

Avaliação farmacoeconômica dos tratamentos para Leishmaniose Visceral no estado de Sergipe

João Luiz Alves dos Santos (HUSE) - j_l_alves@hotmail.com

Simone de Cássia Silva (UFS) - scassia@gmail.com

Roque Pacheco Almeida (UFS) - roquepachecoalmeida@gmail.com

Resumo:

A busca por novas alternativas terapêuticas para as leishmanioses é considerada essencial pela Organização Mundial da Saúde, em virtude da elevada toxicidade dos medicamentos atualmente utilizados, seu alto custo e o risco de resistência. Este estudo é uma análise econômica atrelada a um ensaio clínico multicêntrico, onde foi realizada a análise sobre os dados obtidos do estado de Sergipe, tendo sido acompanhados 62 pacientes, randomizados para o tratamento com antimoniato de meglumina (grupo A), considerado o esquema de primeira escolha no Brasil, anfotericina B desoxicolato (grupo B), anfotericina B lipossomal (grupo C) e o esquema terapêutico combinado de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal (grupo D), com o objetivo de realizar uma análise de decisão entre estes esquemas terapêuticos, tanto para adultos como para crianças. Foram considerados dois cenários: 1) os pacientes são tratados ambulatorialmente com o antimoniato de meglumina, porém com um menor acompanhamento de suas reações adversas potencialmente letais e uma possível menor adesão ao tratamento; 2) os pacientes são internados durante todo o período do tratamento, porém com um risco maior de infecções hospitalares e aumento de custos do tratamento. No custo-eficácia para o cenário 1 o antimoniato de meglumina foi o tratamento de primeira escolha; no cenário 2, a combinação de medicamentos (grupo D) se apresentou como o mais custo-eficaz, ambos tanto para adultos como para crianças.

Palavras-chave: *Farmacoeconomia. Leishmaniose visceral. Combinação de Medicamentos.*

Área temática: *Custos como ferramenta para o planejamento, controle e apoio a decisões*

Avaliação farmacoeconômica dos tratamentos para Leishmaniose Visceral no estado de Sergipe

Resumo

A busca por novas alternativas terapêuticas para as leishmanioses é considerada essencial pela Organização Mundial da Saúde, em virtude da elevada toxicidade dos medicamentos atualmente utilizados, seu alto custo e o risco de resistência. Este estudo é uma análise econômica atrelada a um ensaio clínico multicêntrico, onde foi realizada a análise sobre os dados obtidos do estado de Sergipe, tendo sido acompanhados 62 pacientes, randomizados para o tratamento com antimoniato de meglumina (grupo A), considerado o esquema de primeira escolha no Brasil, anfotericina B desoxicolato (grupo B), anfotericina B lipossomal (grupo C) e o esquema terapêutico combinado de antimoniato de meglumina com anfotericina B lipossomal (grupo D), com o objetivo de realizar uma análise de decisão entre estes esquemas terapêuticos, tanto para adultos como para crianças. Foram considerados dois cenários: 1) os pacientes são tratados ambulatorialmente com o antimoniato de meglumina, porém com um menor acompanhamento de suas reações adversas potencialmente letais e uma possível menor adesão ao tratamento; 2) os pacientes são internados durante todo o período do tratamento, porém com um risco maior de infecções hospitalares e aumento de custos do tratamento. No custo-eficácia para o cenário 1 o antimoniato de meglumina foi o tratamento de primeira escolha; no cenário 2, a combinação de medicamentos (grupo D) se apresentou como o mais custo-eficaz, ambos tanto para adultos como para crianças.

Palavras-chave: Farmacoeconomia. Leishmaniose visceral. Combinação de Medicamentos.

Área Temática: Custos como ferramenta para o planejamento, controle e apoio a decisões.

1 Introdução

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) e a leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, agrupadas como "leishmanioses" se inserem no grupo de doenças consideradas negligenciadas (Pedrique *et al.*, 2013), estando presente em áreas tropicais e subtropicais. A LV é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pertencente à categoria 1 das doenças tropicais: doenças em expansão e para as quais não há instrumentos efetivos para o controle.

