

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

**Fundação Oswaldo Cruz**

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO**  
**CHAGAS**  
**MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA**

MARIZA DE MATOS SALGUEIRO

**ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE ATRAVÉS DO**  
**MÉTODO DE ANÁLISE ENVOLTÓRIA DE DADOS**  
**EM ENSAIO CLÍNICO DE TRATAMENTO COM**  
**DOSE PADRÃO E ALTERNATIVA DE**  
**ANTIMONIATO DE MEGLUMINA EM**  
**PACIENTES COM LEISHMANIOSE**  
**TEGUMENTAR AMERICANA NA FORMA**  
**CUTÂNEA.**

Rio de Janeiro  
2013

**DISSERTAÇÃO MPCC-INI-FIOCRUZ M.M. SALGUEIRO 2013**

**ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE ATRAVÉS DO  
MÉTODO DE ANÁLISE ENVOLTÓRIA DE DADOS  
EM ENSAIO CLÍNICO DE TRATAMENTO COM  
DOSE PADRÃO E ALTERNATIVA DE  
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA EM  
PACIENTES COM LEISHMANIOSE  
TEGUMENTAR AMERICANA NA FORMA  
CUTÂNEA.**

MARIZA DE MATOS SALGUEIRO

Dissertação apresentada ao  
Curso de Mestrado  
Profissional em Pesquisa  
Clínica do Instituto Nacional  
de Infectologia Evandro  
Chagas para obtenção do  
título de Mestre em Pesquisa  
Clínica.

Orientadores: Dr. Marcelino  
José Jorge e Dr. Sandro Javier  
Bedoya Pacheco.

Rio de Janeiro

2013

**MARIZA DE MATOS SALGUEIRO**

**ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE ATRAVÉS DO  
MÉTODO DE ANÁLISE ENVOLTÓRIA DE DADOS EM  
ENSAIO CLÍNICO DE TRATAMENTO COM DOSE  
PADRÃO E ALTERNATIVA DE ANTIMONIATO DE  
MEGLUMINA EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE  
TEGUMENTAR AMERICANA NA FORMA CUTÂNEA.**

Dissertação apresentada ao  
Curso de Mestrado  
Profissional em Pesquisa  
Clínica do Instituto Nacional  
de Infectologia Evandro  
Chagas para obtenção do  
título de Mestre em Pesquisa  
Clínica.

Orientadores: Dr. Marcelino Jose Jorge

Dr. Sandro Javier Bedoya Pacheco

Aprovada em:     /     /

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Mauro Célio de Almeida Marzochi**

Doutor em Parasitologia Aplicada

Instituto de Pesquisa Evandro Chagas/IPEC-FIOCRUZ

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Inês Fernandes Pimentel**

Doutor em Medicina (Dermatologia)

Instituto de Pesquisa Evandro Chagas/IPEC-FIOCRUZ

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Helena de Araújo Melo**

Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

*A Pedro Salgueiro Telles Ribeiro, meu filho, que desde a sua chegada em minha vida em 1985, tem sido a minha luz e minha motivação para sempre continuar adiante.*

## AGRADECIMENTOS

A Dr. Marcelino José Jorge, meu orientador por me dar a oportunidade de realizar meu mestrado, além da sua paciência e dedicação

Ao Dr. Sandro Javier Bedoya Pacheco, meu orientador, pelo apoio, carinho e dedicação.

Ao Dr. Armando Schubach, com quem batalhamos inúmeras lutas desde 1999, e cujo estímulo tornou possível este mestrado.

A Dra. Maria Inês pela correção do trabalho e sua eterna amabilidade em todos os momentos.

A Lygia e Bira, meus pais que com sua sabedoria foram minha referência e a Dalva que generosamente me acolheu como sua filha quando eles me faltaram

A Sylvio Celso e Maria da Gloria Gonçalves da Costa que carinhosamente me trouxeram para a Fiocruz permitindo que começasse a escrever um novo capítulo na minha

À equipe e amigos do “Ambulatório”, companheiros incansáveis que me ajudaram sempre nos momentos difíceis.

Ao Laboratório de Vigilância em Leishmanioses do IPEC/FIOCRUZ, pelo suporte na elaboração deste trabalho, secretárias e pessoal técnico.

À todos os colegas da turma de Pós- Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, pela maravilhosa convivência.

À coordenação do Curso de Pós- Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas e Parasitárias do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da FIOCRUZ.

*“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar  
novas paisagens, mas em ter novos olhos.”  
(Marcel Proust)*



Salgueiro, M M. **Análise custo-efetividade através do método de Análise Envoltória de Dados em ensaio clínico de tratamento com dose padrão e alternativa de antimoniato de meglumina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana na forma cutânea.** Rio de Janeiro, 2013. XX f. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

## RESUMO

A leishmaniose cutânea constitui um dos principais problemas de saúde pública no Brasil. O medicamento de primeira escolha para seu tratamento é o antimoniato de meglumina, que apresenta, entretanto, considerável toxicidade sistêmica. Tratamento com doses altas (20mg do antimônio pentavalente -  $Sb^{5+}$  - por quilograma de peso por dia por 20 dias) e doses baixas (5mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia por 30 dias) foram comparados anteriormente, porém sem chegar a resultados conclusivos. Um ensaio clínico de equivalência entre tratamento com dose alta e com dose baixa encontra-se em curso no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. Foi realizado um estudo de custo-efetividade aninhado neste ensaio clínico com os primeiros 59 pacientes com leishmaniose cutânea, com a utilização do modelo de Análise Envoltória de Dados (DEA). Buscou-se verificar, através do cálculo das médias dos escores-síntese de recursos (*inputs*) aplicados e resultados (*outputs*) obtidos com os pacientes submetidos aos diferentes tratamentos, qual das intervenções do ensaio pertence à fronteira de eficiência, e se alguma intervenção se revela como ineficiente. Verificamos que não houve diferença entre as intervenções do ensaio, segundo a comparação das médias dos escores-síntese pelo modelo DEA. Entretanto, pela comparação dos pares relativos a cada paciente com seus referenciais (*benchmarks*) na fronteira de eficiência, observamos que houve mais pacientes do grupo de tratamento com dose baixa que pacientes do grupo de dose alta na fronteira de eficiência. Portanto, o grupo de tratamento com dose baixa se mostrou mais eficiente que o grupo com dose alta. Estudos adicionais com maior número de pacientes poderão confirmar que o tratamento com dose baixa pertence à fronteira de eficiência, e o tratamento com dose alta é relativamente ineficiente, de acordo com o método DEA.

**Palavras-Chave:** Leishmaniose cutânea; Antimoniato de meglumina; Ensaio clínico; Avaliação de custo-efetividade; Análise envoltória de dados.

Salgueiro, M M. **Cost-effectiveness through the model of Data Envelopment Analysis in a clinical trial of standard- and alternative-dose with meglumine antimoniate in patients with American tegumentary leishmaniasis in the cutaneous form.** Rio de Janeiro, 2013. XX f. Master [Dissertation as Professional Master in Clinical Research] – Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation.

## **ABSTRACT**

Cutaneous leishmaniasis is a major public health problem in Brazil. The first choice drug for its treatment is meglumine antimoniate, which however presents considerable systemic toxicity. Treatment with high dose (20mg of pentavalent antimony -  $Sb^{5+}$  - per kilogram of body weight per day for 20 days) and low dose (5 mg  $Sb^{5+}$ /kg/day for 30 days) were previously compared, without allowing conclusive results. A clinical trial of equivalence between treatment with high dose and low dose is currently underway at the Laboratory of Leishmaniasis Surveillance at Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil. We conducted a cost-effectiveness evaluation nested in this clinical trial with the first 59 patients with cutaneous leishmaniasis, using the model of data envelopment analysis (DEA). We aimed to determine, by calculating the mean scores synthesis of the applied resources (inputs) and the results (outputs) obtained from patients subjected to the different treatments, what intervention of the trial belongs to the efficient frontier, and whether any intervention is inefficient. There was no difference between the interventions of the trial, according to the comparison of the mean scores synthesis by DEA model. However, by comparing the pairs for each patient with their reference (benchmarks) on the efficient frontier, we observed that there were more patients in the treatment group with low dose than patients in the high dose group in the efficient frontier. Therefore, the treatment group with low dose was more efficient than the high dose group. Further studies with larger number of patients may confirm that low dose treatment belongs to the efficient frontier, and high dose treatment is relatively inefficient, according to the DEA method.

**Key-words:** Cutaneous leishmaniasis; Meglumine antimoniate; Clinical trial; Cost-effectiveness evaluation; Data envelopment analysis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Representação Gráfica do Escore-Síntese de Eficiência Técnica.....	19
Figura 2	Representação Gráfica da Fronteira Eficiente .....	19
Figura 3	Representação Gráfica dos Pares de uma <i>Decision Making Unit</i> (DMU) Ineficiente.	20
Figura 4	Características de modelos <i>Data Envelopment Analysis</i> (DEA) Focalizados na Literatura	21

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Recursos Utilizados por Paciente nos Esquemas de Tratamento de Leishmaniose Cutânea com Dose Padrão de Antimoniato de Meglumina .....	28
Tabela 2	Resultados Obtidos por Paciente nos Esquemas de Tratamento de Leishmaniose Cutânea com Dose Padrão de Antimoniato de Meglumina .....	29
Tabela 3	Recursos Utilizados por Paciente nos Esquemas de Tratamento de Leishmaniose Cutânea com Dose Alternativa de Antimoniato de Meglumina .....	30
Tabela 4	Resultados Obtidos por Paciente nos Esquemas de Tratamento de Leishmaniose Cutânea com Dose Alternativa de Antimoniato de Meglumina .....	31
Tabela 5	Valor Médio das Despesas com Recursos Usados por Paciente nos Esquemas de Tratamento de Leishmaniose Cutânea com Dose Padrão e Dose Alternativa de Antimoniato de Meglumina.....	32
Tabela 6	Resultado Médio Obtido por Paciente nos Esquemas de Tratamento de Leishmaniose Cutânea com Dose Padrão e Dose Alternativa de Antimoniato de Meglumina.....	32
Tabela 7	Análise de Eficiência dos Esquemas de Tratamento de Leishmaniose Cutânea por Paciente (Modelo com Retornos Variáveis de Escala e Orientado para Resultados) .....	33
Tabela 8	Seleção dos Pares dos Esquemas de Tratamento de Leishmaniose Cutânea por Paciente (Modelo com Retornos Variáveis de Escala e Orientado para Resultados) .....	34

## LISTA DE ABREVIACES

ABC	Custeio Baseado em Atividades
ACE	Analise Custo-Efetividade
AM	Antimoniato de Meglumina
CINFCTO_10-80	Consultas clínicas entre os dias 10 e 80 a partir do início do tratamento
CINFCTO_110-770	Consultas clínicas entre os dias 110 e 770 a partir do início do tratamento
CNINFCTO_110-770	Consulta com especialidade não clínica entre os dias 110 e 770 a partir do início do tratamento
CNINFCTO-R	Consulta extra com dermatologista/otorrinolaringologista por falha terapêutica ou recidiva
CPPI	Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos
DEA	Envelopment Analysis (Análise Envoltória de Dados)
DEA-BCC	Data Envelopment Analysis – Banker, Charnes & Cooper - Modelo DEA com retornos variáveis de escala
DEA-BCC-I	Modelo DEA com retornos variáveis de escala orientado para insumos (inputs)
DEA-BCC-O	Modelo DEA com retornos variáveis de escala orientado para produtos ( <i>outputs</i> )
DEA-CCR	Data Envelopment Analysis – Charnes, Cooper & Rhodes - Modelo DEA com retornos constantes de escala
DEA-CCR-I	Modelo DEA com retornos constantes de escala orientado para insumos (inputs)
DEA-CCR-O	Modelo DEA com retornos constantes de escala orientado para produtos (outputs)
DEAP	Data Envelopment Analysis (Computer) Program
DESFCHO	Variáveis de desfecho
DMU	Decision Making Unit
EA	Efeitos adversos
EA_CG	Efeitos adversos clínicos graves

EA_CL	Efeitos adversos clínicos leves
EA_CM	Efeitos adversos clínicos moderados
EA_ECG	Efeitos adversos eletrocardiográficos
EA_LG	Efeitos adversos laboratoriais graves
EA_LL	Efeitos adversos laboratoriais leves
EA_LM	Efeitos adversos laboratoriais moderados
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EXECCG	Exame eletrocardiograma
EXINFCTO_10-80 > 6	Exames laboratoriais solicitados pelo clínico entre os dias 10 e 80 a partir do início de tratamento mais que 6 vezes
EXINFCTO_10-80 ≤ 6	Exames laboratoriais solicitados pelo clínico entre os dias 10 e 80 a partir do início de tratamento até 6 vezes
EXINFCTO_110-770	Exames laboratoriais solicitados pelo clínico entre os dias 110 e 770 a partir do início de tratamento
EXNINFCTO-R	Exames solicitados pelo dermatologista por ocasião de falha terapêutica ou recidiva através de biópsia de lesão cutânea
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTLV	Human T-Lymphotropic Virus
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
IFI	Imunofluorescência
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
LABVIGILEISH	Laboratório de Vigilância em Leishmaniose
LAPECOS	Laboratório de Pesquisa Econômica das Organizações de Saúde
LC	Leishmaniose cutânea
LM	Leishmaniose mucosa
LTA	Leishmaniose tegumentar americana.
PAI	Programa de Ações Integradas
PCR	Polimerase Chain Reaction
Sb5+	Antimonial Pentavalente
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde.
WHO	Organização Mundial de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Leishmaniose Tegumentar Americana</b>	<b>1</b>
<b>1.2.</b>	<b>Tratamento da Leishmaniose Cutânea</b>	<b>3</b>
<b>1.3.</b>	<b>Ensaio clínico na Leishmaniose Cutânea</b>	<b>6</b>
<b>1.4.</b>	<b>Avaliação econômica em saúde</b>	<b>7</b>
<b>1.5.</b>	<b>Análise envoltória de dados (data envelopment analysis, DEA)</b>	<b>9</b>
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	
<b>3.1</b>	<b>Objetivo Geral</b>	<b>13</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b>	<b>13</b>
<b>4.</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>14</b>
<b>4.1</b>	<b>Ensaio clínico</b>	<b>14</b>
<b>4.2</b>	<b>Análise custo-efetividade</b>	<b>15</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Mensuração dos Custos Unitários dos Procedimentos Utilizados nos Esquemas de Tratamento da Leishmaniose Cutânea no Lab Vigileish</b>	<b>15</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Indicadores de Efetividade Clínica dos Esquemas de Tratamento da Leishmaniose Cutânea no Lab Vigileish</b>	<b>16</b>
<b>4.2.3</b>	<b>Indicadores de Custo-efetividade dos Esquemas de Tratamento da Leishmaniose Cutânea no Lab Vigileish</b>	<b>17</b>
<b>4.3</b>	<b>Universo, Amostra e Coleta de Dados</b>	<b>22</b>
<b>4.4</b>	<b>Sumário da Análise custo-efetividade</b>	<b>26</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>35</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>43</b>
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>44</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Leishmaniose Tegumentar Americana

As leishmanioses são antropozoonoses causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidos por insetos flebotomíneos: as fêmeas infectadas transmitem o parasito ao ser humano durante o repasto sanguíneo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é causada por diversas espécies de *Leishmania*; no Brasil, a espécie mais prevalente é a *Leishmania (Viannia) braziliensis* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). No estado do Rio de Janeiro, esta espécie é responsável pela esmagadora maioria dos casos, e sua transmissão é dependente da adaptação do vetor *Lutzomyia intermedia* ao ambiente domiciliar e peridomiciliar (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994). A *L. (V.) braziliensis* circulante no Rio de Janeiro parece ser geneticamente bastante homogênea (BAPTISTA et al, 2009).

