

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

KHAIANY LINO FLORENCIO

**FARMACOECONOMIA DE ANFOTERICINA B COMPLEXO LIPÍDICO EM
PACIENTES COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA INFECTADOS PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE CURITIBA**

CURITIBA

2017

KHAIANY LINO FLORENCIO

**FARMACOECONOMIA DE ANFOTERICINA B COMPLEXO LIPÍDICO EM
PACIENTES COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA INFECTADOS PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE CURITIBA**

Dissertação de Mestrado apresentado ao
Programa de Pós Graduação em Medicina
Interna da Universidade Federal do Paraná,
requisito à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof^o. Dr. Felipe Francisco Bondan
Tuon

CURITIBA

2017



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE
Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **KHAIANY LINO FLORENCIO** intitulada: "**FARMACOECONOMIA DE ANFOTERICINA B COMPLEXO LIPIDICO EM PACIENTES COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA INFECTADOS PELO VIRUS DA IMUNODEFICIENCIA HUMANA EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE CURITIBA**", após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 08 de Agosto de 2017.

FELIPE FRANCISCO BONDAN TUON
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

MARISOL DOMINGUEZ MURO
Avaliador Externo (UFPR)

FABIO DE ARAUJO MOTTA
Avaliador Externo (FPP)

RESUMO

Introdução: Infecções fúngicas invasivas são complicações em pacientes imunocomprometidos. Em pacientes infectados pelo HIV, a meningite criptocócica é uma infecção oportunista importante com alta mortalidade. O tratamento de escolha inclui a anfotericina B, a qual pode ser utilizada na formulação desoxicolato ou nas formulações lipídicas. O desoxicolato de anfotericina B (d-AMB) tem uma taxa mais elevada de lesão renal aguda (LRA) em comparação com as formulações lipídicas, no entanto, o preço elevado das anfotericinas B lipídicas torna estas drogas opções não viáveis nos países em desenvolvimento. **Objetivo:** Determinar os gastos hospitalares diretos e indiretos d-AMB em pacientes com HIV com meningite criptocócica e realizar uma simulação comparativa com a anfotericina B complexo lipídico (ABLC). **Método:** Este é um estudo retrospectivo, observacional, tipo coorte econômica. A análise de custo foi baseada no custo direto da d-AMB e hemodiálise (HD) aguda. A LRA foi classificada de acordo com os critérios de AKIN, avaliada até 24 h após o término da terapia ou morte. Os custos da HD crônica foram simulados, considerando dados da literatura de pacientes com LRA que evoluíram para insuficiência renal crônica dialítica. A análise realizada em nosso modelo foi de 10 anos, devido a sobrevivência após este tempo não ser previsível. Uma análise secundária foi realizada considerando a simulação do uso de ABLC somente após disfunção renal de acordo com a classificação de AKIN em pacientes sob terapia com d-AMB. Neste cálculo foram incluídos além dos custos da HD, os gastos com aposentadoria e da medicação. Foi realizada análise de sensibilidade e de equilíbrio dos custos de droga versus custos totais de HD. **Resultados:** De 102 pacientes tratados com d-AMB, 50% desenvolveram algum grau de LRA sem a necessidade de HD e 10,78% desenvolveram LRA grau 3 exigindo HD. A sobrevivência destes pacientes foi de 60%. De acordo com a literatura 37% dos pacientes que necessitam de HD aguda irão progredir para HD crônica, neste estudo a percentagem de pacientes com criptococose meníngea tratados com d-AMB sob HD crônica seria 2,39%. O mesmo modelo foi realizado simulando o uso com ABLC, resultou em 0,66% dos pacientes que necessitariam de HD crônica devido a sua menor nefrotoxicidade. O custo direto do tratamento da meningite criptocócica, considerando-se apenas a terapêutica antifúngica foi menor em d-AMB 1mg/kg que ABLC 5mg/kg (R\$1.820,00 versus R\$ 53.760,00) para um paciente em tratamento (mediana de 14 dias). Considerando-se apenas os custos diretos de HD crônica para pacientes que desenvolveriam insuficiência renal crônica após a disfunção aguda e a taxa de sobrevivência esperada para esse grupo de pacientes, os custos totais seriam R\$ 634.323,00 para d-AMB R\$ 54.050,00 para ABLC. Em uma análise secundária foi considerado o uso de ABLC, realizando a troca precoce de d-AMB para ABLC somente após LRA com a classificação AKIN ≥ 2 . Neste modelo os custos totais com ABLC (medicação, hemodiálise e aposentadoria) seriam de R\$ 982.811,00. A mudança de d-AMB para ABLC, nestas condições, faz com que o custo total com ABLC seja semelhante com d-AMB considerando 25% de sensibilidade (R\$ 990.499,00 para d-AMB). **Conclusão:** Em um país em desenvolvimento como o Brasil, ABLC pode ser custo-efetivo em pacientes infectados pelo HIV com meningite criptocócica apenas se utilizado em insuficiência renal aguda precoce.

Palavras chave: Anfotericina B; insuficiência renal; lesão renal aguda; cryptococcus; custo-efetividade.

ABSTRACT

Background: Invasive fungal infections are complications in immunocompromised patients. In HIV-infected patients, cryptococcal meningitis is an important opportunistic infection with high mortality. The treatment of choice includes amphotericin B, which can be used in the deoxycholate or different lipid formulations. The deoxycholate amphotericin B (d-AMB) has a higher rate of acute kidney failure (AKI) in comparison of lipid formulations, however high costs of lipid amphotericin B may turn them in a not viable option in developing countries. **Objective:** To determine the direct and indirect hospital costs of d-AMB in patients with cryptococcal meningitis and to perform a comparative simulation with the amphotericin B lipid complex (ABLC). **Methods:** This is a retrospective, observational, economic cohort study. The cost analysis was based on the direct cost of d-AMB and acute hemodialysis (HD). The AKI was classified according to the AKIN criteria, evaluated up to 24 h after termination of therapy or death. The costs of chronic HD were simulated, considering data from the literature of patients with AKI that progressed to chronic renal dialysis. An analysis performed on our 10 year model, due to a survival after that time, is not predictable. A secondary analysis was performed considering a simulation of the use of ABLC only after renal discrimination according to a classification of AKIN in patients undergoing d-AMB therapy. In this calculation, include HD, retirement, and drug costs. We performed a sensitivity and balance analysis of drug costs versus total HD costs. **Results:** Of 102 patients treated with d-AMB, 50% developed some degree of AKI without the need for HD and 10.78% developed AKI grade 3 requiring HD. The survival of these patients was 60%. According to the literature, 37% of patients who require acute HD will progress to chronic HD, in this study the percentage of patients with meningeal cryptococcosis treated with d-AMB under chronic HD would be 2.39%. The same model was performed simulating the use with ABLC, resulting in 0.66% of the patients who would need chronic HD due to their lower nephrotoxicity. The direct cost of treating cryptococcal meningitis, considering only antifungal therapy, was lower in d-AMB 1mg/kg than ABLC 5mg/kg (R\$ 1,820.00 versus R\$ 53,760.00) for a patient undergoing treatment (median of 14 days). Considering only the direct costs of chronic dialysis for patients who would develop chronic renal failure after acute dysfunction and the expected survival rate for this group of patients, the total costs would be R \$ 634,323.00 for d-AMB R \$ 54,050.00 for ABLC. In a secondary analysis the use of ABLC was considered, performing the early exchange of d-AMB for ABLC only after AKI with AKIN \geq 2. In this model, the total costs with ABLC (medication, hemodialysis and retirement) would be R \$ 982,811.00. The change from d-AMB to ABLC under these conditions causes the total cost with ABLC to be similar with d-AMB considering 25% sensitivity (R \$ 990,499.00 for d-AMB). **Conclusions:** In a developing country like Brazil, ABLC may be cost-effective in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis only if used in early acute renal failure.

Keywords: Amphotericin B; renal failure; acute kidney injury; cryptococcus; cost-effectiveness.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: MECANISMO DE ENTRADA DA ANFOTERICINA B NA MEMBRANA DO FUNGO	17
FIGURA 2: ESTRUTURA MOLECULAR ABLC	19
FIGURA 3 - AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA	21
FIGURA 4 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE	22
FIGURA 5: SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA APÓS TERAPIA COM d-AMB	31
FIGURA 6: MODELO FARMACOTERAPÊUTICO PARA AVALIAR HD CRÔNICA EM PACIENTES COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA	33
FIGURA 7: FIGURA 7: COMPARAÇÃO d-AMB, ABLC E ABLC PARA AKI 2	35
FIGURA 8: BREAK EVEN	39

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: “BURDEN” DO CRYPTOCOCCUS	16
TABELA 2: TIPOS DE ANÁLISES ECONÔMICAS	28
TABELA 3: CUSTO DA HEMODIÁLISE CRÔNICA	34
TABELA 4: PROJEÇÃO DE 100 PACIENTES, TRATAMENTO 14 DIAS COM d-AMB	36
TABELA 5: PROJEÇÃO DE 100 PACIENTES, TRATAMENTO 14 DIAS COM ABLC	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABLC –	Anfotericina complexo lipídico
ACB -	Análise custo benefício
ACM -	Análise custo minimização
ACE -	Análise custo efetividade
ACU -	Análise custo utilidade
AIDS -	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AKI -	<i>Acute Kidney Injury</i>
AKIN -	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AVAQ-	Anos de vida ajustados por qualidade
CLEAR -	<i>Collaborative Exchange of Antifungal Research</i>
d-AMB -	Desoxicolato anfotericina
FDA -	<i>Federal Drug Administration</i>
HD –	Hemodiálise
HIV -	Vírus da Imunodeficiência Humana
IFI –	Infecções fúngicas invasivas
IRA –	Insuficiência renal aguda
IRC -	Insuficiência renal crônica
L-AMB –	Anfotericina lipossomal
LRA –	Lesão renal aguda
NRC -	<i>National Reference Center</i>
NTA -	Necrose Tubular Aguda
PNM -	Política Nacional de Medicamentos
SNC -	Sistema nervoso central
SUS –	Sistema único de saúde
TARV -	Terapia anti-retroviral
UTI –	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	11
2.1	Geral.....	11
2.2	Específico	11
3	REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1	<i>Cryptococcus</i>	12
3.2	Infecção pelo HIV e infecções fúngicas invasivas	13
3.3	Carga global (“burden”) do <i>Cryptococcus</i>	14
3.4	Anfotericina B.....	16
3.5	Nefrotoxicidade da anfotericina B.....	20
3.6	Farmacoeconomia	20
3.6.1	Tipos de análise econômicas	23
4	MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1	Desenho do estudo.....	30
4.2	Critérios de Inclusão.....	30
4.3	Critérios de Exclusão	30
4.4	Dados clínicos.....	31
4.5	Avaliação da nefrotoxicidade	31
4.6	Predição para insuficiência renal crônica após LRA.....	32
4.7	Predição de custos com HD crônica e da anfotericina B desoxicolato.....	33
4.8	Simulação de custo da anfotericina B complexo lipídico	33
5	RESULTADOS	34
5.1	Predição de custos em um modelo com 100 pacientes, com HD crônica e aposentadoria da anfotericina B desoxicolato.	35
5.2	Predição de custos em um modelo com 100 pacientes, com HD crônica e aposentadoria da ABLC.....	36
5.3	Predição de custos em um modelo com 100 pacientes, com HD crônica e aposentadoria da ABLC, após disfunção renal de acordo com a classificação de AKIN.	37
6	DISCUSSÃO	40
7	CONCLUSÃO	44

REFERÊNCIAS.....	45
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	54
ANEXO B – ARTIGO ENCAMINHADO PARA PUBLICAÇÃO.....	58

1 INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas invasivas (IFI) são complicações que acontecem em pacientes hospitalizados, geralmente acometendo pacientes internados por longo período, em unidades de terapia intensiva (UTI) e em populações específicas, como pacientes oncológicos. (NEOFYTOS, 2009)

O valor dos antifúngicos usados nas IFIs são muito variáveis, considerando a droga de escolha usada em cada situação e o tempo de utilização. Além do custo da droga, temos também os gastos relacionados ao aumento do tempo de internação pela IFI, que em média aumentam em 20 dias (WILSON, 2002).

As drogas usadas atualmente no tratamento das IFIs pertencem basicamente ao grupo das equinocandinas, anfotericinas e azólicos. Cada IFI tem sua droga de primeira escolha e alternativas. A decisão entre estas opções é baseada em consensos nacionais ou internacionais, cujo objetivo é orientar a prescrição de medicamentos com melhor eficácia, menos eventos adversos, facilidade posológica, baixo custo, possibilidade de troca para via oral (alta precoce do hospital), entre outras características. (GROLL, 2014)

O papel atual das anfotericinas nas infecções fúngicas está bem estabelecido. É a primeira escolha no tratamento da mucormicose, neurocriptococose e histoplasmose aguda disseminada. É a droga de segunda escolha para aspergilose invasiva, e alternativa excepcional em pacientes com candidíase invasiva. Outras indicações ainda são no tratamento de certas formas de esporotricose, fusariose e outros fungos raros, além das micoses endêmicas nas formas graves. Apesar do seu amplo espectro de ação, a anfotericina B tem perdido espaço pelos seus efeitos adversos (principalmente a nefrotoxicidade). Com o objetivo de diminuir a nefrotoxicidade da anfotericina B, foram desenvolvidas as formulações lipídicas de anfotericina B, atualmente disponibilizadas como complexo lipídico (ABLC) e lipossomal (L-AMB). Porém o custo destas formulações é muito superior a sua formulação convencional (desoxicolato – d-AMB), sendo de difícil acesso ao serviço público de saúde e uma limitação para os serviços complementares de saúde (convênios médicos) que buscam redução de custos (WILSON, 2002).

A economia da saúde “estuda como os recursos escassos são alocados ao setor de saúde e distribuídos em seu âmbito”. A farmacoeconomia estuda a

efetividade de qualquer nova intervenção de assistência à saúde, identificando, medindo e comparando os custos de produtos farmacêuticos sem que ocorra prejuízo na qualidade do tratamento. (MASSUDA, 2011).

Os estudos farmacoeconômicos são peças-chave no processo de tomada de decisão na política hospitalar, já que permitem determinar qual das opções disponíveis vai ser a mais eficiente, ou seja, aquela que proporcione maior benefício terapêutico com um menor custo associado. Por consequente, os novos medicamentos deverão demonstrar que possuem vantagens em relação custo-efetividade, economicamente e ou qualidade de vida sobre as alternativas já existentes, disponibilizando os recursos para uma melhor redistribuição no sistema sanitário, ainda que represente um custo de aquisição mais elevado na maioria dos casos. (SILVA, 1998).