No Brasil, os esquemas habituais para o tratamento da LV são o antimoniato de N-metil glutamina (durante vinte dias), desoxicolato de anfotericina B (por quatorze dias) ou a anfotericina B lipossomal (por sete dias) que, embora sejam eficazes contra o parasito, causam efeitos colaterais potencialmente graves. Estas reações adversas ao medicamento (RAM), particularmente as mais graves, estão relacionadas a uma taxa maior de abandono de tratamento, aumento e/ou prolongamento de hospitalização e, também, de um maior número de consultas ambulatoriais. Além disso, para o tratamento destas RAMs, costuma-se adicionar novas drogas, aumentando exponencialmente o risco de interações medicamentosas e novas RAMs (RIGO; RIGO; HONER, 2008; BRASIL, 2009).

Nesse contexto, observa-se que a escolha do esquema para o tratamento da doença se torna particularmente importante. Além dos esquemas habituais utilizados no Brasil, há um ensaio clínico multicêntrico atualmente em andamento no país, que avalia a associação de duas drogas leishmanicidas (anfotericina B lipossomal por um dia e antimoniato de N-metil glutamina por dez dias) – fato que corrobora estratégias internacionais de combinação de

medicamentos para preservar a eficácia das drogas atuais e futuras (CHATELAIN; IOSET, 2011).

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

1.1 Leishmaniose Visceral

As leishmanioses são consideradas primariamente como uma zoonose que pode acometer o homem, quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-se em uma antropozoonose. A doença é causada por protozoários tripanossomídeos do gênero *Leishmania*, sendo três espécies relacionadas com a transmissão da doença: *Leishmania chagasi*, *Leishmania infantum* e *Leishmania donovani*, sendo a primeira existente no Brasil. A transmissão para outros hospedeiros mamíferos se dá através da picada de fêmeas de insetos conhecidos como flebotomíneos das espécies *Lutzomyia longipalpis* e *L. cruzi*, infectados (BRASIL, 2014).

As leishmanioses possuem uma prevalência de 12 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo e uma incidência de 200.000 a 400.000 casos surgem anualmente ao redor do mundo, sendo 90% desses casos concentrados em seis países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão do Sul e Sudão. De acordo também com a OMS (2015), os sintomas clássicos da leishmaniose visceral, também conhecida como Calazar, são: febre alta, perda de peso significativa, inchaço do fígado e do baço além de anemia. Se não tratada, esta doença tem uma taxa de letalidade de 100% dentro de dois anos.

Normalmente, o tratamento de primeira escolha para a LV são os antimoniais pentavalentes. Existem, atualmente, apenas duas apresentações comerciais dos antimoniais pentavalentes, com estruturas semelhantes: o antimoníato de N-metil glucamina (Glucantime®) e o estibogluconato de sódio (Pentostan®). A dose recomendada de Glucantime® é de 20mg/Kg/dia de Sb+5, durante 20 dias, podendo chegar a 30 dias e, no máximo, 40 dias, utilizando o limite máximo de três ampolas/dia (BRASIL, 2014).

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

A anfotericina B é um antibiótico poliênico que atua sobre ésteres como o episterol e ergosterol, que são componentes majoritários da membrana da *Leishmania*, alterando a permeabilidade da membrana celular, causando poros que provocam extravasamento dos componentes intracelulares, resultando em morte do parasita. Porém, a droga também se liga ao colesterol da parede celular das células humanas, sendo tal fato responsável pelas reações adversas à droga (QUINTEROS *et al.*, 2010 e LEMKE; KIDERLEN; KAYSER, 2005). Algumas das reações consideradas crônicas são a insuficiência renal (geralmente reversível),

hipopotassemia, hipomagnesemia, supressão de medula óssea comprometimento hepático, miocardite e morte súbita (BRASIL, 2011). Devido às diversas reações, deve-se monitorar os níveis séricos de potássio e magnésio, pelo menos duas vezes na semana a função renal (ureia e creatinina) e, semanalmente, realizar o eletrocardiograma (BRASIL, 2014).