A LTA é considerada um dos principais problemas de saúde pública no país, devido à sua magnitude, morbidade e possibilidade de conduzir a deformidades, o que se reflete nas esferas psicológica, social e econômica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Entre 1985 e 2005, o número médio de casos anuais de LTA no Brasil foi de cerca de 28.500, com coeficiente de detecção médio de 18,5 casos / 100.000 habitantes, afetando todas as unidades da federação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Nos últimos anos, o número de casos no país diminuiu consideravelmente. Em 2011, o número total de casos de LTA no Brasil foi de 15.731 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013a) e o coeficiente de detecção foi de 11,1 casos por 100.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b). Segundo o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS, no estado do Rio de Janeiro foram notificados 80 casos autóctones de LTA neste mesmo ano (DATASUS, 2013).

A LTA pode afetar a pele (leishmaniose Cutânea - LC) e/ou semimucosas ou mucosas (leishmaniose Mucosa - LM), notadamente das vias



aerodigestivas superiores (leishmaniose mucosa ou cutaneomucosa). A prevalência de leishmaniose mucosa não ultrapassa 5% nas áreas endêmicas do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). A ocorrência de leishmaniose mucosa é maior nas áreas de transmissão recente e menor nas áreas onde a endemia é mais antiga, estando relacionada aos níveis de endemicidade (BEDOYA-PACHECO et al, 2011).

A LC típica é caracterizada por lesões ulceradas arredondadas ou ovaladas, de bordas infiltradas, centro eritematoso grosseiramente granuloso, normalmente com escassa secreção purulenta. As lesões, geralmente uma ou poucas, afetam principalmente áreas não protegidas pelas vestimentas, e costumam ser indolores (PESSÔA; BARRETTO, 1948).

A ocorrência de lesões muito numerosas é incomum, sendo a leishmaniose disseminada definida pelo surgimento de 10 ou mais lesões cutâneas afetando partes não contíguas do corpo, polimórficas, podendo chegar a centenas de lesões; em até 44% destes casos, coexistem lesões mucosas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; ROSA & MACHADO, 2011).

Em raros casos, pode haver grave comprometimento da imunidade celular contra o parasito, com anergia, determinando o surgimento de lesões infiltradas no tegumento, à semelhança do que ocorre nas formas virchowianas da hanseníase; este quadro é conhecido como leishmaniose cutânea difusa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). No Brasil, estes casos estão associados à *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e ocorrem principalmente na região Norte do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). No estado do Rio de Janeiro, um caso foi descrito com estas características (AZEREDO-COUTINHO et al, 2007).

As lesões de LTA caracterizam-se pela reação inflamatória do tipo crônico granulomatoso, com intensa infiltração linfoplasmocitária (QUINTELLA et al, 2009; QUINTELLA et al, 2012). A resposta imune do hospedeiro parece ser determinante para a evolução da enfermidade. Nas lesões típicas da LC (úlceras com bordas infiltradas e fundo granuloso) foi descrito o predomínio de linfócitos T, macrófagos e neutrófilos (MORGADO et al, 2008). Estudos em modelo murino sugerem que a formação da úlcera decorre do processo inflamatório, e não necessariamente da presença do parasito: surge quando o processo inflamatório começa a se instalar, na

mesma ocasião em que a carga parasitária diminui (BELKAID et al, 2002). Na LC, as lesões se caracterizam também pela intensa atividade de macrófagos ativados aos estágios parasitocidas, através da predominância da resposta imune celular do tipo T helper 1 (PIRMEZ et al, 1993; MORGADO et al, 2008). O desequilíbrio desta resposta produz lesões mais graves, seja no sentido de maior intensidade (com o surgimento de lesões mucosas), seja no de menor intensidade (com a forma cutânea difusa) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Após o tratamento ou resolução espontânea, as lesões da LC podem resultar em cicatrizes atróficas, deprimidas, com áreas de hiper e hipocromia; as cicatrizes podem ainda ser hipertróficas (com traves fibrosas) ou inaparentes (PESSÔA; BARRETTO, 1948). Cura espontânea pode ocorrer (MARSDEN et al, 1984; COSTA et al, 1990), entretanto a lesão cutânea pode persistir e coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior (PESSÔA; BARRETTO, 1948; MARSDEN, 1986).

## **1.2 Tratamento da Leishmaniose Cutânea**

Os antimoniais foram introduzidos pelo médico brasileiro Gaspar Vianna no tratamento da LTA em 1912, na forma de tártaro emético (DEANE, 1955; MARSDEN, 1985), um antimonial trivalente. Posteriormente, devido aos importantes efeitos adversos relacionados ao tártaro emético, antimoniais pentavalentes foram desenvolvidos e empregados no tratamento das leishmanioses (MARSDEN, 1985). Em 1952, relatou-se o uso de antimoniato de meglumina (AM) em leishmaniose mucosa no Brasil (CORRÊA; ELIZABETSKY, 1952, citado por MARSDEN, 1985). O AM posteriormente passou a ser o medicamento de primeira escolha para o tratamento da LTA no Brasil.

O Ministério da Saúde recomenda que o tratamento da LC seja feito, em primeira escolha, com AM, na dose de 10 a 20 mg de antimônio pentavalente ( $Sb^{5+}$ ) por quilograma de peso por dia, durante 20 dias, respeitando-se o limite máximo de 3 ampolas por dia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O critério de cura é clínico, e definido pelo Ministério da Saúde como “epitelização das lesões ulceradas, regressão total da infiltração e eritema, até

três meses após conclusão do esquema terapêutico” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Ressalva-se, no entanto, a possibilidade de prolongar o acompanhamento clínico por até seis meses, nos casos com evidência de cicatrização progressiva, sem necessidade de reintroduzir tratamento. Caso contrário, está indicado retratamento, sendo definida a falha terapêutica como o caso que recebeu “dois esquemas terapêuticos regulares sem apresentar remissão clínica” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Caso não haja resposta satisfatória, recomenda-se utilizar um dos fármacos de segunda escolha, anfotericina B ou pentamidina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

No Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (Lab Vigileish) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), a dose de AM de 5 mgSb<sup>5+</sup>/kg/dia por via intramuscular tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA (Oliveira-Neto et al, 1996; OLIVEIRA-NETO et al, 1997a; OLIVEIRA-NETO et al, 1997b; OLIVEIRA-NETO et al, 2000; SCHUBACH, 1990; SCHUBACH et al, 2002; SCHUBACH et al, 2005). Os pacientes com LC recebem tratamento durante 30 dias contínuos. As lesões localizadas nas pernas e pés costumam demorar mais para epitelizar, sugerindo que a estase venosa poderia influenciar retardando a cicatrização (OLIVEIRA-NETO et al, 1997a). Mesmo que as lesões estejam ainda ulceradas ao final do tratamento, o mesmo é interrompido e o paciente é reavaliado a cada 15 dias até a sua epitelização. Nos meses seguintes, observa-se o sucessivo desaparecimento das crostas, da descamação, da infiltração e, finalmente, do eritema, quando a lesão é considerada cicatrizada. Caso não ocorra progressão contínua para a cicatrização total, o tratamento pode ser reiniciado na mesma dosagem e tempo de administração (ROMERO et al, 2001).

Esquemas em séries de 10 dias intercaladas por períodos de 10 dias sem medicação, até a cicatrização das lesões acarretam uma menor incidência de efeitos colaterais e menor índice de abandono do que o encontrado nos pacientes tratados em períodos contínuos (AZEREDO-COUTINHO & MENDONÇA, 1997). Estes esquemas com AM intermitente são particularmente úteis para pacientes idosos e/ou com comorbidades (VASCONCELLOS et al, 2010).

Os pacientes são monitorados com relação às funções hepáticas, renais, pancreáticas e cardíacas. Efeitos colaterais são relativamente comuns, embora não necessariamente levem à suspensão do tratamento: artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaleia, edema, herpes zoster, e erupções cutâneas. (VEIGA et al, 1983; BERMAN, 1988; ANTEZANA et al, 1992; BRUMMITT et al, 1996; MCBRIDE et al, 1995). Alterações eletrocardiográficas relacionadas ao antimonial são modificações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular, com achatamento ou inversão de onda T e alargamento do espaço QT corrigido (CHULAY, 1985). Prolongamento do intervalo QT corrigido acima de 0,5 segundos sinaliza a possibilidade de arritmia cardíaca grave e fatal (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). Os eventos adversos clínicos mais freqüentes no tratamento de LTA com AM são dores musculoesqueléticas, alterações gastrointestinais e cefaleia leve a moderada; como alterações eletrocardiográficas, prolongamento do intervalo QT; e em relação a alterações laboratoriais, aumentos leves a moderados das enzimas pancreáticas e hepáticas. Eventos adversos que levem a descontinuidade do tratamento são relativamente incomuns (OLIVEIRA et al, 2011). O antimonial pentavalente parece causar eventos adversos mais frequentemente em pacientes acima de 50 anos (DINIZ et al, 2012).

As causas da falha terapêutica e da variabilidade de respostas terapêuticas aos antimoniais pentavalentes ainda não foram totalmente esclarecidas e podem estar ligadas tanto à resistência inerente do parasito ao antimônio (GROGL et al, 1992; HADIGHI et al, 2006) quanto à imunidade do hospedeiro, farmacodinâmica e farmacocinética do fármaco (BERMAN et al, 1982; MARSDEN, 1985). Pacientes menores de 5 anos de idade foram significativamente mais propensos à falha terapêutica em um estudo realizado na Colômbia (PALACIOS et al, 2001). Entre os fatores relacionados ao insucesso terapêutico, os tratamentos irregulares demonstram ser significativos (RODRIGUES et al, 2006), bem como a negatividade ao teste cutâneo com antígenos de *Leishmania* (PASSOS et al, 2000). A cada 10 milímetros de aumento na resposta à intradermoreação de Montenegro, ocorreria uma diminuição de 26% na ocorrência de insucesso terapêutico; um tempo de evolução menor que 2 meses também se correlacionou com a

ocorrência de insucesso em estudo caso-controle recente no Lab Vigileish (ANTONIO, 2012). A ocorrência de lesões concomitantes-distantes, definidas como o aparecimento de mais de uma lesão em diferentes segmentos do corpo (cabeça, membros superiores, tronco e membros inferiores) no espaço de 15 dias, bem como a infecção por *Leishmania V. braziliensis*, foram consideradas fortemente associadas com falha terapêutica em um estudo caso-controle desenvolvido no Peru, com 79% de cura com stibogluconato de Sódio usado na dose padronizada de 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia por 20 dias (VALENCIA et al, 2012).

No Rio de Janeiro, parece haver polimorfismo genético entre amostras isoladas de pacientes antes do tratamento e depois do insucesso terapêutico, sugerindo uma possível diferenciação da estrutura da população parasitária original que poderia estar envolvida nos mecanismos de resistência ao tratamento ou reativação das lesões na LTA (BAPTISTA et al, 2012).

### **1.3 Ensaios clínicos na LC**

Geralmente, estudos clínicos são desenhados para adicionar conhecimento médico relativo ao tratamento, diagnóstico e prevenção de doenças ou condições (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2013). Os objetivos de um ensaio clínico são demonstrar a superioridade ou não-inferioridade de uma intervenção em relação a uma intervenção-padrão; as variáveis analisadas comumente compreendem a resolução ou controle de uma condição de saúde (eficácia - quando em condições ideais; ou efetividade – quando em condições reais), e os eventos adversos que decorrem da intervenção (segurança). Almeja-se demonstrar que uma intervenção é superior a outra, equivalente, ou não inferior, neste caso aceitando-se uma taxa aceitável de falha clínica, no contexto de outros fatores (OLLIARO et al, 2013). Mesmo quando a eficácia é elevada, o risco-benefício de alguns tratamentos não é sempre bem estabelecido ou favorece a intervenção (por exemplo, quanto à toxicidade sistêmica associada ao uso do antimônio por via parenteral) (OLLIARO et al, 2013).

Nas últimas décadas, vários ensaios clínicos em LC foram desenvolvidos em diferentes países para comparação entre: tratamento ou

ausência de tratamento (ARANA et al, 2001); medicamentos diferentes (ARMIJOS et al, 2004; MACHADO et al, 2010; VÉLEZ et al, 2010; CHRUSCIAK-TALHARI et al, 2011; NEVES et al, 2011; RUBIANO et al, 2012; SOTO et al, 2013); doses diferentes do mesmo medicamento (AMPUERO-VELA, 2009); duração diferente do tratamento com o mesmo medicamento (WORTMANN et al, 2002); tratamentos tópicos (FAGHIHI & TAVAKOLI-KIA, 2003); associações de medicamentos (SOTO et al, 1998; SADEGHIAN & NILFOROUSHZADEH, 2006; NILFOROUSHZADEH et al, 2008); resposta de faixas etárias diferentes ao mesmo tratamento (LAYEGH et al, 2011); uso de medicamentos e métodos não farmacológicos para o tratamento da LC (ARONSON et al, 2010). Entretanto, revisões sistemáticas com meta-análise demonstraram que muitos ensaios possuem fragilidades no desenho, na condução ou na análise dos dados, tornando-os inconclusivos e reduzindo sua aplicabilidade (GONZÁLEZ et al, 2009; GONZÁLEZ et al, 2010; OLIVEIRA et al, 2011).

Recentemente, foram publicadas recomendações para o desenho, condução, análise e relato de ensaios clínicos de tratamentos para LC (OLLIARO et al, 2013).

#### **1.4 Avaliação econômica em saúde**

O extraordinário aumento da quantidade de procedimentos e tratamentos de condições de saúde nas últimas décadas, muitas vezes mais eficazes que os previamente disponíveis, porém também mais dispendiosos (VANNI et al, 2009), levou a um incremento no número de estudos econômicos aplicados à área da saúde. Geralmente, tais estudos são norteados pela idéia de tornar o sistema de saúde mais eficiente para o objetivo de proteger e recuperar a saúde da população (SILVA, 2003). Idealmente, almeja-se a obtenção do melhor efeito em saúde com o menor custo possível, especialmente em condições em que o volume de recursos disponíveis é escasso, subsidiando a tomada de decisões através de avaliações criteriosas, levando em consideração aspectos clínicos e econômicos (VANNI et al, 2009).

Entretanto, tais análises nem sempre encontram eco na escolha dos protocolos a serem seguidos pelos médicos (SANCHO, 2008). Vieses nem

sempre muito claros entram em jogo, abarcando necessidades/interesses na esfera governamental, mas também interesses econômicos privados, passando pelas entidades representativas da classe médica, indústria de medicamentos e equipamentos médicos, indústria de serviços médicos e planos de saúde (SILVA, 2003).

Deve ficar claro que as avaliações econômicas procuram auxiliar sobre decisões de alocações de recursos e não tomá-las (DRUMMOND et al, 1997).

Com as revisões sistemáticas e metanálises (estas últimas, com processamento estatístico) procura-se avaliar os resultados de estudos de boa qualidade para fornecer uma base científica adequada para a tomada de decisão racional na saúde (SILVA, 2003).

Os estudos de custo-efetividade e custo-utilidade se consolidaram como técnicas predominantes de avaliação econômica no final do século XX (SANCHO, 2008). Os custos são normalmente medidos em uma unidade monetária, classificando-se em diretos (valor dos recursos e serviços consumidos para provimento de uma intervenção ou para tratar eventos adversos ou outras consequências dela decorrentes), indiretos (perdas e ganhos de produtividade relacionada a uma intervenção, como dias de falta ao trabalho, por exemplo) e intangíveis (como o custo da dor e sofrimento ligados à doença em tratamento) (VANNI et al, 2009). Podem ser objeto de avaliação todos os possíveis custos econômicos diretos resultantes das intervenções: medicamentos, hospitalizações, qualquer procedimento diagnóstico ou terapêutico, assim como aspectos gerenciais e/ou logísticos.

As análises de custo-efetividade são uma importante ferramenta que tem por objetivo determinar parâmetros para a tomada de decisões no investimento dos recursos destinados à intervenção (AKHAVAN, 1996). Os estudos de custo-efetividade avaliam diferenças de custos em relação a diferenças de consequências (SILVA, 2003), sendo estas últimas medidas em unidades como anos de vida ganhos, mortes evitadas, pacientes que respondem ao tratamento, etc; uma limitação destes estudos é a dificuldade de comparabilidade quando as consequências são medidas de modos distintos (VANNI et al, 2009). Existem esforços para levar à padronização destas análises visando a possibilidade de generalização dos resultados (SANCHO, 2008). Estudos de custo-utilidade avaliam as intervenções também do ponto

de vista da qualidade, considerando o bem-estar e preferências do indivíduo (VANNI et al, 2009).

