

ANÁLISE PROBABILÍSTICA DE CUSTO-EFECTIVIDADE: Utilização do Eletriptano no tratamento das crises de enxaqueca em Portugal

JORGE M. FÉLIX, MÓNICA S. INÊS, CÁTIA M. ACOSTA
Exigo Consultores. Alhos Vedros. Portugal.

RESUMO

Este artigo explora a aplicação da análise de custo-efectividade à utilização de triptanos (agonistas 5-HT₁ da serotonina) no tratamento farmacológico das crises de enxaqueca, no contexto da prestação de cuidados de saúde primários e secundários, em Portugal. O custo-efectividade da utilização oral de eletriptano (40 e 80 mg) é comparado com duas matrizes definidas pelo consumo das substâncias activas naratriptano (2,5 mg), sumatriptano (50 e 100 mg) e zolmitriptano (2,5 e 5 mg). O vector de efectividade foi calculado a partir do tempo sem incapacidade motivada pelas crises de enxaqueca. Os custos incorporados reflectem a perspectiva da sociedade. Da análise resulta que a utilização de eletriptano permite ganhos de saúde com diminuição dos custos do tratamento das crises de enxaqueca, podendo ser considerada uma alternativa custo-efectiva em relação aos outros triptanos de administração oral, actualmente co-financiados pelo Serviço Nacional de Saúde.

Palavras-chave: Custo-efectividade, eletriptano, enxaqueca, Portugal

SUMMARY

PROBABILISTIC COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF ORAL ELETRIPTAN IN THE TREATMENT OF ACUTE MIGRAINE IN PORTUGAL.

This article explores the application of cost-effectiveness analyses to the use of triptanes (5-HT₁ Serotonin agonist) in the pharmacologic treatment of migraine, on the primary and secondary health care, in Portugal. The cost-effectiveness of oral eletriptan (40 and 80 mg) is compared to two matrices defined by the consumption of naratriptan (2,5 mg), sumatriptan (50 and 100 mg) and zolmitriptan (2,5 and 5 mg). The effectiveness vector was calculated based on the time without incapacity caused by migraine. The costs reflect the society perspective. We concluded that the utilization of eletriptan allows health gains with cost reduction in the treatment of migraine, and thereby can be considered a cost-effective alternative to the other oral triptans co-financed by the Portuguese National Health Service.

Key words: cost-effectiveness, eletriptan, migraine, Portugal

INTRODUÇÃO

A enxaqueca é considerada uma síndrome neurovascular. É caracterizada por cefaleias recorrentes, idiopáticas, de intensidade moderada a grave. Normalmente, é pulsátil ou latejante. Frequentemente, é hemicraneana. Acompanha-se de outros sintomas como náuseas e/ou vômitos. Durante as crises, os indivíduos podem também apresentar intolerância à luz (fotofobia) e ao ruído (fonofobia), havendo uma tendência para o isolamento em locais que permitam repousar e/ou dormir. Uma crise de enxaqueca pode durar entre 4 a 72 horas, se não for tratada com sucesso.

A enxaqueca tem uma distribuição epidemiológica relativamente homogénea afectando essencialmente os indivíduos com idades entre 25-60 anos, registando-se uma tendência para picos de prevalência no intervalo de idades entre os 30 e os 45 anos¹⁻³. A enxaqueca afecta mais os indivíduos do sexo feminino (15-20%) que os do sexo masculino (5-6%). Alguns autores admitem que a relação da prevalência da enxaqueca na população é de 3:1 (mulheres/homens). No relatório de 2001 da Organização Mundial de Saúde sobre a saúde mundial, a enxaqueca ocupa a 12^a posição na escala das doenças mais incapacitantes para as mulheres. Admite-se que as crises de enxaqueca afectam cerca de um milhão de portugueses⁴.

A enxaqueca, sendo altamente incapacitante, constitui um importante motivo de recurso aos serviços de urgência e às consultas de clínica geral, de medicina interna e de neurologia⁵⁻⁸. No entanto, as implicações para os doentes e para o Estado vão muito além da utilização destes recursos. Não são de negligenciar os custos com os meios complementares de diagnóstico e com a terapêutica farmacológica⁹⁻¹¹. Entre Agosto de 2002 e Julho de 2003 (12 meses), os custos directos com triptanos (tratamento da fase aguda da enxaqueca), foram cerca de três milhões de Euros (CEFAR, 2003). Estima-se que as crises de enxaqueca poderão subtrair mais de dois milhões de dias de trabalho por ano à produtividade nacional. A dimensão dos valores, só por si, é um indicador da extensão do problema na sociedade portuguesa.