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

1.2 Farmacoeconomia

A *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) define a farmacoeconomia como o campo de estudo que avalia o comportamento de indivíduos, entidades e mercados frente ao uso de produtos, serviços e programas farmacêuticos onde há um enfoque nos custos e resultados da utilização destes. Em outras palavras, a farmacoeconomia foi definida como sendo a descrição e a análise dos custos da terapia farmacêutica para os sistemas de assistência à saúde e para a sociedade (Rascati, 2010). Para se avaliar estes custos e desfechos, utilizam-se análises econômicas, sendo que cada uma tem seu escopo e limitações particulares. Elas são classificadas em quatro formas, descritas a seguir.

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

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

avaliação, pois, pela ausência de uma padronização, acaba dependendo da avaliação do paciente, clínico ou do tomador de decisão para saber se a alternativa é “eficaz em relação aos custos” em sua visão. (RASCATI, 2010)

No caso de algumas análises de custo-efetividade, como é o caso da quimioterapia, a medida de resultado para avaliar a efetividade clínica, neste caso, os anos de vida salvos, não é a mais adequada. As ACEs não levam em consideração a qualidade ou “utilidade” desses anos salvos. A ACU mede desfechos baseados em anos de vida que são ajustados por pesos, que variam de 1,0 (saúde perfeita) a 0,0 (morte). Geralmente é utilizada quando tanto a morbidade quanto a mortalidade são desfechos importantes de um tratamento (como no caso da quimioterapia). As desvantagens desta análise são a falta de padronização em como mensurar estes pesos de utilidade e a ausência de exatidão na medida – está mais como uma “estimativa aproximada” da avaliação (RASCATI, 2010).

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

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

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

As doenças negligenciadas, dentre elas a leishmaniose visceral, possuem características peculiares, como o fato de serem predominantes em regiões tropicais onde a população tem baixo poder aquisitivo, falta de saneamento básico, com pouca educação. Além disso, devido a estas doenças serem endêmicas de certas regiões, não representam uma ameaça grave ao resto do globo. Estes fatos causam pouco incentivo às indústrias farmacêuticas pesquisarem e desenvolverem novos tratamentos para as doenças negligenciadas. Vale ressaltar que as doenças negligenciadas são responsáveis por 13,8% do impacto global das doenças, porém recebem apenas 1,34% de fundos para pesquisa e desenvolvimento global (VON PHILIPSBORN *et al.*, 2015).

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

Graças a isto, as doenças negligenciadas se tornam um alvo de particular interesse para as análises econômicas, pois a compreensão do impacto destas doenças na economia acaba se tornando crucial para determinar o benefício de seu controle ante o crescimento econômico

dos países onde elas são endêmicas (NORRIS *et al.*, 2012).

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

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

2 Casuística e Métodos

2.1 População, Amostragem e Análise pelo Comitê de Ética

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

A amostragem foi o universo dos pacientes que participaram do projeto LVBrasil no centro de Aracaju. Ao todo, foram admitidos 62 pacientes, sendo 36 do gênero masculino. A distribuição das idades variou entre 7 meses a 49 anos, com uma mediana de 8,5 anos, e apresentando um predomínio na faixa etária correspondida entre 6 meses a 5 anos, com 45,2%. Dos pacientes, 29 (46,8%) residiam na capital, outros 30 (48,4%) pacientes que participaram da pesquisa residiam no interior do estado e 3 (4,8%) eram provenientes de cidades do interior do estado da Bahia.

O projeto está aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Sergipe (UFS) com o número CAAE 0094.1.107.000-09.