Existem diferentes metodologias para a farmacoeconomia, podendo utilizar análise retrospectiva ou prospectiva. Os estudos retrospectivos são observacionais e utilizam bases de dados. Já os estudos prospectivos podem ser efetuados por dois métodos, através de estudos observacionais utilizando base de dados e através de ensaios clínicos (ARGENTA, 2007). Os estudos de avaliação econômica de medicamentos trazem a medida de custos e efeitos terapêuticos das opções comparadas. Com base nestes resultados pode-se eleger o tipo de análise econômica mais adequada. (MOTA, 2002)

Dentre as mais variadas comparações da farmacoeconomia, a análise de custo efetividade baseia-se na comparação do efeito de duas ou mais alternativas farmacológicas, expressando os custos em unidades monetárias e os benefícios em unidades naturais de efetividade. Este tipo de avaliação econômica é aplicado quando os tratamentos farmacológicos analisados têm um nível de efetividade distinto, mas compartilham os mesmos benefícios farmacoterapêuticos. (DANIEL, 2003; PAULO, 2009)

Novos recursos tecnológicos têm sido incorporados à prática hospitalar que buscam auxiliar e possibilitar uma melhoria no diagnóstico, terapêutica e/ou monitorização, em contrapartida eles geralmente contribuem para o aumento dos gastos diretos hospitalar, independentes se públicos ou particulares, os hospitais investem em gerenciamento e racionalização visando serviços de qualidade ao menor custo possível e com garantia de segurança. (HARADA, 2005)

Existem diversos estudos estadunidenses sobre os custos que os antifúngicos representam nas contas hospitalares, mas no Brasil não temos este tipo de estudo (WINGARD, 2007; GREENE, 2007). Os estudos estadunidenses não podem ser extrapolados para o Brasil, pois os custos das drogas são diferentes assim como os demais encargos hospitalares. Além disso, no Brasil os valores pagos na medicina pública, regida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) são diferentes daqueles empregados e reembolsados pelo sistema de saúde complementar (planos de saúde). Por estes motivos, é necessário o conhecimento do percentual que os antifúngicos representam nas contas hospitalares para podermos definir o real custo-benefício das diferentes formulações de anfotericina B, considerando tempo de internação eventos adversos e mortalidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Determinar os gastos hospitalares diretos e indiretos da anfotericina B desoxicolato e realizar uma simulação comparativa com a anfotericina B complexo lipídico em pacientes infectados pelo HIV com meningite criptocócica em um hospital público na cidade de Curitiba, Paraná, Brasil.

2.2 Específico

- Avaliar os custos de pacientes com meningite criptocócica tratados com ABLC.
- Avaliar a análise de sensibilidade.
- Avaliar os custos da ABLC em pacientes com disfunção renal aguda precoce.
- Estabelecer se as diferentes formulações de anfotericina B (d-AMB e ABLC) são economicamente viáveis.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 *Cryptococcus*

O *Cryptococcus neoformans* é um importante patógeno e infecta o sistema nervoso central (SNC) causando meningoencefalite que é fatal quando não tratada. A meningite criptocócica ocorre em 6 a 10% nos casos de AIDS nos Estados Unidos e é a primeira doença a ser desenvolvida em 40% desses pacientes. O *Cryptococcus* ocorre em espécies que podem ser diferentes geneticamente e fenotipicamente. Embora essas variedades sejam patogênicas em humanos, o *C. neoformans* é responsável por 95% de todas as infecções e em 99% das infecções em pacientes com AIDS nos Estados Unidos. No entanto, *C. neoformans* pode representar até 80% dos isolados clínicos na Europa (NIELSEN, 2005).

Cryptococcus é um fungo leveduriforme encapsulado que causa criptococose. A criptococose afeta indivíduos saudáveis e imunocomprometidos, especialmente pacientes com AIDS (DONGMO, et al., 2016).

É a primeira causa de meningite em adultos em alguns países da África subsaariana, com uma taxa de mortalidade de cerca de 100% em casos de terapia inadequada e cerca de 20% a 30% nos casos de tratamento antifúngico adequado (GULLO, et al., 2013 e DONGMO, et al., 2016). O gênero *Cryptococcus* compreende quatro sorotipos agrupados em duas espécies principais, a saber, *Cryptococcus gattii* (sorotipos B e C) e *Cryptococcus neoformans*, (sorotipo A e D) (KWON-CHUNG, et al., 2014). Estas duas espécies diferem em suas características bioquímicas, especialmente na capacidade de assimilação de aminoácidos e nas características clínicas (CHAN, M. Y.; TAY, S. T., 2010 e CHASKES, et al., 2008). *Cryptococcus neoformans* está geralmente associado com infecções em hospedeiros imunocomprometidos enquanto *C. gatti* afeta predominantemente hospedeiros imunocompetentes (MSEDDI, et al.; 2011; CHOWDHARY, et al.; 2012 e IDNURM, A.; LIN, X. 2015). Eles também diferem em seus nichos ecológicos e distribuição geográfica. Globalmente, a distribuição de espécies de *Cryptococcus* na natureza está muito associada com a decomposição de madeira de certas espécies de árvores, frutas e excrementos de pássaros, particularmente excrementos de pombos (MSEDDI, et al.; 2011). *Cryptococcus neoformans* é comumente isolado de

excretas de aves, enquanto *C. gattii* foi isolado principalmente de amostras de eucalipto e outras árvores em todo o mundo (LEITE, et al.; 2012). Como a infecção por *C. neoformans* ocorre através da inalação de propágulos do ambiente, a excreta de aves como fonte de propágulos infecciosos poderia desempenhar um papel central na transmissão de *C. neoformans* do ambiente para os seres humanos (DONGMO, et al., 2016).

O patógeno pode causar uma ampla gama de doenças, desde criptococose cutânea isolada até meningoencefalite fatal e doença disseminada que afeta pulmões, linfonodo, ossos, próstata e corrente sanguínea (MURAKAMI, et al.; 2016). Embora seja bem conhecido por causar meningoencefalite, criptococose pulmonar e cutânea foram relatados em muitos casos. A criptococose cutânea está presente em 5% dos pacientes com meningoencefalite com prevalência crescente em pacientes com transplante de órgãos e doença disseminada (NEUVILLE, et al.; 2003). Esta apresentação predominantemente cutânea é relatada tanto em pacientes imunocompetentes quanto imunocomprometidos (CHRISTIANSON, J. C.; ENGBER, W.; ANDES, D. 2003 e HUONG, 2017)

3.2 Infecção pelo HIV e infecções fúngicas invasivas

A identificação, em 1981, da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), tornou-se um marco na história da humanidade. (BRITO et al., 2001). Desde 1982, quando foi diagnosticado o primeiro caso no país, até novembro de 1988, foram registrados 4946 casos confirmados de AIDS, dos quais 752 no Rio de Janeiro (MS, 1988).

Devido a ampla cobertura do tratamento da infecção pelo HIV, mais de 17 milhões foram relatados em terapia antirretroviral até o final de 2015 no mundo. As novas infecções por HIV e mortes diminuíram e dezenas de países avançaram para a eliminação e transmissão do HIV de mãe para filho. Cada vez menos pessoas estão morrendo de causas relacionadas ao HIV, com 1,1 milhão de mortes em 2015, 43% menos a partir de 2003, data em que as metas de tratamento foram estabelecidas pela primeira vez. Isso se deve em grande parte devido ao aumento do acesso à terapia antirretroviral pela a população. Em 2015, as novas infecções por HIV foram estimadas em 2,1 milhões. (WHO,2016)

Ao longo da última década, as doenças fúngicas aumentaram devido a uma população em expansão de indivíduos imunocomprometidos, não apenas AIDS, mas transplantados e por uso de imunossupressores para doenças autoimunes. As taxas de infecção pelo HIV em muitas áreas do mundo são elevadas e as regiões com maior índice de AIDS frequentemente têm menos recursos médicos. Esse fenômeno, combinado com o desenvolvimento de cirurgias agressivas, transplante de órgãos e terapias imunossupressoras, resultou no aumento da prevalência de doenças fúngicas invasivas. (BERDICHEVSKI, 2006; AGUADO, 2004; NIELSEN, 2005).

Infecções fúngicas invasivas são uma importante fonte de morbidade e mortalidade em pacientes suscetíveis, medicamentos antifúngicos sistêmicos são, portanto, essenciais para pacientes com infecção comprovada ou empiricamente para pacientes de risco com infecções fúngicas.

3.3 Carga global (“burden”) do *Cryptococcus*

A incidência de criptococose, inicialmente considerada incomum, começou a aumentar com a chegada da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) nos anos 80 para se tornar uma das mais importantes do mundo. Após a introdução de terapia antirretroviral altamente ativa (TARV) em meados da década de 1990, a sua frequência começou a diminuir nos países desenvolvidos. No entanto, a meningite criptocócica continua sendo a infecção fúngica oportunista potencialmente mortal, mais importante, entre indivíduos infectados pelo HIV com uma mortalidade anual estimada de 625 mil pessoas, o que classifica a criptococose como a quarta entre as causas infecciosas mais comuns de morte na África subsaariana. Entre as 10 548 espécies de *Cryptococcus* isoladas na América Central e do Sul, 53% foram encontradas no Brasil, 22% da Colômbia, 15% de Argentina, e uma porcentagem menor de outros países (ILLNAIT-ZARAGOZI et al.; 2014).

Em Cuba, a doença foi relatada pela primeira vez no início dos anos 1950 e, desde então, casos esporádicos de criptococose foram associados ao alcoolismo, transplantes de órgãos e distúrbios imunológicos. Em 1986, com a introdução do HIV na ilha, o número de pacientes infectados com este fungo aumentou ao longo dos anos de 8-15 casos anualmente. Isso ainda pode ser uma sub-representação

desde um estudo de 211 autópsias em uma série de pacientes com AIDS ao longo de um período de 10 anos, que mostraram criptococose no sistema nervoso sistêmico ou central em 29% dos casos. (ILLNAIT-ZARAGOZI et al.; 2014). Já a Espanha é um país com uma população estimada de 47 milhões pessoas; 49,4% são homens e 15% são crianças de ≤ 14 anos. O número estimado de infecções por HIV na Espanha varia entre 130 mil e 150 mil pessoas, onde 12 (0,8%) de 1500 dos novos casos de AIDS a cada ano desenvolvem meningite criptocócica. Cerca de 8,1 milhões de pessoas sofrem uma infecção por fungos na Espanha todo ano. A maioria deles são infecções cutâneas ou mucosas não causando mortes. Por motivo de preocupação, estima-se que as mortes a nível mundial atribuído a infecções por fungos ($> 1.350.000$) são tão elevados quanto aos da tuberculose (1.400.000) e a malária (1.240.000), duas doenças prioritárias na agenda global de saúde. (RODRIGUEZ-TUDELA et al. 2015.)

A população da República Dominicana foi estimada em 10.090.000 milhões de pessoas em 2011; crianças (0-14 anos) compreendem 31% da população e 9% tem > 60 anos. O ônus da infecção pelo HIV em 2012 foi estimado em 45.000 pacientes 0,7% de adultos; 27.000 desses pacientes tinham contagem de CD4 $< 350/\mu\text{L}$, e 21.138 (78%) foram tratados com TARV. Além disso, foram estimadas 1.700 mortes por AIDS em 2013. Supondo que 50% dos pacientes não tratados tenham contagem de células CD4 $< 200/\mu\text{L}$ e que 50% desses pacientes que não possuem TARV e têm contagem de CD4 $< 200/\mu\text{L}$, as infecções oportunistas progridem a cada ano. A taxa de meningite criptocócica é de 10% na República Dominicana. (GUGNANI, 2015). No Chile a população com HIV é de 38 mil, com cerca de 2.189 novos casos de AIDS. Anualmente, a meningite criptocócica é estimada em 4,3/100.000 habitantes. Isso é baseado em uma taxa de 1% dos novos casos com meningite criptocócica. No total, 325 mil (1,9%) pessoas no Chile desenvolvem infecções fúngicas graves anualmente (DUARTE, 2016). Na Jamaicana a população estimada em 2011 foi de 2.706.500 milhões de pessoas, das quais 29% são crianças (0-14 anos) e 11% são ≥ 60 anos de idade. O número de HIV/AIDS é estimado em mais de 27 mil pacientes - 1,6% de todos os adultos - dos quais 14 mil não estão recebendo TARV e com contagem de CD4 $< 350/\mu\text{L}$. Supondo que 10% daqueles que não recebem TARV progridem em uma infecção oportunista potencialmente fatal a cada ano, a taxa de meningite criptocócica é de 10%, ou seja, 140 casos de meningite criptocócica seria esperado anualmente em

pacientes com AIDS na Jamaica. (GUGNANI; DENNING, 2015). Já na Bélgica que é um país com uma população de cerca de 11 milhões (2013), onde, 50,9% são mulheres e 17% são menores de 18 anos, o HIV infecta pelo menos 20 mil pessoas. Durante o período 2005-2014, o *National Reference Center* (NRC) recebeu para micoses entre 3 e 12 isolados criptocócicos anualmente. A incidência de meningite criptocócica na Bélgica é baixa (0,09 casos por 100 mil habitantes) é menor do que a incidência reportada para a França (0,2 por 100 mil/hab). O tratamento com antirretroviral altamente eficaz em pacientes infectados pelo HIV pode explicar essa baixa taxa de incidência. Poucos casos ocorrem em outros pacientes imunocomprometidos na Bélgica (LAGROU, 2015). A epidemia de HIV em Uganda se destaca pelas infecções por *Cryptococcus* como importantes infecções fúngicas oportunistas. Há cerca de 2,5 milhões de infecções fúngicas por ano em Uganda, dentre estes, aproximadamente 4.000 casos de *Cryptococcus* por ano e a mortalidade criptocócica anual total relacionada ao HIV é aproximada em 2.412 casos/ano em Uganda (PARKES-RATANSKI, et al.; 2015). Na tabela 1 um apanhado geral do “burden” do *Cryptococcus*.

TABELA 1: “BURDEN” DO *CRYPTOCOCCUS*

País	Ano de avaliação	Incidência 100 mil/hab	População
Espanha	2011	0,03/100 mil	47 milhões
República Dominicana	2012	0,29/100 mil	10 milhões
Chile	2016	4,3/100.000	17,5 milhões
Jamaica	2011	5,17/100 mil	2,7 milhões
Bélgica	2013	0,09/100 mil	11 milhões
Uganda	2013	10,3/100 mil	39,2 milhões

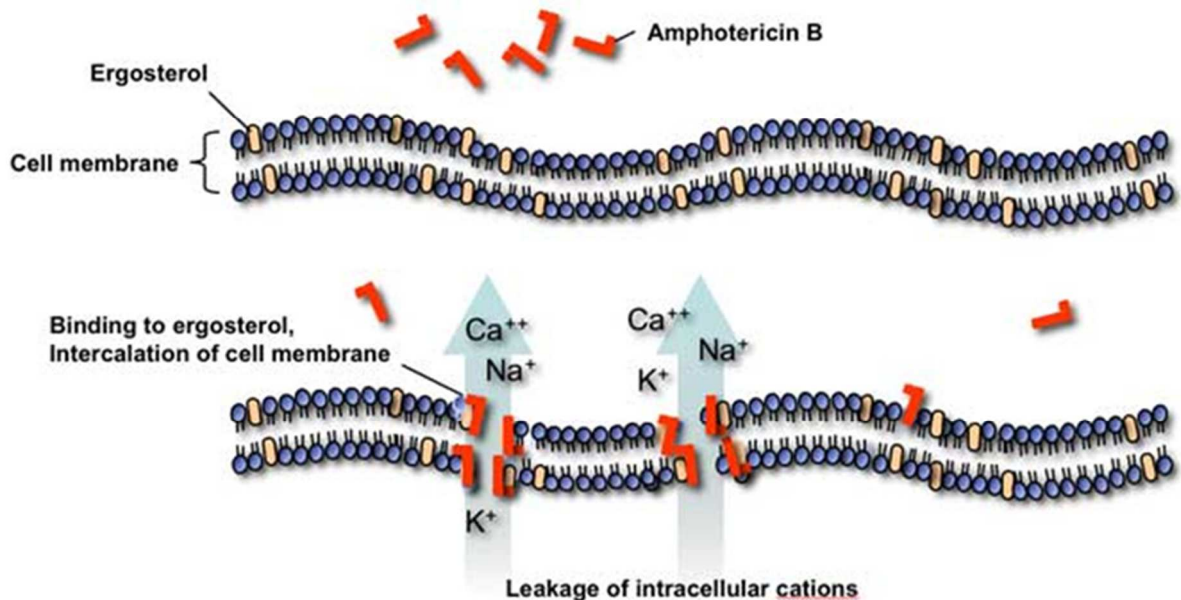
FONTE: O autor (2017)

3.4 Anfotericina B

A anfotericina B desoxicolato (d-AMB) é o principal agente terapêutico para o tratamento de infecções por fungos invasivos, no entanto, infelizmente, muitos pacientes apresentam uma significativa toxicidade renal e hematológica quando tratados com este agente. A anfotericina B agrupa-se aos antibióticos poliênicos, cuja estrutura é macrocíclica e caracterizada por átomos de carbono divalentes

dispostos em série. Atua como fungicida ligando-se ao ergosterol, esteróide presente na membrana de fungos sensíveis, alterando a permeabilidade desta e causando a perda de constituintes citoplasmáticos. Adicionalmente, leva a uma lesão oxidativa que resulta em alterações metabólicas prejudiciais à sobrevivência celular (JARVIS JN et al., 2014) (FIGURA 1).