Até ao aparecimento dos agonistas dos receptores 5-HT₁ da serotonina, o tratamento farmacológico das crises de enxaqueca, baseava-se na utilização de substâncias activas como os analgésicos, os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e os derivados ergotamínicos. A evolução do conhecimento sobre a fisiopatologia da en-

xaqueca levou ao aparecimento de medicamentos mais específicos, os triptanos, agonistas dos receptores 5-HT₁ da serotonina. Os triptanos possuem um mecanismo de acção selectivo que os distingue das outras terapêuticas farmacológicas da enxaqueca. São os únicos fármacos a actuar directamente no mecanismo da doença, devido ao facto de serem agonistas da serotonina, cujo défice se julga ser o principal responsável pelo desencadear das crises de enxaqueca.

O eletriptano (ELE) é um agonista potente e selectivo dos receptores vasculares 5-HT_{1B} e neurais 5-HT_{1D} da serotonina. Está indicado no tratamento agudo da cefaleia durante a crise de enxaqueca, com ou sem aura. O financiamento recente do eletriptano pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) configura uma nova alternativa terapêutica para os clínicos e, simultaneamente, uma melhoria do acesso para os utentes do sistema público. O SNS co-financia os medicamentos da classe dos triptanos a uma taxa base de 40%.

A introdução de novas substâncias activas nas listas de financiamento público tem sido referida como uma das forças motrizes do aumento da despesa com medicamentos¹²⁻¹⁴. Em Portugal, a concessão de financiamento pelo SNS, encerra uma autorização de prescrição a coberto de um sistema de co-pagamento conhecido como o sistema de comparticipações (Decreto-Lei n.º 205/2000, de 1 de Setembro). A montante deste sistema existe um processo de avaliação que assenta em critérios de natureza clínica (eficácia e segurança) e económica. A jusante, a utilização dos medicamentos a coberto do sistema de comparticipações é efectuado sem avaliação objectiva, sendo conhecida a reclamação dos clínicos relativamente à assimetria de informação existente entre quem avalia e autoriza a comparticipação e quem, na prática, autoriza a despesa pública. Na ausência de tal informação resta aos clínicos interpretar a discriminação positiva de preços dos medicamentos, mediante o pressuposto de que preços mais elevados correspondem a maiores benefícios expectáveis.

A análise de custo-efectividade é uma técnica de avaliação económica frequentemente utilizada na comparação de custos e resultados de intervenções no sector da saúde¹⁵. No contexto da alocação selectiva de recursos, este tipo de análise assume-se como uma ferramenta indispensável à decisão informada, em particular quando as decisões têm implicações de natureza social. Assim, no presente estudo, explora-se a aplicação desta técnica

à utilização de apresentações de administração oral de 40 mg e 80 mg de eletriptano, no âmbito da selecção de triptanos co-financiados pelo SNS. Para tal, utiliza-se um modelo de decisão clínica baseado nas indicações terapêuticas do eletriptano. São estimados os ganhos de saúde e as implicações sócio-económicas nas condições de acesso aos medicamentos da classe dos triptanos e nas condições de prestação de cuidados de saúde primários e secundários em Portugal.

MÉTODOS

A abordagem clínica e farmacológica da terapêutica das cefaleias associadas às crises de enxaqueca pode ser simplificada em dois tipos: o tratamento sequencial e o tratamento estratificado.

O tratamento iniciado com recurso a medicamentos seguros, de preço baixo, não específicos da enxaqueca (e.g. analgésicos e AINEs), tem sido identificado como tratamento sequencial, se, na ausência de resposta, existir escalada para medicamentos mais específicos ou de maior eficácia (e.g. derivados ergotamínicos e agonistas dos receptores 5-HT₁ da serotonina), os quais apresentam, tendencialmente, um preço mais elevado. Em oposição, no tratamento estratificado procura-se tipificar as crises de enxaqueca de acordo com a gravidade e actuar de forma selectiva nas crises de maior gravidade, com medicamentos específicos da enxaqueca, independentemente do *passado* terapêutico.