### **1.5 Análise envoltória de dados (data envelopment analysis, DEA)**

O desempenho de uma organização é tradicionalmente medido através do cálculo de produtividade parcial, em que um único produto é relacionado a um único insumo; já a fronteira de produção corresponde à associação entre quantidades de insumos e quantidades de produtos envolvidos em operações produtivas, em que a organização é classificada como eficiente, quando a sua produtividade é igual à máxima produtividade observada, ou ineficiente, quando isto não ocorre (CESCONETTO et al, 2008). A produtividade total é a razão entre a soma ponderada dos produtos gerados pelos recursos consumidos, atribuindo-se pesos a cada variável (CESCONETTO et al, 2008).

A Análise Envoltória de Dados (DEA) emprega modelos de programação linear para construir fronteiras empíricas de eficiência produtiva (CESCONETTO et al, 2008). A DEA se baseia na comparação de um conjunto de unidades similares (*decision making units*, DMU), as quais consomem os mesmos *inputs* (recursos) para produzir os mesmos *outputs* (produtos), diferenciando-se nas quantidades consumidas e produzidas (LOBO et al, 2009). O pressuposto básico da DEA é a possibilidade de comparação entre organizações que fazem parte de um mesmo conjunto de referência, produzindo de modo semelhante e possibilitando que suas produtividades possam ser comparadas entre si (CESCONETTO et al, 2008). Este método difere dos métodos de avaliação puramente econômicos, que demandam a conversão de todos os insumos e produtos em unidades monetárias. Na DEA, os índices de eficiência se baseiam em dados reais, e esta análise leva em consideração a possibilidade de que os valores discrepantes não sejam apenas desvios em relação ao comportamento “médio”, mas possíveis padrões de comparação com as demais DMUs (CESCONETTO et al, 2008). Deste modo, a dimensão organizacional pode ser levada em consideração para a análise de eficiência de cada DMU em relação às demais.

Assim, a análise de eficiência através da DEA permite estimar uma fronteira de eficiência (uma espécie de “fronteira de melhor prática”) que



caracteriza um processo multi-*input* e multi-*output* de um grupo de DMUs, mensurando então a distância de cada DMU em relação a esta fronteira de eficiência (NUTI et al, 2011). A análise DEA constrói uma fronteira envoltória não paramétrica, e por isso não requer suposições prévias em relação à forma funcional da fronteira (NUTI et al, 2011)

Em 1978, Charnes, Cooper e Rhodes propuseram um modelo orientado por *inputs*, que assumia retornos constantes de escala (DEA-CCR) (CHARNES et al, 1978, citado por COELLI et al, 2005). Este modelo assumia um ambiente ideal para o funcionamento de uma empresa, com operação em uma escala ótima (COELLI et al, 2005). Entretanto, as empresas não operam em um ambiente ideal (escala ótima), devido a regulamentações governamentais, competição imperfeita, restrições orçamentárias, etc, levando a um ambiente não ideal (escala sub-ótima) Posteriormente, em 1984, Banker, Charnes e Cooper propuseram um modelo alternativo com retornos variáveis de escala (DEA – BCC) (BANKER et al, 1984, citado por COELLI et al, 2005). Os modelos podem ser orientados por insumos, *inputs* (DEA-BCC-I), ou por resultados, *outputs* (DEA-BCC-O) (COELLI et al, 2005).

O presente estudo pretende empregar o modelo DEA para avaliar os dados dos primeiros 59 pacientes com LC alocados em um ensaio clínico cego, randomizado e controlado em andamento no Lab Vigileish do IPEC/FIOCRUZ.

## 2. JUSTIFICATIVA:

Um dos objetivos da gestão orientada para resultados na FIOCRUZ foi desenvolver a pesquisa estratégica sobre saúde através do incentivo à integração entre as atividades de pesquisa, ensino e assistência em vários dos seus Institutos. Em consequência, o IPEC organizou a pesquisa clínica de várias doenças infecciosas em Ações Integradas (PAIs), segundo o Modelo de Atenção Integral. Hoje, as PAIs de Doença de Chagas, Doenças Febris Agudas e Dengue, *Human T Lymphotropic Virus* (HTLV), Leishmanioses, Micoses, Toxoplasmose, Tuberculose e *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) incluem todos os tipos de atividades de pesquisa, ensino, laboratório e atenção clínica do IPEC e, vistas em conjunto, respondem quase que integralmente por estas atividades.

Diante dos problemas e limitações do uso dos antimoniais pentavalentes na dose de 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), esquemas terapêuticos alternativos menos tóxicos, contínuos ou de forma intermitente, com dose de 5mg de antimônio por kg/dia merecem ser melhor avaliados. O “Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina”, atualmente em curso no Lab Vigileish, objetiva a comparação entre diferentes esquemas de tratamento com doses baixas e/ou intermitentes de AM e o esquema recomendado no Brasil como primeira escolha no tratamento da LTA.

Além das consequências para a efetividade do tratamento, já caracterizadas e reconhecidas, a experiência acumulada com a adoção desses esquemas alternativos de combinação dos recursos especializados de horas-médicos, material hospitalar, reagentes e medicamentos utilizados no Lab Vigileish trouxe indícios de redução das despesas de tratamento da leishmaniose cutânea (LC) de especial interesse para a avaliação de alternativas de política de saúde. Estudo recente sobre a substituição do esquema rotineiro de uso do AM para o tratamento da LTA no Lab Vigileish

vigente em 2006 pelo ensaio clínico implementado de fato confirmou que essa inovação, no ano de 2009, contribuiu para a eficiência no uso dos recursos especializados utilizados nas PAIs do IPEC (SCHUBACH et al, 2011).

### **FORMULAÇÃO DO PROBLEMA DA PESQUISA:**

Nesse contexto, o objetivo desta dissertação é a comparação entre os esquemas de tratamento da LC com Dose Padrão e com Dose Alternativa de AM do ensaio clínico do Lab Vigileish sob a ótica da Análise Custo-Efetividade (ACE). Visa verificar se o esquema de tratamento da LC com Dose Alternativa de AM é mais eficaz do que o esquema de tratamento com Dose Padrão, quando são comparadas as despesas com recursos de atenção clínica e exames de diagnóstico utilizados em cada um, junto com as consequências obtidas em termos de melhorias no tratamento (desfecho alcançado), mudanças nos indicadores clínicos (diminuição das reações adversas, complicações evitadas) e mudanças nos indicadores laboratoriais.

Do ponto de vista estatístico, a essa hipótese de pesquisa está associada a seguinte hipótese nula:

*“Sob a ótica da Análise Custo-Efetividade, o esquema de tratamento da LC com Dose Padrão de AM é mais eficaz do que o tratamento com Dose Alternativa.”*

### 3. OBJETIVOS:

#### 3.1 Objetivo Geral:

Avaliar, em termos comparativos, as intervenções com Dose Padrão e com Dose Alternativa para tratamento sistêmico da LC no “Ensaio clínico fase III para Leishmaniose Tegumentar Americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina”.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- 1) Estimar despesas anuais e custos unitários das atividades – assistência e pesquisa - e dos procedimentos clínicos relativos aos esquemas de tratamento sistêmico de LC com Dose Padrão e Dose Alternativa de AM do ensaio de equivalência do Lab Vigileish;
- 2) Construir e calcular variáveis quantitativas das consequências da aplicação dos esquemas com Dose Padrão e com Dose Alternativa de AM no tratamento sistêmico da LC no ensaio clínico, ou seja, dos resultados destes esquemas em termos de efetividade clínica e segurança;
- 3) Construir e calcular escore-síntese da relação entre os insumos utilizados (*inputs*) e os resultados obtidos (*outputs*) nos esquemas de tratamento sistêmico de LC com Dose Padrão e Dose Alternativa de AM;
- 4) Identificar os esquemas de tratamento individual de pacientes que pertencem à fronteira de eficiência no ensaio clínico e que esquemas de tratamento individual de pacientes se constituem como ineficientes pelo modelo DEA; e
- 5) Proceder à análise das diferenças de desempenho custo-efetividade dos esquemas de tratamento comparados, através do método DEA.
- 6) Verificar, através da projeção de cada tratamento individual dos pacientes, o(s) seu(s) par(es) na fronteira eficiente

## **4. MÉTODOS:**

### **4.1. Ensaio clínico:**

O “Ensaio clínico fase III na leishmaniose tegumentar americana. Equivalência entre os esquemas padrão e alternativos com antimoniato de meglumina” encontra-se atualmente em curso no Lab Vigileish, desde outubro de 2008. Neste ensaio, objetiva-se comparar o esquema de tratamento com AM atualmente recomendado no Brasil para tratamento da LC – 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia por 20 dias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), com esquemas alternativos, seja com a “Dose Padrão” (20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia) utilizada em séries de 10 dias intercaladas por 10 dias de intervalo, seja com o uso de antimônio 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (“Dose Alternativa”), em uso contínuo ou em séries de 10 dias intercaladas por intervalos de 10 dias entre elas. O medicamento é empregado ambulatorialmente, por via intramuscular, de modo a reproduzir as condições reais para o tratamento da enfermidade no Brasil. O ensaio é cego com relação aos profissionais de saúde que avaliam os pacientes, do ponto de vista da segurança (efeitos adversos da medicação: clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos) e da efetividade (cura clínica, evidenciada pela epitelização e posterior cicatrização das lesões cutâneas). A alocação dos pacientes nos grupos de tratamento se dá de forma randômica em blocos, de modo que a cada bloco de 12 pacientes, 3 pacientes participam de cada grupo, sendo 6 nos de “Dose Padrão” e 6 nos de “Dose Alternativa”. O acompanhamento dos pacientes é feito através de consultas marcadas a intervalos previamente determinados, exames complementares padronizados e fotografias dos pacientes, no dia do início do tratamento (dia 01) e nos dias 10, 20, 30, 40, 50, 80, 110, 140, 230, 320, 410, 560 e 770 a partir do dia 01. Todos os pacientes que aceitaram participar do ensaio assinaram o respectivo termo de consentimento livre e esclarecido. Uma paciente evoluiu a óbito durante o estudo por causas não relacionadas ao tratamento. Em meados de 2013, os pacientes dos 5 primeiros blocos de alocação do ensaio clínico de

LC completaram o seguimento preconizado de 770 dias, equivalente a dois anos do início do tratamento. O cegamento destes primeiros 59 pacientes foi quebrado e os resultados de segurança e efetividade foram processados, permitindo o desenvolvimento da análise custo-efetividade através do método DEA.

#### **4.2. Análise custo-efetividade:**

Com vistas à Análise Custo-Efetividade dos esquemas de tratamento da LC com Dose Alternativa e Dose Padrão de AM do Lab Vigileish, esta seção apresenta: o método adotado para a apuração das despesas incorridas com os recursos de assistência utilizados nos esquemas de tratamento do Lab Vigileish comparados; o método adotado para a apuração dos resultados obtidos com os esquemas de tratamento comparados em termos de efetividade; e o método de apuração do desempenho destes esquemas de tratamento em termos de eficiência.

##### **4.2.1 Mensuração dos Custos Unitários dos Procedimentos Utilizados nos Esquemas de Tratamento da LC no Lab Vigileish**

No levantamento dos valores das despesas da produção física de serviços do Lab Vigileish, os custos unitários dos procedimentos de diagnóstico e atenção clínica utilizados foram apurados como despesas médias, já que a realização destes procedimentos compartilha insumos e serviços de apoio administrativo interno de uso comum, bem como sua produção é sujeita a contingências do quadro nosológico, por exemplo, surtos, e não obedece a rotinas-padrão. Os dados de produção, despesa e material permanente referem-se ao período de um ano, supostamente longo o suficiente para corrigir a sazonalidade dos gastos.

Consoante os princípios do Modelo de Custeio Baseado em Atividades sobre a apropriação dos custos (NAKAGAWA, 1994), a composição dos orçamentos do IPEC por elementos de despesa serviu de referência para levantar as despesas relevantes em nível de microcustos, assim como calcular o custo unitário efetivo – ou Despesa Direta - de cada tipo de procedimento

de diagnóstico e atenção clínica utilizado nos esquemas de tratamento do Lab Vigileish: força de trabalho terceirizada; medicamentos, com exceção do AM; alimentação; reagentes; filmes e papéis para exame de imagem; almoxarifado; outros materiais de consumo não-almoxarifado; depreciação de equipamentos e mobiliário; tarifa de telecomunicação; coleta de material; e despesas de apoio administrativo interno.

A despesa com AM por paciente dos grupos de tratamento do Lab Vigileish foi calculada com base no valor de transferência da ampola do medicamento estabelecido pelo MS do Brasil em 2011, deflacionado a preços de 2013: R\$ 4,15.

#### **4.2.2 Indicadores de Efetividade Clínica dos Esquemas de Tratamento da LC no Lab Vigileish**

As consequências da aplicação de diferentes esquemas de tratamento podem adotar formas variadas relevantes de preenchimento dos objetivos da atenção em saúde. No que diz respeito aos esquemas de tratamento prescritos para a LC, as consequências do uso do esquema de tratamento com Dose Alternativa quando comparado ao tratamento com Dose Padrão podem ser expressas em diferentes termos, por exemplo: melhorias no tratamento (desfecho alcançado); repercussões na morbidade (tempo de incapacidade, diagnóstico precoce, prevalência reduzida, entre outras); mudanças nos indicadores clínicos (diminuição das reações adversas, complicações evitadas); mudanças nos indicadores laboratoriais e hospitalares (diminuição do número e de dias de hospitalizações e do número de procedimentos diagnósticos); e repercussões na qualidade de vida (menor número de sequelas, tais como agravos sensoriais auditivos).

O enunciado numérico dos indicadores de efetividade clínica compatíveis com as prescrições do ensaio clínico de equivalência do Lab Vigileish sobre o monitoramento dos pacientes portadores da LC participantes dos grupos de tratamento com os diferentes esquemas de uso do AM adotado nesta dissertação diz respeito ao número de eventos dos seguintes tipos observados durante o período de seguimento do tratamento até a cura, ponderado pela importância relativa de cada tipo de evento:

- epitelização de lesões ulceradas;
- cicatrização de lesões ulceradas – cicatriz atrófica, hipertrófica, ou inaparente;
- insucessos terapêuticos (persistência de lesões ulceradas ou reaparecimento posterior de etapa previamente atingida), a saber, reaparecimento de crostas, descamação, infiltração, e/ou eritema;
- eventos clínicos adversos relacionados ao tratamento, a saber: eventos adversos leves; eventos adversos moderados; e eventos adversos graves;
- eventos laboratoriais adversos relacionados ao tratamento, a saber: eventos adversos leves; eventos adversos moderados; e eventos adversos graves; e
- eventos eletrocardiográficos adversos relacionados ao tratamento.

Os eventos adversos no ensaio clínico foram classificados a partir da tabela da “Division of AIDS Table for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0, December 2004; Clarification August 2009” como leves, moderados, graves e muito graves. A ponderação destes eventos adversos no modelo DEA foi feita com base em Schneider et al (1995); e Lundkvist & Jönsson (2004), em: eventos leves = peso 1; eventos moderados = peso 7,5; eventos graves = peso 15; eventos muito graves = peso 30. Também a cura imediata (epitelização da lesões) e cura tardia (cicatrização das lesões após um ano) foram respectivamente ponderadas em: cura imediata = peso 1; cura tardia = peso 7,5. Logo, para a caracterização das diferenças reconhecidas na literatura a respeito da importância relativa da ocorrência desses diferentes tipos de eventos durante o período de seguimento do tratamento, foram consideradas as seguintes relações:

- 1 efeito adverso grave  $\equiv$  7,5 efeitos adversos moderados  $\equiv$  15 efeitos adversos leves; e
- 1 cicatrização de lesões ulceradas  $\equiv$  7,5 epitelizações de lesões ulceradas.