FIGURA 1: MECANISMO DE ENTRADA DA ANFOTERICINA B NA MEMBRANA DO FUNGO



FONTE: INFUGICAS, 2010.

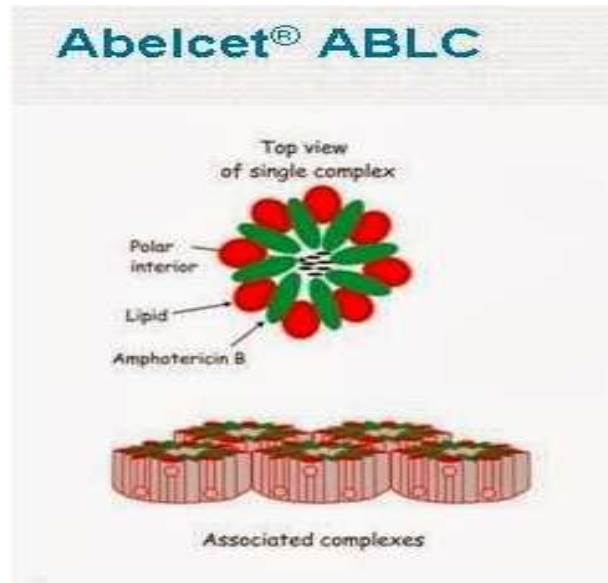
Em menor escala, a anfotericina B liga-se também ao colesterol da membrana das células humanas, alterando-as e provocando efeitos adversos. A formulação convencional da anfotericina B, para uso médico, associa a esta droga o desoxicolato de sódio, cuja finalidade é solubilizá-la em água e estabilizar a suspensão na forma de micélios. A aplicação por via endovenosa, em infusão lenta, é necessária para se obter níveis úteis no sangue e tecidos. A dose diária única de 1 mg/kg de peso corporal resulta em concentrações séricas máximas aproximadas de

1 a 2 µg/mL na primeira hora após a infusão, e estima-se a sua meia-vida inicial em 24 a 48 horas. A anfotericina B convencional alcança maiores concentrações no fígado, baço, rins e pulmões (JOHANSEN; GOTZSCHE, 2014). A fração circulante, cerca de 95% da qual se liga a proteínas, colesterol e hemácias, tem seu nível reduzido lentamente, possibilitando que o antibiótico seja ministrado, na fase de consolidação do tratamento, em intervalos de 48 a 72 horas. A principal via de excreção é a renal, mas há também eliminação por via hepatobiliar, e presume-se que parte da droga seja metabolizada (JARVIS JN et al., 2014).

A anfotericina B produz frequentes efeitos adversos, quer relacionados à infusão, quer tardios, por toxicidade celular e tecidual. As reações imediatas à infusão decorrem da liberação de interleucinas e prostaglandinas, manifestando-se como febre, calafrios, taquicardia, hipertensão arterial, náuseas, vômitos e taquipnéia. A intensidade dessas reações imediatas varia conforme o paciente e diminui com a progressão do tratamento. Os efeitos adversos tardios relacionam-se diretamente com a dose cumulativa recebida de anfotericina B e, também, com a sensibilidade e condições orgânicas do paciente. Mais comuns são a nefrotoxicidade e a anemia, que requerem correção de doses e de intervalos da administração e eventualmente obrigam a uma suspensão da terapia. Outras reações adversas incluem plaquetopenia, dispnéia, hipotensão arterial, arritmia cardíaca e toxicidade neurológica, além de tromboflebite no local de aplicação (BOTERO; RESTREPO, 2015).

Formulações lipídicas da anfotericina foram desenvolvidas para melhorar a tolerabilidade, mantendo ou melhorando o perfil de eficácia de anfotericina convencional, permitindo que doses mais elevadas sejam realizadas. O ABLC é um complexo macromolecular de anfotericina B com dimiristoilfosfatidilcolina e dimiristoilfosfatidilglicerol, constituindo partículas em formato de roseta de fitas, com tamanhos entre 1,6 e 11µm (Abelcet®) (FIGURA 2).

FIGURA 2: ESTRUTURA MOLECULAR ABLC



FONTE: Adaptado CARVALHO, 2011.

Adultos e crianças recebem o equivalente a 5 mg de anfotericina/kg de peso corporal/dia, dosagem que permite alcançar concentrações séricas máximas semelhantes às da anfotericina B desoxicolato. Os níveis no tecido pulmonar podem superar os da droga convencional com o uso de doses mais elevadas (DE PAUW et al., 2008). O ABLC não apresenta vantagem quanto às reações relacionadas com a infusão, mas sua toxicidade renal é menor. Quando avaliado em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e meningite criptocócica, não foi observada diferença no percentual de respostas favoráveis entre anfotericina desoxicolato e ABLC (MARTINEZ, 2006; FILIPPIN, 2006). ABLC foi aprovado pela Federal Drug Administration (FDA) nos EUA, em dezembro de 1995 (GIROIS et al., 2006). Vários estudos clínicos têm demonstrado potencial vantagem de formulações à base de lipídios de anfotericina B. A eficácia de ABLC foi demonstrada contra micoses sistêmicas graves e potencialmente letais em pacientes com significativa deterioração da função renal após uso de anfotericina b desoxicolato ou por outros motivos, até mesmo doença renal primária. ABLC parece preservar, e em algumas ocasiões, melhorar a função renal de doentes com antecedentes de insuficiência renal antes do tratamento, e, em alguns pacientes com nefrotoxicidade induzida por anfotericina B desoxicolato, o tratamento com ABLC conserva, ou mesmo melhora, a deterioração função renal (AGUADO, 2004; LUBER,1999).

3.5 Nefrotoxicidade da anfotericina B

Insuficiência renal aguda (IRA) é definida como perda rápida da função renal, com azotemia (elevação de uréia e creatinina). A IRA é uma complicação relacionada em cerca de 5% das hospitalizações e até 30% das internações em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A necrose tubular aguda (NTA) é responsável por mais de 50% da IRA em pacientes hospitalizados e mais de 76% dos casos nos pacientes em UTI, sendo sepse a condição mais comumente associada. Pacientes que já possuem insuficiência renal crônica (IRC) tem maior chance de evoluir com rim terminal após episódio de agudização da insuficiência renal (NUNES, 2010).

A nefrotoxicidade induzida por d-AMB ocorre em cerca de 80% dos pacientes tratados e está associada a uma elevada taxa de morbidade. As duas principais manifestações renais de nefrotoxicidade são a redução da taxa de filtração glomerular e disfunção tubular. A taxa de filtração glomerular diminui devido à vasoconstrição renal durante a infusão do fármaco, e disfunção tubular é consequência de lesão direta da membrana celular devido à interação da d-AMB com a molécula de colesterol das membranas celulares tubulares. (BERDICHEVSKI, 2006).

3.6 Farmacoeconomia

A principal barreira para que o sistema de saúde consiga utilizar a formulação lipídica da anfotericina é o custo elevado desta droga, principalmente quando comparada a d-AMB. Por este fato, a farmacoeconomia é uma ferramenta muito importante para a tomada de decisão em diversas situações que visem à saúde do indivíduo ou da coletividade, tendo em vista que o fator econômico pode ser um entrave na universalização do uso de diferentes tecnologias sanitárias, incluindo os medicamentos (MOTA, 2003).

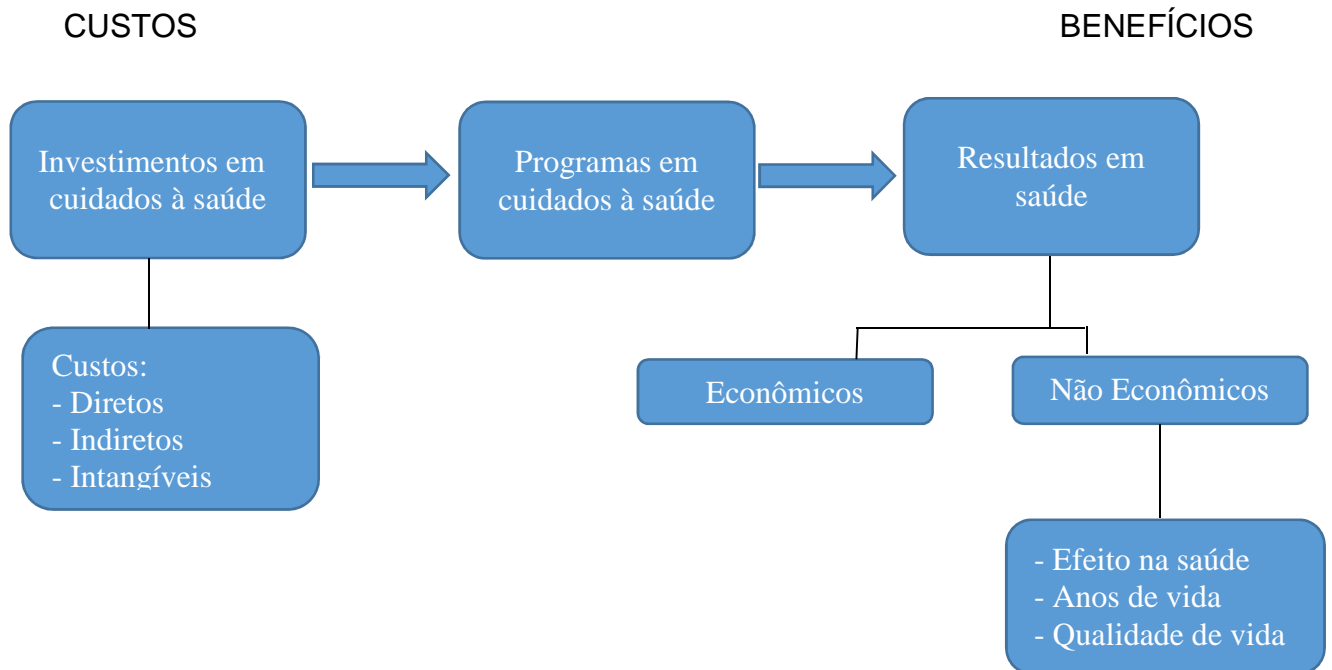
A farmacoeconomia é a aplicação das ferramentas da teoria econômica no campo da assistência farmacêutica, como a gestão de serviços farmacêuticos, a avaliação da prática profissional e a avaliação econômica de medicamentos.

A Farmacoeconomia pode ser definida como a descrição, a análise e a comparação do valor de diferentes terapias, sob o ponto de vista de pacientes, sistemas de saúde e/ou a sociedade. Seu objetivo é indicar quais opções podem atender aos objetivos clínicos desejados de maneira econômica (otimizando o uso de recursos financeiros escassos) (PFIZER, 2017).

A avaliação farmacoeconômica objetiva identificar, medir e comparar os custos (recursos consumidos com produtos farmacêuticos, serviços e outros gastos diretos e indiretos de um tratamento) e as consequências (econômicas, clínicas e humanísticas) provenientes de sua utilização. É um instrumento que ajuda a selecionar as opções mais eficientes (com boa relação custo/benefício) e pode ajudar na distribuição dos recursos sanitários de forma mais justa e equilibrada (ZANINI, 2006). Examina os custos e as consequências econômicas da farmacoterapia para o paciente, o sistema de saúde e a sociedade. Representa um valioso instrumento de apoio para tomada de decisões, que envolvem avaliação e direcionamento de investimentos baseados numa distribuição mais racional de recursos, permitindo aos profissionais conciliar necessidades terapêuticas com possibilidades de custeio individual. Isto tem permitido incorporar um novo critério - o econômico - na escolha de alternativas terapêuticas (GARCIA, 2017).

O primeiro elemento de um estudo de farmacoeconomia é o custo, sempre um dado complexo, que engloba elementos mensuráveis, tanto qualitativa quanto quantitativamente, mas que também nem sempre apresenta clara tangibilidade, como em aspectos relacionados à qualidade de vida (GUIMARÃES et al., 2007). Conforme Tonon e cols. (2008), o custo representa o valor de todos os insumos (trabalho, materiais, dispositivos, medicamentos, entre outros) utilizados na produção ou distribuição de bens ou serviços e envolve todos os recursos relevantes na aplicação do tratamento. São classificados em custos diretos, indiretos e intangíveis (FIGURA 3) (TONON et al., 2008).

FIGURA 3: AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA



FONTE: Adaptado MENG, 2008

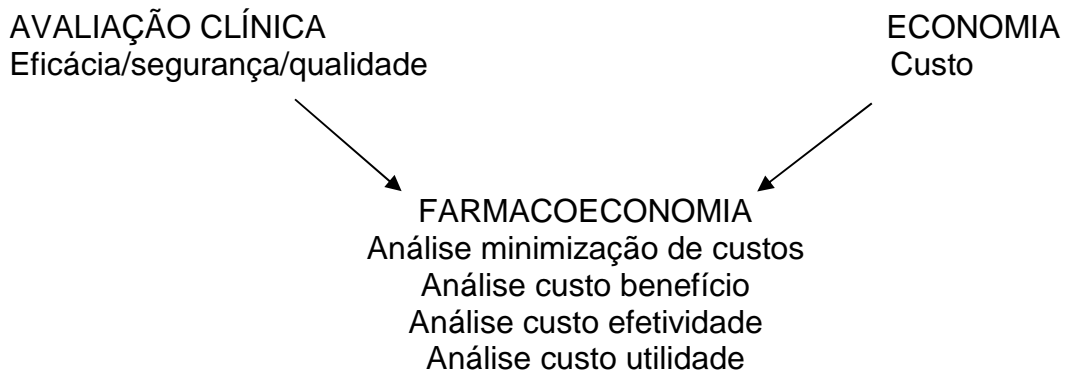
Os custos diretos são aqueles diretamente relacionados aos serviços de saúde que implicam em dispêndios imediatos, sendo de identificação imediata (SECOLI et al., 2005 e MOTA, 2003). Contemplam produtos e serviços desenvolvidos para prevenir, detectar e/ou tratar uma doença, entre eles, os medicamentos, envolvendo todo gasto relacionado com a aquisição, transporte, administração e descarte destes (RODRIGUEZ, 2004). Os custos indiretos são relativos às mudanças da capacidade produtiva do indivíduo e familiares decorrentes do processo de adoecimento ou de mortalidade precoce. Representam, por exemplo, os custos dos dias de trabalho perdido, incapacidade de realizar as atividades profissionais, tempo gasto em viagens para receber cuidado médico e morte prematura decorrente da doença (RODRIGUEZ, 2004; SECOLI et al., 2005 e TONON et al., 2008). Os custos intangíveis são aqueles de difícil mensuração monetária. Embora muito importantes para os pacientes, necessitam ainda de significado econômico. São os custos do sofrimento, da dor, da tristeza, ansiedade,

a redução da qualidade de vida, devido a uma doença ou do seu tratamento (SECOLI et al., 2005; TONON et al., 2008; MOTA, 2003 e RASCATI, 2010). O que se busca quando há distintas alternativas de tratamento é a obtenção dos maiores efeitos positivos possíveis ao menor custo possível (RODRIGUEZ, 2004).