2.2 Critérios de Inclusão/Exclusão

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

2.2.1 Critérios de inclusão

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

2.2.2 Critérios de exclusão

- Gravidez definida pelo teste de Beta HCG.
- Infecção pelo HIV.
- Portadores de doenças crônicas ou agudas que possam interferir no resultado: diabetes *mellitus*, nefropatias, hepatopatias, cardiopatias, esquistossomose mansônica, malária, tuberculose etc.
- Presença de outras comorbidades que causam disfunção ou alteração da função imune.

- Pacientes em uso de medicações que interfiram na resposta terapêutica ou que causem interações medicamentosas prejudiciais.
- Tratamento prévio com drogas leishmanicidas indicadas para o tratamento de outras doenças diferentes de leishmaniose visceral nos últimos seis meses prévios à inclusão.
- Usuários de drogas intravenosas ou outras dependências químicas.
- História de hipersensibilidade aos fármacos em teste.
- Qualquer condição que impeça a realização do acompanhamento com a periodicidade preconizada pelo estudo.
- Qualquer uma das seguintes manifestações clínicas:
 - Pacientes que se apresentem durante um episódio de recidiva de leishmaniose visceral.
 - Sinais de encefalopatia hepática.
 - Edema generalizado.
 - Sinais de toxemia definidos segundo critérios específicos.
- Desnutrição grave (ou de 3º grau) - déficit de peso > 40% do ideal para a idade segundo os critérios de Gomez, 1956.
- Icterícia.
- Qualquer uma das seguintes manifestações laboratoriais:
 - Creatinina sérica acima do limite superior do valor normal de referência para a idade.
 - INR > 2,0.
 - Bilirrubina acima do limite superior do valor normal de referência preconizado.
 - Contagem de plaquetas < 20.000/mm³.

2.3 Desenho do Estudo

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

O procedimento para a inclusão do paciente no projeto foi:

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

- GRUPO A: Antimoniato de meglumina (Glucantime®) 20mg Sb+5/Kg/dia, I.V. por 20 dias, até o limite de 3 ampolas por dia;
 - GRUPO B: Desoxicolato de Anfotericina B - 1mg/kg/dia, I.V. por 14 dias consecutivos. Dose máxima de 50mg/dia;
 - GRUPO C: Anfotericina B lipossomal - 3mg/kg/dia, I.V. por 7 dias consecutivos
 - GRUPO D: Anfotericina B lipossomal, 10mg/Kg I.V. em dose única + N-metil glucamina, 20mg Sb+5/Kg/dia I.V. por 10 dias, até o limite de 3 ampolas por dia.
5. De acordo com o protocolo, o paciente é acompanhado regularmente por participantes devidamente capacitados pela coordenação do estudo (o médico avaliador e o farmacêutico do projeto) para avaliação clínica, detecção de eventos adversos e avaliação da segurança do tratamento.
 6. Com o término do tratamento medicamentoso randomizado, o paciente tem alta hospitalar e realiza acompanhamento ambulatorial subsequente até completar seis meses a partir do início do tratamento para confirmação de cura ou recidiva.

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

2.4 Detecções dos Eventos Adversos e Relação de Causalidade

O evento adverso pode ser uma nova enfermidade ou doença, uma piora da condição clínica ou sintoma, e também novos achados ou piora dos exames laboratoriais. A detecção destes eventos foi realizada através de busca ativa e anotações no próprio prontuário do paciente. Além da detecção, foi avaliada a sua temporalidade (data de início e fim); a classificação em relação a sua intensidade (graus 1-4), seguindo a definição do ACTG (AIDS Clinical Trial Group), sendo que a classificação para sinais e sintomas especificamente relacionados com cada uma das drogas utilizadas sendo avaliadas em quatro graus dependendo da limitação que induzam no paciente ou da extensão da lesão que causem; a relação causal com o produto sob investigação, usando-se o algoritmo de Naranjo; conduta adotada; medicamentos utilizados; definição de evento adverso sério ou não sério e resultado final do evento adverso.

2.5 Estimativas dos Custos Diretos de Cada Terapia

O método de escolha para a avaliação dos custos foi o micro custeio, que consiste na coleta detalhada de informações sobre o uso de recursos para cada componente de uma intervenção. Quando adequado, será utilizada a tabela unificada do SUS (Sistema Único de Saúde), atualizada mensalmente e disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.