#### **4.2.3 Indicadores de Custo-efetividade dos Esquemas de Tratamento da LC no Lab Vigileish**

Nesta dissertação, a avaliação do desempenho dos esquemas de



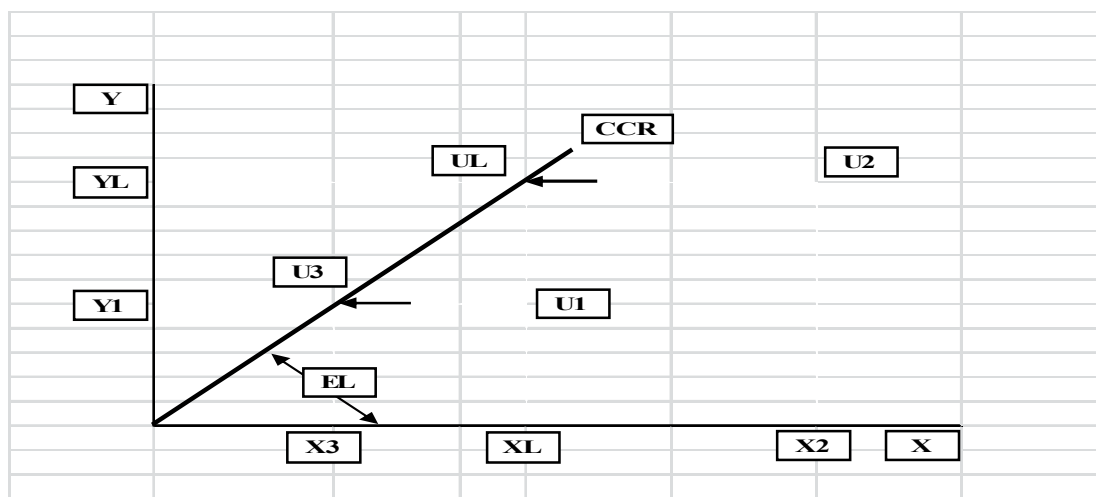
tratamento da LC com Dose Alternativa e Dose Padrão de AM do Lab Vigileish no preenchimento dos objetivos da atenção em saúde é formulada como um problema de cálculo da fronteira das possibilidades de tratamento observadas para o conjunto dos portadores de LC incluídos nos grupos de tratamento do ensaio deste laboratório de pesquisa do IPEC, bem como de uma medida do desempenho relativo do tratamento individual de cada paciente em comparação com o dos pacientes situados na fronteira eficiente.

A Análise Envoltória de Dados (DEA) é um modelo de programação matemática que vem sendo aplicado em várias situações envolvendo problemas de economia de gestão, tanto no setor público, quanto no setor privado (VALMORBIDA et al, 2012).

Sob a ótica da gestão orientada para resultados, se uma unidade de produção obtém uma maior quantidade de produtos com os mesmos recursos que outra, será considerada relativamente mais eficiente. De forma análoga, a unidade que apresentar a mesma produção com a utilização de menos recursos também será considerada relativamente mais eficiente. Consoante esse princípio, a seleção de um padrão de comparação entre organizações para a avaliação de unidades econômicas é tratada no modelo DEA pela identificação da fronteira eficiente.

Uma vez que, na prática, a função de produção da organização plenamente eficiente e a fronteira de produção eficiente da população de que esta organização faz parte são desconhecidas, o modelo DEA calcula a fronteira de produção máxima empiricamente observada de qualquer DMU da população estudada. Uma vez identificada a fronteira eficiente, o desempenho de uma organização específica é avaliado em comparação com o desempenho das unidades nela representadas. Nesse sentido, o modelo DEA postula a existência de ineficiências no processo produtivo por motivos que escapam ao controle dos gestores.

No modelo gráfico da Figura 1, por exemplo, face à situação relativa de  $U_L$ , quando o seu desempenho é comparado com a *performance* de  $U_1$  e  $U_2$ , conclui-se que, entre estas três unidades sob análise, se alguma pertence à fronteira eficiente, esta é  $U_L$ , uma vez que  $U_1$  utiliza o mesmo montante de recursos  $X_L$  para produzir  $Y_1$ , ou seja, menos do que  $Y_L$ , enquanto  $U_2$  produz o mesmo que  $U_L$ , mas utiliza um volume  $X_2$  de recursos que é maior do que



$X_L$ .

**Figura 1 – Representação Gráfica do Escore-Síntese de Eficiência Técnica**

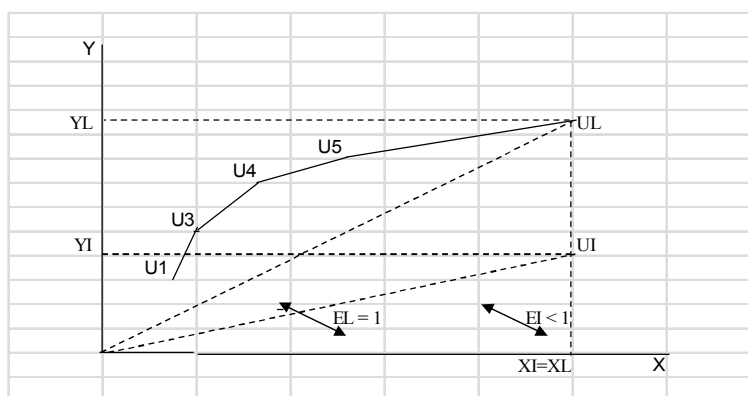
Nesse sentido, a ineficiência técnica de  $U_2$  é expressa por um escore-síntese menor do que o de  $U_L$ , da mesma forma que a ineficiência de  $U_1$  resulta em escore menor do que o de  $U_3$ .

Convencionou-se, a propósito, que, para cada uma das organizações situadas na fronteira eficiente,  $E_L = \frac{Y_L}{X_L} = 1$ , ou seja, para todas elas caracteriza-se uma situação de eficiência plena – escore igual à unidade ou, de modo equivalente, organização 100% eficiente.

Assim sendo, a eficiência relativa  $E_I$  de uma unidade  $U_1$  cujo ponto representativo não faz parte da fronteira eficiente pode ser medida como:

$$\frac{Y_I}{X_I} < 1 \text{ e este quociente é um escore-síntese para o seu desempenho,}$$

conforme ilustra o modelo gráfico da Figura 2.

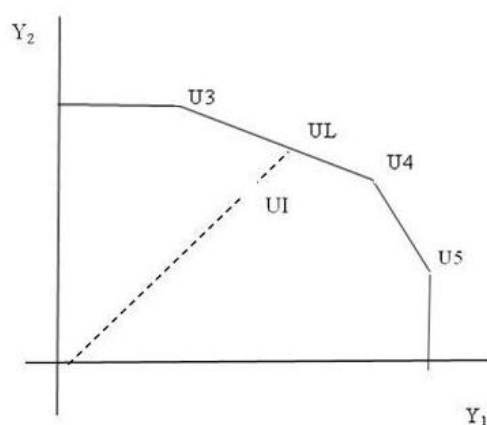


**Figura 2 – Representação Gráfica da Fronteira Eficiente**

Uma vez identificadas todas as unidades  $U_L$  que operam às melhores práticas empiricamente observadas, obtém-se, simultaneamente, a situação relativa de todas as demais unidades em termos de eficiência,  $E_I < 1$  e, também, a fronteira estimada pelo modelo DEA, representada na Figura 2 pelo conjunto de segmentos lineares que unem as unidades  $U_L$ , para as quais  $E=1$ , por exemplo as unidades  $U_3$ ,  $U_4$  e  $U_5$ .

Uma vez conhecidas as unidades componentes da fronteira eficiente calculada pelo modelo DEA, os resultados dos planos operacionais das unidades da fronteira podem ser utilizados para orientar a melhoria daqueles obtidos por uma unidade ineficiente até uma situação de fronteira, mediante o aumento da produção de todos os seus resultados observados na mesma proporção, o que também é identificado através do cálculo do modelo DEA.

Na Figura 3, com representação da fronteira de produção para dois tipos de resultados ( $Y_1$  e  $Y_2$ ), uma vez conhecidas, por exemplo, as unidades eficientes  $U_L$ ,  $U_3$ ,  $U_4$  e  $U_5$ , os resultados da unidade  $U_I$ , uma unidade ineficiente, podem ser melhorados até uma situação de fronteira, a situação correspondente à da “projeção eficiente da unidade  $U_I$  na fronteira”, a unidade  $U_L$ , cujo plano operacional é calculado como resultante de uma combinação linear dos planos de produção das unidades  $U_3$  e  $U_4$ , “pares” da unidade  $U_I$ .

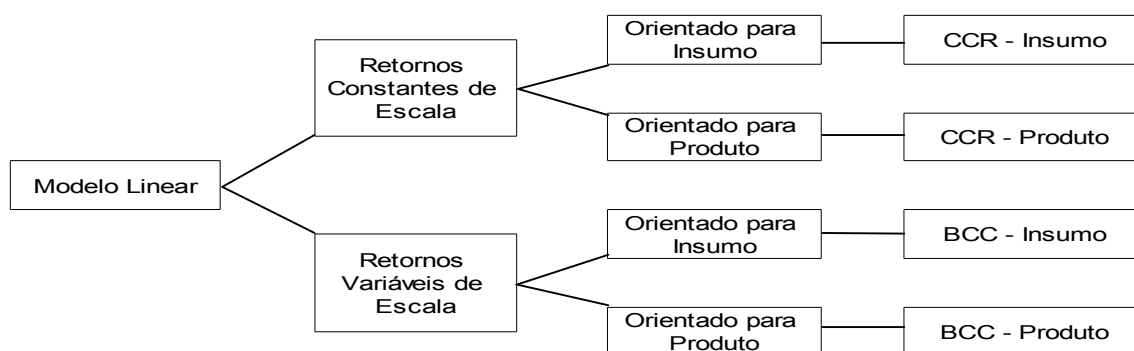


**Figura 3 – Representação Gráfica dos Pares de uma DMU Ineficiente**

Vale dizer, se uma DMU  $I$  é ineficiente, o seu escore-síntese calculado pelo modelo DEA é inferior a 1,  $E_I < 1$ , ao mesmo tempo que, neste caso, o

modelo identifica os pares desta DMU na fronteira eficiente. No entanto, se uma DMU L é eficiente, o seu escore-síntese calculado pelo Modelo DEA é unitário,  $E_L = 1$ , ao mesmo tempo em que, neste segundo caso, o modelo não identifica outros pares na fronteira eficiente, que não a própria DMU (COELLI, 1996).

Considerada em sua perspectiva atual, a DEA é uma metodologia a que está incorporada uma coleção de modelos já consagrados na literatura, dentre os quais o DEA – CCR, desenvolvido em 1978 por Charnes, Cooper e Rhodes e o DEA – BCC, criado em 1984 por Banker, Charnes e Cooper. Um resumo das características desses modelos é apresentado na Figura 4:



**Figura 4 – Características de Modelos DEA Focalizados na Literatura**

Aplicado a um conjunto de K organizações que utilizam M tipos de recursos para produzir resultados de N tipos, o cálculo do modelo DEA permite obter os escores-síntese  $E_{IK} = Y_{IK}/X_{IK} = (A_{1K} \cdot O_{1K} + \dots + A_{NK} \cdot O_{NK}) / (B_{1K} \cdot I_{1K} + \dots + B_{MK} \cdot I_{MK})$  de cada organização - em que os O representam resultados obtidos, os I representam recursos utilizados e os  $A_K$  e os  $B_K$  representam pesos, ou seja, a importância relativa de cada tipo de resultado obtido e tipo de recurso utilizado - e hierarquizá-las segundo o seu desempenho em termos de eficiência técnica relativa, com a especificação de um padrão de comparação - a fronteira eficiente.

Os modelos DEA-CCR originam-se da transformação desse problema de programação matemática fracionário. Essa transformação resulta em dois modelos: o modelo DEA-CCR-I, orientado para insumos, que minimiza o

consumo agregado de recursos, mantendo constante a produção; e o modelo DEA-CCR-O, com orientação para produtos, que mantém constante o consumo agregado e busca maximizar a produção.

Os modelos DEA-BCC, seja os orientados para a redução de insumos, seja os orientados para o aumento do produto, apresentam superfícies de fronteira com retornos variáveis de escala. Esses modelos são relevantes, pois possibilitam analisar processos produtivos em que a tecnologia utilizada admite que a produtividade máxima varie em função da escala de produção, o que permite comparar DMUs com portes distintos.

É destacado na literatura que, em princípio, a capacidade de obter uma boa discriminação do grupo das DMUs eficientes de um conjunto de unidades de observação é assegurada, segundo alguns autores, quando o modelo é especificado com um número de *inputs* que, adicionado ao número de *outputs* especificados, é menor do que a metade do número de unidades de observação, ou seja, quando  $2(M + N) \leq (K - 1)$  (Coelli; Rao; Battese, 1998) ou, segundo outros autores, quando  $3(M + N) \leq (K - 1)$  (DE NEGRI, 2003).

Nesta dissertação foi usado o programa DEAP versão 2.1 - *Data Envelopment Analysis (Computer) Program* - para calcular a fronteira de produção eficiente através da técnica DEA (COELLI, 1996).

Tendo em vista o objetivo de comparar os esquemas com o uso de Dose Padrão com os esquemas com o uso de Dose Alternativa de AM no tratamento da LC sob o critério da Análise Custo-Efetividade, o modelo DEA-BCC-O foi usado nesta dissertação para calcular e comparar os escores-síntese do desempenho relativo observado destes diferentes esquemas no tratamento dos participantes dos quatro grupos de tratamento da LC do ensaio clínico de equivalência do Lab Vigileish ao longo do período de seguimento do tratamento de cada paciente até a cura, bem como para identificar os “pares” de cada esquema de tratamento destes pacientes na fronteira eficiente.

### **4.3. Universo, Amostra e Coleta de Dados**

O universo da pesquisa desta dissertação é formado, portanto, pelo subconjunto dos pacientes com LC (cálculo amostral inicial de 60 pacientes), distribuídos em 4 grupos iniciais de tratamento da LC com 14 ou 15 pacientes

cada um, que participaram do ensaio clínico de equivalência do Lab Vigileish ao longo de todo o período de seguimento do tratamento de cada paciente do grupo até a cura - 59 pacientes ( $K = 59$ ).

Os dados secundários necessários sobre as quantidades dos procedimentos de assistência – 1 dispensação de medicamento AM, 4 tipos de procedimentos de atendimento clínico e 5 tipos de procedimentos de exame diagnóstico ( $M = 10$ ) – e sobre as consequências dos esquemas de tratamento – 8 indicadores de efetividade, entre os quais 1 evento de desfecho, 1 de efeito adverso eletrocardiográfico, 3 de efeitos adversos clínicos e 3 de efeitos adversos laboratoriais ( $N = 8$ ) - observadas por paciente nos quatro grupos do ensaio clínico de LC, retroativos ao início do período de seguimento do tratamento com esquemas de Dose Padrão de AM nos grupos A (esquema padrão do MS) e B (Dose Padrão intermitente), doravante denominados em conjunto “grupo 1” e com esquemas de Dose Alternativa de AM nos grupos de tratamento C (Dose Alternativa contínua) e D (Dose Alternativa intermitente), doravante denominados em conjunto “grupo 2”, constam dos bancos de dados do Lab Vigileish.

Os dados secundários sobre o custo unitário efetivo dos procedimentos de dispensação de medicamento, atendimento clínico e exame diagnóstico dos tratamentos com esquemas de Dose Padrão de AM no grupo 1 de tratamento da LC do ensaio clínico do Lab Vigileish e com o esquema de Dose Alternativa de AM no grupo 2 de tratamento constam dos bancos de dados do Laboratório de Pesquisa Econômica das Organizações de Saúde (LAPECOS).

