	-58,52	193,98
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40890	587,40	210,9	965,8

Gráfico 5-73 Simulação de custo e efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.

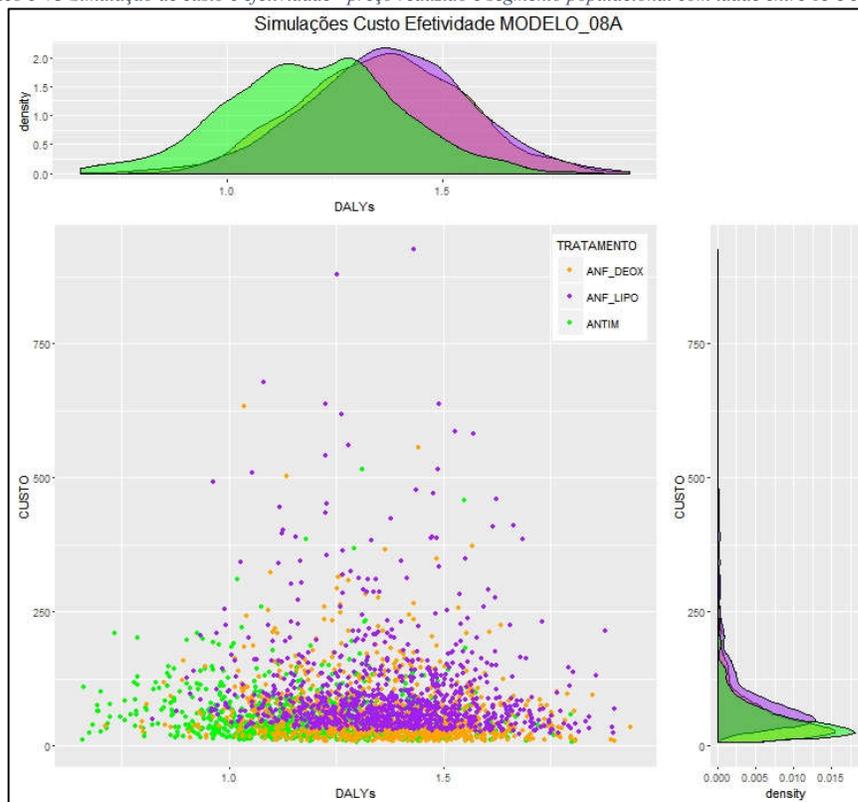


Gráfico 5-74 Simulações de custo-utilidade incremental - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.

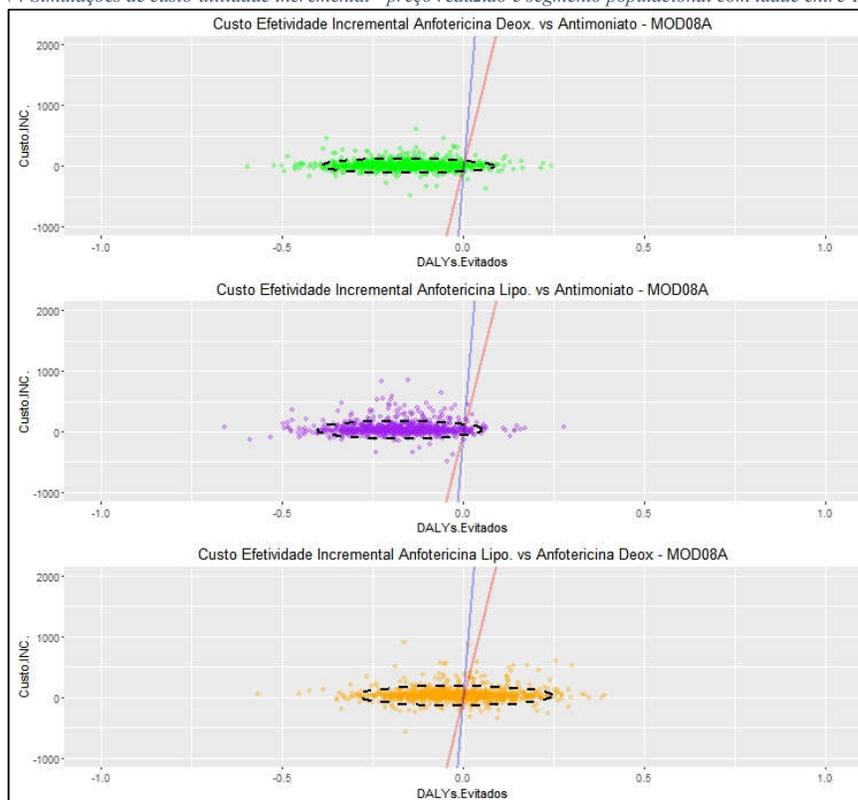


Gráfico 5-75 Curva de aceitação de custo-efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.

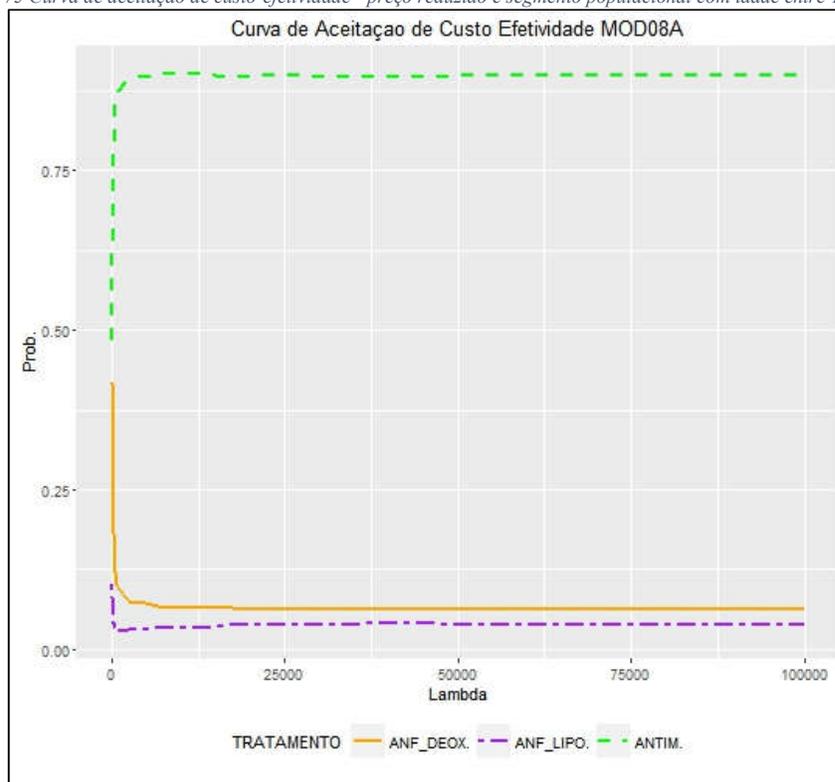


Gráfico 5-76 Fronteira de aceitação de custo-efetividade - preço reduzido e segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos.

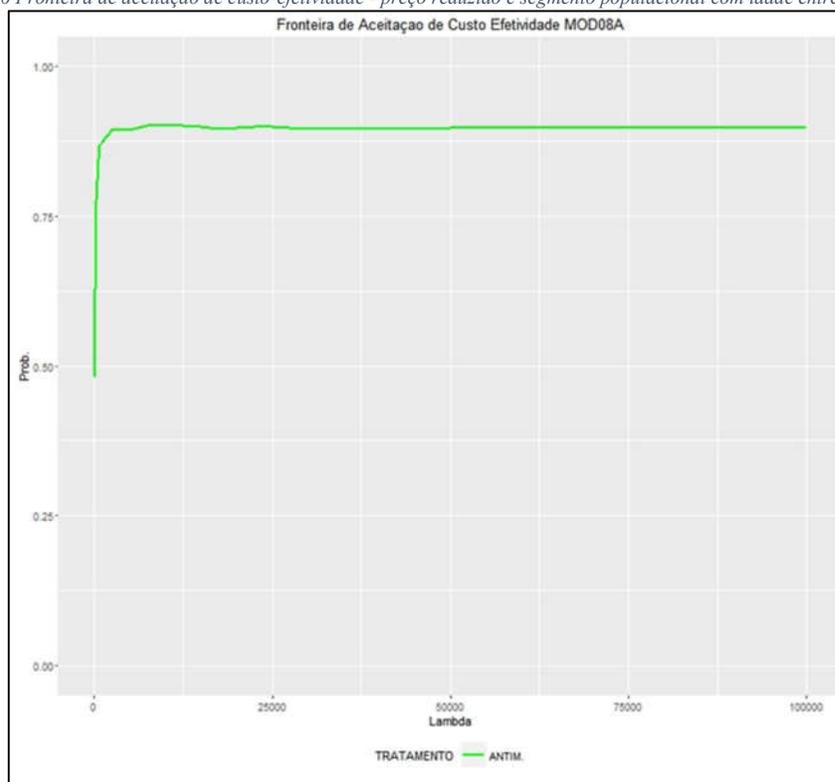


Tabela 5-38 Análise de benefício monetário líquido (NMB) com preço reduzido e segmento populacional com idade entre 15 e 59 anos (MOD08A).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24.121	-3795,78	-3966	-3625
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72.363	-11367,19	-11867	-10849
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13.630	-2149,26	-2242	-2048
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40.890	-6427,62	-6713	-6124
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24.121	-4321,08	-4487	-4156
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72.363	-12867,68	-13366	-12378
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13.630	-2462,48	-2555	-2371
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40.890	-7291,89	-7569	-7011
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24.121	-525,30	-715,4	-334,6
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72.363	-1500,50	-2083	-945
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13.630	-313,22	-422,7	-208,6
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40.890	-864,28	-1182,0	-533,8

Gráfico 5-77 Simulação de custo e efetividade - preço reduzido e segmento populacional maiores de 60 anos.