A evidência tem demonstrado que a abordagem estratificada permite obter melhores resultados de saúde¹⁶ e é custo-efectiva em relação à abordagem sequencial das crises de enxaqueca¹⁷, existindo recomendações clínicas para que a escolha do tratamento nas crises de enxaqueca seja baseada na abordagem estratificada, de acordo com a frequência e duração das crises, o nível de incapacidade, o perfil de sintomas associados e as preferências dos doentes¹⁸. Neste sentido, os triptanos são considerados fármacos de primeira linha no tratamento das crises de enxaqueca moderadas e graves^{19,20}.

Assim sendo, face à possibilidade de escolha entre o novo triptano (eletriptano) e aqueles anteriormente financiados pelo orçamento do SNS, é pertinente gerar evidência sobre o custo-efectividade da sua utilização, nas condições do mercado português.

A análise de custo-efectividade sobre a utilização de eletriptano, 40 mg e 80 mg, no tratamento das cefaleias

nas crises de enxaqueca, baseia-se na integração de informação sobre eficácia e segurança dos triptanos publicada na literatura, nos custos directos dos recursos de saúde consumidos, na construção de um modelo de decisão clínica sobre o custo-efectividade na selecção de triptanos (alternativas relevantes) e na análise dinâmica (probabilística) da incerteza em torno da decisão e selecção de triptanos.

No que diz respeito aos efeitos da medicação, diferentes estudos concluíram que os atributos mais valorizados pelos indivíduos com enxaqueca são o alívio completo da cefaleia, o não retorno da mesma e a rapidez de acção dos medicamentos. Num plano secundário estão o alívio dos sintomas colaterais – como a fotofobia, a fonofobia ou as náuseas – e a não existência de acontecimentos adversos – como a sonolência ou a indução de náuseas e vómitos. A administração oral é um atributo com menor importância relativa para os doentes^{21,22}.

O modelo

Tendo em conta as preferências dos indivíduos foi construído um modelo de decisão clínica, a um passo, que permite saber, em presença de critérios de decisão racionais e consistentes, as implicações esperadas da utilização do eletriptano, quando a informação sobre a efectividade da intervenção clínica está censurada no acto da decisão. Ou seja, das alternativas participadas qual a que melhor corresponde aos critérios supracitados num contexto de custo-efectividade, na perspectiva da sociedade, da correcta alocação de recursos públicos e em concordância com as preferências dos indivíduos afectados pelas crises de enxaqueca. A figura 1 permite uma visão condensada do modelo utilizado.

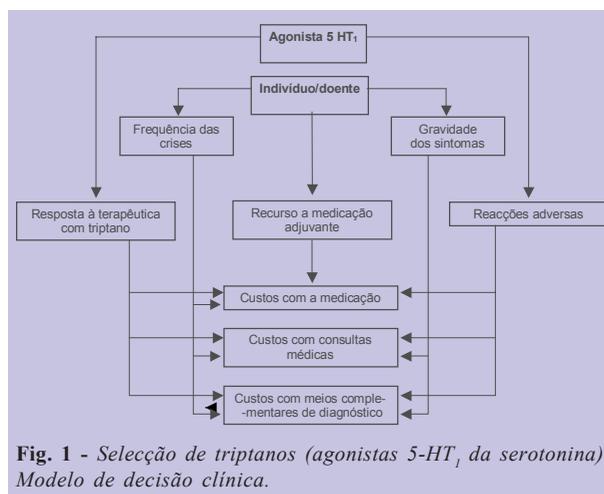


Fig. 1 - Selecção de triptanos (agonistas 5-HT₁ da serotonina). Modelo de decisão clínica.

O racional da construção deste modelo é a aproximação ao acto de decisão clínica, nas condições de prestação dos cuidados de saúde primários e secundários. Num contexto de custo-efectividade esta decisão deverá, tanto quanto possível, adequar-se à frequência e gravidade da morbilidade associada às crises de enxaqueca. Deverá imputar à decisão os custos relacionados com os fármacos (agonistas 5-HT₁ e/ou medicação adjuvante), a utilização de cuidados médicos (primários e/ou secundários), bem como os custos adicionais necessários à despistagem de situações potencialmente mais graves, incapacitantes e/ou de risco acrescido para a vida dos doentes.