Tendo em vista a formulação do problema e o número de unidades de observação da pesquisa, o Modelo DEA-BCC-O foi aplicado ao cálculo de uma fronteira eficiente única para o subconjunto dos 59 pacientes portadores de LC que participaram de um dos grupos de tratamento do ensaio clínico do Lab Vigileish até a cura, uma vez que foi observado 1 óbito de paciente do grupo de tratamento 1 por razões não relacionadas com o tratamento, e foram considerados, por paciente:

(a) o valor da despesa aos custos unitários efetivos inscritos no orçamento do IPEC (Despesa Direta), a preços de 2013, com 10 procedimentos de dispensação de medicamento, atendimento clínico e diagnóstico ao longo do período de seguimento do tratamento até a cura (ou

recursos), a saber:

- Despesa Indireta com AM;
- Despesa Direta com consultas de infectologistas entre os dias 10 e 80 de tratamento (CINFCTO\_10-80);
- Despesa Direta com consultas de médicos não-infectologistas entre os dias 110 e 770 de tratamento (CNINFCTO\_110-770);
- Despesa Direta com consulta adicional com otorrinolaringologistas para recidiva (CNINFCTO\_R);
- Despesa Direta com consultas de infectologistas extra-tratamento entre os dias 110 e 770 de tratamento (CINFCTO\_110-770);
- Despesa Direta com Eletrocardiograma (EXECG);
- Despesa Direta com exames prescritos nas 6 primeiras consultas de infectologistas entre os dias 10 e 80 de tratamento – Hemograma, TGO, TGP, Fosfatase Alcalina, Gama-GT, Potássio, Amilase, Lipase, ECG, Sorologia para Leishmaniose, Uréia, Creatinina e Glicose (EXINFCTO\_10-80 $\leq$ 6);
- Despesa Direta com exames prescritos nas consultas de infectologistas posteriores à sexta entre os dias 10 e 80 de tratamento – Hemograma, TGO, TGP, Fosfatase Alcalina, Gama-GT, Amilase, Lipase, Potássio, ECG, Uréia, Creatinina e Glicose (EXINFCTO\_10-80 $>$ 6);
- Despesa Direta com exames prescritos nas consultas de infectologistas entre os dias 110 e 770 de tratamento – Eletrocardiograma para o paciente DB1\_1 e Hemograma, Uréia, Creatinina, Glicose, TGO, TGP, Fosfatase Alcalina, Gama-GT, Amilase e Lipase para o paciente DA2\_13 (EXINFCTO\_110-770); e
- Despesa Direta com exames prescritos para recidiva nas consultas de médicos não-infectologistas – Biópsia, Imprint, Cultura para LTA, Exame Histopatológico, e PCR para LTA (EXNINFCTO\_R); e

(b) a frequência absoluta de ocorrência com respeito a 8 indicadores de efetividade (ou resultados), quando ponderados pela sua importância relativa, a saber:

- tipo de desfecho –  $[1*(\text{número de epitelações}) + 7,5*(\text{número de cicatrizações})]$  (DESFCHO);
- redução do número máximo de eventos cardiográficos adversos observados entre os pacientes –  $[15*(1 - \text{número de EA\_ECG})]$  ( $\blacktriangledown$ EA\_ECG);

- redução do número máximo de eventos clínicos adversos leves observados entre os pacientes –  $[1*(17 - \text{número de EA\_CL})]$  ( $\nabla\text{EA\_CL}$ );
- redução do número máximo de eventos clínicos adversos moderados observados –  $[7,5*(5 - \text{número de EA\_CM})]$  ( $\nabla\text{EA\_CM}$ );
- redução do número máximo de eventos clínicos adversos graves observados entre os pacientes–  $[15*(3 - \text{número de EA\_CG})]$  ( $\nabla\text{EA\_CG}$ );
- redução do número máximo de eventos laboratoriais adversos leves observados entre os pacientes–  $[1*(6 - \text{número de EA\_LL})]$  ( $\nabla\text{EA\_LL}$ );
- redução do número máximo de eventos laboratoriais adversos moderados observados entre os pacientes–  $[7,5*(1 - \text{número de EA\_LM})]$  ( $\nabla\text{EA\_LM}$ ); e
- redução do número máximo de eventos laboratoriais adversos graves observados entre os pacientes–  $[15*(2 - \text{número de EA\_LG})]$  ( $\nabla\text{EA\_LG}$ ).

Essa especificação do modelo DEA-BCC usado para o cálculo da fronteira eficiente das diferentes combinações empiricamente observadas dos procedimentos usados e das respectivas consequências obtidas com o tratamento de cada participante dos grupos de pacientes do ensaio clínico de equivalência dos esquemas de tratamento de LC com AM no Lab Vigileish resulta em que o número de procedimentos usados no tratamento ( $M = 10$ ), adicionado do número de indicadores de efetividade clínica sobre resultados obtidos ( $N = 8$ ), é inferior a um terço do número de pacientes monitorados nos 2 grupos de tratamento ( $K = 59$ ).

Essa relação entre o número de variáveis do modelo especificado e o número atual de unidades de observação significa que, em princípio, a especificação do modelo adotado – a escolha final dos recursos utilizados e resultados obtidos – preenche as pré-condições estabelecidas na literatura para assegurar o pleno aproveitamento do estudo, no que diz respeito à interpretação definitiva das ineficiências relativas do tratamento de uma parcela significativa dos pacientes dos grupos comparados, ou seja, daqueles pacientes para os quais o resultado alcançado por unidade de procedimento de assistência utilizado é inferior ao das condições de fronteira (DE NEGRI, 2003).



#### 4.4. Sumário da Análise custo-efetividade:

A análise custo-efetividade do ensaio clínico, compreendendo os primeiros 59 pacientes com leishmaniose cutânea, seguiu as seguintes etapas:

1) Definição das despesas em nível de microcustos, através dos valores apurados pelo Laboratório de Pesquisa em Economia das Organizações de Saúde (LAPECOS/IPEC), a preços de 2013, dos procedimentos clínicos dos esquemas de tratamento, como variáveis de *input* necessárias à especificação do modelo DEA para avaliação das diferentes intervenções do ensaio clínico.

2) Definição das consequências das intervenções apuradas pelo Lab Vigileish no ensaio clínico e cálculo de indicadores de efetividade relativos às consequências das diferentes intervenções como variáveis de *output* necessárias à especificação do modelo DEA.

3) Cálculo de um modelo DEA especificado com as despesas em nível de microcustos dos procedimentos clínicos dos esquemas de tratamento como variáveis de *input* e as consequências dos procedimentos clínicos dos esquemas de tratamento como variáveis de *output*, com vistas à avaliação do desempenho relativo dos esquemas de tratamento individual dos primeiros 59 pacientes com LC participantes do ensaio clínico no Lab Vigileish.

4) Cálculo e comparação das médias dos valores das despesas incorridas com os recursos utilizados e dos indicadores de resultados obtidos no tratamento individual dos pacientes acometidos da LC com os esquemas de Dose Padrão e com os esquemas alternativos de Dose Alternativa de AM.

5) Utilização dos resultados do cálculo do Modelo DEA-BCC-O para comparar o desempenho dos tratamentos individuais dos pacientes, com vistas a testar a hipótese de que, sob o critério da Análise Custo-Efetividade, o esquema de tratamento com Dose Alternativa de AM é mais eficiente do que o esquema de tratamento com Dose Padrão.

6) Verificação do(s) pare(s) de cada tratamento individual de paciente com LC pela sua projeção na fronteira eficiente.

## 5. RESULTADOS:

A Tabela 1 apresenta, a preços de 2013, os valores das despesas com recursos utilizados inscritos no orçamento do IPEC por paciente, apurados para cada um dos 29 pacientes do grupo 1 de tratamento da LC com esquemas de Dose Padrão de AM que participaram do ensaio clínico de equivalência do Lab Vigileish ao longo de todo o período de seguimento do tratamento de cada paciente do grupo até a cura.

Vale observar que, como requerido para a utilização do Modelo DEA, todos os pacientes do estudo foram avaliados pelo mesmo conjunto de critérios, de modo a determinar o(s) esquemas individuais de tratamento efetivos que pertenciam à fronteira de eficiência. *Inputs* e *outputs* deveriam ter, portanto, valores positivos (diferentes de zero). Sendo assim, os valores “zero” de *inputs* ou *outputs* (por exemplo, ausência de eventos adversos graves) foram convertidos em valor “0,1”. O mesmo procedimento foi seguido nas tabelas 2, 3 e 4.

**Tabela 1 - Recursos Utilizados por Paciente nos Esquemas de Tratamento de LC com Dose Padrão de AM**

ESQUEMAS DE TRATAMENTO DE LC COM DOSE PADRÃO DE AM - RECURSOS EM R\$ A PREÇOS DE 2013										
DMU	AM	CINFC TO (10-80)	CNINFC TO (110-770)	CNINFC TO (R)	CINFC TO (110-770)	EXEC G	EXINFC TO (10-80≤6)	EXINFC TO (10-80>6)	EXINFC TO (110-770)	EXNINFC TO (R)
DA1_1	249,00	575,82	223,30	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA1_2	249,00	863,73	246,40	0,10	287,91	10,42	4483,32	400,71	0,10	0,10
DA1_3	249,00	575,82	246,40	0,10	0,10	20,84	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA1_4	249,00	575,82	223,30	0,10	95,97	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA1_5	249,00	287,91	69,30	0,10	0,10	10,42	2241,66	0,10	0,10	0,10
DA1_6	249,00	575,82	246,40	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA1_7	249,00	575,82	246,40	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA1_8	249,00	479,85	184,80	0,10	0,10	10,42	3736,10	0,10	0,10	0,10
DA1_9	249,00	671,79	246,40	0,10	95,97	10,42	4483,32	133,57	0,10	0,10
DA1_10	249,00	575,82	246,40	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA1_11	249,00	575,82	238,70	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA1_12	249,00	671,79	238,70	0,10	95,97	10,42	4483,32	133,57	0,10	0,10
DA1_13	249,00	575,82	238,70	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA1_14	249,00	575,82	177,10	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA2_1	249,00	575,82	223,30	0,10	0,10	20,84	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA2_2	249,00	575,82	223,30	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA2_3	249,00	863,73	154,00	0,10	191,94	20,84	4483,32	400,71	0,10	0,10
DA2_4	249,00	575,82	246,40	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA2_5	249,00	671,79	246,40	0,10	95,97	10,42	4483,32	133,57	0,10	0,10
DA2_6	249,00	191,94	46,20	0,10	0,10	10,42	1494,44	0,10	0,10	0,10
DA2_7	249,00	767,76	246,40	0,10	191,94	10,42	4483,32	267,14	0,10	0,10
DA2_8	249,00	575,82	246,40	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA2_9	249,00	575,82	238,70	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA2_10	249,00	671,79	238,70	0,10	95,97	20,84	4483,32	133,57	0,10	0,10
DA2_11	249,00	575,82	246,40	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DA2_12	249,00	671,79	184,80	0,10	0,10	20,84	4483,32	133,57	0,10	0,10
DA2_13	249,00	671,79	269,50	0,10	95,97	10,42	4483,32	133,57	109,50	0,10
DA2_14	249,00	383,88	231,00	0,10	0,10	10,42	2988,88	0,10	0,10	0,10
DA2_15	249,00	575,82	238,70	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10

Os indicadores sobre os resultados obtidos por paciente, calculados para cada um dos 29 pacientes do grupo 1 de tratamento da LC com esquemas de Dose Padrão de AM que participaram do ensaio clínico de equivalência do Lab Vigileish ao longo de todo o período de seguimento do tratamento de cada paciente do grupo até a cura, são apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2 - Resultados Obtidos por Paciente nos Esquemas de Tratamento de LC com Dose Padrão de AM**

ESQUEMAS DE TRATAMENTO DE LC COM DOSE PADRÃO DE AM - RESULTADOS EM QUANTIDADES								
DMU	DESF CHO (C=7,5;E=1)	▼EA_ECG = 15*(1-EA_ECG)	▼EA_CL= 1*(17-EA_CL)	▼EA_CM= 7,5*(5-EA_CM)	▼EA_CG= 15*(3-EA_CG)	▼EA_LL = 1*(6-EA_LL)	▼EA_LM = 7,5*(1-EA_LM)	▼EA_LG = 15*(2-EA_LG)
DA1_1	7,5	15,0	14,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DA1_2	7,5	15,0	10,0	0,1	45,0	6,0	7,5	30,0
DA1_3	7,5	0,1	8,0	37,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DA1_4	7,5	15,0	7,0	22,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DA1_5	7,5	15,0	14,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DA1_6	7,5	15,0	16,0	37,5	45,0	4,0	7,5	30,0
DA1_7	7,5	15,0	12,0	37,5	45,0	5,0	0,1	30,0
DA1_8	7,5	15,0	12,0	37,5	45,0	3,0	7,5	30,0
DA1_9	7,5	15,0	15,0	37,5	45,0	5,0	7,5	15,0
DA1_10	7,5	15,0	3,0	22,5	45,0	3,0	0,1	30,0
DA1_11	7,5	15,0	12,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DA1_12	7,5	15,0	9,0	22,5	45,0	6,0	7,5	15,0
DA1_13	7,5	15,0	17,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DA1_14	7,5	15,0	13,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DA2_1	7,5	0,1	14,0	22,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DA2_2	7,5	15,0	15,0	37,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DA2_3	1,0	0,1	16,0	0,1	0,1	5,0	7,5	30,0
DA2_4	1,0	15,0	13,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DA2_5	1,0	15,0	12,0	37,5	45,0	3,0	7,5	30,0
DA2_6	7,5	15,0	17,0	37,5	45,0	6,0	0,1	30,0
DA2_7	7,5	15,0	10,0	22,5	45,0	3,0	0,1	30,0
DA2_8	7,5	15,0	8,0	22,5	45,0	5,0	0,1	30,0
DA2_9	1,0	15,0	15,0	37,5	45,0	3,0	7,5	0,1
DA2_10	7,5	0,1	15,0	37,5	45,0	6,0	0,1	30,0
DA2_11	7,5	15,0	17,0	37,5	45,0	3,0	0,1	30,0
DA2_12	7,5	0,1	10,0	30,0	30,0	5,0	7,5	15,0
DA2_13	7,5	15,0	12,0	7,5	45,0	1,0	7,5	30,0
DA2_14	7,5	15,0	0,1	30,0	45,0	4,0	0,1	30,0
DA2_15	7,5	15,0	16,0	37,5	45,0	5,0	0,1	30,0

A Tabela 3 apresenta, a preços de 2013, os valores das despesas com recursos utilizados inscritos no orçamento do IPEC por paciente, apurados para cada um dos 30 pacientes do grupo 2 de tratamento da LC com esquemas de Dose Alternativa de AM que participaram do ensaio clínico de

equivalência do Lab Vigileish ao longo de todo o período de seguimento do tratamento de cada paciente do grupo até a cura.