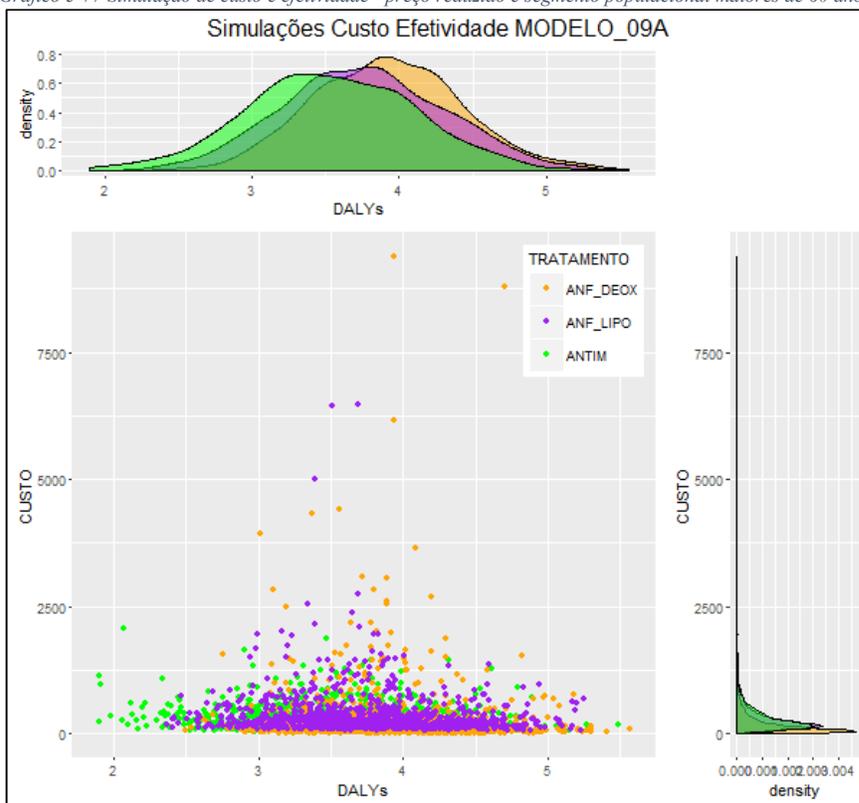


Gráfico 5-78 Simulações de custo-utilidade incremental - preço reduzido e segmento populacional maiores de 60 anos.

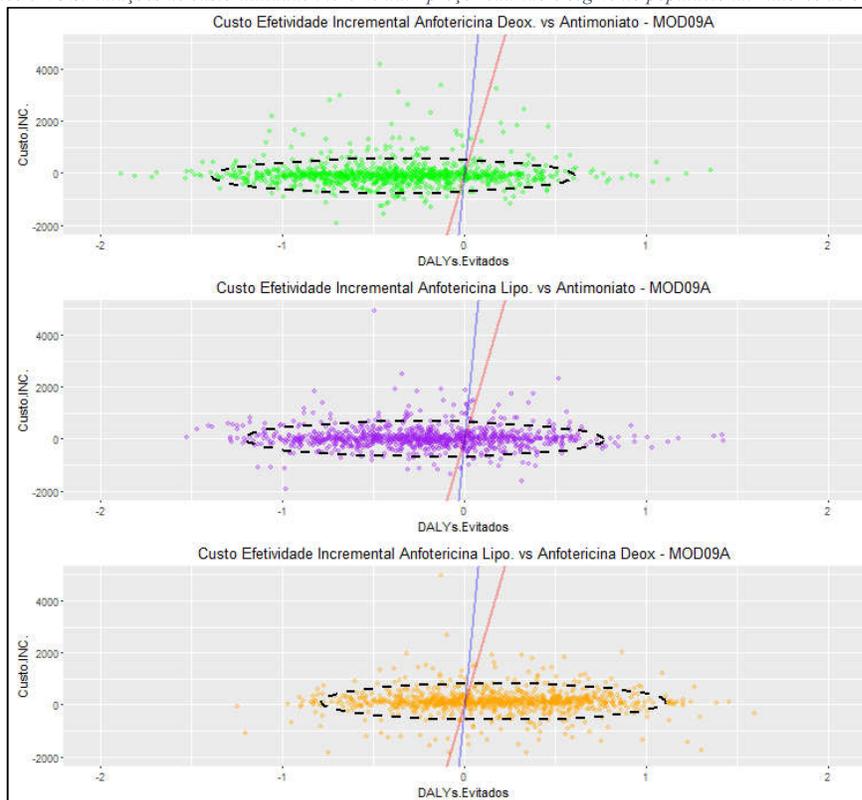


Gráfico 5-79 Curva de aceitação de custo-efetividade- preço reduzido e segmento populacional maiores de 60 anos.

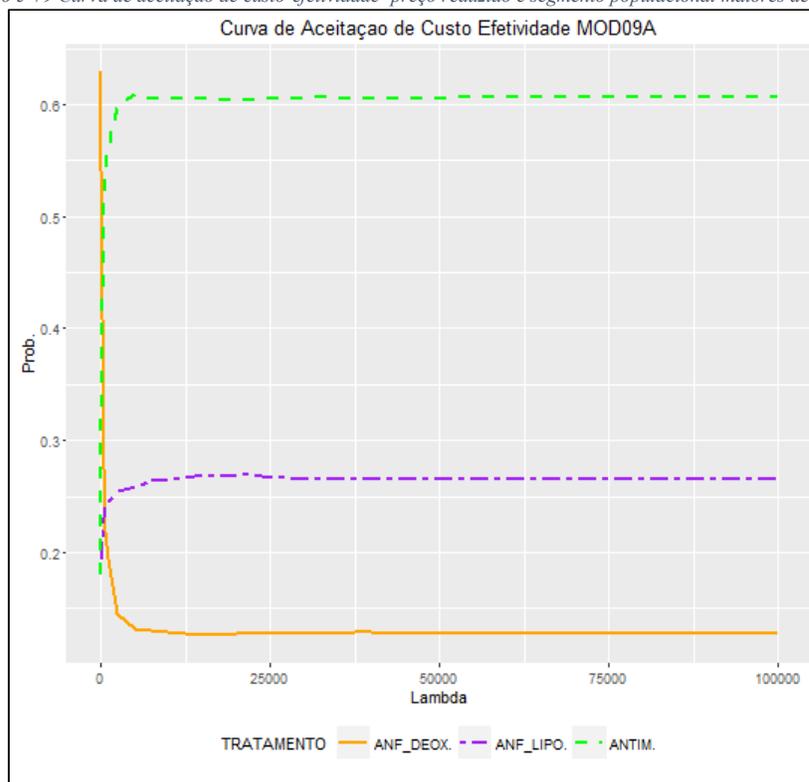


Gráfico 5-80 Fronteira de aceitação de custo-efetividade- preço reduzido e segmento populacional maiores de 60 anos.

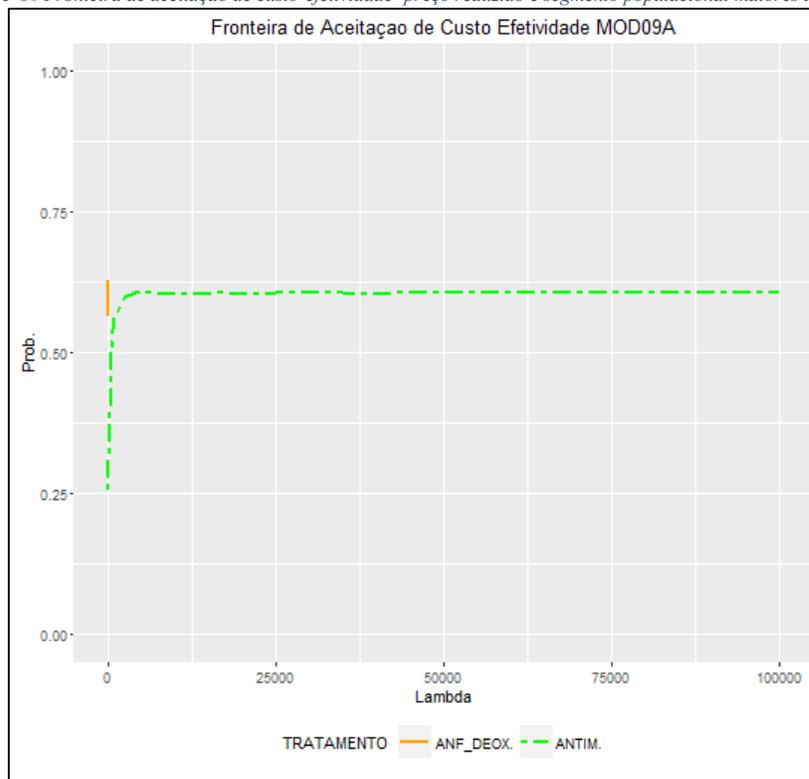


Tabela 5-39 Análise de benefício monetário líquido (NMB) com preço reduzido e segmento populacional maiores de 60 anos (MODD09A).

Comparação		Limiar	NMB (R\$)	IC 95% (R\$)	
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 24.121	-9266,78	-9948	-8577
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 72.363	-27850,21	-29988	-25767
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 13.630	-5225,52	-5620	-4825
ANFO_DEOX	ANTIMONIATO	R\$ 40.890	-15726,41	-16919	-14547
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 24.121	-5471,37	-6193	-4775
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 72.363	-16310,06	-18453	-14275
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 13.630	-3114,33	-3502	-2715
ANFO_LIPO	ANTIMONIATO	R\$ 40.890	-9238,92	-10402	-8051
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 24.121	3795,41	3129	4469
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 72.363	11540,15	9544	13532
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 13.630	2111,19	1722	2479
ANFO_LIPO	ANFO_DEOX	R\$ 40.890	6487,50	5378	7601

6 DISCUSSÃO

A necessidade crescente por cuidados de saúde aliada à crescente oferta de novas tecnologias exerce forte pressão sobre gestores por mais recursos financeiros para a área da saúde. Considerando que frequentemente a oferta de novas tecnologias não representa necessariamente melhora significativa nas condições de saúde dos usuários de serviços de saúde, torna-se imprescindível o desenvolvimento de métodos para a avaliação dessas tecnologias. Não por acaso que diversos sistemas de saúde, incluindo o brasileiro, passaram a solicitar um conjunto de informações sobre as evidências de efetividade das novas tecnologias que possam vir a ser financiadas. Nesse contexto, destacam-se as avaliações econômicas em saúde, que em suas diferentes formas tomam por princípio a maximização do benefício em função de um determinado volume de recursos disponibilizado. Devido as especificidades das tecnologias avaliadas, das diferentes populações que utilizarão determinada tecnologia, e das diferentes características dos próprios sistemas de saúde, a transferência de estudos de avaliações econômicas torna-se bastante limitada. Desse modo, é de fundamental importância o desenvolvimento de metodologias de avaliação econômica em saúde em países tão heterogêneos como o Brasil.