3.6.1 Tipos de análise econômicas

Existem quatro tipos de análises econômicas em saúde: Custo minimização, custo benefício, custo efetividade e custo utilidade (FIGURA 4).

FIGURA 4: AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE



FONTE: Adaptado MENG, 2008

3.6.1.2 Análise custo minimização (ACM)

É o tipo de análise farmacoeconômica mais simples, a qual utiliza como meio de comparação única e exclusivamente o custo, tendo em vista que as opções terapêuticas são igualmente efetivas. Nessa análise, a evidência de efetividade deve ser comprovada através de estudos, tendo em vista que as opções terapêuticas devem ser igualmente efetivas. (EISENBERG, 1989). É avaliada a diferença de custos entre intervenções alternativas que são assumidas como produzindo resultados equivalentes, diferindo essas intervenções apenas nos custos que incorrem. Quando duas estratégias têm a mesma eficácia terapêutica e as mesmas consequências sobre a saúde do paciente, mas custos diferentes, a estratégia do custo mais baixa é a preferível. A decisão de se realizar um estudo de custo-

minimização deve ser feita apenas quando houver evidência clínica de que uma intervenção e suas alternativas têm a mesma eficácia. Na ACM devem ser compreendidas como um tipo particular de estudo de custo-efetividade em que as consequências demonstraram ser equivalentes e, portanto, apenas os custos são comparados. Ainda assim, elas devem ser objetos de uma análise de sensibilidade. (BRASIL, 2009).

3.6.1.3 Análise custo benefício (ACB)

Expressa custos e resultados reais e potenciais (individual ou coletivo) da implementação de um programa, exclusivamente em unidades monetárias. Dentre as análises, é a que possui a mais longa história no contexto das avaliações econômicas, pois foi amplamente utilizada no setor público como estratégia de avaliação de viabilidade econômica de projetos sociais, quando comparados em unidades monetárias. Na ACB é atribuído aos benefícios ou impactos de uma ação em saúde um valor monetário. Os resultados dessa análise são apresentados em benefícios líquidos (benefícios da intervenção menos os custos da intervenção). Os benefícios líquidos podem ser utilizados e comparados com uma variedade de atividades não similares de impactos para a saúde, uma vez que esses impactos também seriam mensurados em valor monetário. Uma vantagem desse tipo de análise é que muitos desfechos diferentes podem ser comparados desde que as medidas de desfechos sejam valoradas em unidades monetárias. Os resultados desse tipo de estudo indicam se uma estratégia específica direciona para o ganho líquido ou perda líquida (PACKEISER, 2014).

O custo benefício avalia a alternativa para uma mesma doença que maximiza a diferença entre benefícios (dias de hospitalização evitados, dias de trabalho que deixaram de ser perdidos, entre outros) e custos (em termos monetários). Todos os custos (investimentos) e benefícios (consequências) das alternativas são mensurados em termos monetários (PFIZER, 2017). É uma ferramenta básica que pode ser usada para aperfeiçoar o processo de tomada de decisão na alocação de fundos para programas de saúde. Análise custo-benefício consiste da identificação de todos os benefícios que resultam do programa ou intervenção e converte-los em reais por ano. Este fluxo de reais é então descontado do seu valor presente

equivalente, na taxa de oportunidade selecionada. No outro lado da equação, os custos de todo programa são identificados e alocados por um ano específico e, novamente, os custos são descontados do seu valor presente. Então, se todos os fatores relevantes permanecem constantes, o programa com o maior valor presente de benefícios e menor custo é o melhor em termos de seu valor econômico (BOOTMAN, 1996).

No enfoque do capital humano, a aplicação de uma tecnologia pode ser interpretada também como um investimento feito na melhora do estado de saúde, quer dizer, um investimento no capital humano de cada uma das pessoas que se beneficiam do dito programa. Utilizar este enfoque dentro de uma ACB implica valorar monetariamente o tempo vivido por uma pessoa em um melhor estado de saúde baseando-se em seu salário. Nos primórdios da ACB, a valoração monetária se realizou mediante este enfoque (enfoque do capital humano) o que foi motivo de fortes críticas, entre elas: i. que no mercado de trabalho costumam haver desigualdades e iniquidades como a discriminação por raça o gênero; e ii. que se a análise se realiza desde um ponto de vista social, se requer valorar não só o tempo remunerado dos que trabalham, mas também o não remunerado e o dos que não trabalham por um salário (como as donas de casa, por exemplo) (PUIG-JUNOY et al., 2001).

A ACB é uma importante ferramenta para estruturar e analisar informações no intuito de subsidiar decisões de gestores envolvidos em políticas de saúde. Seu emprego é mais voltado para questões macroeconômica, tendo em vista que na prática clínica diária há muita dificuldade em converter desfechos subjetivos, como qualidade de vida, satisfação, intensidade de dor em unidades monetárias (BRASIL, 2009).

3.6.1.4 Análise custo efetividade (ACE)

São utilizadas para identificar a tecnologia ou intervenção que pode produzir o máximo de efetividade para um dado custo ou, como se obter um dado objetivo ao menor custo. Estes estudos também podem fornecer àqueles que decidem sobre o uso de uma tecnologia ou intervenção, com base na informação sobre a efetividade, a estimativa do custo extra necessário para se atingir a meta pretendida. Essas

análises envolvem comparação de custos, em unidades monetárias, e de resultados, em unidades quantitativas não monetárias mais adequadas às intervenções sobre exame (por exemplo, anos de vida ganhos, número de vidas salvas, eventos clínicos evitados etc.). Esses estudos se justificam quando estas medidas naturais, mais do que as preferências por um estado de saúde, permitem um melhor significado entre as alternativas em comparação. Nesses estudos, é preferível que a consequência seja uma medida final, como anos de vida salvos (BRASIL, 2009). Portanto, ela é sempre comparativa e se destina à escolha da melhor estratégia para se atingir um mesmo objetivo, quer seja ele de prevenção, diagnóstico ou tratamento (BRASIL, 2008).

Três importantes conceitos precisam ser esclarecidos para maior compreensão da análise de custo efetividade e que frequentemente são confundidos em sua terminologia ou definição: 1) eficácia: consiste na positividade ou adequada resposta a um tratamento obtido em condições ideais, geralmente vista em estudos clínicos randomizados e controlados (estudos de fase III); 2) efetividade: demonstrada na comprovação de resultados em condições de rotina, nos quais múltiplas interferências podem modificar a resposta, como em estudos de fase IV; 3) eficiência: é a confirmação da efetividade sob custos razoáveis; é o sinônimo de custo efetividade. Os estudos ditos “farmacoeconômicos”, realizados com dados de eficácia, podem apresentar diferenças quando as influências externas afetam os resultados clínicos, sendo mais adequadamente realizados após a adequada comprovação de efetividade (GUIMARÃES et al., 2007).

Um ponto controverso em relação a ACE, se refere ao desconto dos efeitos para valores atuais nas análises microeconômicas em saúde. Em relação aos custos, está consolidada a necessidade e a utilização de procedimentos para descontá-los para valores presentes. Entretanto, para os benefícios, ainda há muita discussão, na área da saúde, a respeito da aplicação do desconto. Muitos estudos não descontam os benefícios, pois consideram que este ocorre num curto período de tempo e/ou logo no início da intervenção. Avaliações econômicas de programas de prevenção também não utilizam descontos em seus benefícios, pois penalizaria bastante as intervenções tendo em vista que os benefícios só ocorrerão no longo prazo e se estes fossem convertidos para valores presentes seriam muito reduzidos, subestimando o potencial desta intervenção. Além disso, descontar os anos de vidas ganhos no futuro dá menos peso para as futuras gerações em favor da geração

atual. Não faz sentido esperar o futuro para ser saudável ou ao contrário esperar o futuro para se beneficiar de uma tecnologia já disponível no presente. Ainda não há consenso se as análises microeconômicas em saúde devem ou não descontar os benefícios, o que em geral se faz atualmente é uma análise de sensibilidade com esta variável para verificar se o desconto ou o não desconto altera o resultado do estudo (KRAUSS, 2003).

Outro ponto se refere aos fatores que devem ser levados em conta ao efetuar uma análise de sensibilidade na avaliação econômica, pois existem várias fontes de incerteza. Primeiramente, os dados de efetividade podem não estar disponíveis, como é o caso de novas tecnologias ainda não testadas. Depois, mesmo que existissem estimativas, elas poderiam ser imprecisas, por exemplo, quando são utilizados custos médios por dia de hospitalização. Poderia haver ainda controvérsia metodológica ou incorporação de juízos de valor no estudo, por exemplo, como escolher uma taxa de desconto e se inclui ou não as perdas de produtividade. Por último, a análise de sensibilidade poderia ser utilizada para extrapolar os resultados de um estudo para outras localidades. Geralmente a análise de sensibilidade implica em três passos: (i) identificar os parâmetros incertos para os quais se requer uma análise de sensibilidade; (ii) especificar uma faixa plausível sobre a qual se imagina que variam os fatores de incerteza; (iii) calcular os resultados do estudo com base nas combinações da melhor suposição, a estimativa mais conservadora e a menos conservadora (KRAUSS, 2003).

A ACE é o tipo de análise mais utilizada atualmente na farmacoeconomia, porque possibilita o uso na prática cotidiana das mesmas unidades utilizadas nos ensaios clínicos (SECOLI et al., 2005). Este estudo tem como maior limitação seu aspecto pontual, ou seja, de considerar apenas o objetivo final do estudo, como a mortalidade, e não sua repercussão sobre a qualidade de vida dos pacientes (re-internações, limitações físicas, etc.) que pode ser melhor ou pior em relação a sua efetividade (GUIMARÃES et al., 2007).

3.6.1.5 Análise custo utilidade (ACU)

Mede a quantidade e qualidade de vida empregando o conceito de utilidade, que se refere à satisfação obtida pelo paciente ante o impacto de uma intervenção de

saúde. É considerado o tipo mais complexo de análise, é, objetivamente, a análise custo efetividade acrescida do ponto de vista do paciente. Em síntese, a ACU é vista como um método particularmente útil para sintetizar diferentes resultados de saúde e ajustá-los por qualidade de vida antes de associar o parâmetro custos para a comparação de tecnologias e programas de saúde. A diferença de qualidade de vida pode ser avaliada através de instrumentos que medem estados de saúde (focalizando diferentes benefícios e danos) associados a métodos que avaliam a preferência do paciente (ou da população) pelo estado de saúde propiciado por diferentes tecnologias. Assim, os diferentes estados de saúde (mais ou menos complexos), associados ao uso de diferentes alternativas tecnológicas são valorados um em relação ao outro (KRAUSS, 2003). Os resultados são expressos como o quociente custo/AVAQ ou QUALY (Anos de vida ajustados por qualidade/quality-adjusted life years). A AVAQ é uma medida de utilidade que relaciona quantidade (variação na mortalidade) e qualidade de vida (variação na morbidade) de um paciente, cuja medição é feita por intermédio de uma escala que possui dois pontos extremos: 0 (morte) e 1 (saúde perfeita), podendo haver também valores negativos que correspondem a estados de saúde considerados, pelo paciente, piores que a própria morte. Por exemplo, um ano de vida com hemiparesia pode ser equivalente a 0,5 anos de vida com perfeita saúde, ou 0,5 AVAQ (PACKEISER, 2014; KRAUSS, 2003).

A tabela 2 mostra o que está implicado nos tipos de análises econômicas.

TABELA 2: TIPOS DE ANÁLISES ECONÔMICAS

Tipo de análise	Medida de custos	Medida dos resultados
Minimização de custos	Unidade monetária (\$)	Efeitos equivalentes
Custo benefício	Unidade monetária (\$)	Unidade monetária (\$)
Custo efetividade	Unidade monetária (\$)	Unidades clínicas habituais
Custo utilidade	Unidade monetária (\$)	Quantidade e qualidade de vida (anos de vida saudáveis)

Adaptado: MENG, 2008

As diretrizes da Política Nacional de Medicamentos (PNM) no Brasil têm centralizado as tomadas de decisão sobre os medicamentos a partir de dados de eficácia, segurança e qualidade. Atualmente, os recursos disponibilizados para

atenção sanitária, incluindo a assistência farmacêutica, vêm elevando a importância da farmacoeconomia no cenário da saúde, na medida em que se busca um equilíbrio entre a eficiência e a equidade no uso desses insumos tecnológicos (MOTA, 2003).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Este é um estudo retrospectivo, observacional, tipo coorte econômica. A análise de custo foi baseada na despesa direta da anfotericina B, incidência de hemodiálise aguda, risco de evolução para diálise crônica após a alta e sobrevivência dos pacientes. Esta coorte retrospectiva incluiu 102 pacientes infectados pelo HIV, com diagnóstico confirmado de meningite criptocócica. O modelo de diálise crônica, sobrevivência e custos após a alta hospitalar foram baseadas em dados de literatura médica descritos a seguir. A perspectiva hospitalar foi utilizada nos resultados da análise. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica do Paraná (CAAE 48195815.3.0000.0020).

4.2 Critérios de Inclusão

Pacientes com infecção pelo HIV que desenvolveram meningite criptocócica e fizeram uso de anfotericina B desoxicolato. Foram incluídos apenas os doentes que utilizaram pelo menos 14 dias de d-AMB e que não foram a óbito durante o tratamento de indução até a alta hospitalar.

4.3 Critérios de Exclusão

Pacientes com infecção pelo vírus HIV e diagnóstico diferente de meningite criptocócica, que não utilizaram anfotericina. Foram excluídos os pacientes que usaram outra formulação do que o d-AMB, ou outros fármacos antifúngicos do que o fluconazol, o qual é rotineiramente usado em associação com a d-AMB. Pacientes que foram a óbito em menos de 14 dias ou diagnóstico de outra micose.

4.4 Dados clínicos

Esta é uma análise farmacoeconômica do ponto de vista dos contribuintes de um estudo observacional retrospectivo. A coorte retrospectiva incluiu 102 pacientes infectados pelo vírus HIV com diagnóstico confirmado de meningite criptocócica de novembro de 2006 a dezembro de 2015 de um hospital público brasileiro que utiliza d-AMB, por um tratamento de 14 dias. As formulações lipídicas não são utilizadas nesta instituição como uma terapia de primeira linha para a meningite criptocócica em doentes infectados pelo HIV. Nenhum paciente desse estudo recebeu outra formulação de anfotericina B que não fosse a desoxicolato.

O diagnóstico de meningite criptocócica comprovada foi consistente com critérios da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (DE PAUW et al., 2008), o critério utilizado consistia na cultura do líquido cefalorraquidiano positiva para *Cryptococcus* spp.

O protocolo na instituição era d-AMB 1mg/kg (máximo de 50mg) mais fluconazol 800mg durante 14 dias, seguido de manutenção com fluconazol. A IDSA recomenda o uso da 5-flucitosina, mas a mesma não é utilizada no Brasil (PERFECT, J. et al. 2010). A incidência de lesão renal aguda (LRA) em pacientes com d-AMB foi calculada de acordo com os resultados desta coorte.

4.5 Avaliação da nefrotoxicidade

A lesão renal aguda foi classificada de acordo com os critérios de AKIN (MEHTA et al., 2007). Os critérios de AKIN para a LRA são definidos da seguinte forma: estágio 1, aumento da creatinina sérica (SCr) para $\geq 150\text{-}200\%$ ($\geq 1,5$ a 2 vezes) da linha de base; estágio 2, aumento de SCr para $> 200\text{-}300\%$ (> 2 a 3 vezes) a partir da linha de base; na fase 3, aumentar a SCr para $> 300\%$ (> 3 vezes) da linha de base ou SCr ≥ 4 mg/dL com um aumento agudo de $\geq 0,5$ mg/dL ou início da terapia de substituição renal. A LRA foi avaliada até 24 h após o término da terapia ou morte.