**Tabela 3 - Recursos Utilizados por Paciente nos Esquemas de Tratamento de LC com Dose Alternativa de AM**

ESQUEMAS DE TRATAMENTO DE LC COM DOSE ALTERNATIVA DE AM - RECURSOS EM R\$ A PREÇOS DE 2013										
MU <sup>D</sup>	AM	CINFCTO (10-80)	CNINFCTO (110-770)	CNINFC TO (R)	CINFCTO (110-770)	EXECCG	EXINFCTO (10-80≤6)	EXINFC TO (10-80>6)	EXINFCTO (110-770)	EXNINFCTO (R)
DB1_1	249,00	575,82	238,70	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	10,42	0,10
DB1_2	124,50	575,82	246,40	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB1_3	124,50	479,85	161,70	7,70	0,10	10,42	3736,10	0,10	0,10	710,69
DB1_4	124,50	479,85	207,90	0,10	0,10	10,42	3736,10	0,10	0,10	0,10
DB1_5	249,00	575,82	169,40	7,70	0,10	20,84	4483,32	0,10	0,10	710,69
DB1_6	124,50	479,85	215,60	0,10	0,10	10,42	3736,10	0,10	0,10	0,10
DB1_7	124,50	479,85	223,30	0,10	0,10	10,42	3736,10	0,10	0,10	0,10
DB1_8	124,50	575,82	238,70	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB1_9	249,00	575,82	231,00	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB1_10	124,50	575,82	231,00	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB1_11	124,50	479,85	146,30	7,70	0,10	10,42	3736,10	0,10	0,10	710,69
DB1_12	124,50	575,82	238,70	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB1_13	124,50	575,82	238,70	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB1_14	124,50	575,82	238,70	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB1_15	124,50	479,85	184,80	0,10	0,10	10,42	3736,10	0,10	0,10	0,10
DB2_1	249,00	767,76	169,40	7,70	191,94	10,42	4483,32	267,14	0,10	710,69
DB2_2	249,00	575,82	238,70	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB2_3	249,00	575,82	138,60	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB2_4	124,50	575,82	238,70	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB2_5	249,00	383,88	200,20	0,10	0,10	10,42	2988,88	0,10	0,10	0,10
DB2_6	124,50	575,82	238,70	0,10	0,10	20,84	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB2_7	124,50	575,82	138,60	7,70	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	710,69
DB2_8	124,50	575,82	246,40	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB2_9	124,50	575,82	246,40	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB2_10	249,00	671,79	246,40	0,10	95,97	20,84	4483,32	133,57	0,10	0,10
DB2_11	124,50	575,82	246,40	0,10	0,10	20,84	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB2_12	124,50	287,91	177,10	0,10	0,10	10,42	2241,66	0,10	0,10	0,10
DB2_13	124,50	575,82	207,90	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10
DB2_14	124,50	479,85	146,30	0,10	0,10	10,42	3736,10	0,10	0,10	0,10
DB2_15	124,50	575,82	184,80	0,10	0,10	10,42	4483,32	0,10	0,10	0,10

Os indicadores sobre os resultados obtidos por paciente, calculados

para cada um dos 30 pacientes do grupo 2 de tratamento da LC com esquemas de Dose Alternativa de AM que participaram do ensaio clínico de equivalência do Lab Vigileish ao longo de todo o período de seguimento do tratamento de cada paciente do grupo até a cura, são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4 - Resultados Obtidos por Paciente nos Esquemas de Tratamento de LC com Dose Alternativa de AM**

ESQUEMAS DE TRATAMENTO DE LC COM DOSE ALTERNATIVA DE AM - RESULTADOS EM QUANTIDADES								
DMU	DESF CHO (C=7, 5; E=1)	▼EA_ECG = 15*(1-ECG)	▼EA_CL= 1*(17-EA_CL)	▼EA_CM= 7,5*(5-EA_CM)	▼EA_CG= 15*(3-EA_CG)	▼EA_LL= 1*(6-EA_LL)	▼EA_LM= 7,5*(1-EA_LM)	▼EA_LG= 15*(2-EA_LG)
DB1_1	1,0	15,0	17,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DB1_2	1,0	15,0	12,0	37,5	45,0	4,0	7,5	30,0
DB1_3	7,5	15,0	15,0	37,5	45,0	4,0	7,5	30,0
DB1_4	1,0	15,0	10,0	37,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DB1_5	1,0	0,1	15,0	37,5	45,0	4,0	0,1	30,0
DB1_6	1,0	15,0	16,0	37,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DB1_7	1,0	15,0	7,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DB1_8	1,0	15,0	16,0	37,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DB1_9	7,5	15,0	15,0	30,0	45,0	6,0	7,5	30,0
DB1_10	7,5	15,0	17,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DB1_11	7,5	15,0	17,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DB1_12	7,5	15,0	15,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DB1_13	7,5	15,0	9,0	37,5	45,0	6,0	0,1	30,0
DB1_14	7,5	15,0	12,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DB1_15	7,5	15,0	13,0	30,0	45,0	6,0	7,5	30,0
DB2_1	1,0	15,0	16,0	37,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DB2_2	7,5	15,0	10,0	37,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DB2_3	7,5	15,0	17,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DB2_4	1,0	15,0	15,0	37,5	45,0	1,0	7,5	30,0
DB2_5	7,5	15,0	10,0	37,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DB2_6	1,0	15,0	8,0	37,5	45,0	0,1	7,5	30,0
DB2_7	7,5	15,0	17,0	37,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DB2_8	7,5	15,0	15,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0
DB2_9	1,0	15,0	7,0	37,5	45,0	4,0	7,5	30,0
DB2_10	7,5	15,0	16,0	37,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DB2_11	7,5	15,0	11,0	37,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DB2_12	7,5	15,0	17,0	37,5	45,0	4,0	7,5	30,0
DB2_13	7,5	15,0	14,0	37,5	45,0	5,0	7,5	15,0
DB2_14	7,5	15,0	16,0	37,5	45,0	6,0	7,5	30,0
DB2_15	7,5	15,0	17,0	37,5	45,0	5,0	7,5	30,0

A partir dos valores apurados sobre as Despesas Diretas incorridas por paciente que foram exibidos nas tabelas 1 e 3, a Tabela 5 compara os recursos em média utilizados por paciente nos esquemas de tratamento da LC com Dose Padrão e com Dose Alternativa de AM.

**Tabela 5 – Valor Médio das Despesas com Recursos Usados por Paciente nos Esquemas de Tratamento de LC com Dose Padrão e Dose Alternativa de AM**

ESQUEMAS DE TRATAMENTO DE LC COM AM - RECURSOS MÉDIOS POR PACIENTE EM R\$ A PREÇOS DE 2013										
DOSE	AM	CINFCTO (10-80)	CNINFC TO (110-770)	CNINFCTO (R)	CINFCTO (110-770)	EXECG	EXINFCTO (10-80≤6)	EXINFC TO (10-80>6)	EXINFC TO (110-770)	EXNINFC TO (R)
ALTA	249,00	589,06	219,05	0,10	43,09	12,22	4225,66	64,55	3,87	0,10
BAIXA	157,70	547,03	209,18	1,37	9,69	11,81	4184,43	13,45	0,44	118,53

Calculados os indicadores de efetividade clínica alcançada com o tratamento de cada paciente, que foram apresentados nas tabelas 2 e 4, a Tabela 6 permite cotejar os resultados dos esquemas de tratamento da LC com Dose Padrão e com Dose Alternativa de AM em média obtidos por paciente.

**Tabela 6 – Resultado Médio Obtido por Paciente nos Esquemas de Tratamento de LC com Dose Padrão e Dose Alternativa de AM**

ESQUEMAS DE TRATAMENTO DE LC COM AM - RESULTADOS MÉDIOS POR PACIENTE EM QUANTIDADES								
DOSE	DESFCO (C=7,5; E=1)	▼EA_ECG = 15*(1-EA_ECG)	▼EA_CL= 1*(17-EA_CL)	▼EA_CM= 7,5*(5-EA_CM)	▼EA_CG= 15*(3-EA_CG)	▼EA_LL= 1*(6-EA_LL)	▼EA_LM= 7,5*(1-EA_LM)	▼EA_LG= 15*(2-EA_LG)
ALTA	6,60	12,43	12,14	30,27	42,93	4,66	5,20	27,42
BAIXA	5,12	14,50	13,73	37,00	45,00	4,97	7,01	29,50

Resolvido o problema de programação linear para calcular o modelo DEA-BCC-O com a utilização do programa DEAP versão 2.1 - *Data Envelopment Analysis (Computer) Program*, obtêm-se os escores de eficiência técnica relativa apresentados na Tabela 7 para cada um dos tratamentos dos 59 pacientes dos esquemas de tratamento de LC com Dose Padrão e Dose

Alternativa de AM comparados nesta dissertação, cujo valor unitário não permitiu, no entanto, evidenciar variação de desempenho entre estes esquemas ao longo do período de seguimento do tratamento de cada paciente até a cura.

**Tabela 7 - Análise de Eficiência dos Esquemas de Tratamento de LC por Paciente (Modelo com Retornos Variáveis de Escala e Orientado para Resultados)**

ESQUEMAS COM DOSE PADRÃO		ESQUEMAS COM DOSE ALTERNATIVA	
DMU	ESCORE-SÍNTESE	DMU	ESCORE-SÍNTESE
DA1_1	1.000	DB1_1	1.000
DA1_2	1.000	DB1_2	1.000
DA1_3	1.000	DB1_3	1.000
DA1_4	1.000	DB1_4	1.000
DA1_5	1.000	DB1_5	1.000
DA1_6	1.000	DB1_6	1.000
DA1_7	1.000	DB1_7	1.000
DA1_8	1.000	DB1_8	1.000
DA1_9	1.000	DB1_9	1.000
DA1_10	1.000	DB1_10	1.000
DA1_11	1.000	DB1_11	1.000
DA1_12	1.000	DB1_12	1.000
DA1_13	1.000	DB1_13	1.000
DA1_14	1.000	DB1_14	1.000
DA2_1	1.000	DB1_15	1.000
DA2_2	1.000	DB2_1	1.000
DA2_3	1.000	DB2_2	1.000
DA2_4	1.000	DB2_3	1.000
DA2_5	1.000	DB2_4	1.000
DA2_6	1.000	DB2_5	1.000
DA2_7	1.000	DB2_6	1.000
DA2_8	1.000	DB2_7	1.000
DA2_9	1.000	DB2_8	1.000
DA2_10	1.000	DB2_9	1.000
DA2_11	1.000	DB2_10	1.000
DA2_12	1.000	DB2_11	1.000
DA2_13	1.000	DB2_12	1.000
DA2_14	1.000	DB2_13	1.000
DA2_15	1.000	DB2_14	1.000
		DB2_15	1.000

Finalmente, a Tabela 8 apresenta os “pares” na fronteira eficiente de cada um destes 59 pacientes acometidos de LC tratados com Dose Padrão e Dose Alternativa de AM, também identificados pelo cálculo do modelo DEA-BCC-O com a utilização do programa DEAP versão 2.1 - *Data Envelopment*



*Analysis (Computer) Program*, ou seja, as unidades da fronteira cuja combinação linear dos planos operacionais que adotam pode ser utilizada para orientar a melhoria dos resultados obtidos por uma unidade ineficiente até uma situação de fronteira. Dessa forma, a Tabela 8 evidencia que, entre os esquemas de tratamento dos 59 pacientes dos grupos de tratamento com Dose Padrão e Dose Alternativa de AM, houve 2 pacientes tratados com Dose Padrão cujo desempenho foi eficiente, quando comparado ao dos demais esquemas - DA1\_5 e DA2\_6; enquanto houve 7 pacientes tratados com Dose Alternativa cujo desempenho foi relativamente eficiente - DB1\_11, DB2\_3, DB2\_5, DB2\_7, DB2\_12, DB2\_14 e DB2\_15.

**Tabela 8 - Seleção dos Pares dos Esquemas de Tratamento de LC por Paciente (Modelo com Retornos Variáveis de Escala e Orientado para Resultados)**

DMU	PARES	DMU	PARES
DA1_1	OUTROS (DB2_14, DB2_3)	DB1_1	OUTROS (DB2_3, DB2_15)
DA1_2	OUTROS (DB2_14)	DB1_2	OUTROS (DB2_15, DB2_14)
DA1_3	OUTROS (DB2_14)	DB1_3	OUTROS (DB2_12, DB2_7)
DA1_4	OUTROS (DB2_14)	DB1_4	OUTROS (DB2_14)
DA1_5	DA1_5	DB1_5	OUTROS (DB2_7)
DA1_6	OUTROS (DB2_15, DB2_3)	DB1_6	OUTROS (DB2_14)
DA1_7	OUTROS (DB2_14, DA2_6)	DB1_7	OUTROS (DB2_14)
DA1_8	OUTROS (DB2_15, DB2_3, DB2_12)	DB1_8	OUTROS (DB2_14)
DA1_9	OUTROS (DB2_3, DB2_15, DB2_14)	DB1_9	OUTROS (DB2_14)
DA1_10	OUTROS (DB2_14, DA2_6)	DB1_10	OUTROS (DB2_15)
DA1_11	OUTROS (DB2_14)	DB1_11	DB1_11
DA1_12	OUTROS (DB2_14)	DB1_12	OUTROS (DB2_14, DB2_15)
DA1_13	OUTROS (DB2_15, DB2_3)	DB1_13	OUTROS (DB2_14)
DA1_14	OUTROS (DB2_14)	DB1_14	OUTROS (DB2_14)
DA2_1	OUTROS (DB2_14)	DB1_15	OUTROS (DB2_14)
DA2_2	OUTROS (DB2_14)	DB2_1	OUTROS (DB2_7)
DA2_3	OUTROS (DB2_3, DB2_14)	DB2_2	OUTROS (DB2_14)
DA2_4	OUTROS (DB2_14)	DB2_3	DB2_3
DA2_5	OUTROS (DB2_3, DB2_15)	DB2_4	OUTROS (DB2_15)
DA2_6	DA2_6	DB2_5	DB2_5
DA2_7	OUTROS (DA2_6, DB2_15)	DB2_6	OUTROS (DB2_15)
DA2_8	OUTROS (DB2_14, DA2_6)	DB2_7	DB2_7
DA2_9	OUTROS (DB2_15, DB2_3)	DB2_8	OUTROS (DB2_15, DB2_14)

DA2_10	OUTROS (DB2_14, DA2_6)
DA2_11	OUTROS (DA2_6, DB2_15)
DA2_12	OUTROS (DB2_14)
DA2_13	OUTROS (DB2_3, DB2_15)
DA2_14	OUTROS (DB2_5)
DA2_15	OUTROS (DA2_6, DB2_15)

DB2_9	OUTROS (DB2_14)
DB2_10	OUTROS (DB2_14)
DB2_11	OUTROS (DB2_14)
DB2_12	DB2_12
DB2_13	OUTROS (DB2_14, DB2_15)
DB2_14	DB2_14
DB2_15	DB2_15

## 6. DISCUSSÃO:

O uso de um número muito limitado de medicações para LC, a maioria de uso parenteral e com muitos efeitos adversos, leva à necessidade de pesquisas para comparar a eficácia de outros medicamentos com os tradicionais, ou de diferentes doses e vias de administração destes últimos, especialmente os antimoniais pentavalentes, considerados padrão para tratamento da LC no Novo Mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). A última série de relatórios técnicos da Organização Mundial de Saúde (WHO) relacionada ao controle da leishmaniose foi publicada em 2010 e recomenda o uso dos antimoniais pentavalentes por via sistêmica para o tratamento da LC do Novo Mundo com grau de evidência A (“evidência obtida através de pelo menos um ensaio clínico controlado randomizado com desenho apropriado”), melhor que o grau de evidência de outras medicações ou vias de aplicação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Entretanto, não existe um único esquema terapêutico aplicável a todas as formas de leishmaniose existentes ao redor do mundo. Esquemas terapêuticos estudados em determinadas regiões costumam ser aplicados para tratar populações residentes em outras áreas geográficas, com resultados variados. Idealmente, os regimes terapêuticos mais adequados deveriam ser estabelecidos para cada área endêmica, com base na sua efetividade e toxicidade, sem descuidar das dificuldades de administração e do custo (HEPBURN, 2000).

Embora análises econômicas já tenham sido feitas previamente com relação à leishmaniose cutânea (DEDET et al, 1991), de nosso conhecimento esta é a primeira vez em que a Análise Envoltória de Dados é empregada para avaliação das diferentes intervenções de um ensaio clínico em leishmaniose cutânea.

Ensaio clínico tem como objetivo a comprovação de que um tratamento tenha desempenho superior, equivalente, ou não inferior a outro tratamento, tanto quanto à eficácia/efetividade (obtenção de cura), quanto

com relação à segurança e tolerabilidade (efeitos adversos da medicação). Entretanto, um ensaio clínico deve ser planejado de forma a originar resultados mensuráveis, reproduzíveis e com significado clínico (OLLIARO et al, 2013). Um estudo prévio realizado no IPEC/FIOCRUZ foi um ensaio clínico cego e controlado, mas com pequeno número de casos (23 pacientes, 11 de Dose Padrão e 12 de Dose Alternativa), o que não permitiu ao estudo ter poder adequado para detectar diferenças no desfecho de efetividade (OLIVEIRA-NETO et al, 1997b). Um ensaio clínico com maior número de pacientes, utilizando a Dose Padrão padrão e comparando com Dose Alternativa foi realizado em uma área endêmica da Bahia, mas infelizmente ainda não foi publicado (AMPUERO, 2009).