No caso das doenças tropicais negligenciadas, como a leishmaniose visceral, a transferência de estudos entre países é ainda mais limitada pelo escasso número de estudos, por vezes concentrados em uma única região, conforme apresentado no artigo anexo a esta tese. Adicionalmente é importante destacar as limitações de transferência de estudos relacionadas à presença de manifestações marcadamente diferentes da mesma doença como no caso da leishmaniose visceral, com seus diferentes vetores, agentes etiológicos, reservatórios e sintomas.

Durante este trabalho foram analisados os estudos de avaliações econômicas em leishmaniose visceral produzidos até o momento. Essa análise mostrou que os estudos envolvendo modelagem de decisão aplicada às avaliações econômicas em saúde não atendiam às necessidades da realidade epidemiológica brasileira. Em sua maioria, os estudos produzidos não consideravam o tempo de forma explícita nos modelos, ou não conduziram avaliação simultânea de mais de uma tecnologia, como uma nova estratégia de diagnóstico e de tratamento. Ao não incluir de forma explícita o tempo nos modelos, sua aplicabilidade torna-se

limitada, uma vez que vários estudos apontam para uma probabilidade de cura bastante próxima entre os tratamentos disponíveis, e que a redução do tempo de tratamento seria um fator de grande importância na avaliação de novas estratégias terapêuticas para a leishmaniose visceral. Desse modo, tornou-se importante o desenvolvimento de um novo modelo para avaliação de tecnologias para o manejo da leishmaniose visceral no cenário epidemiológico brasileiro. Esse modelo seguiu a metodologia apresentada pela “*haute autorité de santé*” (51), que utiliza a simulação por cadeia de Markov em tempo discreto, com base no método de coorte hipotética. Esse modelo possui similaridade estrutural com aqueles propostos nos estudos realizados por Lee e colaboradores (45) e Orellano e colaboradores (46).

A escassez de estudos clínicos capazes de auxiliar no processo de parametrização do modelo proposto, principalmente envolvendo diferentes cenários, fez com que os métodos definidos como “*real world evaluation*” ganhassem importância, principalmente, por refletirem a diferença observada entre os diferentes países em relação a infecção pela leishmaniose visceral. A utilização dos dados de vida real traz como vantagens a disponibilidade de grande quantidade, e variedade de dados sobre a doença e seu tratamento, entretanto os bancos de dados que registram esses dados não foram organizados para atender aos objetivos específicos da pesquisa. Para contornar essa limitação, aparentemente simples, foi necessário envidar esforços no sentido de organizar e relacionar as bases de dados utilizadas. Procedeu-se então à escolha da técnica de escore de propensão utilizada para reduzir o possível viés de seleção, uma vez que os indivíduos do estudo não foram aleatorizados para as diferentes intervenções terapêuticas. A utilização de dados de notificação compulsória foi restrita ao ano de 2012, por ser este o ano mais recente, no início desse estudo, contendo informações não sujeitas à atualização.

A proposta de avaliação do modelo frente a diferentes cenários epidemiológicos, além de ser útil para a análise de heterogeneidade, foi de grande utilidade para as simulações de diferentes parâmetros do modelo, tais como a probabilidade de infectados desenvolverem a forma sintomática da doença, a probabilidade de infecção, e a probabilidade de diagnóstico de LV. Esses parâmetros podem ser alterados para: avaliar novas intervenções que objetivem reduzir a transmissão como estratégias de controle vetorial, impedir o desenvolvimento da doença como no caso de vacinas, ou aumentar a probabilidade de diagnóstico com novos testes diagnósticos.

A população estudada foi constituída por 61,1% de homens, apresentando média etária de 23 anos, com 8% de pacientes coinfectados pelo vírus HIV, e com 63,8% dos pacientes classificados com escore de gravidade até 6, representando risco de óbito até 13,0%, sendo essa população bastante próxima das relatadas em literatura científica para pacientes com leishmaniose visceral. Entretanto, chama a atenção a alta proporção de residentes na zona urbana (80%), corroborando a hipótese de processo acelerado de urbanização dessa doença no Brasil.

Ao se analisar o cenário de custo-utilidade representativo da totalidade da população MOD00, foi possível identificar o tratamento com antimoníato de meglumina como mais o custo-efetivo. Esse resultado resulta da combinação de dois fatos: a probabilidade de cura ser semelhante entre os três tratamentos testados (Tabela 5.1), e o tratamento com antimoníato de meglumina ser substancialmente menos custoso que os tratamentos com as duas formas de anfotericina B. Destaca-se que para a escolha da intervenção com maior probabilidade de ser custo efetiva a maior parte dos cenários analisados convergem para a escolha do tratamento com antimoníato de meglumina. As divergências observadas nas análises dos diferentes cenários concentram-se na determinação de qual forma de anfotericina B apresentava-se como a segunda opção em termos de custo-efetividade.

Entre os cenários analisados destacam-se os representados pelos pacientes com diagnóstico para a infecção com o vírus HIV (MDO01e MOD01A) assim como pelos pacientes com idade inferior a 1 ano (MOD05 e MOD05A). O cenário para pacientes com diagnóstico positivo para infecção pelo vírus HIV mostrou a anfotericina B desoxicolato como a intervenção com maior probabilidade de ser custo efetiva, estando esse resultado de acordo com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos do Ministério da Saúde do Brasil (98). Entre os pacientes com idade inferior a 1 ano a maior probabilidade de ser custo-efetivo foi observada para o tratamento com antimoníato de meglumina. Entretanto, é importante ressaltar que a análise dos valores incrementais de NMB usados na comparação entre os tratamentos com antimoníato de meglumina e anfotericina B desoxicolato mostrou-se inconclusivo, uma vez que os intervalos de confiança incluíram o zero para todos os quatro valores de limiar de aceitação de custo-efetividade incremental.

Os resultados referentes a comparação entre o tratamento com anfotericina B lipossomal e o tratamento com antimoníato de meglumina seguiram padrão observado na literatura (42,99) segundo o qual a anfotericina B lipossomal apresenta baixa probabilidade de ser a intervenção mais custo efetiva, mesmo com a política de preços reduzidos. Com base nas simulações

observou-se que o tratamento com anfotericina B lipossomal apresentou efetividade reduzida, padrão que conflita com as evidências científicas produzidas até o momento que apontam o tratamento com anfotericina B lipossomal como sendo tão ou mais efetivo que os com antimoniato de meglumina e anfotericina B desoxicolato(99,100). Além disso, o tratamento com anfotericina B lipossomal também apresenta menor incidência de reações adversas graves, conforme informado por dois ensaios clínicos recentemente conduzidos no Brasil (100,101). Entre as possíveis razões para esta divergência sugerem-se as seguintes hipóteses:

Como o tratamento com anfotericina B lipossomal tem sido utilizado como segunda opção de tratamento em casos de falha terapêutica, haveria a possibilidade desses pacientes com maior risco de falha terapêutica estarem sobrerrepresentados no grupo tratado com anfotericina B lipossomal. Ressalta-se que nessa hipótese esses pacientes apresentariam escore de gravidade mais elevado do que os dos outros grupos de tratamento. Pelos dados apresentados nas Tabelas 5.2 a 5.4 essa hipótese não parece ser a mais provável, principalmente quando são comparados os tratados com antimoniato de meglumina e os tratados com anfotericina B lipossomal.

A segunda hipótese se refere a maior frequência de pacientes tratados com anfotericina B lipossomal em áreas de transmissão não intensa de LV, onde as equipes de saúde podem estar menos habituadas com as rotinas de atendimento, monitoramento e registro de casos de LV. Reforça essa hipótese o fato de que em áreas de transmissão não intensa de LV 22,4% (20,15%-24,83%) dos tratamentos são realizados com anfotericina B lipossomal enquanto em áreas de transmissão intensa de LV apenas 7,1% (3,69%-13,23%) dos pacientes utilizam esse tipo de tratamento.

A terceira hipótese diz respeito à possibilidade de óbitos relacionados as reações adversas decorrentes dos tratamentos para os casos de LV e por infecções secundárias serem registrados como óbitos não relacionados a LV. Neste caso o cenário proposto não levaria em conta esses óbitos acarretando uma subestimação do valor do DALY. Para verificação dessa hipótese, seria necessário a elaboração de desenho de estudo específico para verificar a existência de sub-registro de óbitos relacionados às reações adversas, provavelmente por meio de relacionamento das bases do SINAN, SIH e SIM.

A quarta hipótese é complementar a terceira e refere-se à incapacidade do cenário proposto em atribuir peso distinto ao período de tempo que o paciente apresenta reação adversa, incorporando o tempo vivido com incapacidade no cálculo do DALY. Essa hipótese só poderia ser testada com a coleta de dados específicos para as reações adversas aos diferentes tratamentos, de forma a separá-los dos dados de internação constantes da base AIH, para computá-los de forma diferente do tempo de internação para tratamento da LV.

Simultaneamente à publicação deste trabalho, ocorre a discussão sobre alternativas à utilização dos limiares de aceitação de custo-efetividade incremental referenciados ao PIB per capita por países que não explicitem os limiares que utilizam. Segundo as análises empíricas iniciais o limiar estimado para o Brasil seria de 3.210 a 10.122 dólares ajustados pela paridade de poder de compra (102). Valores correspondentes a R\$ 4.997,97 e R\$ 15.759,95, para o ano de 2012, sendo estes substancialmente menores que os referentes a 1 PIB per capita. Entretanto, quando analisados frente a fronteira de aceitação de custo-efetividade, não alterariam a definição das intervenções mais custo efetivas para cada um dos cenários estudados.

Por fim, foi possível observar a partir dos resultados do presente estudo que a definição dos tratamentos mais custo-efetivos não pode ser feita sem considerar as características dos segmentos populacionais a serem atendidos com esses tratamentos. Desse modo, as evidências apontadas pelo presente estudo reforçam a política de tratamento da leishmaniose visceral baseada na avaliação de risco dos pacientes.

7 Considerações Finais

O trabalho aqui apresentado reflete o esforço em desenvolver um cenário de simulação capaz de ser utilizado no processo de avaliação de tecnologias em saúde, tendo como objeto de estudo a doença conhecida como leishmaniose visceral, sendo este estudo espacialmente delimitado aos casos registrados no Brasil, e temporalmente ocorridos em 2012. Este estudo acrescenta ao conhecimento até então disponível sobre avaliações econômicas em leishmaniose visceral, o fato de ser realizado com dados para todo o Brasil, utilizando a metodologia de simulação de estados de transição por meio dos modelos de cadeia de Markov, explicitando a análise do tempo até desfecho na avaliação de tecnologias para o manejo da LV. Adicionalmente o modelo desenvolvido possui como característica o uso de dados dos sistemas nacionais de registros de notificações de casos de LV, bem como o relacionamento desta base com a base referente aos custos de internação hospitalar. O uso de dados ditos “real world data” enriquece este trabalho por dar abrangência nacional ao estudo. Entretanto, por se tratar de um estudo observacional, e portanto, não randomizado, a comparabilidade dos grupos de intervenção passou a ser uma questão de grande relevância. Posto isto, a utilização de técnicas de escore de propensão foi necessária, representando um incremento metodológico aos estudos conduzidos até então no Brasil.