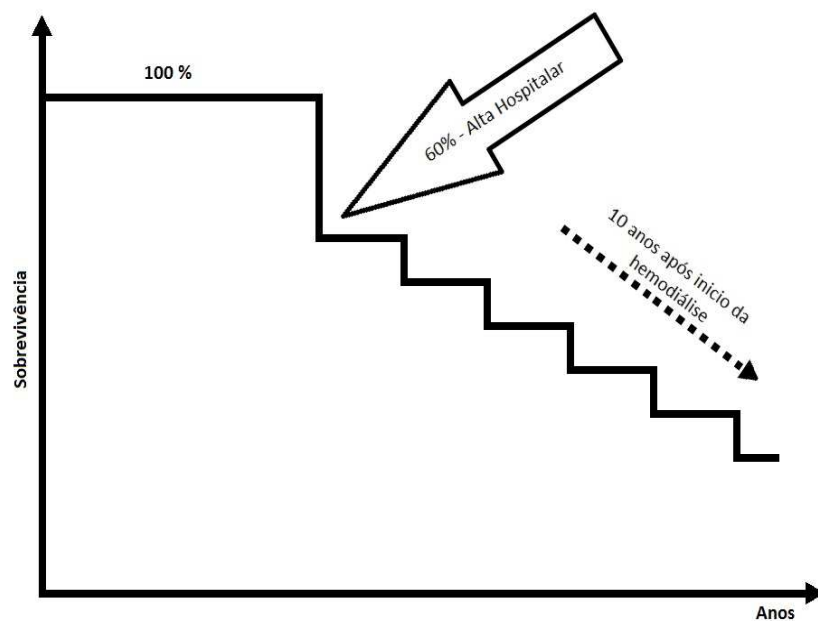
O desfecho final (óbito ou sobrevida) foi avaliado no momento da alta hospitalar. No modelo, o desfecho dos pacientes que receberam ABLC foi

considerado similar com aqueles que receberam d-AMB de acordo com Sharkey et al, 1996.

4.6 Predição para insuficiência renal crônica após LRA

A probabilidade dos pacientes que desenvolveram LRA que exigem hemodiálise (HD) aguda evoluir para HD crônica foi estimada de acordo com um estudo prévio de Duran et al., 2014. Para predizer o resultado 10 anos após a alta, utilizamos a publicação anterior de Gomez et al., 2015, que analisaram um grande estudo de coorte com 771 pacientes em HD crônica. Na coorte, 60% dos pacientes estavam vivos após 5 anos. Os 10 anos de sobrevivência seguem a mesma tendência, atingindo cerca de 36% da sobrevivência (FIGURA 5). Foi incluída uma análise de apenas 10 anos em nosso modelo, porque a sobrevivência após este tempo não é previsível. Os custos da diálise durante a insuficiência renal aguda não foram avaliados porque o número de procedimentos não foi estabelecido, bem como outros custos para além da formulação de anfotericina B.

FIGURA 5: SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA APÓS TERAPIA COM d-AMB.



FONTE: O autor (2017).

4.7 Predição de custos com HD crônica e da anfotericina B desoxicolato

No Brasil, pacientes com nefropatia grave em HD crônica tem direito a aposentadoria por invalidez (NEFROCOR, 2017). O pagamento dos valores individuais da pensão de aposentadoria é calculado em 80% do salário médio dos últimos cinco anos. Neste modelo, incluímos o menor valor, compatível com a população pobre admitida em hospitais públicos brasileiros. O valor considerado foi de 80% de R\$ 1.070,33, salário mínimo do Estado do Paraná, Brasil. (CASA CIVIL, 2015).

A análise de custos foi baseada no custo direto de diferentes tratamentos antifúngicos, diálise crônica após alta, pensão e sobrevivência dos pacientes, com base na coorte retrospectiva de 102 pacientes infectados pelo HIV com diagnóstico confirmado de meningite criptocócica. O transplante renal não foi considerado no estudo.

4.8 Simulação de custo da anfotericina B complexo lipídico

Uma análise secundária foi realizada considerando o uso de ABLC somente após disfunção renal de acordo com a classificação de AKIN em pacientes sob terapia com d-AMB. A incidência de LRA em pacientes usando ABLC foi estimada de acordo com o maior estudo de coorte de Alexander e Wingard (2005). A análise de sensibilidade foi realizada considerando-se uma estimativa de 25% (75% a 125%) dos custos utilizados, conforme estudo prévio de análise de custos (GRAU et al., 2012). O custo do frasco da anfotericina B que foi apresentada pela farmácia local ajustada até 2016 (ABLC = R\$ 1.280,00 e d-AMB = R\$ 130,00). O valor da HD crônica foi o pago pela saúde pública brasileira às clínicas públicas de hemodiálise R\$ 240,00 por sessão (TABELA 3). Os anos de vida salvos não serão apresentados neste trabalho. Realizou-se o teste T student para calcular a diferença na taxa de sobrevivência entre pacientes com LRA ou função renal normal com um valor $P < 0,05$ como estatisticamente significativo.

TABELA 3: CUSTO DA HEMODIÁLISE CRÔNICA

Gasto com HD na UTI semestre	R\$ 22.008,82
Valor médio recebido por pacientes agudos (SUS)	R\$ 265,41
Gasto por pacientes agudos	R\$ 239,23
Lucro	R\$ 26,18

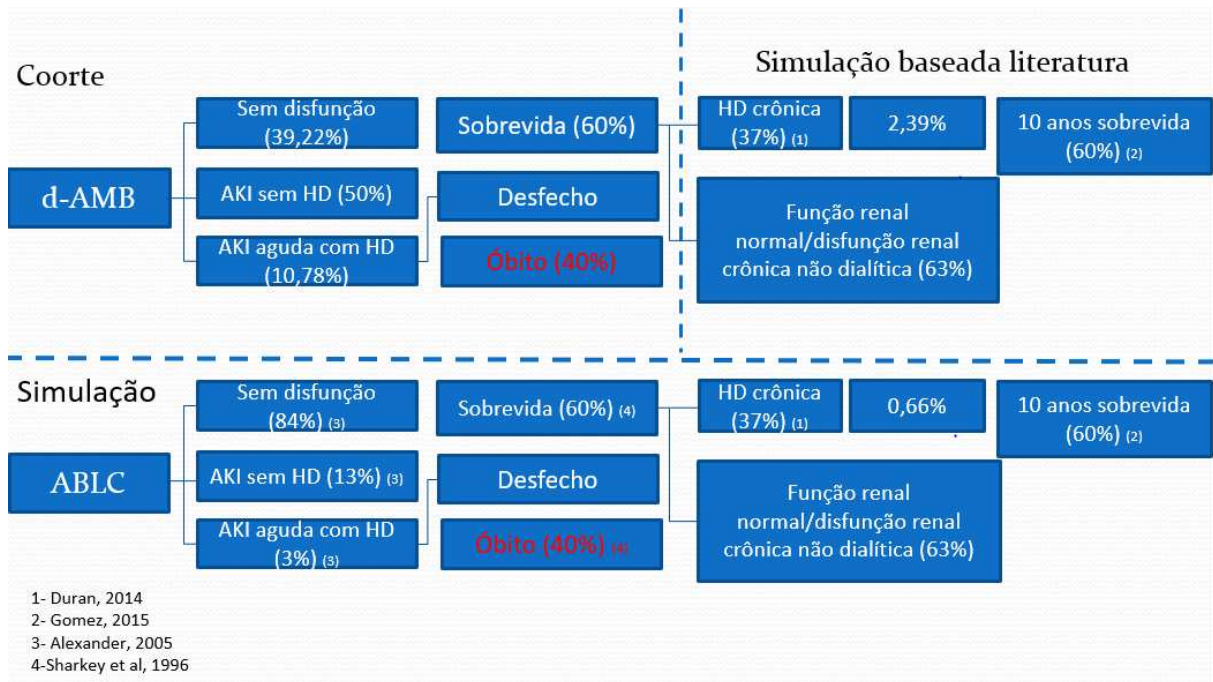
FONTE: O autor (2017)

5 RESULTADOS

De 102 pacientes tratados com d-AMB, 50% desenvolveram algum grau de LRA (32,61% desenvolveram grau AKI 1, 13,04% AKI grau 2 e 4,35% AKI grau 3, sem diálise). A partir do número total de pacientes, 10,78% desenvolveram LRA grau 3 exigindo hemodiálise.

A sobrevivência destes 102 pacientes foi de 60%. Não houve diferença estatística na taxa de sobrevivência entre os pacientes com LRA e função renal normal (58% vs 61%; $p= 0,47$). Considerando-se que 37% dos pacientes que necessitam de HD aguda irão progredir para HD crônica de acordo com Duran et al., 2014, neste modelo farmacoeconômico, a percentagem de pacientes com criptococose meníngea tratados com d-AMB que estaria sob HD crônica seria 2,39%. O mesmo modelo foi realizado para os pacientes que poderiam ser tratados com ABLC, o que resultou em 0,66% dos pacientes que exigem HD crônica devido a sua menor nefrotoxicidade (FIGURA 6).

FIGURA 6: MODELO FARMACOTERAPÊUTICO PARA AVALIAR HD CRÔNICA EM PACIENTES COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA



FONTE: O autor (2017).

5.1 Predição de custos em um modelo com 100 pacientes, com HD crônica e aposentadoria da anfotericina B desoxicolato.

Quando o modelo é aplicado a mediana de 100 pacientes, o custo direto do tratamento da meningite criptocócica, considerando apenas a terapêutica antifúngica com a d-AMB (50mg) foi de R\$ 182.000,00 em um tratamento de 14 dias, que foi a mediana do tempo de tratamento dos 102 pacientes da coorte retrospectiva. Considerando-se apenas os custos diretos de hemodiálise crônica para pacientes que desenvolveram estágio final de insuficiência renal após a disfunção aguda, de acordo com a sua taxa de sobrevivência esperada, os custos totais seriam de R\$ 634.323,00 para o d-AMB. Os custos com pensões de reforma com d-AMB foram de R\$ 174.175,86. Realizando uma projeção de 10 anos os custos totais com d-AMB (medicação (14 dias), hemodiálise e aposentadoria) seriam de R\$ 990.499,00 em 10 anos (TABELA 4).

TABELA 4: PROJEÇÃO DE 100 PACIENTES, TRATAMENTO 14 DIAS COM d-AMB

d-AMB	Valores
d-AMB (R\$ 130,00/dia)	R\$ 182.000,00
Hemodiálise crônica (2,39% em 10 anos)	R\$ 634.323,00
Aposentadoria (10 anos)	R\$ 174.175,86

FONTE: O autor (2017)

5.2 Predição de custos em um modelo com 100 pacientes, com HD crônica e aposentadoria da ABLC.

Também em um modelo aplicado a mediana de 100 pacientes e realizando uma projeção com o ABLC, o custo do tratamento da meningite criptocócica, observando somente a terapêutica antifúngica com ABLC 5mg/kg seria de R\$ 5.376.000,00 em um tratamento de 14 dias. Considerando-se apenas os custos diretos de diálise crônica para pacientes que desenvolveriam estágio final de insuficiência renal após a disfunção aguda, na projeção de 100 pacientes de acordo com a sua taxa de sobrevivência esperada, os custos totais seriam de R\$ 54.050,00 (TABELA 5).

TABELA 5: PROJEÇÃO DE 100 PACIENTES, TRATAMENTO 14 DIAS COM ABLC

ABLC	Valores
ABLC (R\$ 1200,00/dia)	R\$ 5.376.000,00
Hemodiálise crônica (0,66% em 10 anos)	R\$ 54.049,93
Aposentadoria (10 anos)	R\$ 14.841,32

FONTE: O autor (2017)

5.3 Predição de custos em um modelo com 100 pacientes, com HD crônica e aposentadoria da ABLC, após disfunção renal de acordo com a classificação de AKIN.

Uma análise secundária foi realizada considerando o uso de ABLC somente após disfunção renal de acordo com a classificação AKIN, em pacientes sob terapia com d-AMB. Em tal modelo, a mudança precoce de d-AMB para ABLC entraria no lugar sempre que os pacientes desenvolvessem níveis de lesão renal AKIN ≥ 2 . Sendo assim, haveria uma redução na quantidade total despendida com ABLC devido à redução do número de pacientes em uso de ABLC e duração menor de tratamento. Em nosso estudo, dos 102 pacientes, 25 apresentaram disfunção renal AKIN ≥ 2 , sendo que, eles já estavam utilizando d-AMB por 06 dias. Por este fato o tratamento complementar com ABLC seria de 08 dias.

O tratamento com ABLC seria de redução de custos em comparação tratamento d-AMB, se a mudança do início do tratamento ocorrer em pacientes com AKIN 2 ou superior.

Os custos com pensões de reforma com ABLC seria de R\$ 14.841,00. Os custos totais com ABLC (medicação (08 dias), hemodiálise e aposentadoria) seriam de R\$ 982.811,00 para 10 anos, que seria a sobrevivência dos pacientes em HD crônica de acordo com Gomez et al., 2015. A mudança de d-AMB para ABLC quando o paciente desenvolve uma disfunção renal AKIN ≥ 2 , o custo total é semelhante com

d-AMB considerando 25% de sensibilidade (R\$ 990.499,00 para d-AMB) (FIGURA 7).

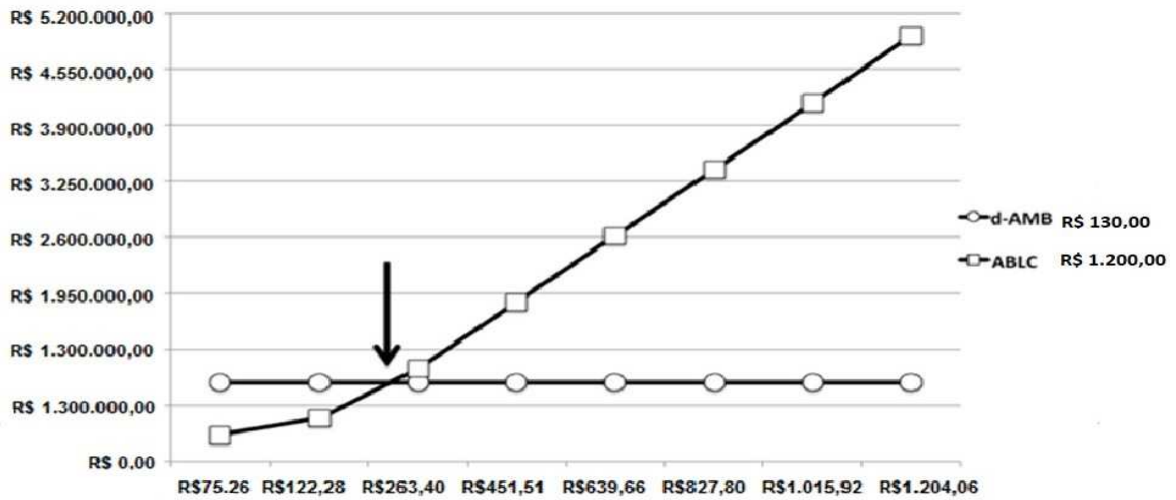
FIGURA 7: COMPARAÇÃO d-AMB, ABLC E ABLC PARA AKI 2

	d-AMB	ABLC	ABLC p/ AKI 2 17% pacientes
Antifúngico	R\$ 182.000,00	R\$ 5.376.000,00	R\$ 913.920,00
Hemodiálise crônica	R\$ 634.323,00	R\$ 54.050,00.	R\$ 54.050,00.
Aposentadoria (10 anos)	R\$ 174.175,86	R\$ 14.841,00	R\$ 14.841,00
TOTAL	R\$ 990.499,00	R\$ 5.444.891,25	R\$ 982.811,00

FONTE: O autor (2017).