O ponto de partida para a análise realizada no presente estudo é a noção de que a deficiência na avaliação das despesas e dos resultados dos projetos implica em desperdício de recursos (BISANG & KATZ, 1996), em transferência de recursos de projetos melhores para projetos sub-ótimos, e em desestímulo à substituição destes projetos por projetos eficientes no uso de recursos (COZZENS & MELKERS, 1997).

Três motivos podem comprometer a eficácia na alocação de recursos orientada para resultados na carteira de projetos de uma organização pública multipropósito de saúde, como o IPEC. O primeiro motivo é a dificuldade para uniformizar o cálculo e a apresentação dos custos incorridos na execução dos projetos de pesquisa clínica (ROVERE, 1997). O segundo motivo é a dificuldade para quantificar os resultados dos projetos desse tipo de organização, em termos dos ganhos de efetividade clínica que os novos tratamentos prescritos proporcionam. O terceiro motivo é que, nas organizações públicas multipropósito de saúde, cada esquema de tratamento envolve, simultaneamente: (a) vários procedimentos clínicos de atenção especializada que compartilham muitos recursos em comum; e (b) vários resultados clínicos complementares ou substitutos entre si.

A avaliação comparativa dos diferentes esquemas de tratamento adotados nas organizações públicas multipropósito de saúde requer que se identifique a importância relativa de cada tipo de procedimento clínico e atividade nas despesas incorridas nos diferentes esquemas de tratamento

comparados, e de cada tipo de resultado na efetividade clínica de cada esquema.

A apropriação dos custos de prestação dos serviços por procedimento clínico e atividade é objeto da literatura de gestão de custos.

Também importante é a escolha dos “pesos” de ponderação que devem ser usados para valorar, em termos relativos, os procedimentos clínicos e tipos de resultados. A ponderação utilizada no presente estudo se baseou no estudo de Lundkvist & Johnson (2004) que determinaram uma relação direta entre efeitos adversos da medicação e custos; e no estudo de Schneider et al (1994), em que os efeitos adversos de fármacos que demandaram internação em centro de tratamento intensivo representaram um custo 30 vezes superior ao custo de efeitos adversos que demandaram apenas exames laboratoriais adicionais, o que permitiu que um painel de *experts*, ou seja, os médicos responsáveis pela avaliação clínica dos pacientes no ensaio, sugerissem pesos de 1; 7,5; 15; e 30, respectivamente para efeitos adversos leves; moderados; graves; e muito graves. Também baseados nos mesmos estudos, os médicos responsáveis pela avaliação dermatológica no ensaio sugeriram ponderações de 1 para epitelização e 7,5 para cicatrização, tendo em vista que ambos os fenômenos fazem parte de um mesmo processo que é a progressão esperada da lesão de LC para a cura sob efeito de medicação eficaz.

A análise custo-efetividade dos tratamentos de Dose Padrão e Dose Alternativa avaliados através do ensaio clínico ora em curso visou examinar, simultaneamente, os custos incorridos e os ganhos de efetividade clínica decorrentes de cada tratamento, tendo por meta assegurar a eficácia na alocação de recursos orientada para resultados na atividade de pesquisa clínica.

Em decorrência das características dos custos nos procedimentos utilizados, dos resultados clínicos pretendidos e da escolha das combinações técnicas de procedimentos e resultados, peculiares da organização pública multipropósito de saúde, a incorporação da dimensão organizacional à análise custo-efetividade torna-se então necessária para assegurar algum significado empírico e rastreabilidade ao estudo.

Conceitos aplicáveis à incorporação da dimensão organizacional à análise custo-efetividade da inovação (BIRKINSHAW et al, 2008) devem ser

levados em consideração. A DEA permite a avaliação das diferentes intervenções do ensaio clínico pela comparação com aquela(s) que se revelar(em) como participantes da fronteira de eficiência, permitindo incorporar a dimensão da organização na análise econômica das diferentes intervenções do ensaio clínico.

O ensaio clínico do Lab Vigileish encontra-se em andamento desde outubro de 2008. Como o ensaio clínico prossegue esperamos que análises posteriores, com um número maior de pacientes, possam ter um melhor desempenho com relação à avaliação econômica utilizando-se o modelo DEA.

As estatísticas descritivas utilizadas na análise exploratória dos dados de diferenciação do desempenho relativo do tratamento individual dos pacientes acometidos da LC com os esquemas de Dose Padrão e de Dose Alternativa de AM foram muito semelhantes. O desempenho médio dos grupos de Dose Alternativa foi ligeiramente superior ao dos grupos de Dose Padrão.

Em adição, os escores-síntese de eficiência técnica relativa calculados pelo Modelo DEA não permitiram discriminar diferenças importantes entre os dois esquemas. Isso pode ser explicado, em parte, porque o cronograma do ensaio clínico previa a realização de consultas e exames complementares de 10 em 10 dias para os pacientes de todos os grupos durante o tratamento (entre os dias 10 e 50), tendo havido poucas diferenças entre estes com relação a ambos os quesitos. Após o tratamento, houve poucas consultas extras e exames complementares adicionais relacionados ao ensaio clínico, o que também dificultou a comparação entre os grupos, por apresentarem bastante uniformidade entre eles. Outro ponto importante a destacar foi o número de ampolas de AM utilizado por cada paciente; a dose diária é calculada tendo por base o peso do indivíduo, mas com um limite preconizado pelo Ministério da Saúde de 3 ampolas por dia. Os pacientes de Dose Alternativa com maior peso, que utilizaram mais de 5 ml por dia, ou seja, 2 ampolas diárias durante 30 dias, tiveram o mesmo consumo de ampolas que os pacientes de Dose Padrão com maior peso, que usaram 3 ampolas por dia durante 20 dias. Portanto, houve uma razoável equiparação de custos com a medicação entre os grupos de Dose Padrão e baixa.

Siciliani (2006) já havia assinalado que a análise de medidas de eficiência entre 17 hospitais italianos entre 1996 e 1999 demonstrou menor

poder de discriminação com o uso do método DEA com retornos variáveis de escala do que com o uso do DEA com retornos constantes de escala ou com modelos paramétricos; entretanto, o método DEA com retornos variáveis de escala é um modelo mais aderente às condições efetivas da tomada de decisão nas organizações públicas multipropósito de saúde.

Buscamos, aqui, identificar um modelo explicativo da organização que seja apropriado para orientar a escolha das variáveis de recursos utilizados e resultados obtidos a serem considerados nesse tipo de análise. Nesse sentido, foi escolhida a integração de um conjunto de conceitos básicos e procedimentos metodológicos:

(a) do modelo ABC sobre a apropriação dos custos orientada para incentivos, com vistas à escolha das variáveis de recursos utilizados;

(b) do Ensaio Clínico Fase III de equivalência de esquemas de tratamento comparados para LTA do Lab Vigileish sobre o apoio à decisão orientada para a efetividade, com vistas à escolha das variáveis de resultados obtidos; e

(c) do modelo DEA sobre a definição do plano de operação pró-eficiência da unidade produtiva multiprodutora, com vistas à escolha da combinação das quantidades de recursos utilizados e resultados obtidos pelo tomador de decisão.

Três motivos orientaram a escolha desses conceitos básicos e procedimentos metodológicos na análise custo-efetividade (ACE).

Primeiro, pelo modelo ABC, a apropriação dos custos ao preço de venda é orientada para a preservação da inclusão dos bens e serviços na pauta de produção da organização. A produção da quantidade demandada ao preço do mercado explica de que maneira, e em que medida, são formadas as despesas em nível de microcustos do conjunto das atividades da organização pública multipropósito de saúde que exercem influência potencial sobre a escolha e a mudança dos esquemas de tratamento utilizados. Os procedimentos de apuração de custos do modelo ABC podem, portanto, ser considerados adequados para a quantificação das variáveis de recursos utilizados na análise.

Segundo, o ensaio clínico de equivalência do Lab Vigileish se baseia na escolha dos esquemas de tratamento orientada pela previsão das

consequências dos mesmos. De forma que o enunciado numérico dos indicadores de efetividade dos esquemas de tratamento de LC do ensaio clínico pode, portanto, ser considerado adequado para a quantificação das variáveis de resultados usadas na análise.

Terceiro, a escolha dos planos de operação da organização pública multipropósito de saúde, segundo a ótica do Modelo DEA, é orientada para a busca de eficiência técnica relativa, o que explica de que maneira, e em que medida, são formadas as combinações de recursos utilizados e resultados obtidos que exercem influência potencial sobre a escolha dos diferentes esquemas de tratamento. A fronteira eficiente dos tratamentos individuais comparados pelo modelo DEA pode, portanto, servir de padrão de referência adequado para o cálculo dos escores-síntese e a identificação dos pontos referenciais (*benchmarks*) e “pares” usados na avaliação do desempenho relativo dos esquemas de tratamento estudados.

Como contribuição gerencial, a abordagem adotada neste estudo para a incorporação da dimensão organizacional à ACE numa organização multipropósito de saúde como o IPEC permite introduzir, no método de pesquisa empírica adotado, alguns procedimentos que visam conferir precisão e rastreabilidade à análise a partir do levantamento dos dados básicos e da apuração dos resultados. Isto confere confiabilidade aos valores e quantidades de recursos usados e resultados obtidos calculados na apuração: das despesas anuais e dos custos unitários efetivos dos procedimentos clínicos e doses de medicamentos usados; das consequências do uso dos métodos de tratamento em termos de efetividade clínica; e dos escores-síntese de ACE do tratamento de cada paciente.

Explicitamos, na análise, os procedimentos de cálculo e estimação dos valores e quantidades das despesas anuais e dos custos unitários efetivos dos procedimentos clínicos e doses de medicamentos usados como variáveis de recursos utilizados. Os procedimentos de construção e cálculo dos indicadores de efetividade como variáveis de resultado obtido foram estabelecidos para, em princípio, assegurar o rastreamento das consequências efetivas do tratamento individual de cada um desses pacientes até a cura.

O número de variáveis de recursos utilizados e resultados obtidos do modelo DEA usadas para o cálculo da fronteira eficiente e dos escores-síntese



de eficiência técnica relativa observada, bem como para a identificação dos *benchmarks* e “pares”, com respeito ao tratamento individual pacientes estudados no ensaio clínico do Lab Vigileish, foi definido para, em princípio, permitir confirmar:

(a) a diferença estatisticamente significativa entre os escores-síntese de eficiência técnica relativa calculados, de um lado, sobre o desempenho dos tratamentos relativamente eficientes de pacientes individuais e, de outro, a propósito do desempenho dos tratamentos relativamente ineficientes dos demais pacientes; e

(b) a diferença estatisticamente significativa entre os escores-síntese de eficiência técnica relativa calculados, sobre o desempenho dos tratamentos de pacientes individuais com Dose Padrão de AM e com Dose Alternativa de AM.

Portanto, a abordagem adotada para a incorporação da dimensão organizacional à ACE apresenta virtudes. O uso do modelo DEA-BCC-O mostrou-se frutífero para avaliar a eficácia dos esquemas de tratamento da LC com AM, uma vez que a modelagem DEA revelou poder explicativo, assim como trouxe uma contribuição gerencial.

Em que pese a semelhança dos protocolos em cada intervenção do ensaio clínico, como descrito acima, a conseqüente reduzida variabilidade das variáveis quantificadas para cada unidade de observação, e o reduzido número de observações disponíveis, o resultado do cálculo do modelo DEA-BCC-O:

(a) não permitiu discriminar os diferentes esquemas de tratamento de pacientes através dos escores-síntese calculados – veja a Tabela 7;

(b) permitiu discriminar os diferentes esquemas de tratamento de pacientes através da identificação dos pares dos esquemas ineficientes de tratamento;

(c) permitiu evidenciar a presença de mais pacientes com Dose Alternativa do que pacientes com Dose Padrão na fronteira eficiente, através do procedimento de identificação dos pares dos esquemas ineficientes de tratamento de pacientes – veja a Tabela 8;

(c) corrobora o resultado da comparação entre as médias dos valores das despesas incorridas com os recursos utilizados e dos resultados obtidos nos esquemas de tratamento de pacientes com Dose Padrão e com Dose

Alternativa de AM, indicativo da eficiência relativa dos esquemas de tratamento de pacientes com Dose Alternativa de AM – veja as tabelas 5 e 6; e

(d) é consistente com resultado de estudo recente sobre a substituição do esquema rotineiro de AM para o tratamento da LTA no Lab Vigileish em 2006 pelo ensaio clínico implementado em 2009, que confirmou a contribuição desta inovação para a eficiência no uso dos recursos especializados utilizados nas PAIs do IPEC (SCHUBACH et al, 2011).

Os indicadores calculados permitiram, portanto, identificar os critérios de avaliação necessários a confirmar a hipótese de racionalidade econômica implícita no modelo DEA-BCC-O, em circunstâncias nas quais o uso de indicadores de custos e de efetividade convencionais costuma colocar o avaliador em posição inconclusiva, como é o caso em unidades de produção multipropósito: a adoção dos diferentes esquemas de tratamento efetivamente se espelha nas melhores práticas, os “pares”, em busca de eficiência.

Identificamos ganhos de desempenho nos esquemas de tratamento da LC com Dose Alternativa de AM em termos de ACE. A análise de eficiência ofereceu evidências de que o processo de comparação econômica de tratamentos adotado neste estudo certamente pode ser aplicado a qualquer organização multipropósito de saúde. No caso específico do tratamento da leishmaniose, o processo descrito trará benefícios diretos às instituições e pessoas envolvidas com Saúde Pública no Brasil.

Neste sentido, a análise de eficiência oferece um marco conceitual elucidativo e uma ferramenta informativa para o conhecimento e a tomada de decisão sobre os esquemas de tratamento da LC.