Considerando a oferta relativamente lenta de novas tecnologias para o manejo de doenças tropicais negligenciadas, entre elas a leishmaniose visceral, o presente estudo analisou tecnologias já presentes de forma rotineira no sistema de saúde brasileiro de modo a fornecer subsídios para a avaliação de novas tecnologias conforme forem ofertadas. O modelo proposto permite a criação de cenários e análises incluindo mais de uma intervenção simultaneamente. Estes cenários poderão ser analisados por meio de medidas de desfecho relativas, evitando o uso de medidas absolutas como as utilizadas na parametrização do presente modelo, facilitando assim a utilização de dados de ensaios clínicos para a parametrização de novos cenários. Considerando-se a velocidade da incorporação de dados as bases de registros nacionais, também é possível atualizar a parametrização do modelo geral e dos diferentes cenários propostos neste estudo, de modo a refletir o avanço dos protocolos de manejo da leishmaniose visceral, principalmente no que se refere à restrição ao uso de medicamentos, surgimento de evidências de resistência a determinados medicamentos, ou alteração de custos de tratamentos.

Destaca-se como principal limitação deste estudo a não incorporação explícita de dados referentes às reações adversas aos diferentes tratamentos para os casos de leishmaniose visceral.

Finalmente, cabe esclarecer que o presente trabalho trata de um esforço de simulação computacional para avaliação do cenário brasileiro no manejo das infecções por leishmaniose visceral tendo utilizado dados secundários disponibilizados pelo próprio sistema único de saúde. Desse modo, as avaliações apresentadas neste trabalho não pretendem, e não devem ser utilizadas em decisões clínicas individuais, uma vez que a escolha da terapêutica mais adequada a cada caso deve ser feita por profissionais treinados para o atendimento desses pacientes, e baseadas nos protocolos clínicos vigentes no momento do atendimento, com o objetivo de potencializar as chances de cura e minimizar as chances de ocorrência de reações adversas durante o tratamento.

REFERÊNCIAS

1. ALVAR, J.; YACTAYO, S.; BERN, C. Leishmaniasis and poverty. **Trends in Parasitology**, v. 22, n. 12, p. 552–557, dez. 2006.
2. BRASIL, M. DA S. S. DE V. EM S. **Guia de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.**
3. DUJARDIN, J.-C. *et al.* Research priorities for neglected infectious diseases in Latin America and the Caribbean region. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 10, p. e780, 2010.
4. **WHO | Leishmaniasis.** Disponível em: <<http://www.who.int/topics/leishmaniasis/en/>>. Acesso em: 8 jul. 2016a. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/leishmaniasis/en/>>. Acesso em: 8 jul. 2016b.
5. DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 5, p. 305–318, set. 2004.
6. LINDOSO, J. A. *et al.* Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. **PLOS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 9, p. e3136, 18 set. 2014.
7. **WHO | Leishmaniasis.** Disponível em: <<http://www.who.int/topics/leishmaniasis/en/>>. Acesso em: 8 jul. 2016a. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/leishmaniasis/en/>>. Acesso em: 8 jul. 2016b.
8. SZKLO, M. Epidemiologia translacional: algumas considerações. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 1, p. 103–115, mar. 2015.
9. DRUMMOND, M. *et al.* CHALLENGES FACED IN TRANSFERRING ECONOMIC EVALUATIONS TO MIDDLE INCOME COUNTRIES. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 31, n. 6, p. 442–448, 2015.
10. CHAGAS, E. *et al.* Leishmaniose Visceral Americana: (Relatório dos trabalhos realizados pela comissão encarregada do estudo da Leishmaniose Visceral Americana em 1937). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 33, n. 1, p. 89–229, jan. 1938.
11. ROMERO, G. A. S.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in latin america-a systematic review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 4, n. 1, p. e584, 2010.
12. CROMWELL, I.; PEACOCK, S. J.; MITTON, C. “Real-world” health care priority setting using explicit decision criteria: a systematic review of the literature. **BMC health services research**, v. 15, p. 164, 2015.13. George E. How real-world data compensate for scarce evidence in HTA. *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen*. 2016;112, Supplement 1:S23–6.
14. REVICKI, D. A.; FRANK, L. Pharmacoeconomic Evaluation in the Real World. **PharmacoEconomics**, v. 15, n. 5, p. 423–434, 11 out. 2012
15. MARINHO, D. S. *et al.* Health economic evaluations of visceral leishmaniasis treatments: a systematic review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 2, p. e0003527, fev. 2015.
16. CHAPPUIS, F. *et al.* Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, p. S7–S16, 1 nov. 2007
17. UNITED STATES: INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). **Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Results.** Disponível em: <<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>>.

18. BRAZIL; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília, DF: Editora MS, 2003.
19. PETERS, W.; KILLICK-KENDRICK, R. (EDS.). **The Leishmaniasis in biology and medicine**. London ; Orlando: Academic Press, 1987.
20. ZIJLSTRA, E. E. Visceral leishmaniasis: a forgotten epidemic. **Archives of Disease in Childhood**, v. 101, n. 6, p. 561–567, jun. 2016.
21. GUERIN, P. J. *et al.* Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 8, p. 494–501, ago. 2002.
22. HAILU, A. *et al.* Visceral leishmaniasis: new health tools are needed. **PLoS Medicine**, v. 2, n. 7, p. e211, jul. 2005.
23. **WHO | Visceral Leishmaniasis Rapid Diagnostic Test Performance**. Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/publications/tdr-research-publications/vl-rdt-evaluation/en/index.html>>. Acesso em: 30 abr. 2012.
24. **WHO | First WHO report on neglected tropical diseases**. Disponível em: <http://www.who.int/neglected_diseases/2010report/en/index.html>. Acesso em: 12 abr. 2012.
25. THAKUR, C. P. *et al.* Daily versus alternate-day regimen of amphotericin B in the treatment of kala-azar: a randomized comparison. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 72, n. 6, p. 931–936, 1994.
26. SUNDAR, S. *et al.* Amphotericin B Treatment for Indian Visceral Leishmaniasis: Conventional versus Lipid Formulations. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 3, p. 377–383, 1 fev. 2004.
27. SUNDAR, S. *et al.* Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 6, p. 504–512, 11 fev. 2010.
28. OLLIARO, P. *et al.* Cost-effectiveness projections of single and combination therapies for visceral leishmaniasis in Bihar, India. **Tropical Medicine & International Health: TM & IH**, v. 14, n. 8, p. 918–925, ago. 2009.
29. MENEZES, J. P. B. DE *et al.* Advances in Development of New Treatment for Leishmaniasis. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 815023, 2015.
30. **Rede Brasileira de Avaliação Tecnologia e Saúde - REBRATS**. Disponível em: <<http://200.214.130.94/rebrats/atsmundo.php>>. Acesso em: 30 abr. 2012.
31. BRASIL. AREA DE ECONOMIA DA SAÚDE E DESENVOLVIMENTO. **Avaliação econômica em saúde : desafios para gestão no Sistema Unico de Saúde**. Brasília, DF: Editora MS, 2008.
32. ROBINSON, R. Economic evaluation and health care. What does it mean? **BMJ**, v. 307, n. 6905, p. 670–673, 11 set. 1993.
33. TAYLOR, R. S. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. **BMJ**, v. 329, n. 7472, p. 972–975, 23 out. 2004.
34. HILL, S.; FREEMANTLE, N. A role for two-stage pharmacoeconomic appraisal? Is there a role for interim approval of a drug for reimbursement based on modelling studies with subsequent full approval using phase III data? **PharmacoEconomics**, v. 21, n. 11, p. 761–767, 2003.
35. HUGHES, D. A.; WALLEY, T. Economic evaluations during early (phase II) drug development: a role for clinical trial simulations? **PharmacoEconomics**, v. 19, n. 11, p. 1069–1077, 2001.
36. MILLER, P. Role of pharmacoeconomic analysis in R&D decision making: when, where, how? **PharmacoEconomics**, v. 23, n. 1, p. 1–12, 2005.

37. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. E I. E. D. DE C. E T. **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, DF: [s.n.].
38. VANNI, T. *et al.* Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 12, p. 2543–2552, dez. 2009
39. GARRISON, L. P. *et al.* Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. **Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 10, n. 5, p. 326–335, out. 2007.
40. BOELAERT, M. *et al.* Cost-effectiveness of competing diagnostic-therapeutic strategies for visceral leishmaniasis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 77, n. 8, p. 667–674, 1999.
41. BOELAERT, M.; RAY, D. LE; STUYFT, P. VAN DER. How better drugs could change kala-azar control. Lessons from a cost-effectiveness analysis. **Tropical Medicine & International Health**, v. 7, n. 11, p. 955–959, 1 nov. 2002.
42. VANLERBERGHE, V. *et al.* Drug policy for visceral leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis. **Tropical Medicine & International Health: TM & IH**, v. 12, n. 2, p. 274–283, fev. 2007.
43. ADHIKARI, S. R.; SUPAKANKUNTI, S. A cost benefit analysis of elimination of kala-azar in Indian subcontinent: an example of Nepal. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 47, n. 3, p. 127–139, set. 2010.
44. MEHEUS, F. *et al.* Cost-effectiveness analysis of combination therapies for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 9, 2010.
45. LEE, B. Y. *et al.* The economic value of a visceral leishmaniasis vaccine in bihar state, India. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 3, p. 417–425, mar. 2012.
46. ORELLANO, P. W.; VAZQUEZ, N.; SALOMON, O. D. Cost-effectiveness of prevention strategies for American tegumentary leishmaniasis in Argentina. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 12, p. 2459–2472, dez. 2013.
47. STAUCH, A. *et al.* Visceral Leishmaniasis in the Indian Subcontinent: Modelling Epidemiology and Control. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 11, 29 nov. 2011.
48. BURATTINI, M. N. *et al.* Modelling the Dynamics of Leishmaniasis Considering Human, Animal Host and Vector Populations. **Journal of Biological Systems**, v. 06, n. 04, p. 337–356, Dezembro 1998.
49. DRUMMOND, M. F. *et al.* **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**. 3. ed. [s.l.] Oxford University Press, USA, 2005
50. STAHL, J. E. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. **PharmacoEconomics**, v. 26, n. 2, p. 131–148, 2008.
51. **Haute Autorité de Santé - Choices in Methods for Economic Evaluation**. Disponível em: <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1499251/en/choices-in-methods-for-economic-evaluation>. Acesso em: 13 ago. 2016.
52. BRENNAN, A.; CHICK, S. E.; DAVIES, R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. **Health Economics**, v. 15, n. 12, p. 1295–1310, 1 dez. 2006.
53. SONNENBERG, F. A.; BECK, J. R. Markov models in medical decision making: a practical guide. **Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making**, v. 13, n. 4, p. 322–338, dez. 1993.
54. GRAY, A. (ED.). **Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care**. Oxford ; New York: Oxford University Press, 2011.