Foi realizada análise de sensibilidade e de equilíbrio dos custos de droga versus custos totais de diálise e de reforma, incluindo os custos de medicamentos para todos os pacientes. O valor de equilíbrio (Break even) foi R\$ 225,00 (FIGURA 8).

FIGURA 8: BREAK EVEN



Sensibilidade e análise de equilíbrio dos custos de medicamentos versus custos totais de diálise e aposentadoria, incluindo os custos de medicamentos para todos os pacientes. No eixo x, os custos com a terapia antifúngica e o eixo y são todos os custos (antifúngicos, diálise e aposentadoria). De acordo com a redução no preço da ABLC, os custos totais reduzem até um valor similar com d-AMB.

FONTE: O autor (2017).

6 DISCUSSÃO

A ABLC foi desenvolvida para reduzir a nefrotoxicidade associada à formulação convencional de desoxicolato de anfotericina B, permitindo assim a administração de doses mais elevadas de ABLC do que d-AMB para ciclos terapêuticos mais longos (PERFECT, 1994). Embora a d-AMB convencional tenha sido considerada como o padrão de referência da terapia antifúngica para muitas micoses invasoras, a alta incidência de toxicidade renal e outros efeitos colaterais associados ao seu uso resultaram em uma reavaliação recente de sua posição como terapia de primeira linha para muitas micoses (OSTROSKY; MARR; REX; COHEN, 2003; HARBARTH et al., 2002). O maior estudo de ABLC, o estudo CLEAR (Collaborative Exchange of Antifungal Research), de fato indicou uma melhora ou estabilização da função renal em pacientes tratados com ABLC com IFIs que tinham experimentado nefrotoxicidade grave com terapêutica antifúngica anterior, devido a ABLC ser rapidamente absorvida pelo sistema retículo endotelial, resultando numa menor concentração de anfotericina B no plasma e nos rins e uma maior distribuição do fármaco ativo nos locais dos tecidos (PETER, 2005). Em um banco de dados multicêntrico, o estudo CLEAR, confirmou que os níveis de creatinina diminuíram após introdução de ABLC quando ocorre insuficiência renal devido à d-AMB (ALEXANDER; WINGARD, 2005). Deste modo, a ABLC pode ser benéfica no tratamento de infecções fúngicas quando a disfunção renal é uma preocupação ou como terapia de segunda linha quando ocorre nefrotoxicidade induzida por d-AMB. (PETER, 2005).

Vários estudos avaliaram relação custo-efetividade das formulações lipídicas de anfotericina, em comparação com outros antifúngicos. A comparação de custo-efetividade entre L-AMB e d-AMB em doentes oncológicos com neutropenia febril associada à quimioterapia, descobriram que os custos hospitalares foram significativamente menores para L-AMB (e no subgrupo de pacientes de transplante de células-tronco hematológicas), principalmente devido à nefrotoxicidade. No entanto, os custos hospitalares totais foram muito afetados pelo custo de aquisição de L-AMB que só poderia ser rentável se o frasco custasse US \$ 100,00 (R\$ 333,00), menos do que o preço atual no Brasil (CAGNONI et al., 2000; KUTI et al., 2004). Nesse estudo, o ponto de corte seria de US \$ 68,00 (R\$ 225,00) por frasco de ABLC de acordo com a análise de sensibilidade realizada. Todavia, alguns

aspectos deste estudo devem ser enfatizados: tratava-se de um ensaio clínico - extrapolação dos dados econômicos de ensaios clínicos com limitações inerentes, os protocolos podem requerer de consumos extraordinários. Além disso, o estudo foi focado na perspectiva hospitalar (conta hospitalar), e ignorou outros custos médicos diretos e indiretos potenciais relacionados com a utilização de serviços ambulatoriais, reinternações hospitalares e serviços médicos - todos afetados pela nefrotoxicidade; e não foi abordado outras indicações para L-AMB, como a profilaxia e tratamento de infecções confirmadas (comprovadas).

Porém, não só os custos de aquisição variam entre os países, mas cenários clínicos específicos podem levar a mudanças de custo-efetividade de uma droga única (WINGARD et al., 2007; Al-BADRIYEH et al., 2009). Por exemplo, o voriconazol foi mais rentável em pelo menos 8 estudos contra d-AMB, um estudo contra L-AMB, e em dois estudos contra caspofungina, na avaliação de pacientes com aspergilose invasiva (LUONG; HUSAIN; ROTSTEIN, 2013). Por outro lado, as comparações entre voriconazol, L-AMB e d-AMB em pacientes com neutropenia febril são contraditórias; equinocandinas tendem a ter mais vantagem neste cenário (CAGNONI et al., 2000; LUONG; HUSAIN; ROTSTEIN, 2013). Há uma infinidade de outros cenários clínicos não confirmados pela análise farmacoeconômica, como micoses endêmicas (criptococose, histoplasmose) ou receptores de transplantes de órgãos sólidos. Receptores de transplantes de órgãos sólidos, tais como receptores de transplante de pulmão possuem alto risco de aspergilose invasiva. No entanto, nenhuma análise econômica foi avaliada neste grupo. Nosso estudo avaliou um grupo específico de pacientes com uma doença oportunista importante e de alta gravidade em pacientes infectados pelo HIV. No Brasil, os hospitais públicos raramente têm acesso a formulação lipídica da anfotericina B, devido ao seu elevado custo. Em geral, ABLC ou L-AMB são usados somente após lesão renal aguda, mas o limiar não foi estabelecido.

Neste estudo, uma limitação é que todos os pacientes utilizaram somente a d-AMB, devido a análise ter sido realizada em um hospital público, onde o protocolo de tratamento de meningite criptocócica é com d-AMB pelo fato da ABLC ter um custo inicial elevado. Então, para a comparação dos custos com a ABLC foi realizado um modelo onde projetamos os valores que seriam gastos nos pacientes do estudo com lesão renal aguda, AKIN ≥ 2 . Neste modelo, observou-se que os pacientes cujo nível de creatinina aumenta duas vezes a mudança de d-AMB para ABLC é fármaco

economicamente viável. Porém, a análise de sensibilidade pode sugerir que incrementos menores na creatinina, entre 1,5 a 2 vezes, também pode ser rentável. O que observamos foi que se considerarmos todos os custos envolvidos com a droga, hemodiálise ao longo da vida e aposentadoria por invalidez os valores finais, ao longo de 10 anos gastos com ABLC se tornam muito próximos dos valores gastos com d-AMB no mesmo período (ABLC R\$ 982.811,26 x d-AMB R\$ 990.498,87). Esses benefícios não são apenas associados com os custos, mas também aos anos de vida salvos e aumento da qualidade de vida com a troca para ABLC. Se a troca de d-AMB para ABLC ocorresse precocemente nos pacientes com lesão renal aguda AKIN ≥ 2 , observaríamos uma redução dos pacientes em HD crônica, o que aumentaria a qualidade e expectativa de vida destes pacientes. De acordo com Freire, 2013 vêm crescendo o número de usuários de terapia renal substitutiva e a Associação Brasileira de Nefrologia, no Censo de 2008, publicou 41.614 pessoas em uso de diálise no Brasil. Em 2009, esse número quase duplicou chegando a 77.589, sendo representado por 310 unidades que responderam aos formulários durante pesquisa realizada em 2008. O paciente com IRC que necessita do tratamento de substituição renal tem sua qualidade de vida potencialmente afetada, acometendo sua saúde física e mental, seu status funcional, sua independência, seu bem-estar geral, bem como suas relações gerais e seu convívio social (FREIRE, 2013). A HD crônica diminui a expectativa de vida dos pacientes, e este é um encargo importante para a saúde pública no Brasil, porque todos os custos com o tratamento e aposentadoria são pagos pelo governo.

Por estas razões, é necessário o conhecimento da real relação custo-efetividade de diferentes formulações de anfotericina B considerando os custos globais de hospitalização e mortalidade (FALCI; da ROSA; PASQUALOTTO, 2015), para fornecer os dados necessários e sustentar uma avaliação fármaco econômica das diferentes formulações de anfotericina B. Estes dados reais são mais perto de situações da prática clínica e, portanto, pode diminuir de forma mais eficaz as decisões clínicas relacionadas ao tratamento antifúngico, acrescentando algumas respostas para perguntas ainda não realizadas pela literatura médica.

O ABLC é fármaco economicamente viável em comparação com d-AMB no tratamento da meningite criptocócica em doentes que desenvolvem lesão renal aguda. A modificação deve ser o mais rapidamente possível para evitar a

complicação adicional, como hemodiálise, que está associada com uma expectativa menor de vida.

7 CONCLUSÃO

Os custos de pacientes com meningite criptocócica tratados com ABLC são maiores que os custos de pacientes tratados com d-AMB, não sendo economicamente viável. Para o ABLC ser economicamente viável o valor da droga teria que ficar em R\$ 225 de acordo com a análise de sensibilidade. Em pacientes tratados com d-AMB que evoluem para disfunção renal precoce, a troca para ABLC torna o custo de tratamento equivalente ao da d-AMB, evitando assim, que estes pacientes evoluam para hemodiálise crônica necessitando de aposentadoria especial, tornado o custo despendido com o ABLC economicamente viável.

Em um país em desenvolvimento como o Brasil, ABLC pode ser fármaco economicamente viável comparado ao d-AMB em pacientes infectados pelo HIV com meningite criptocócica apenas se utilizado em lesão renal aguda precoce.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER, B. D.; WINGARD, J. R. **Study of renal safety in amphotericin B lipid complex-treated patients.** *Clin Infect Dis.* 2005;40 Suppl 6:S414-21.

AGUADO, J.-M.; LUMBRERAS, C.; GONZALES-VIDAL, D. **Assessment of nephrotoxicity in patients receiving amphotericin B lipid complex: a pharmacosurveillance study in Spain on behalf of the Grupo de Farmacovigilancia de Abelcet.** *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 785–790.

AL-BADRIYEH, D.; LIEW, D.; STEWART, K.; KONG, D. C. **Cost-effectiveness evaluation of voriconazole versus liposomal amphotericin B as empirical therapy for febrile neutropenia in Australia.** *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(1):197-208.

ARGENTA, C. **Análise de custo-minimização do uso de heparina não fracionada e enoxaparina em uma coorte de pacientes em tratamento de tromboembolismo venoso.** Dissertação (Mestrado) –Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2007.

BADDLEY, J. W.; SCHAIN, D. C.; GUPTE, A. A.; LODHI, S. A.; KAYLER, L. K.; FRADE, J. P.; LOCKHART, S. R.; CHILLER, T. J.; BYNON, S. JR.; BOWER, W. A.; **Transmission of *Cryptococcus neoformans* by Organ Transplantation.** *Clin Infect Dis* 2011; 52 (4): e94-e98. doi: 10.1093/cid/ciq216.

BERDICHEVSKI, H. R. et al. **Amphotericin B-Related Nephrotoxicity in Low-Risk Patients.** *BJID* 2006;10(2):94-99.

BOTERO, A. J. P; RESTREPO, H. A. M. **Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;11:CD010481.

BOOTMAN, J. L.; TOWSED, R. J.; McGHAN, W. F. **Principles of pharmacoenomics.** Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1996.

BRASIL. **Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde.** Ministério da Saúde 2008, 104p.

BRASIL. **Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.** Secretaria de Ciência e tecnologia – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 145p

BRITO, A. M, et al. **AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34: 207-217, mar-abr, 2001.

CAGNONI, P. J.; WALSH, T. J.; PRENDERGAST, M. M.; BODENSTEINER, D.; HIEMENZ, S.; GREENBERG, R. N.; et al. **Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical**

treatment of persistently febrile neutropenic patients. J Clin Oncol. 2000;18(12):2476-83.

CARVALHO, D.; LOPES, M.; M. **Antifúngicos.** Hospital Lisboa Norte, 2011. Disponível em: <http://atlasmicologia.blogspot.com.br/p/fungi-among-us.html>. Acesso em: Julho/2017.

COLLINS, C. D.; STUNTEBECK, E. R.; DePESTEL, D. D.; STEVENSON, J. G. **Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus voriconazole for empirical treatment of febrile neutropenia.** Clin Drug Investig. 2007;27(4):233-41.

CHAN, M. Y.; TAY, S. T. **Enzymatic characterisation of clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii* and other environmental *Cryptococcus* spp.** Mycoses. 2010;53(1):26–3.

CHASKES, S.; FRASES, S.; CAMMER, M.; GERFEN, G.; CASADEVALL, A. **Growth and pigment production on D-Tryptophan medium by *Cryptococcus gattii*, *Cryptococcus neoformans*, and *Candida albicans*.** J Clin Microbiol. 2008;46:255–264.

CHOWDHARY, A.; RHANDHAWA, H. S.; PRAKASH, A.; MEIS, J. F. **Environmental prevalence of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in India: an update.** Crit Rev Microbiol. 2012;38(1):1–16. doi: 10.3109/1040841X.2011.606426.

CHRISTIANSON, J. C.; ENGBER, W.; ANDES, D.; **Primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts.** Med Mycol. 2003; 41(3):177–188. doi: 10.1080/1369378031000137224.

DANIEL, M. M., et al. **Farmacoeconomia: Um instrumento de Eficácia para a Política de Medicamentos do Brasil.** Acta farmacoconomia Bonaerense, 22 (2): 177-86, 2003.

DE PAUW, B.; WALSH, T. J.; DONNELLY, J. P.; STEVENS, D. A.; EDWARDS, J. E.; CALANDRA, T.; et al. **Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group.** Clin Infect Dis. 2008;46(12):1813-21.

DONGMO, W., KECHIA, F., TCHUENGUEM, R., NANGWAT, C., YVES, I., KUIATE, J.-R., & DZOYEM, J. P. **In Vitro Antifungal Susceptibility of Environmental Isolates of *Cryptococcus* spp. from the West Region of Cameroon.** Ethiopian Journal of Health Sciences, 2016, 26(6), 555–560.

DUARTE, E. A.; DENNING D. W. **Serious fungal infections in Chile.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016. DOI 10.1007/s10096-017-2925-8.

DURAN, P. A.; CONCEPCION, L. A. **Survival after acute kidney injury requiring dialysis: long-term follow up.** Hemodial Int. 2014;18 Suppl 1:S1-6.

DRUMMOND, M. F.; SCULPHER, M. J.; TORRANCE, G. W.; O'BRIEN, B. J.; STODDART, G. L. **Methods for the economic evaluation of health care programmes.** New York: Oxford University Press; 2005.

EISENBERG, J. M. **Clinical economics: a guide to economic analysis of clinical practices.** JAMA. 1989 Nov; 262 (20): 2879-86.

FALCI, D. R.; ROSA, F. B.; PASQUALOTTO, A. C. **Comparison of nephrotoxicity associated to different lipid formulations of amphotericin B: a real-life study.** Mycoses. 2015;58(2):104-12.

FILIPPIN, F. B.; SOUZA, L. C. **Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina.** Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 42, n. 2, abr/jun, 2006.

FREIRE, X. A.; MENDONÇA, A. E. O.; **Qualidade de vida de pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal.** Rev. Bras. Pesq. Saúde, Vitória, 15(4): 130-136, out-dez, 2013.

GARCIA, R. L.; NETO, G.; B. **Introdução à Farmacoeconomia.** PPGE-UFRGS. Disponível em:
http://www.prr4.mpf.gov.br/pesquisaPauloLeivas/arquivos/intro_farmacoeconomia.pdf
 f. Acesso em: 30 mai. 2017.

GIROIS et al. **Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2006) 25: 138–149.

GOMES AT, KIBERD BA, ROYSTON JP, et al. **Comorbidity burden at dialysis initiation and mortality: A cohort study.** *Can J Kidney Health Dis.* 2015;2:34.