## 7. CONCLUSÕES:

- 1- Os grupos de Dose Padrão e Dose Alternativa do ensaio clínico mostraram desempenho semelhante quando comparados os escores-síntese dos esquemas de tratamento individual dos pacientes com LC segundo o modelo DEA.
- 2- Através do procedimento de identificação dos pares dos esquemas ineficientes de tratamento de pacientes, houve mais pacientes tratados com Dose Alternativa pertencentes à fronteira de eficiência do que pacientes tratados com Dose Padrão.
- 3- O resultado da comparação entre as médias dos valores das despesas incorridas com os recursos utilizados e dos resultados obtidos nos esquemas de tratamento com Dose Padrão e com Dose Alternativa de AM é indicativo da eficiência relativa dos esquemas de tratamento com Dose Alternativa de AM.
- 4- Estudos adicionais deverão ser realizados, com maior número de pacientes, de modo a permitir um poder melhor de discriminação na análise econômica das diferentes intervenções do ensaio utilizando-se o modelo DEA.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Akhavan D. Análise de custo-efetividade do componente de leishmaniose no Projeto de Controle de Doenças Endêmicas no Nordeste do Brasil (PCDEN). Rev Patol Trop. 1996; 25 (92): 203 – 252.
2. Ampuero Vela JS. Eficácia e segurança da Dose Alternativa de antimonial pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em área endêmica da Bahia, Brasil: ensaio clínico randomizado. Brasília. Tese [doutorado] - Universidade de Brasília, Núcleo de Medicina Tropical; 2009.
3. Antezana G, Zeballos R, Mendoza C, Lyevre P, Valda L, Cardenas F, et al. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1992; 86: 31 – 33.
4. Antonio LF. Resposta à Intradermorreação de Montenegro e ocorrência de falha terapêutica na forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana: um estudo de caso controle. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado] – Instituto de Pesquisa Evandro Chagas/Fiocruz, Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas e Parasitárias, 2012.
5. Arana BA, Mendoza CE, Rizzo NR, Kroeger A. Randomized, controlled, double-blind trial of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin plus methylbenzethonium chloride ointment in Guatemala. Am J Trop Med Hyg. 2001; 65 (5): 466 – 470.
6. Armijos RX, Weigel MM, Calvopiña M, Mancheno M, Rodrigez R. Comparison of the effectiveness of two topical paromomycin treatment versus meglumine antimoniate for New World cutaneous leishmaniasis. Acta Trop. 2004; 91 (2): 153 – 160.
7. Aronson NE, Wortmann GW, Byrne WR, Howard RS, Bernstein WB, Marovich MA, et al. A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous Sodium stibogluconate for the treatment of

- cutaneous *Leishmania major* infection. PLOS Neglect Trop Dis. 2010; 4 (3): e628.
8. Azeredo-Coutinho RB, Conceição-Silva F, Schubach A, Cupolillo E, Quintella LP, Madeira MF, et al. First report of diffuse cutaneous leishmaniasis and *Leishmania amazonenses* infection in Rio de Janeiro State, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007; 101: 735 – 737.
  9. Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SCF. Comparative study of two antimonial therapy schedules for treating cutaneous leishmaniasis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1997; 92 (supl.I): 223.
  10. Baptista C, Schubach AO, Madeira MF, Leal CA, Pires MQ, Oliveira FS, et al. *Leishmania (Viannia) braziliensis* genotypes identified in lesions of patients with atypical or typical manifestations of tegumentary leishmaniasis: evaluation by two molecular markers. Experim Parasitol. 2009; 42: 317 – 322.
  11. Baptista C, Schubach AO, Madeira MF, Miranda LFC, Pinto AGS, Barros JHS, et al. Evaluation of genetic polymorphism of *Leishmania (V.) braziliensis* isolates obtained from the same patient before and after therapeutic failure or reactivation of cutaneous lesions. J Trop Med. 2012; 2012:808132.
  12. Bedoya-Pacheco SJ, Araujo-Melo MH, Valete-Rosalino CM, Pimentel MI, Conceição-Silva F, Schubach AO, et al. Endemic tegumentar leishmaniasis in Brazil: correlation between level of endemicity and number of cases of mucosal disease. Am J Trop Med Hyg. 2011; 84 (6): 901 – 905.
  13. Belkaid Y, von Stebut E, Mendez S, Lira R, Caler E, Bertholet S, et al. CD8<sup>+</sup> T cells are required for primary immunity in C57BL/6 mice following low-dose, intradermal challenge with *Leishmania major*. J Immunol. 2002; 168: 3992 – 4000.
  14. Berman JD, Chulay JD, Hendricks LD, Oster CN. Susceptibility of clinically and sensitive and resistant *Leishmania* to pentavalent antimony in vitro. Am J. Trop Med Hyg. 1982; 31: 459-65.
  15. Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. Review Infect Dis. 1988; 10: 560 – 586.

16. Birkinshaw J, Hamel G, Mol MJ. Management innovation. *Acad Managem Rev.* 2008; 4 (33): 825 - 845.
17. Bisang R, Katz J. Eficacia y Eficiencia Microeconómica en Instituciones no Sujetas a Reglas Convencionales de Mercado. Buenos Aires, 1996;[s.n], Mimeo.
18. Brummitt CF, Porter JA, Herwaldt BL. Reversible peripheral neuropathy associated with sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 1996; 22(5): 878-879.
19. Cesconetto A, Lapa JS, Calvo MCM. Avaliação da eficiência produtiva de hospitais do SUS de Santa Catarina, Brasil. *Cad Saude Publ.* 2008; 24 (10): 2407 – 2417.
20. Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (Sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg.* 1985; 34: 702 – 709.
21. Coelli, T. A Guide to DEAP Version 2.1: A data envelopment analysis (computer) program. Australia: Centre for Efficiency and Productivity Analysis, 1996. (Working Paper, n. 8).
22. Coelli TJ, Rao DSP, O'Donnell CJ, Battese GE. An introduction to efficiency and productivity analysis. Second Edition. 2005. Springer, New York, 338 p.
23. Costa JM, Vale KC, Franca F, Saldanha AC, Silva JO, Lago EL, et al. Spontaneous healing of leishmaniasis caused by *Leishmania Vianna braziliensis* in cutaneous lesions. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1990; 23: 205 – 208.
24. Cozzens SE, Melkers JE. Use and usefulness of performance measurement in state science and technology programs. *PSJ.* 1997; 25 (3): 425 - 435.
25. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Talhari CC, Silva RM, Yamashita EPG, Penna GO, et al. Randomized controlled clinical trial to Access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) gyuanensis* in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84 (2): 255 – 260.

26. DATASUS [homepage na Internet]. Leishmaniose Tegumentar Americana – casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan Net. [Acesso em 30 abr 2013]. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/lta/bases/1tabrnet.def>.
27. De Negri F. Desempenho Comercial das Empresas Estrangeiras no Brasil na Década de 90. Dissertação [Mestrado]. IE-Unicamp, Campinas, Brasil; 2003.
28. Deane LM. Sobre Gaspar Vianna, no centenário de seu nascimento. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1985; 80 (2): 122- 124.
29. Dedet JP, Pillot B, Gentilini M. Evaluation of the socioeconomic costs of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. Rev Epidemiol Sante Publique. 1991; 39 (2): 129 – 133.
30. Diniz DS, Costa ASV, Escalda PMF. The effect of age on the frequency of adverse reactions caused by antimony in the treatment of American tegumentary leishmaniasis in Governador Valadares, State of Minas Gerais, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2012; 45 (95): 597 – 600.
31. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D. User's guide to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? JAMA. 1997; 277 (19): 1552 – 1557.
32. Faghihi G, Tavakoli-kia R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate. Clin Exp Dermatol. 2003; 28 (1): 13 – 16.
33. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JÁ. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 15 (2): CD004834.
34. González U, Pinart M, Reveiz L, Rengifo-Pardo M, Tweed J, Macaya A, et al. Designing and reporting clinical trials on treatments for cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2010; 51 (4): 409 – 419.

35. Grogl M, Thomason TN, Franke ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1992; 47: 117 – 126.
36. Hadighi R, Mohebbali M, Boucher P, Hajjarian H, Khamesipour A, Ouellette M. Unresponsiveness to glucantime treatment in Iranian cutaneous leishmaniasis due to drug-resistant *Leishmania tropica* parasites. *PLOS Med.* 2006; 3 (5): e162.
37. Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25: 363 – 370.
38. Layegh P, Rahsepar S, Rahsepar AA. Systemic meglumine antimoniate in acute cutaneous leishmaniasis: children versus adults. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84 (4): 539 – 542.
39. Lobo MSC, Silva ACM, Lins MPE, Fiszman R. Impacto da reforma de financiamento de hospitais de ensino no Brasil. *Rev Saude Publ.* 2009; 43 (3): 437 – 445.
40. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004; 18 (3): 275 – 280.
41. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villas-Boas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil. A randomized and controlled trial. *PLOS Neglect Trop Dis.* 2010; 4 (12): e912.
42. Marsden PD, Tada MS, Barretto AC, Cuba CC. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1984; 78: 561 – 562.
43. Marsden PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1985; 18: 187 – 198.
44. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis (“espundia” Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986; 80: 859 – 876.
45. Marzochi MCA, Marzochi KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. *Cad Saude Publ.* 1994; 10 (supl 2): 359 – 375.



46. McBride MO, Linney M, Davidson RN, Weber JN. Pancreatic necrosis following treatment of leishmaniasis with Sodium stibogluconate. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 710.
47. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2ª Edição Atualizada. Brasília, 2010, 180 p.
48. Ministério da Saúde [homepage na Internet]. Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana. Grandes Regiões e Unidades Federadas (1990 a 2011). [Acesso em 09 mai 2013a]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012\\_11\\_casos\\_de\\_lta\\_entre\\_1990\\_e\\_2011.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_casos_de_lta_entre_1990_e_2011.pdf).
49. Ministério da Saúde [homepage na Internet]. Coeficiente de detecção de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas (1990 a 2011).[Acesso em 09 mai 2013b]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012\\_11\\_coeficiente\\_deteccao\\_lta\\_entre\\_1990\\_e\\_2011.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_coeficiente_deteccao_lta_entre_1990_e_2011.pdf).
50. Morgado FN, Schubach AO, Rosalino CMV, Quintella LP, Santos G, Salgueiro MM, et al. Is the in situ inflammatory reaction an important tool to understand the cellular immune response in American tegumentary leishmaniasis? *Br J Dermatol*. 2008; 158: 50 – 58.
51. Nakagawa M. ABC: Custeio Baseado em Atividades. São Paulo: Atlas; 1994.
52. National Institutes of Health [homepage na Internet]. Clinical Trials. Learn about clinical studies. [Acesso em 14 mai 13]. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#ClinicalTrials>
53. National Institute of Allergy and Infectious Diseases [homepage na Internet]. Division of AIDS Table for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0, December 2004; Clarification August 2009. [Acesso em 25 out 13]. Disponível em: [http://rsc.techres.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table\\_for\\_Grading\\_Severity\\_of\\_Adult\\_Pediatric\\_Adverse\\_Events.pdf](http://rsc.techres.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf)
54. Neves LO, Talhari AC, Gadelha EPN, Silva Jr RM, Guerra JAO, Ferreira LCL, et al. A randomized clinical trial comparing meglumine

- antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *An Bras Dermatol*. 2011; 86 (6): 1092 – 1101.
55. Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Ansari N, Siadat AH, Nilforoushan Z, Firouz A. A comparative study between the efficacy of systemic meglumine antimoniate therapy with standard or low dose plus oral omeprazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Vector Borne Dis*. 2008; 45: 287 – 291.
56. Nuti Sm Daraio C, Speroni C, Vainieri M. Relationships between technical efficiency and the quality and costs of health care in Italy [periódico na Internet]. *Int J Qual Health Care*. 2011 [Acessado em 25 out 13] 1-7. Disponível em: <http://intqhc.oxfordjournals.org/content/early/2011/03/31/intqhc.mzr005.full.pdf+html>
57. Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, Marzochi MC, Andrade CA. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop*. 2011; 118: 87 – 96.
58. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Gonçalves-Costa SC, Souza CF, Grimaldi Jr G. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000; 42 (6): 321-325.
59. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Araujo ML, Pirmez C. High and low doses of antimony (Sb<sup>v</sup>) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1996; 91 (2): 207-209.
60. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves-Costa SC, Pirmez C. A low dose antimony treatment In 159 patients with American cutaneous leishmaniasis. Extensive follow-up studies (up to 10 years). *Am J Trop Med Hyg*. 1997a; 57 (6): 651-655.
61. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Pirmez C, Gonçalves-Costa SC. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage

- (20mg/kg/day) antimony regimens. *Pathol Biol (Paris)* 1997b; 45 (6): 496-499.
62. Olliaro P, Vaillant M, Arana B, Grogl M, Modabber F, Magill A, et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. *PLOS Neglect Trop Dis.* 2013; 7 (3): e2130.
63. Palacios R, Osorio LE, Grajalew LF, Ochoa MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania Viannia* species. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 64(3-4): 187-193.
64. Passos VM, Barretto SM, Romanha AJ, Krettli AU, Volpini AC, Lima-e-Costa MF. American cutaneous leishmaniasis: use of a skin test as a predictor of relapse after treatment. *Bull World Health Organ.* 2000; 78 (8): 968 – 974.
65. Pessôa SB, Barretto MP. *Leishmaniose Tegumentar Americana.* Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação. Rio de Janeiro, 1948, 527 p.
66. Pirmez C, Yamamura M, Uyemura K, Paes-Oliveira M, Conceição-Silva F, Modlin R. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J Clin Invest.* 1993; 91: 1390 - 1395.
67. Quintella LP, Cuzzi T, Madeira MF, Okamoto T, Schubach AO. Immunoperoxidase technique using an anti-*Leishmania (L.) chagasi* hyperimmune serum in the diagnosis of culture-confirmed American tegumentary leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2009; 51 (92): 83 – 86.
68. Quintella LP, Passos SRL, Miranda LHM, Cuzzi T, Barros MBL, Valle ACF, et al. Proposal of a histopathological predictive rule for the differential diagnosis between American tegumentary leishmaniasis and sporotrichosis skin lesions. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 837 – 846.
69. Rodrigues AM, Hueb M, Santos TARR, Fontes CJF. Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimonate. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39(2): 139-145.

70. Romero GAS, Hueb M, D'Oliveira Jr A, Schubach A. Simpósio sobre tratamento das leishmanioses. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001; 34: 58 – 68.
71. Rosa MEA, Machado PRL. Disseminated leishmaniasis: clinical, immunological, and therapeutic aspects. *Drug Dev Res.* 2011; 72: 437 – 441.
72. Rovere M. Políticas y gestión en las organizaciones de ciencia y tecnología en salud. Washington, D.C.: OPAS; 1997. (OPS/HDP/HDR/97.05). (Mimeo).
73. Rubiano LC, Miranda MC, Arenas SM, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, et al. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis.* 2012; 205: 684 – 692.
74. Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2006; 45: 819 – 821.
75. Sancho LG. Revisitando a literatura sobre custo-efetividade e utilidade em saúde. *Cad Saude Publ.* 2008; 24 (12): 2735 – 2746.
76. Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 1995; 52 (21): 2415 – 2418.
77. Schubach A. Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado] - Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ, Medicina Tropical; 1990.
78. Schubach AO, Carvalho FA, Jorge MJ, Souza AC, Avellar CM, Borges FM et al. Avaliação econômica da inovação no tratamento da leishmaniose tegumentar americana no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LAB-VIGILEISH/IPEC/FIOCRUZ): uma experiência com a análise de eficiência. Estudo de avaliação analítica N° 21. Relatório Institucional. (SEMOC/IPEC/FIOCRUZ, 2011). Mimeo
79. Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araújo ML, Francesconi-do-Vale AC, et al. Retrospective study of 151 patients

- with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005; 38: 213-217.
80. Schubach A, Miekeley N, Mortari SR, Moreira JS, Conceição – Silva F, Salgueiro MM, et al. Estudos sobre o metabolismo de antimônio e de suas espécies químicas no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana com baixas doses de antimônio. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35: 102- 103.
81. Siciliani L. Estimating technical efficiency in the hospital sector with panel data: a comparison of parametric and non-parametric techniques. *Appl Health Econ Health Policy.* 2006; 5 (2): 99 – 116.
82. Silva LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciênc Saude Coletiva.* 2003; 8 (2): 501 – 520.
83. Soto J, Fuya P, Herrera R, Berman J. Topical paromomycin/methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimoniate as treatment for American cutaneous leishmaniasis: controlled study. *Clin Infect Dis.* 1998; 26 (1): 56 – 58.
84. Soto J, Rojas E, Guzman M, Verduguez A, Nena W, Maldonado M, et al. Intralesional antimony for single lesions of Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2013; 56 (9): 1255 – 1260.
85. Valencia C, Arévalo J, Dujardin JC, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Zimic M. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. *PLOS Neglect Trop Dis.* 2012; 6 (6): e1656.
86. Valmorbidia SMI, Ensslin SR, Ensslin L, Bortoluzzi SC. Avaliação de Desempenho Organizacional: Panorama das Publicações em Periódicos Nacionais. *Sociedade Contabilidade Gestão.* 2012; 7(2): 67 – 84.
87. Vanni T, Luz PM, Ribeiro RA, Novaes HMD, Polanczyk CA. Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. *Cad Saude Publ.* 2009; 25 (12): 2543 – 2552.
88. Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valete-Rosalino CM, Coutinho RS, Conceição-Silva F, et al. American tegumentary leishmaniasis in

- older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 614 – 616.
89. Veiga JP, Wolff ER, Sampaio RN, Marsden PD. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. *Lancet.* 1983; 2: 569.
90. Vélez I, López L, Sánchez X, Mestra L, Rojas C, Rodríguez E. Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 83 (2): 351 – 356.
91. World Health Organization [homepage na Internet]. WHO Technical Report Series 949. Control of the leishmaniases. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases. Geneva, 22-26 March 2010.[Acesso em 13 out 13]. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_949\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf)
92. Wortmann G, Miller RS, Oster C, Jackson J, Aronson N. A randomized, Double-blind study of the efficacy of a 10- or 20-day course of Sodium stibogluconate for treatment of cutaneous leishmaniasis in United States military personnel. *Clin Inf Dis.* 2002; 35 (3): 261 – 267