Os parâmetros avaliados foram:

- Período de internamento – O hospital responsável pela internação do paciente recebe um reembolso do SUS para o tratamento da doença em determinado prazo. Após este período, o SUS reembolsa uma quantia denominada “diária de permanência maior”.
- Materiais e Medicamentos – foi utilizado o preço médio do fabricante (PMF), que

reflete o valor pago aos fabricantes pelo atacadista (neste caso o hospital), na forma do valor da licitação 01/12, disponível no site:

<http://comprasnet.gov.br/aceso>.

- Os medicamentos avaliados foram tanto os utilizados para a doença de base (leishmaniose visceral) refletidos nos grupos de randomização, quanto os utilizados para os tratamentos dos eventos adversos relacionados à medicação do estudo. O preço do medicamento Glucantime® e anfotericina B lipossomal para uso no tratamento da LV foi calculado através do valor de compra do Ministério da Saúde.
- Procedimentos com finalidade diagnóstica - Os exames realizados em laboratório clínico, realizados por especialidades (eletrocardiograma, por exemplo), diagnóstico por radiologia, etc., são realizados para o acompanhamento da melhora clínica do paciente e são reembolsados ao hospital pelo SUS. Eles estão descritos a seguir:
 - D0 (antes do início da medicação do estudo): teste para HIV, teste para gravidez, exame de fezes, hemograma completo, glicemia pré-prandial, creatinina sérica, transaminases (AST, ALT), Bilirrubinas (total, direta e indireta), tempo de protrombina, proteínas torais, albumina, globulina, sódio sérico, potássio sérico, magnésio sérico, amilase, lipase, hemograma, hemocultura, exame simples de urina, urocultura, Rx de tórax, Aspirado de medula óssea, Coleta de sangue periférico para teste imunocromatográfico rápido – rK39, eletrocardiograma.
 - D1 (apenas para grupo D) – creatinina sérica, eletrocardiograma, potássio sérico.
 - D3 – Hemograma, transaminases (AST, ALT), amilase, lipase, sódio sérico, potássio sérico.
 - D7 – Hemograma completo, creatinina sérica, transaminases, bilirrubinas, tempo de protrombina, amilase, lipase, sódio sérico, potássio sérico, magnésio, exame simples de urina, eletrocardiograma.
 - D14 – (grupo A, B, D) Hemograma completo, creatinina sérica, transaminases, bilirrubinas, tempo de protrombina, amilase, lipase, sódio sérico, potássio sérico, magnésio, exame simples de urina, eletrocardiograma.
 - D14 – (grupo C) Hemograma completo, transaminases (AST, ALT).
 - D21 – (grupo A) Hemograma completo, creatinina sérica, transaminases, bilirrubinas, tempo de protrombina, amilase, lipase, sódio sérico, potássio sérico, magnésio, exame simples de urina, eletrocardiograma.
 - D21 – (grupo B, C, D) Hemograma completo, transaminases (AST, ALT).
 - D30 – Hemograma completo, transaminases (AST, ALT), albumina.
 - D60 – Hemograma completo.
 - D90 – Hemograma completo.
 - D180 – Hemograma completo.
- Hotelaria hospitalar – Pacientes menores de idade e idosos acima de 60 anos têm direito a um acompanhante, onde o SUS financia sua estada no hospital durante o período de internação do paciente, fornecendo acomodações adequadas, 2 refeições assim como uma cama para o acompanhante. No SIGTAP está definido como “Diária de acompanhante criança/adolescente c/ pernoite”, no valor de R\$ 8,00.

Além disso, tratamentos onde o paciente passa mais do que 10 dias internado (o dobro do tempo de permanência previsto para o calazar, de acordo com a tabela de procedimentos do SIGTAP), é cobrado do SUS um valor, conhecido como “Diária de permanência maior”, no valor de R\$ 20,19.