GRAU, C. S.; MATEU, A. J.; SOTO, A. J.; MUNOZ, J. M. A.; SALAS, S. E.; MARIN, C. M.; et al. **Economic evaluation of voriconazole versus amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis.** Farm Hosp. 2005;29(1):5-10.

GRAU, S.; de la CAMARA, R.; SABATER, F. J.; JARQUE, I.; CARRERAS, E.; CASADO, M. A.; et al. **Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among high-risk neutropenic patients in Spain.** BMC Infect Dis. 2012;12:83.

GREENE, R. E.; MAUSKOPF, J.; ROBERTS, C. S.; ZYCZYNSKI, T.; SCHLAMM, H. T. **Comparative cost-effectiveness of voriconazole and amphotericin B in treatment of invasive pulmonary aspergillosis.** Am J Health Syst Pharm 2007; 64: 2561–8.

GROLL, A. H.; CASTAHNOLA, E.; CESARO, S.; DALLE, J. H.; ENGELHARD, D.; HOPE, W.; ROILIDES, E.; STYCZYNSKI, J.; WARRIS, A.; LEHRNBECHER, T. **Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in**

paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG); European Leukaemia Net (ELN). *Lancet Oncol.* 2014 Jul;15(8):e327-40.

GUGNANI, H. C.; DENNING, D. W. **Burden of serious fungal infections in the Dominican Republic.** *J Infect Public Health,* 2015.

GUGNANI, H. C.; DENNING, D. W. **Estimated Burden of Serious Fungal Infections in Jamaica by Literature Review and Modelling.** *West Indian Med J.* 2015 Jun;64(3):245-9.

GUIMARÃES, H. P.; BARBOSA, L. M.; LARANJEIRA, L. N.; AVEZUM, A. **Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas: conceitos básicos.** *Rev Bras Hipertens* 2007; 14 (4): 265- 268.

GULLO, F. P.; ROSSI, A. S.; SARDI, J de C.; TEODORO, V. L.; MENDES-GIANNINI, M. J.; FUSCO-ALMEIDA, A. M. **Cryptococcosis: epidemiology, fungal resistance, and new alternatives for treatment.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(11):1377–1391

HARADA, M. J.; et al. **Manual de Terapia Intravenosa em Pediatria.** São Paulo, 2005.

HARBARTH, S.; BURKE J. P.; LLOYD, J. F.; EVANS, R. S.; PESTOTNIK, S. L.; SAMORE, M. H. **Clinical and economic outcomes of conventional amphotericin B-associated nephrotoxicity.** *Clin Infect Dis,* 2002, vol.35 (pg. 120-7).

HUONG, N. T.C.; ALTIBI, A. M. A.; HOA, N. M.; et al. **Progressive cutaneous Cryptococcosis complicated with meningitis in a myasthenia gravis patient on long-term immunosuppressive therapy – a case report.** *BMC Infectious Diseases.* 2017;17:311. doi:10.1186/s12879-017-2415-8.

IDNURM, A.; LIN, X. **Rising to the challenge of multiple *Cryptococcus* species and the diseases they cause.** *Fungal Genet Biol.* 2015;78:1–6.

ILLNAIT-ZARAGOZI, M. T. et al.; **Cryptococcus and Cryptococcosis in Cuba. A minireview.** *Mycoses,* 2014, 57, 707–717.

INFUGICAS. **Fármacos para Tratamento de Infecções Fúngicas Sistêmicas.** <http://infungicas.blogspot.com.br/2010/12/farmacos-para-tratamento-de-infecoes.html>. Acessado: Julho/2017.

JARVIS, J. N.; BICANIC, T.; LOYSE, A.; NAMARIKA, D.; JACKSON, A.; NUSSBAUM, J. C.; et al. **Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes.** *Clin Infect Dis.* 2014;58(5):736-45.

JOHANSEN, H. K.; GOTZSCHE, P.; C. **Amphotericin B lipid soluble formulations versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia.** Cochrane Database Syst Rev. 2014;9:CD000969.

KIM, A.; NICOLAU, D. P.; KUTI, J. L. **Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States.** Mycoses. 2011 Sep;54(5):e301-12.

KRAUSS-SILVA, L. **Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS.** Ciência & Saúde Coletiva, 2003; 8: 501-20.

KUTI, J. L.; KOTAPATI, S.; WILLIAMS, P.; CAPITANO, B.; NIGHTINGALE, C. H.; NICOLAU, D. P. **Pharmacoeconomic analysis of amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections.** Pharmacoeconomics. 2004;22(5):301-10.

KWON-CHUNG, K. J.; FRASER, J. A.; DOERING, T. L.; WANG, Z.; JANBON, G.; IDNURM, A.; BAHN, Y. S. **Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii, the etiologic agents of cryptococcosis.** Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;4(7):a019760

LAGROU, K.; VAN ELDERE, J.; KEULEERS, S.; HAGEN, F.; MERCKX, R.; VERHAEGEN, J.; PEETERMANS, W. E.; BOEKHOUT, T. **Zoonotic transmission of Cryptococcus neoformans from a magpie to an immunocompetent patient.** Journal of Internal of Medicine. 2005;257(4):385–8.

LAGROU, K.; MAERTENS, J.; VAN EVEN, E.; DENNING, D. W. **Burden of serious fungal infections in Belgium.** Mycoses, 2015. 58: 1–5. doi:10.1111/myc.12389.

LEITE, D. P. JR.; AMADIO, J. V.; MARTINS, E. R.; et al. **Cryptococcus spp isolated from dust microhabitat in Brazilian libraries.** J Occup Med Toxicol. 2012;7(1):11.

LUBER, A. D. et al. **Risk factors for amphotericin B–induced nephrotoxicity.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1999) 43, 267–271.

LUONG, M. L.; HUSAIN, S.; ROTSTEIN, C. **Pharmacoeconomic assessment of therapy for invasive aspergillosis.** Mycoses. 2013;56(3):338-49.

MASSUDA, E. M.; et al. **Economia e promoção da Saúde: Um Enfoque Interdisciplinar.** Revista cesumar Ciências Humanas e Sociais Aplicadas, vº16, nº2, p. 591-699, set/dez 2011.

MARTINEZ, R. **Atualização no uso de agentes antifúngicos.** J. bras. pneumol. v.32 n.5 São Paulo set/out, 2006.

MEHTA, R. L.; KELLUM, J. A.; SHAH, S.V.; MOLITORIS, B. A.; RONCO, C.; WARNOCK, D. G.; et al. **Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.** Crit Care. 2007;11(2):R31.

MENG, M. C. **Farmacoeconomia um instrumento para tomada de decisão.** (Monografia), Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico aids.** Ano II, edição especial, gráfico 3, Dez., 1988.

MOTA, M. D.; **Avaliação farmacoeconômica: Instrumentos de Medida dos Benefícios na Atenção Farmacêutica.** Acta Farm. Bonaerense 22 (1): 73-80 (2003), 2002.

MOTA, D.M.; M.E.P. Fernandes M. E.; Coelho H.L.L. **Farmacoeconomia: um Instrumento de Eficiência para a Política de Medicamentos do Brasil.** Acta farmacêutica bonaerense - vol. 22 n° 2 - 2003.

MOTA, D. M. **Avaliação farmacoeconômica: instrumentos de medida dos benefícios na atenção farmacêutica.** Acta Farm. Bonaerense 2003; 22 (1): 73-80.

MSEDDI, F.; SELLAMI, A.; JARBOUI, M. A.; SELLAMI, H.; MAKNI, F.; AYADI, A. **First environmental isolations of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Tunisia and review of published studies on environmental isolations in Africa.** Mycopathologia. 2011;171(5):355–360.

MURAKAMI, Y.; OKI, M.; SAKA, H.; KAJIKAWA, S.; MURAKAMI, A.; ISHIDA, A. **Disseminated cryptococcosis presenting as mediastinal and hilar lymphadenopathy in an immunocompetent patient.** Respirology Case Reports. 2016;4(4) doi: 10.1002/rcr2.167.

NEOFYTOS, D.; HORN, D.; ANAISSIE, E.; STEINBACH, W.; OLYAEI, A.; FISHMAN, J.; PFALLER, M.; CHANG, C.; WEBSTER, K.; MARR, K. **Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry.** Clin Infect Dis. 2009 Feb 1;48(3):265-73.

NEOH, C. F.; LIEW, D.; SLAVIN, M. A.; MARRIOTT, D.; CHEN, S. C.; MORRISSEY, O.; et al. **Economic evaluation of micafungin vs. liposomal amphotericin B (LAmB) for the treatment of candidaemia and invasive candidiasis (IC).** Mycoses. 2013;56(5):532-42.

NEFROCOR. **Benefícios da seguridade social.** Disponível em: <http://www.nefrocor.com.br/conteudo-quais-os-beneficios-da-seguridade-social.php>. Acesso em: Dez, 2016.

NEUVILLE, S.; DROMER, F.; MORIN, O.; DUPONT, B.; RONIN, O.; LORTHOLARY, O. **French Cryptococcosis study G: primary cutaneous Cryptococcosis: a distinct clinical entity.** Clin Infect Dis. 2003;36(3):337–347. doi: 10.1086/345956.

NIELSEN, K. et al. **Cryptococcus neoformans Strains Preferentially Disseminate to the Central Nervous System during Coinfection.** American Society for Microbiology; Vol 73, 2005.

NUNES TF, et al. **Insuficiência renal aguda. Medicina.** (Ribeirão Preto) 2010;43(3): 272-82.

OSTERMANN, H.; SOLANO, C.; JARQUE, I.; GARCIA, V. C.; GAO, X.; BARRUETA, J. A.; et al. **Cost analysis of voriconazole versus liposomal amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis among patients with haematological disorders in Germany and Spain.** *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:52.

OSTROSKY-ZEICHNER, L. ; MARR, K. A.; REX, J. H.; COHEN, S. H. **Amphotericin B: time for a new “gold standard”**, *Clin Infect Dis*, 2003, vol. 37 (pg. 415-25).

PACKEISER, P. B.; RESTA, D. G. **Farmacoeconomia: uma ferramenta para a gestão dos gastos com medicamentos em hospitais públicos.** *Infarma, ciências farmacêuticas.* 10.14450/2318-9312.v26.e4.a2014.pp215-223.

PARANÁ. **Casa Civil.** Disponível em:

<http://www.legislacao.pr.gov.br/legislacao/listarAtosAno.do?action=exibir&codAto=140176&indice=1&totalRegistros=280&anoSpan=2015&anoSelecionado=2015&mesSelecionado=4&isPaginado=true>. Acesso em: abril, 2016.

PARKES-RATANSKI, R.; ACHAN, B.; KWIZERA, R.; KAMBUGU, A.; MEYA, D.; DENNING, D. W. **Cryptococcal disease and the burden of other fungal diseases in Uganda; Where are the knowledge gaps and how can we fill them?** *Mycoses*, 2015. 58: 85–93. doi:10.1111/myc.12387

PAULO, G. K.; et al. **Análise de Custo-Minimização entre o Infliximabe (IFX) e o Adalimumabe (ADA) no Tratamento da Doença de Crohn (DC).** Serviço de Coloproctologia Hospital Universitário Cajuru, PUCPR, Curitiba, 2009.

PETER, G. P. **Amphotericin B Lipid Complex in the Treatment of Invasive Fungal Infections: Results of the Collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR), an Industry-Supported Patient Registry.** *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Supplement_6): S379-S383. doi: 10.1086/429329.

PERFECT, J. R; WRIGHT K. A. **Amphotericin B lipid complex in the treatment of experimental cryptococcal meningitis and disseminated candidiasis, J Antimicrob Chemother.** 1994, vol. 33 (pg. 73-81).

PERFECT, J. et al. **Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010** Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010.

PFIZER. **Princípios de Farmacoeconomia.** Disponível em:

<http://www.pfizer.com.br/sobre-a-pfizer/industria-farmacautica>. Acesso em set/2017.

PUIG-JUNOY, J. PINTO, L. ORTÚN, V. **El análisis coste-beneficio en sanidad.** Atención Primaria, 2001.

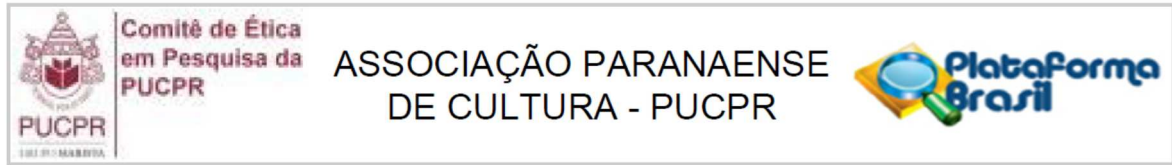
- RODRIGUEZ, C. **Farmacoeconomía aplicada a la antibióticoterapia.** Acta Farm. Bonaer. 2004; 23 (2): 226-230.
- RODRIGUEZ-TUDELA.; et al. **Burden of serious fungal infections in Spain.** Clin Microbiol Infect 2015; 21: 183–189.
- RASCATI, K. L. **Introdução à farmacoeconomia.** Porto Alegre: Artmed; 2010, 280p.
- SECOLI, S. R.; PADILHA, K. G.; LITVOC, J.; MAEDA, S. T. **Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão.** Cien Saude Colet 2005; 10 : 287-296.
- SHARKEY P. K; et al. **Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS.** Clin Infect Dis. 1996; 22(2):315-21. Comment in: Clin Infect Dis. 1996;22(2):329-30.
- SILVA, A. E.; et al. **Orientações Metodológicas para estudos de avaliação econômica de medicamentos.** Lisboa. Infarmed, Lisboa,1998.
- SPELLBERG, B.; WITT, M. D.; BECK, C. K. **Amphotericin B: is a lipid-formulation gold standard feasible?** Clin Infect Dis. 2004;38(2):304-5; author reply 6-7.
- POLLARD, R. B.; KOLOKATHIS, A.; et al. **Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS.** Clin Infect Dis. 1996;22(2):315-21.
- TOLLEMAR, J.; RINGDEN, O. **Lipid formulations of amphotericin B. Less toxicity but at what economic cost?** Drug Saf. 1995;13(4):207-18.
- TONON, L. M.; TOMO, T. T.; SECOLI, S. R.; **Farmacoeconomia: análise de uma perspectiva inovadora na prática clínica da enfermagem.** Texto Contexto Enferm 2008; 17 (1): 177-182
- TURNER, S. J.; SENOL, E.; KARA, A.; AL-BADRIYEH, D.; DINLEYICI, E. C.; KONG, D. C. **Pharmacoeconomic evaluation of voriconazole vs. liposomal amphotericin B in empiric treatment of invasive fungal infections in Turkey.** BMC Infect Dis. 2013;13:560.
- WHO. **Global health sector strategy on HIV(2016–2021),** 2016.
- WILSON, L. S.; REYES, C. M.; STOLPMAN, M.; SPECKMAN, J.; ALLEN, K.; BENEY, J. **The direct cost and incidence of systemic fungal infections.** Value Health 2002; 5: 26–34.
- WINGARD, J. R.; HERBRECHT, R.; MAUSKOPF, J.; SCHLAMM, H. T.; MARCINIAK, A.; ROBERTS, C. S. **Resource use and cost of treatment with voriconazole or conventional amphotericin B for invasive aspergillosis.** Transpl Infect Dis 2007; 9:182–8.

WINGARD, J. R.; LEATHER, H. L.; WOOD, C. A.; GERTH, W. C.; LUPINACCI, R. J.; BERGER, M. L.; et al. **Pharmacoeconomic analysis of caspofungin versus liposomal amphotericin B as empirical antifungal therapy for neutropenic fever.** Am J Health Syst Pharm. 2007;64(6):637-43.