55. FOX-RUSHBY, J. A.; CAIRNS, J. (EDS.). **Economic evaluation**. Maidenhead ; New York: Open University Press, 2005.
56. XIN, S. Markov Modeling in Health Economic Evaluation. v. 7, n. 10, p. 750–6, 2007.
57. EDLIN, R. *et al.* **Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment**. Cham: Springer International Publishing, 2015.
58. FLEURENCE, R. L.; HOLLENBEAK, C. S. Rates and Probabilities in Economic Modelling: Transformation, Translation and Appropriate Application. **PharmacoEconomics**, v. 25, n. 1, p. 3–6, 2007.
59. BOELAERT, M. *et al.* Visceral leishmaniasis control: a public health perspective. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 94, n. 5, p. 465–471, out. 2000.
60. **IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadaevinda/2013/defaulttab_pdf.shtm>. Acesso em: 29 ago. 2016.
61. MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. DE C., TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica**. Brasil: MS, 2014.
62. BRIGGS, A.; SCULPHER, M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. **PharmacoEconomics**, v. 13, n. 4, p. 397–409, abr. 1998.
63. WHITEHEAD, S. J. e ALI, S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *British Medical Bulletin*, v. 96, n. 1, p. 5–21, 1 Dez 2010.
64. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis**. Geneva: World Health Organization, 2003.
65. HOTEZ, P. J. *et al.* The Global Burden of Disease Study 2010: Interpretation and Implications for the Neglected Tropical Diseases. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, p. e2865, 24 jul. 2014.
66. SASSI, F. Calculating QALYs, Comparing QALY and DALY Calculations. **Health Policy and Planning**, v. 21, n. 5, p. 402–408, 1 set. 2006.
67. RUSHBY, J. F.; HANSON, K. Calculating and presenting disability adjusted life years (DALYs) in cost-effectiveness analysis. **Health Policy and Planning**, v. 16, n. 3, p. 326–331, 1 set. 2001.
68. LEE, B. Y. *et al.* The potential economic value of a Trypanosoma cruzi (Chagas disease) vaccine in Latin America. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 12, p. e916, 2010.
69. MURRAY, C. J. *et al.* GBD 2010: design, definitions, and metrics. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2063–2066, dezembro 2012.
70. SALOMON, Joshua A. e colab. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, PMID: 23245605, 23245605, v. 380, n. 9859, p. 2129–2143, 15 Dez 2012.
71. AUSTIN, P. C. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. **Statistics in Medicine**, v. 33, n. 7, p. 1242–1258, 30 mar. 2014.
72. WOODWARD, M. **Epidemiology: study design and data analysis**. Third edition ed. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2014.
73. COLE, S. R.; HERNÁN, M. A. Adjusted survival curves with inverse probability weights. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 75, n. 1, p. 45–49, jul. 2004.

74. VAUGHAN, A. S. *et al.* An application of propensity score weighting to quantify the causal effect of rectal sexually transmitted infections on incident HIV among men who have sex with men. **BMC Medical Research Methodology**, v. 15, 21 mar. 2015.
75. RIDGEWAY, G. *et al.* **twang: Toolkit for Weighting and Analysis of Nonequivalent Groups**. [s.l.: s.n.].
76. **R: The R Project for Statistical Computing**. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>. Acesso em: 15 set. 2016.
77. JR, F. E. H.; OTHERS, WITH CONTRIBUTIONS FROM C. D. AND MANY. **Hmisc: Harrell Miscellaneous**. [s.l.: s.n.].
78. COURA-VITAL, W. *et al.* Prognostic Factors and Scoring System for Death from Visceral Leishmaniasis: An Historical Cohort Study in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 12, 11 dez. 2014.
79. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Leishmaniose visceral : recomendações clínicas para redução da letalidade / Ministério da Saúde**, 2011.
80. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids - 2013 | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/boletim-epidemiologico-aids-e-dst-2013>>. Acesso em: 15 set. 2016.
81. **DATASUS**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206&id=6942&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/pop>>. Acesso em: 15 set. 2016.
82. BRIGGS, A. H. **Decision modelling for health economic evaluation**. Oxford: Oxford University Press, 2006.
83. NITA, M. E. **Avaliação de tecnologias em saúde**. Porto Alegre: Artmed, 2010.
84. HUSEREAU, D. *et al.* 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, n. 2, p. 231–250, mar. 2013.
85. PRIETO, L. *et al.* Cost-effectiveness analysis in the economic assessment. **Medicina Clínica**, v. 122, n. 13, p. 505–510, 10 abr. 2004.
86. **CHE Research Paper 109 - Centre for Health Economics, The University of York**. Disponível em: <<http://www.york.ac.uk/che/news/2015/che-research-paper-109/>>. Acesso em: 6 set. 2016
87. **IBGE | Brasil em síntese | contas nacionais | PIB - per capita**. Disponível em: <<http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>>. Acesso em: 15 set. 2016.
88. STINNETT, A. A.; MULLAHY, J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. **Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making**, v. 18, n. 2 Suppl, p. S68–80, jun. 1998
89. BAIIO, G. **Bayesian methods in health economics**. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2013.
90. ALBERT, J. **LearnBayes: Functions for Learning Bayesian Inference**. [s.l.: s.n.].
91. DELIGNETTE-MULLER, M. L. *et al.* **fitdistrplus: Help to Fit of a Parametric Distribution to Non-Censored or Censored Data**. [s.l.: s.n.].
92. HUNINK, M. G. M. **Decision making in health and medicine: integrating evidence and values**. Second edition ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2014.
93. GLICK, H. A. *et al.* **Economic Evaluation in Clinical Trials**. [s.l.] OUP Oxford, 2014.

94. BRIGGS, A. H.; O'BRIEN, B. J.; BLACKHOUSE, G. Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. **Annual review of public health**, v. 23, p. 377–401, 2002.
95. WILLAN, A. R. **Statistical analysis of cost-effectiveness data**. Chichester, England ; Hoboken, NJ: John Wiley, 2006.
96. CANTY, A.; SUPPORT), B. R. (AUTHOR OF PARALLEL. **boot: Bootstrap Functions (Originally by Angelo Canty for S)**. [s.l: s.n.].
97. FENWICK, E.; BYFORD, S. A guide to cost-effectiveness acceptability curves. **The British journal of psychiatry: the journal of mental science**, v. 187, p. 106–108, ago. 2005.
98. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. p. 214–214, 00PY,2013.
99. SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. Liposomal Amphotericin B and Leishmaniasis: Dose and Response. **Journal of Global Infectious Diseases**, v. 2, n. 2, p. 159–166, 2010.
100. SANTOS, J. L. A. DOS. **Avaliação Farmacoeconômica dos tratamentos para leishmaniose visceral no estado de Sergipe**. Aracaju: Universidade Federal de Sergipe, 2015.
101. MELO, E. C. DE [UNESP. Avaliação da eficácia e segurança da farmacoterapia da leishmaniose visceral. **Aleph**, p. 109 f., 18 jun. 2013.
102. WOODS, Beth e colab. **Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research**. *Value in Health*, v. 19, n. 8, p. 929–935, Dez 2016.

APÊNDICE – REVISÃO SISTEMÁTICA

RESEARCH ARTICLE

Health Economic Evaluations of Visceral Leishmaniasis Treatments: A Systematic Review

Daniel S. Marinho^{1,2,3}, Carmen N. P. R. Casas^{1,3}, Claudia C. de A. Pereira², Iuri C. Leite^{2*}

1 Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil,

2 Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil,

3 National Institute for Science and Technology on Innovation on Neglected Diseases (INCT/IDN), Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

* iuri@fiocruz.br



 OPEN ACCESS

Citation: Marinho DS, Casas CNP, Pereira CCdA, Leite IC (2015) Health Economic Evaluations of Visceral Leishmaniasis Treatments: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis* 9(2): e0003527. doi:10.1371/journal.pntd.0003527

Editor: Bruce Y. Lee, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, UNITED STATES

Received: May 20, 2014

Accepted: January 9, 2015

Published: February 27, 2015

Copyright: © 2015 Marinho et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Visceral leishmaniasis (VL) is a severe form of the leishmaniasis-disease complex. Its importance to public health relies on its high fatality rate in non-treated cases, the socio-economic impact related to its morbidity, and its endemicity on different continents. The estimated burden of disease of VL varies from 1,969,000 to 2,357,000 Disability Adjusted Life Years (DALYs). VL is classified as a Neglected Tropical Disease (NTD), and is strongly related to poverty and its consequences. Visceral leishmaniasis calls for the development of cost-effective technologies for diagnosis and treatment.

Objective

The main objective of this study was to identify, describe, classify and analyze the scientific health economic evidence of VL-related technologies.

Methods

A web search of combinations of free text and Mesh terms related to the economic evaluation of visceral leishmaniasis was conducted on scientific publication databases (Web of Science, Scopus, Medline via the Pubmed and Lilacs). A manual search of references lists of articles previously identified by the authors was also included. Articles written in English, Portuguese, Spanish or French were considered suitable for inclusion. Articles that matched the inclusion criteria were screened by at least two researchers, who extracted information regarding the epidemiologic scenario and methodological issues on a standardized form.

Results

The initial search retrieved 107 articles, whose abstracts were inspected according to the inclusion criteria leading to a first selection of 49 (46%) articles. After the elimination of duplicates, the list was reduced to 21 (20%) articles. After careful reading and application of exclusion criteria, 14 papers were eligible according to the description, classification and

analysis process proposed by the study. When classified by type of economic evaluation, articles were 7 (50%) cost-effectiveness, 5 (36%) cost-minimization, 1 (7%) cost-benefit, and 1 (7%) budget impact. When classified by methodology, studies were mainly nested to clinical-trials ("piggy back") 8 (57%). Discount rates for outcomes and costs were present in 3 (43%) of the cost-effectiveness studies, and according to WHO's recommendations, the discount rate of 3% was used in all studies.