A priori, é de esperar que quanto maior a frequência e intensidade das crises na população, mais extensa se torne a utilização dos agonistas 5-HT₁, o que, naturalmente, acarreta custos com os fármacos. O aumento da frequência das cefaleias deverá estar associado a um aumento na procura de cuidados médicos, havendo tendência para uma correlação negativa entre efectividade e a procura de cuidados médicos. Ou seja, é de esperar que na ausência de resposta à terapêutica com um determinado triptano os doentes procurem o seu médico, o que coloca uma pressão adicional sobre a procura de cuidados médicos e, pelos motivos já apontados, um aumento na procura de meios complementares de diagnóstico.

A ausência de eficácia dos triptanos poderá ainda estar na base da co-medicação, isto é, utilização concomitante de medicamentos analgésicos, a qual ocorrerá maioritariamente sem conselho médico, em situações de automedicação. Esta prática, apesar de merecer reparo, é difícil de evitar ou controlar já que por vezes o sentido de urgência no alívio das cefaleias é inimigo da racionalidade. Existindo informação sobre o recurso a medicação adjuvante em caso de falta de eficácia da terapêutica de primeira linha^{23,24}, pareceu-nos importante incorporá-la no modelo.

A avaliação económica de medicamentos serve, em última análise, a alocação selectiva de recursos. Quando em presença de alternativas terapêuticas no tratamento do mesmo problema de saúde, o custo de oportunidade de cada alternativa assume particular relevo, sob pena de ineficiência na distribuição. Neste contexto, o termo de comparação assume particular importância.

O consumo recente de triptanos pode ser considerado a melhor aproximação às preferências de clínicos e doentes, configurando o melhor termo de comparação. A informação sobre o consumo de triptanos utilizada neste estudo, foi cedida pelo Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia (CEFAR) da Associação Nacional de Farmácias (ANF) e corresponde a uma visão probabilística da dispensa de triptanos de administração oral, comparticipados pelo SNS, ocorrida entre Agosto de 2002 e Julho de 2003 (12 meses) nas farmácias associadas da ANF. Na figura 2 apresenta-se a distribuição do consumo pelas diferentes apresentações orais de triptanos comparticipados. Foi utilizado o conceito de dose diária definida (DDD) para tornar o consumo equivalente e evitar o viés relacionado com a existência de embalagens de diferentes dimensões.

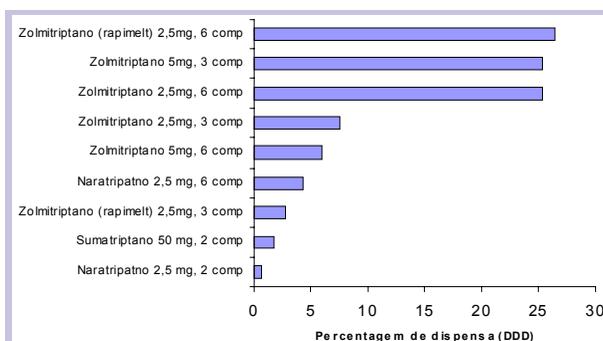


Fig. 2 - Consumo equivalente (DDD) de triptanos de administração oral comparticipados pelo SNS, entre Agosto de 2002 e Julho de 2003.

Existiam três substâncias activas, comparticipadas e com consumo registado, à data de comparticipação do eletriptano. As diferentes apresentações de zolmitriptano foram responsáveis por mais de 90% do consumo no período referido. O consumo de naratriptano representou cerca de 5% e o de sumatriptano aproximadamente 2%.

Para efeitos exclusivos de comparação foram usadas duas matrizes. A matriz (I) definida pelo consumo das apresentações zolmitriptano 2,5 mg, naratriptano 2,5 mg e sumatriptano 50 mg foi o termo de comparação utilizado na análise de custo-efectividade do eletriptano 40 mg. A matriz (II) definida pelo consumo de zolmitriptano 5 mg e de sumatriptano 100 mg, foi o termo de comparação utilizado na análise de custo-efectividade do eletriptano 80 mg. Apesar de não existir nenhuma apresentação de sumatriptano 100 mg

comparticipada pelo SNS foi considerada a possibilidade de utilização de dois comprimidos de sumatriptano 50 mg. Este pressuposto foi encarado uma vez que parte importante da evidência clínica do sumatriptano se refere à utilização de 100 mg¹⁰.