2.6 Estimativas dos Custos Indiretos

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

2.7 Definição dos Desfechos Relevantes

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

- Proporção de pacientes curados no dia 180;
- Proporção de pacientes com recidiva no dia 180;
- Proporção de pacientes curados com evento adverso;
- Proporção de pacientes curados recidivantes com evento adverso;
- Proporção de pacientes com falha terapêutica precoce;
- Proporção de pacientes com suspensão precoce do tratamento;
- Tempo até o desaparecimento da febre;
- Proporção de eventos adversos sérios;
- Proporção e gravidade de eventos adversos clínicos, laboratoriais ou alterações eletrocardiográficas.

Assim, foi feita uma análise de decisão a respeito de qual o tratamento que possua melhor custo-eficácia.

2.8 Cálculo de Custo-Eficácia

Para se estimar a razão custo-eficácia incremental, foi usada a fórmula [1]:

$$\frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{\sum_{i=1}^n \Delta C_i}{\sum_{i=1}^n \Delta E_i} \quad [1]$$

Onde:

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

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

A taxa de desconto (*discounting*) utilizada foi de 5%, conforme preconizado por consenso nacional (BRASIL, 2009).

2.9 Análise de Decisão

Para a elaboração da análise de decisão, foi utilizado o software *Precision Tree*®, que traça a estrutura da árvore de decisão. As probabilidades vinculadas a cada evento foram obtidas através de revisão de literatura ou a partir do ensaio clínico ao qual este estudo foi vinculado, quando mais verossímil. A análise de sensibilidade foi efetuada com os parâmetros de maior incerteza: eficácia, custo dos tratamentos e incidência de reações adversas.

2.10 Análise Estatística dos Dados

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

3 Resultados

O protocolo do ensaio clínico no qual foi feita a análise econômica preconiza que os pacientes devem ficar internados durante todo o tempo de administração do medicamento leishmanicida com o objetivo de assegurar que o paciente tome todas as doses, o medicamento administrado seja do mesmo lote e garantir a detecção e o monitoramento das reações adversas. Tal fato difere do protocolo atualmente preconizado pelo SUS, em que o tratamento para Calazar não grave usando-se antimoniais pentavalentes pode ser feito ambulatorialmente. Para que a análise se torne mais verossímil, foram considerados dois cenários, os valores estão resumidos na Tabela 1:

- Cenário 1: paciente tratado de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde. Neste cenário, não se considerou que os pacientes do grupo A foram internados e, em relação ao grupo D, foram considerados apenas que ficaram internados durante o primeiro dia (ou até resolver as reações adversas relacionadas à anfotericina B lipossomal). O tratamento foi eminentemente ambulatorial.
- Cenário 2: paciente internado durante todo o tempo de administração da droga leishmanicida.

Tabela 1 – Média do custo direto dos tratamentos para Leishmaniose Visceral

	Preço individual (R\$)	Média do custo \pm DP (R\$)
Antimoniato de meglumina (grupo A)		
Medicamento LV/ Materiais ^a	5,32	116,10 \pm 59,12
Exames ^b	247,74	247,74 \pm 0
Hotelaria (cenário 1) ^b	8,00 / 20,06	----
Hotelaria (cenário 2) ^b	8,00 / 20,06	622,12 \pm 45,42
Reações adversas ^{b, c, d}	NA	166,56 \pm 64,43
Anfotericina B desoxicolato (grupo B)		
Medicamento LV/ Materiais ^a	18,49	168,35 \pm 28,96
Exames ^b	222,09	222,09 \pm 0
Hotelaria ^b	8,00 / 20,06	327,18 \pm 187,31
Reações adversas ^{b, c, d}	NA	417,98 \pm 65,63