WINGARD, J. R.; WHITE, M. H.; ANAISSIE, E.; RAFFALLI, J.; GOODMAN, J.; ARRIETA, A. **A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLCL Collaborative Study Group.** Clin Infect Dis. 2007;31(5):1155-63.

ZANINI, A.C.; WADT, M. **Farmacoeconomia.** In: LOPES, A.C.; AMATO NETO, V. (Eds.) Tratado de clínica médica. São Paulo: Roca, 2006. v.1, cap.38, p.370-378

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CUSTO-EFETIVIDADE DE DIFERENTES FORMULAÇÕES DE ANFOTERICINA B EM HOSPITAIS PRIVADOS E PÚBLICOS DE CURITIBA.

Pesquisador: FELIPE FRANCISCO BONDAN TUON

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48195815.3.0000.0020

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica do Parana - PUCPR

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.214.668

Apresentação do Projeto:

Este é um estudo de análise documental retrospectivo, que irá verificar o custo total com anfotericina, tempo de uso, tempo de internação, realização de diálise, desfecho final do paciente (alta ou óbito). O período de análise compreenderá de janeiro 2006 até janeiro 2015. Pacientes que fizeram uso de qualquer formulação da anfotericina B serão incluídos no estudo. Terá como base de dados o registro de um convênio de grande porte da cidade de Curitiba, Paraná, Brasil.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar o custo-efetividade de diferentes formulações de anfotericina B em hospitais privados e públicos no município de Curitiba do

estado do Paraná, Brasil. Métodos: Este é um estudo de análise documental retrospectivo, que irá verificar o custo total com anfotericina, tempo de

uso, tempo de internação, realização de diálise, desfecho final do paciente (alta ou óbito). O período de análise compreenderá de janeiro 2006 até

janeiro 2015. Pacientes que fizeram uso de qualquer formulação da anfotericina B serão incluídos no estudo. Terá como base de dados o registro de

um convênio de grande porte da cidade de Curitiba, Paraná, Brasil. Os dados do hospital público será obtido de um estudo previamente publicado

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155

Bairro: Prado Velho

CEP: 80.215-901

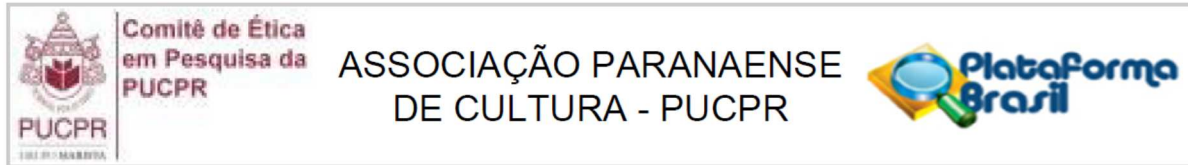
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3271-2103

Fax: (41)3271-2103

E-mail: nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 1.214.668

pelo autor do projeto (TUON 2013).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não existe risco para os pacientes, pois é um estudo retrospectivo e dados pessoais ou que possam identificá-los não serão divulgados.

Benefícios:

Terá como benefício um estudo de anfotericina B deste porte com a amostragem do nosso país.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta uma dupla abordagem, em hospitais públicos e privados.

Hospital público

Serão avaliados pacientes que usaram anfotericina B em um hospital público já publicado pelo autor (TUON 2013). Também será definido neste

período os pacientes que necessitaram de diálise após a internação para avaliar se foi devido a droga. Depois será calculado o custo da diálise no

Sistema Único de Saúde para determinar o custo total em relação com o valor desta formulação de anfotericina B (desoxicolato) que é mais nefrotóxica.

Hospitais privados

Serão analisados pacientes que fizeram uso de anfotericinas B pelo convênio Unimed, quais utilizaram anfotericina B complexo lipídico, anfotericina

B lipossomal e anfotericina B desoxicolato. Dentre estes pacientes iremos verificar quantos necessitaram de diálise, e quais formulações de

anfotericina foram utilizadas. Deste modo será calculado o tempo de internação adicional destes pacientes, assim como a proporção do valor das

diferentes formulações de anfotericina frente ao valor total da internação para determinar o custo benefício das formulações lipídicas.

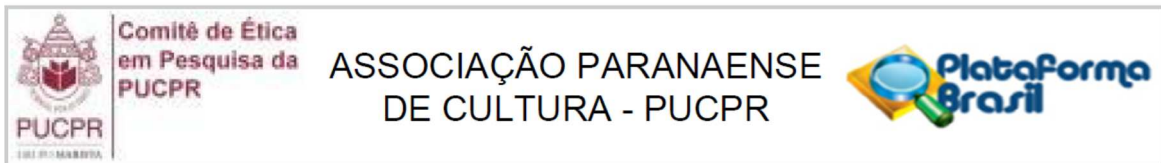
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão de acordo com as exigências.

Recomendações:

Não há recomendações suplementares.

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 1.214.668

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 466/12, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios anuais sobre o andamento do estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê.

Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do estudo. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP-PUCPR de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	scaner 2.jpg	05/08/2015 01:29:55		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	scaner 1.jpg	05/08/2015 01:30:50		Aceito
Outros	scaner 3.jpg	05/08/2015 01:31:30		Aceito
Folha de Rosto	2015-08-07 10.24.14 (1).jpg	07/08/2015 10:28:05		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto CEP-PUC.doc	09/08/2015 19:30:30		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO 554398.pdf	11/08/2015 08:01:31		Aceito

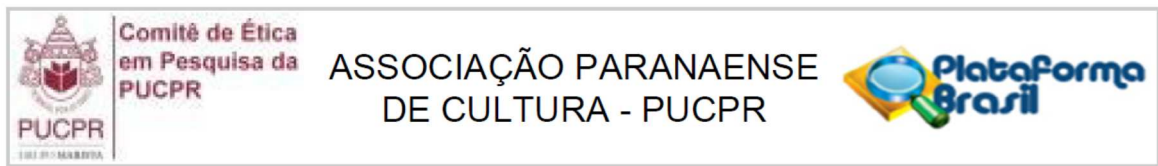
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 1.214.668

CURITIBA, 03 de Setembro de 2015

Assinado por:
NAIM AKEL FILHO
(Coordenador)

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br

ANEXO B – ARTIGO ENCAMINHADO PARA PUBLICAÇÃO

G Model
RIAM-446; No. of Pages 2

ARTICLE IN PRESS

Rev Iberoam Micol. 2017;xxx(xx):xxx-xxx

Revista Iberoamericana
de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Letter to the Editor

Long-term cost-effectiveness of lipid formulations of amphotericin B in the empirical therapy of invasive mycosis in a developing country

Rentabilidad a largo plazo de las formulaciones lipídicas de anfotericina B en la terapia empírica de micosis invasivas en un país en desarrollo

Dear Editor,

Clinical use of lipid formulations of amphotericin B is markedly limited by acquisition costs in developing countries.^{6,7} The aim of this study is to assemble a model of cost-effectiveness of amphotericin B lipid complex (ABLC) in patients with invasive mycoses in

a public Brazilian hospital. This is a pharmacoeconomic analysis from the payers' perspective based on a retrospective observational study published previously about the incidence of acute kidney injury (AKI) in patients using deoxycholate amphotericin B (d-AMB).⁸ One hundred and six adult patients were included. The incidence of AKI with ABLC was estimated through another cohort,¹ and in-hospital mortality rate was used as primary endpoint. In the model, the outcome of patients who received ABLC was considered similar to that of patients who received d-AMB, according to a previous publication⁵ (Fig. 1). The probability of evolving to chronic hemodialysis (HD) after developing AKI that required acute HD was estimated according to a previous study of Duran et al.² Finally, in order to predict the 10 years outcome of every patient under chronic HD after discharge we used reported data from the publication of Gomez et al.³ In Brazil, patients under chronic HD

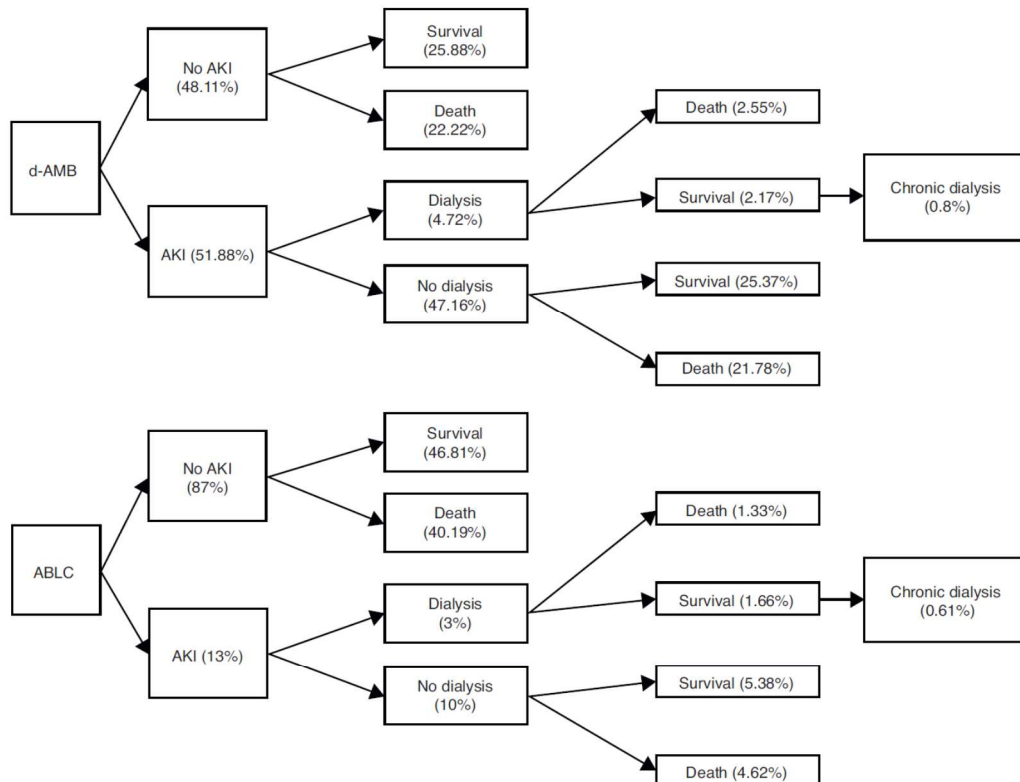


Fig. 1. Tree decision of ABLC to be cost-effective in comparison with d-AMB.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2017.03.003>

1130-1406/© 2017 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Tuon FF, et al. Long-term cost-effectiveness of lipid formulations of amphotericin B in the empirical therapy of invasive mycosis in a developing country. Rev Iberoam Micol. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2017.03.003>

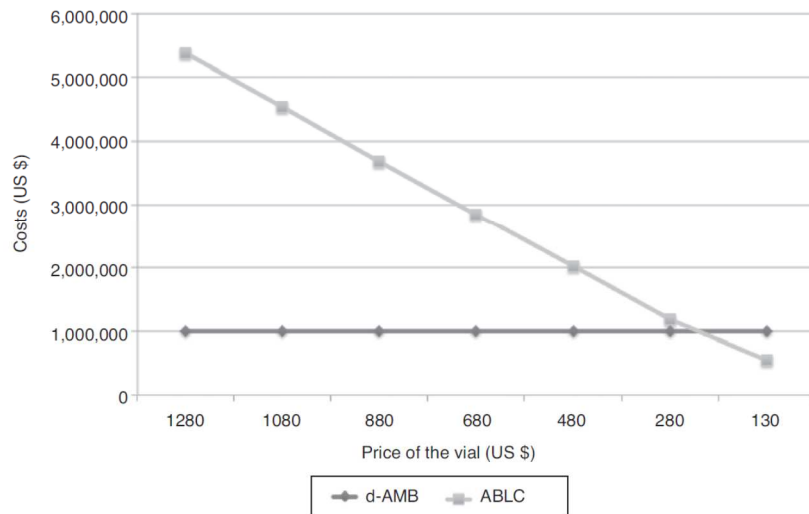


Fig. 2. Break-even value of ABLC to be cost-effective in comparison with d-AMB.

are retired, and the retirement pension fee is the 80% of the mean salary of the last five years (US\$ 302.34; minimum salary of the Parana State in Brazil).

Sensitivity analysis was performed considering $\pm 25\%$ of used costs.⁴ Only the direct cost of amphotericin B (updated to December 2016) was included, (ABLC=US\$ 360.53/50 mg d-AMB=US\$ 36.61/50 mg). Costs of chronic HD values were considered those paid by Brazilian public health system to public hemodialysis clinics per HD session (US\$ 74.76).

From 106 patients, five were submitted to acute HD due to acute renal failure attributed to treatment with d-AMB (4.72%). Global in-hospital mortality rate was 46%. It may be inferred that 2.17% of the patients were discharged from hospital after acute HD. Considering the previous study of Duran et al.,² we estimated that 0.8% of these patients treated with d-AMB would be under chronic HD. Considering 106 patients, the total cost of d-AMB, chronic HD and retirement would be US\$ 54,343.66, US\$ 27,000.35, and US\$ 98,331.33, respectively. On the other hand, if the same group would have received ABLC, total cost of ABLC, chronic HD and retirement would be US\$ 1,605,228.17, US\$ 10,125.13, and US\$ 36,874.25, respectively. The break-even value of ABLC to be cost-effective in comparison with d-AMB is US\$ 67.61, a value very different from the current value of US\$ 360.56 per vial (Fig. 2).

Despite the high cost of chronic HD and retirement, direct cost of lipid formulations in Brazil is too high to be considered cost-effective. However, a subset of patients with early renal dysfunction should be re-analyzed in the future because ABLC induces less renal injury and consequently fewer patients would be on chronic HD. This aspect is important for a future re-evaluation of the cost of these patients not to be included in the model as well as costs beyond 10 years of life.

Conflicts of interest

This study was supported by TEVA, that had no influence at all on the content of the paper. Felipe Tuon receives grants from TEVA and is a CNPQ researcher.

Acknowledgements

We thank Clea Ribeiro and Group of the Service of Epidemiology of the Hospital de Clínicas da UFPR.

References

- Alexander BD, Wingard JR. Study of renal safety in amphotericin B lipid complex-treated patients. *Clin Infect Dis*. 2005;40 Suppl 6:S414–21.
- Duran PA, Concepcion LA. Survival after acute kidney injury requiring dialysis: long-term follow up. *Hemodial Int*. 2014;18 Suppl 1:S1–6.
- Gomez AT, Kiberd BA, Royston JP, Alfaadhel T, Soroka SD, Hemmelgarn BR, et al. Comorbidity burden at dialysis initiation and mortality: a cohort study. *Can J Kidney Health Dis*. 2015;2:34.
- Grau S, de la Camara R, Sabater FJ, Jarque I, Carreras E, Casado MA, et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among high-risk neutropenic patients in Spain. *BMC Infect Dis*. 2012;12:83.
- Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, Hausrath SG, Pollard RB, Kolokathis A, et al. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1996;22: 315–21.
- Spellberg B, Witt MD, Beck CK. Amphotericin B: is a lipid-formulation gold standard feasible? *Clin Infect Dis*. 2004;38:304–5, author reply 6–7.
- Tollemer J, Ringden O. Lipid formulations of amphotericin B. Less toxicity but at what economic cost? *Drug Saf*. 1995;13:207–18.
- Tuon FF, Koenig F, Jacometto D, Rocha JL. Are there risk factors for acute renal failure in adult patients using deoxycholate amphotericin B? *Rev Iberoam Micol*. 2013;30:21–4.

Felipe Francisco Tuon^{a,b,*}, Khaiany Lino Florencio^b,
Jaime L. Rocha^a, Francisco Beraldi Magalhaes^b

^a Department of Medicine, School of Health and Biosciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

^b Division of Infectious Diseases, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

*Corresponding author.

E-mail address: tuon@ufpr.br (F.F. Tuon).