Conclusions

This article showed that health economic evaluations on visceral leishmaniasis used a wide range of technologies and methods. Nevertheless it is important to point out the geographic concentration of studies, which makes their transferability uncertain to different epidemiological scenarios, especially those concerning visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*.

Author Summary

Visceral leishmaniasis (VL), also known as kala azar, is a neglected tropical disease caused by parasitic protozoa of the genus *Leishmania*. VL is related to poverty and its consequences, which leads to its status of neglected disease. For that reason, cost-effective forms of diagnoses and treatment are very important and still needed. This research aimed at a better understanding of the publications about the technologies currently available, from the standpoint of their economic value. For that purpose, we conducted a systematic review of the literature in order to identify the papers that conducted economic evaluations of technologies used in VL. We initially retrieved 107 articles, which were inspected according to specific guidelines for systematic reviews. After that process, 14 articles matched the inclusion criteria in our review. We classified those studies according to the type of economic evaluation they made, and the methodology used in each one. We found evaluations about a variety of technologies, but the studies were geographically concentrated in Asia, more specifically in India. This concentration is not good because the disease also affects other continents and it is not possible to transfer the economic evaluation from one country or epidemiologic scenario to another.

Introduction

During past decades, health economic evaluations have become increasingly important to the evaluation of new health technologies. Many countries have addressed common issues related to the process of health technology assessment (HTA) while elaborating guidelines regarding the process to evaluate such technologies, and the evidence-based decision making has been adopted by health systems around the world and by academia[1,2]. Nevertheless, health technology assessment and specifically health economic evaluation are still scarce for the so-called neglected tropical diseases (NTD). This is an alarming fact, considering that NTDs present higher burden of disease than some non-communicable diseases[3,4], and mainly affect the poorest regions and populations of the globe[5–7], to the point of being classified as diseases of poverty. For that reason, supporting an efficient resource allocation process with health

economic evidence is imperative, as poor populations are vulnerable to a wide spectrum of diseases, and are assisted by budget restricted health systems.

Visceral leishmaniasis (VL), one of the NTDs, is a life threatening infectious disease affecting around 500,000 and killing 50,000 individuals a year[8–10]. India, Brazil, Sudan, Nepal, Ethiopia and Bangladesh concentrate 90% of cases[8]. Malaria is currently the sole tropical infectious disease responsible for more deaths than VL. Notwithstanding the public health importance of VL, the availability of new treatments is very restricted and the narrow development pipeline of new strategies to manage this disease (control, diagnostic, treatment) highlights the importance of evaluating the technologies already on the market and of forecasting the scenarios of new technology incorporation.

The objective of this review was to identify, describe and classify the scientific production on economic evaluations of VL interventions. We adopted a similar methodology to the study by Walker and Fox-Rushby[11] for communicable diseases in developing countries.

Methods

Search Strategy

A web search combining free text and MeSH terms related to the economic evaluation of Visceral Leishmaniasis was used in Web of Science, Scopus, Medline via the Pubmed and Lilacs (Table 1), without language or publication date restriction. The search was carried out during January of 2013. A manual search of references lists of articles previously identified by the authors was also included, although the web search was able to cover the entire reference list identified in articles. The aim of the search strategy was to identify economic evaluation studies. An economic evaluation encompasses the study of costs and outcomes related to the use of a technology. The simplest form of evaluation is a cost-minimization analysis, which consists of comparing only the costs related to the use of a new technology compared to an alternative called the compactor. This approach assumes that there is no difference in the outcomes, so the goal is to identify the least costly option. Another type of economic evaluation is called cost-effectiveness analysis in which a comparison of the various technology options is undertaken, and the costs are measured in monetary units, and then aggregated, and outcomes are expressed in natural (non-monetary) units, which are called effectiveness of the technology. A similar kind of economic evaluation consists of comparing various options, in which costs are also measured in monetary units and outcomes are measured in a utility units, usually quality-adjusted life years or disability-adjusted life years. One can also conduct an evaluation of the financial impact of the introduction of a technology on the budgets of a government or agency.

Inclusion Criteria

The study included all articles that explicitly proposed to conduct economic evaluations on visceral leishmaniasis in the title, abstract or objectives. Articles written in English, Portuguese, Spanish or French were considered suitable for inclusion.

Exclusion Criteria

After analyses by two researchers, studies that did not describe economic evaluations, or did not analyze interventions to control visceral leishmaniasis, editorials, reviews or methodological articles were excluded.

Data Analysis

All articles selected were evaluated and data were organized on a standardized spreadsheet prepared to collect relevant information on articles, definitions, methods and results. Articles were

Table 1. Search strategy.

BASE	SEARCH KEY	RESULTS	SELECTED
Web of Science	TS = ("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost-minimization" OR "cost-benefit" OR "economic impact") AND TI = "visceral leishmaniasis"	18	16
PUBMED	((("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost-minimization" OR "cost-benefit" OR "economic impact"[Title/Abstract])) AND "visceral leishmaniasis"[Title])	22	18
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost-minimization" OR "cost-benefit" OR "economic impact") AND TITLE("visceral leishmaniasis")	66	14
LILACS	"costo efectividad" [palavras] and "leishmaniasis" [palavras]	1	1

doi:10.1371/journal.pntd.0003527.t001

evaluated considering the country of origin; the payers perspective; study design; technologies evaluated (table 2); comparator; cost-effectiveness threshold adoption; outcomes measures.

Protocol registration: The current systematic review protocol was registered on the International prospective registry of systematic reviews—PROSPERO and received registration id: 2014:CRD42014007534

Results

Search Strategy

The initial search retrieved 107 articles whose abstracts were screened for inclusion criteria, leading to 49 abstracts that were also screened for duplicates. This strategy generated a list of 21 articles that were evaluated according to defined exclusion criteria by at least two researchers, thus resulting in 14 articles [12–25] included for description and analysis, Fig 1.

Characteristics of Studies

The analysis regarding country of origin of the 14 studies selected, Fig 2, showed a concentration of studies in the same five countries responsible for 90% of LV cases. We should highlight that India concentrates almost 7(50%) of studies and that, regardless of all its specificities, VL in the Americas accounts for only 1(7%) article published in 1996.

All articles were published from 1996 to 2012 based on data from 1988 to 2011, Fig 3.

Articles were classified by type of economic study, whether cost-effectiveness, cost-benefit, cost-minimization or cost-of-illness analysis. Considering this classification, cost-effectiveness studies were the most frequent, representing 7(50%) of total studies Fig 4. Technologies assessed are presented in Table 2, and as expected they mainly refer to drugs, albeit the small number of studies evaluating the most recent drugs available. This pattern was also present in the evaluation of diagnostic methods with only two articles assessing the new rapid test for VL diagnosis. It is also important to point out that technologies aiming at the transmission of VL are very under assessed in the literature reviewed, capturing only one cost-of-illness article that evaluated the use of insecticides, and one cost-effectiveness analysis of vaccines that was only possible by the simulation of scenarios regarding the hypothetical intervention. In relation to methods applied, studies were classified in the following categories: clinical-trials (piggy-back) [26], pharmacoeconomic modelling, and others (i.e.: surveys). It is important to point out that 8(57%) of economic evaluations of VL were trial based Fig 5.

Among the 13 (93%) articles that declared the perspective of the analysis, 5 (38%) adopted the societal perspective and 8 (62%) performed economical evaluation according to the payers' perspective, 2(25%) of which with patients or their families considered as payers, and 6 (75%) to the health system. Outcomes were presented as averted Years of Life Lost, 1 (7%); patients cured, 1 (7%); monetary units, 2 (14%); averted deaths, 3 (21%); averted disability-adjusted life

Table 2. Technologies evaluated.

ID	Transmission Control		Vaccine	Diagnostic Tools			Drugs						
	Insecticide	Dog Collar		Dog Collar	DAT	RK39	Parasitology	Antimonialate	Amphotericin B Deoxiate	Amphotericin B Lipidic complex	Amphotericin BLiposomal	Miltefosin	Paramomycin
A	*			*			*					*	
B	*	*			*		*						
C						*	*						
D				*		*	*						
E	*												
F						*	*						
G			*				*						
H						*	*				*	*	*
I							*	*			*	*	*
J										*	*	*	*
K						*	*				*	*	*
L				*			*				*	*	*
M							*		*		*	*	*
N							*	*		*	*	*	*

doi:10.1371/journal.pntd.0003527.t002

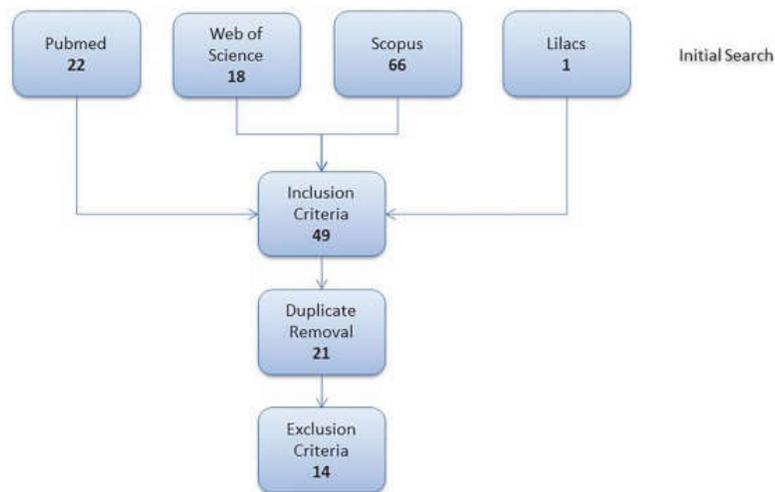


Fig 1. Selection of articles.