	Preço individual (R\$)	Média do custo \pm DP (R\$)
Anfotericina B lipossomal (grupo C)		
Medicamento LV/ Materiais ^a	46,16	382,01 \pm 147,95
Exames ^b	200,14	200,14 \pm 0
Hotelaria ^b	8,00 / 20,06	56,00 \pm 0
Reações adversas ^{b,c,d}	NA	180,28 \pm 121,11
Antimoniato de meglumina + Anfotericina B lipossomal (Grupo D)		
Medicamento LV/ Materiais ^a	5,32 (antimoniato) 46,16 (anfot. lipos.)	268,91 \pm 143,45
Exames ^b	208,99	208,99 \pm 0
Hotelaria (cenário 1) ^b	8,00 / 20,06	11,29 \pm 10,22
Hotelaria (cenário 2) ^b	8,00 / 20,06	112,75 \pm 24,11
Reações adversas ^{b,c,d}	NA	102,24 \pm 78,11

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

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

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

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

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

Também foi mensurado o impacto dos custos indiretos. Para as drogas onde é necessária haver hospitalização para administração (grupos B e C), foi considerada todo o tempo de internação como “dia de trabalho perdido”. No caso dos grupos que utilizam o glucantime®, para evitar superestimação dos custos, considerou-se que, após uma semana de tratamento, os pacientes já se sentem melhor e aptos para trabalhar (com a exceção dos que tiveram reações graves, que tiveram que ser monitorados), baseado em estudo similar de avaliação de custo indireto (MEHEUS *et al.*, 2010), como demonstrado pela Tabela 2.

Tabela 2 – Custos indiretos dos tratamentos para Leishmaniose Visceral

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

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

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

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

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

4 Discussão

Em relação aos dias de trabalho perdidos, os esquemas que apresentaram um fardo menor ao paciente foram os tratamentos ambulatoriais (cenário 1) e o tratamento com a anfotericina B lipossomal. Observou-se que os pacientes do cenário 2 em uso do Combo (grupo D) não obteve diferença estatística em relação ao grupo dos pacientes que foram tratados ambulatorialmente com o antimoniato de meglumina.

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

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

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

Tabela 3 – Resultado das análises de custo-eficácia

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

- ¹ - Não é uma alternativa custo-eficaz
- ² - Prova ser uma alternativa custo-eficaz
- ³ - Trata-se de uma alternativa muito custo-eficaz
- ⁴ - Avaliar risco em relação a outros tratamentos

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

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

Os custos indiretos são considerados como custos de produção perdida. Dos maiores de 16 anos avaliados no estudo, 75% (12/16) estavam incapazes de realizar suas atividades diárias, resultando em perda de proventos para a família. Os mais afetados pela doença foram os trabalhadores informais, ou seja, aqueles trabalhadores sem carteira de trabalho assinada, trabalhadores por conta própria, como os agricultores de subsistência, por exemplo. Entre as crianças, apesar de estas não contribuírem para a renda familiar de um modo geral, se fez necessária a presença de um cuidador com ela, geralmente um membro da família durante o seu período de internação, resultando tanto em gastos diretos não médicos, como transporte, alimentação e hospedagem quanto gastos indiretos, já que este acompanhante não estava exercendo atividade remunerada.

A Tabela 2 faz uma avaliação do impacto dos custos indiretos na redução da renda nos pacientes com Calazar. Foi considerado que os custos indiretos se limitaram a uma semana de incapacidade para o trabalho, no caso de trabalhadores informais, seguindo metodologia de MEHEUS *et al.* (2010) e o tempo de tratamento estipulado, no caso de trabalhadores formais. Pôde-se observar que tratamentos mais longos, como é o caso do antimonial, acaba causando um ônus maior à família, no caso de trabalhadores informais devido à redução da renda familiar ou ao empregador e ao sistema previdenciário, no caso de trabalhadores formais, já que estes deixam de comparecer ao trabalho durante todo o tratamento medicamentoso, apesar de o paciente já apresentar uma melhora a partir dos primeiros dias de tratamento, como observado pelo clareamento de febre.

5 Conclusões

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

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

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

Referências

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE VIGILÂNCIA

EPIDEMIOLOGICA. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1ª ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 812 p.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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