doi:10.1371/journal.pntd.0003527.g001

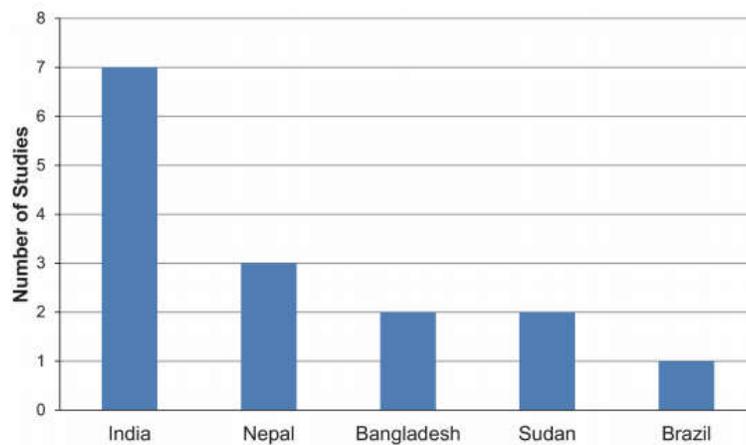


Fig 2. Geographic distribution of studies.

doi:10.1371/journal.pntd.0003527.g002

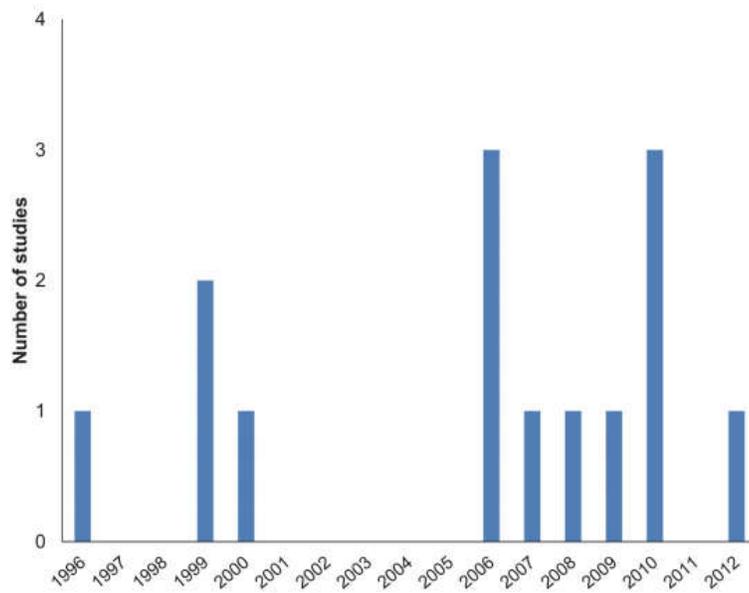


Fig 3. Time distribution of studies.

doi:10.1371/journal.pntd.0003527.g003

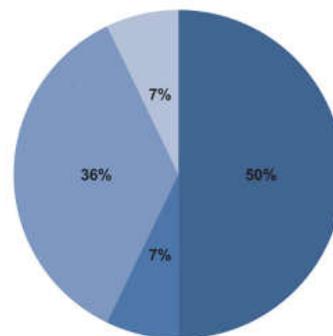
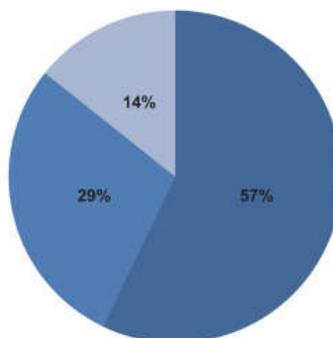


Fig 4. Studies by type of economic evaluation.

doi:10.1371/journal.pntd.0003527.g004



■ Trial Based ■ Pharmacoeconomic Modelling ■ Others

Fig 5. Economic evaluations by method used.

doi:10.1371/journal.pntd.0003527.g005

years (DALY), 3 (21%); and “treatments”, 4 (28%). Most studies presented monetary units as US\$, 13 (93%); and one article presented Nepalese Rupies NR, 1 (7%). Cost-effectiveness threshold was presented by 4 (57%) of the CE studies; three (75%) of these studies adopted the WHO choice criteria of 1 to 3 x GDP per capita/ averted DALY [27]; and 1 (25%) study adopted a threshold of US\$ 25/ averted DALY. It is important to note that only one study presented a CE acceptability curve. The only three (43%) CE studies that applied discount rates to cost or outcomes chose a rate of 3% a year.

Sensitivity analyses were performed on 7 (50%) studies, 72% of which used multivariate sensitivity analyses. Modelling was used by 29% of all selected studies, with three (75%) based on decision trees and one (25%) based on Markov chain models.

Table 3. Costs and outcomes for the most cost-effective (cost saving) interventions.

Study ID	Costs IS	Outcome measure
A	0.014	1 IS
J	8.4024	Averted YLL
E	21.9891	Household
F	238.9442	Averted DALY
B	267.6986	Averted DALY
H	382.3464	Averted death
C	391.1861	Averted death
L	603.0658	Treated patient
K	611.7021	Treated patient
N	1733.6182	Averted death
M	1887.9591	Treated patient
D	2316.0403	Averted death
I	2834.4347	VL case
G	2861.9950	Averted DALY

doi:10.1371/journal.pntd.0003527.t003

Table 3 presents the outcomes, and inflation adjusted costs for the most cost-effective (or cost-saving) intervention of each study. The inflation adjusted costs were also purchasing power parity converted considering the 2013 PPP conversion rate[28].

All articles were evaluated following the Consolidated Health Economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement[29], and the result is presented as supplementary material. It's interesting to note that the majority of studies lacked information on time horizon 12 (85,7%); measurement of effectiveness 12(85,7%); measurement and valuation of preference based outcomes 13(92,9%); characterizing uncertainty 12(85,7%); characterizing heterogeneity 12(85,7%); and conflicts of interest 12(85,7%).

Discussion

Despite the importance of VL as a public health problem[30], expressed by its estimated world burden of disease of 2,357,000[31] disability-adjusted life years, the search strategy was not able to identify a large number of articles on VL health economic evaluation. This fact may be explained in part by the scarce development of VL control strategies during past years, but it may also reflect the unawareness of poverty related diseases.

The analysis of the articles selected showed a large concentration of studies carried out in the Asian continent, especially in India, which is the country with the highest VL incidence[32]. Due to such concentration, the literature has not dealt with some local VL characteristics such as: different *Leishmania* species causing VL; different vector species, specific site related hosts; heterogeneous drug resistance profiles; and local socio-demographic characteristics. As a complex vector transmitted disease, VL control is not a straightforward action. It relies on interventions to control transmission (including vaccines), diagnosis, and treatment [8,10]. By disregarding these characteristics, most of the studies did not consider the assessment of combined interventions, what may be a weakness for the economic evaluation of transmissible diseases.

Although the scientific literature has previously emphasized the advantages of using dynamic models while conducting cost-effectiveness studies on infectious diseases[26,33], none of the studies analyzed was based on dynamic transmission models. This fact may reflect an excessive simplification of VL disease history, by not including the importance of interactions of hosts and vectors, or by not dealing with the development of drug resistance.

When presenting cost-effectiveness acceptability thresholds, the authors decided to follow WHO recommendations of less than 3 x GDP per QALY or averted DALY for cost-effective interventions and less than 1 x GDP per QALY or averted DALY for very cost-effective interventions. Nevertheless, it is very important to mention that these thresholds are not able to address income inequality, which is particularly high in endemic countries of visceral leishmaniasis.

Despite the representation of endemic countries on the investigation teams, the majority of articles were produced with foreign cooperation, suggesting that the capillarity of the techniques used in economic evaluations of health interventions are still a challenge for developing countries.

Conclusion

Visceral leishmaniasis is still an important infectious disease in many countries, especially in developing ones, so its control is of great public health importance. The development of new technologies is imperative in order to properly address VL in order to control epidemics and reduce its impact on society[34].

The present review has showed that health-economic studies, which are an essential part of the health technology assessment and incorporation process, were not able to overcome gaps in knowledge of strategies to deal with such a debilitating disease.

It is also important to underscore that the majority of studies accessed by this article did not consider the societal perspective to guide the evaluation; they mainly adopted the payers' perspective, which does not necessarily express the entire dimension of the health intervention evaluated.

Transmission control was only assessed by three studies, which may reflect the difficulty of evaluating these strategies due to the interval between intervention and epidemiologic impact, or the difficulty of linking intervention and impact.

Despite the representation of endemic countries on the investigation teams, the majority of articles were produced with foreign cooperation, suggesting that the capillarity of the techniques used in economic evaluations of health interventions are still a challenge for developing countries.

Most recent treatments for VL (ex. miltefosine, and paramomycin) were evaluated only a few times, and should be evaluated in different epidemiological scenarios. Future studies should consider a longer time horizon, so that the infectious disease characteristics and peculiarities of visceral leishmaniasis could be better expressed and accounted for.

Supporting Information

S1 CHEERS Evaluation.

(XLSX)

S1 PRISMA Evaluation.

(DOC)

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: DSM CCdAP CNPRC ICL. Performed the experiments: DSM CCdAP CNPRC. Analyzed the data: DSM CCdAP CNPRC ICL.

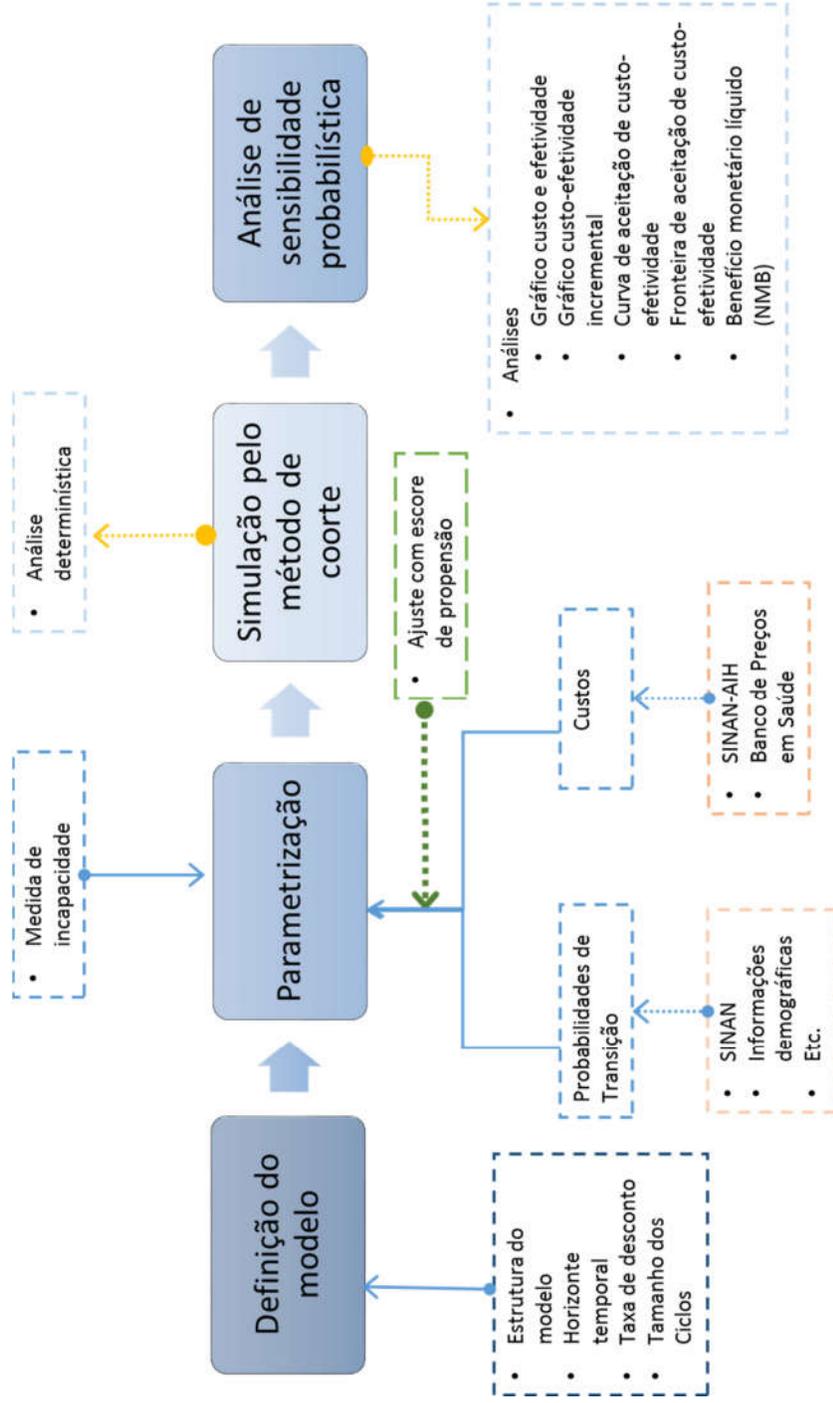
References

1. ISPOR global health care systems road map (n.d.). International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Available: <http://www.ispor.org/HTARoadMaps/Default.asp>.
2. INAHTA—Home (n.d.). Available: <http://www.inahta.org/>. Accessed 6 May 2008.
3. GBD Arrow Diagram | Institute for Health Metrics and Evaluation (n.d.). Available: <http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-arrow-diagram>. Accessed 7 January 2015.
4. Hotez PJ, Alvarado M, Basáñez M-G, Bolliger I, Bourne R, et al. (2014) The Global Burden of Disease Study 2010: Interpretation and Implications for the Neglected Tropical Diseases. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8: e2865. doi: [10.1371/journal.pntd.0002865](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002865) PMID: [25058013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058013/)
5. Boelaert M, Meheus F, Sanchez A, Singh SP, Vanlerberghe V, et al. (2009) The poorest of the poor: a poverty appraisal of households affected by visceral leishmaniasis in Bihar, India. *Trop Med Int Health* 14: 639–644. doi: [10.1111/j.1365-3156.2009.02279.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02279.x) PMID: [19392741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19392741/)
6. Boelaert M, Meheus F, Robays J, Lutumba P (2010) Socio-economic aspects of neglected diseases: sleeping sickness and visceral leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 104: 535–542. doi: [10.1179/136485910X12786389891641](https://doi.org/10.1179/136485910X12786389891641) PMID: [21092391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21092391/)
7. Morel CM (2006) Innovation in health and neglected diseases. *Cadernos de Saúde Pública* 22: 1522–1523. doi: [10.1590/S0102-311X2006000800001](https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000800001) PMID: [10578077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10578077/)
8. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, et al. (2007) Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature Reviews Microbiology* 5: S7–S16. doi: [10.1038/nrmicro1748](https://doi.org/10.1038/nrmicro1748)
9. Desjeux P (2004) Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 27: 305–318. doi: [10.1016/j.cimid.2004.03.004](https://doi.org/10.1016/j.cimid.2004.03.004) PMID: [15225981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15225981/)
10. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, et al. (2002) Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2: 494–501. PMID: [12150849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12150849/)

11. Walker D, Fox-Rushby JA (2000) Economic evaluation of communicable disease interventions in developing countries: a critical review of the published literature. *Health Economics* 9: 681–698. doi: [10.1002/1099-1050\(200012\)9:8<681::AID-HEC545>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1099-1050(200012)9:8<681::AID-HEC545>3.0.CO;2-X) PMID: [11137950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11137950/)
12. Adhikari SR, Supakankunti S (2010) A cost benefit analysis of elimination of kala-azar in Indian subcontinent: an example of Nepal. *J Vector Borne Dis* 47: 127–139. PMID: [20834081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20834081/)
13. Akhavan D (1996) Analysis of the cost-effectiveness of the leishmaniasis component of the Project for the Control of Endemic Diseases in the Northeast (PCDEN) of Brazil. *Rev patol trop* 25: 203–252.
14. Anoop Sharma D, Bern C, Varghese B, Chowdhury R, Haque R, et al. (2006) The economic impact of visceral leishmaniasis on households in Bangladesh. *Trop Med Int Health* 11: 757–764. doi: [10.1111/j.1365-3156.2006.01604.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01604.x) PMID: [16640630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16640630/)
15. Boelaert M, Lynen L, Desjeux P, Van der Stuyft P (1999) Cost-effectiveness of competing diagnostic-therapeutic strategies for visceral leishmaniasis. *Bull World Health Organ* 77: 667–674. PMID: [10516788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10516788/)
16. Das M, Banjara M, Chowdhury R, Kumar V, Rijal S, et al. (2008) Visceral leishmaniasis on the Indian sub-continent: a multi-centre study of the costs of three interventions for the control of the sandfly vector, *Phlebotomus argentipes*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 102: 729–741. doi: [10.1179/1364485908X355274](https://doi.org/10.1179/1364485908X355274) PMID: [19000390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19000390/)
17. Griekspoor A, Sondorp E, Vos T (1999) Cost-Effectiveness Analysis of Humanitarian Relief Interventions: Visceral Leishmaniasis Treatment in the Sudan. *Health Policy Plan* 14: 70–76. PMID: [10351471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10351471/)
18. Lee BY, Bacon KM, Shah M, Kitchen SB, Connor DL, et al. (2012) The economic value of a visceral leishmaniasis vaccine in Bihar state, India. *Am J Trop Med Hyg* 86: 417–425. doi: [10.4269/ajtmh.2012.10-0415](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.10-0415) PMID: [22403311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22403311/)
19. Meheus F, Balasegaram M, Olliaro P, Sundar S, Rijal S, et al. (2010) Cost-effectiveness analysis of combination therapies for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent. *PLoS Negl Trop Dis* 4. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20838649>. Accessed 8 October 2011.
20. Meheus F, Boelaert M, Baltussen R, Sundar S (2006) Costs of patient management of visceral leishmaniasis in Muzaffarpur, Bihar, India. *Trop Med Int Health* 11: 1715–1724. doi: [10.1111/j.1365-3156.2006.01732.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01732.x) PMID: [17054752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054752/)
21. Olliaro P, Darley S, Laxminarayan R, Sundar S (2009) Cost-effectiveness projections of single and combination therapies for visceral leishmaniasis in Bihar, India. *Trop Med Int Health* 14: 918–925. doi: [10.1111/j.1365-3156.2009.02306.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02306.x) PMID: [19563434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19563434/)
22. Rijal S, Koirala S, Van der Stuyft P, Boelaert M (2006) The economic burden of visceral leishmaniasis for households in Nepal. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 100: 838–841. doi: [10.1016/j.trstmh.2005.09.017](https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.09.017) PMID: [16406035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406035/)
23. Sarnoff R, Desai J, Desjeux P, Mittal A, Topno R, et al. (2010) The economic impact of visceral leishmaniasis on rural households in one endemic district of Bihar, India. *Trop Med Int Health* 15 Suppl 2: 42–49. doi: [10.1111/j.1365-3156.2010.02516.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02516.x) PMID: [20487423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20487423/)
24. Sundar S, Gupta LB, Rastogi V, Agrawal G, Murray HW (2000) Short-course, cost-effective treatment with amphotericin B-fat emulsion cures visceral leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 94: 200–204. PMID: [10897369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10897369/)
25. Vanlerberghe V, Diap G, Guerin PJ, Meheus F, Gerstl S, et al. (2007) Drug policy for visceral leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis. *Trop Med Int Health* 12: 274–283. doi: [10.1111/j.1365-3156.2006.01782.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01782.x) PMID: [17300636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17300636/)
26. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL (2005) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. Oxford University Press, USA. 396 p. PMID: [15693028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15693028/)
27. World Health Organization (2003) *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis*. Geneva: World Health Organization. 312 p.
28. PPP conversion factor, GDP (LCU per international \$) | Data | Table (n.d.). Available: <http://data.worldbank.org/indicator/PY.NUS.PPP>. Accessed 30 October 2014.
29. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, et al. (2013) 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* 16: 231–250. doi: [10.1016/j.jval.2013.02.002](https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.002) PMID: [23538175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23538175/)
30. WHO | First WHO report on neglected tropical diseases (n.d.). WHO. Available: http://www.who.int/neglected_diseases/2010report/en/index.html. Accessed 12 April 2012.
31. Alvar J, Yactayo S, Bern C (2006) Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol* 22: 552–557. doi: [10.1016/j.pt.2006.09.004](https://doi.org/10.1016/j.pt.2006.09.004) PMID: [17023215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17023215/)

32. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, et al. (2012) Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. PLoS ONE 7: e35671. doi: [10.1371/journal.pone.0035671](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671) PMID: [22693548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22693548/)
33. Brennan A, Chick SE, Davies R (2006) A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. Health Economics 15: 1295–1310. doi: [10.1002/hec.1148](https://doi.org/10.1002/hec.1148) PMID: [16941543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16941543/)
34. Hailu A, Musa AM, Royce C, Wasunna M (2005) Visceral leishmaniasis: new health tools are needed. PLoS Med 2: e211. doi: [10.1371/journal.pmed.0020211](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020211) PMID: [16033309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16033309/)

APÊNDICE – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE.



ANEXO – DICIONÁRIOS DE DADOS

SINAN:

Ficha de notificação individual

http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/NINDIV/DIC_DADOS_Notificacao_Individual_v5.pdf

Ficha de Notificação / investigação Leishmaniose Visceral

http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Leishmaniose%20Visceral/DIC_DADOS_LV_v5.pdf

SIH:

Reduzida da AIH

<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=25>