Resultados de saúde (medição de efectividade)

Na literatura³⁴ referenciam-se indicadores de eficácia clínica alternativos, os quais caracterizam diferentes aspectos da eficácia dos medicamentos utilizados no tratamento das crises de enxaqueca. Os mais comuns são: a proporção de doentes que tem uma resposta terapêutica positiva duas horas após a toma do triptano; a proporção de doentes sem cefaleia duas horas após a toma; a proporção de doentes com alívio sustentado da cefaleia por um período de 24 horas.

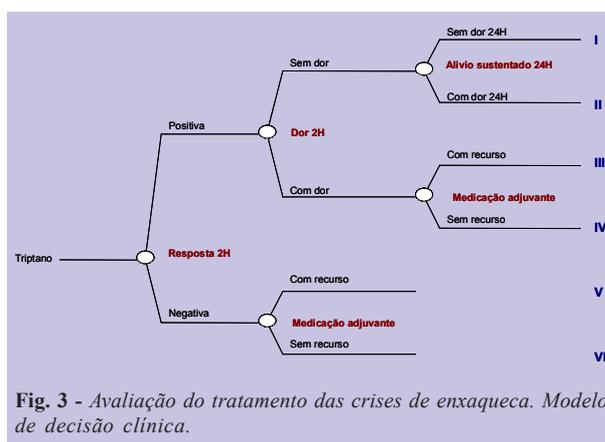
Apesar dos indicadores referidos serem importantes na avaliação da eficácia entre triptanos, isoladamente ou em conjunto, não representam uma medida do ganho terapêutico para os doentes. A medida de efectividade deverá ser um reflexo do ganho em saúde. Assim sendo, e em respeito pelas preferências dos doentes, foi considerado mais adequado utilizar uma medida de efectividade temporal. O tempo sem incapacidade é uma medida com significado para doentes e médicos e, em simultâneo, pode ter uma leitura sócio-económica bastante intuitiva.

Um dia sem incapacidade tem uma tradução directa na vida dos doentes, uma vez que pode ser utilizado de acordo com as preferências individuais, por exemplo, em actividades de lazer ou de trabalho. No contexto da sociedade um dia ganho sem incapacidade pode ter uma tradução directa na produtividade de uma empresa, na produtividade do Estado ou na poupança em subsídios sociais de incapacidade temporária, entre outros. No contexto económico um dia sem incapacidade pode ser encarado como uma comodidade transaccionável e, por isso, sujeita a um valor de mercado.

A medida de efectividade utilizada foi o *tempo (anos) sem incapacidade motivada pelas crises de enxaqueca (ASICE)*. Esta pode variar entre 0-1, por cada ano de 365 dias. Quer isto dizer que um indivíduo sem incapacidade nos 365 dias do ano será representado nesta escala de efectividade pela unidade 1. Um ganho equivalente a um dia sem incapacidade será quantificado como

$$\frac{1}{365} = 0.00274 \text{ da unidade.}$$

O problema de decisão apresentado de forma condensada na figura 1 pode ser representado pela árvore de decisão da figura 3. Nesta, estrutura-se a evolução da resposta ao tratamento com triptanos, de acordo com os indicadores de eficácia mais usuais dos ensaios clínicos, do seguinte modo: resposta terapêutica duas horas após a toma do triptano, definida como a transição dos estados de dor (cefaleia) grave ou moderada - pré toma - para dor ligeira ou assintomático - pós toma. As respostas positivas à terapêutica com triptanos foram divididas em resposta sem e com dor, de forma a isolar o efeito de recorrência precoce, pós toma e pós resposta terapêutica (duas horas). No modelo sugerido, as consequências da recidiva tardia da cefaleia podem ser incorporadas pela proporção de doentes com alívio sustentado por um período de 24 horas.



A frequência das crises de enxaqueca apresenta grande variabilidade individual. Nos casos em que existe ganho de efectividade (perfil I, figura 3) o valor iguala a unidade independentemente do número de crises anuais. Quando o ganho terapêutico não se verifica (restantes perfis), o decréscimo de efectividade é proporcional ao número de crises anuais não solucionadas. O valor de efectividade é facilmente calculado através da fórmula

$$\text{Efectividade} = 1 - (0.00274 \times n^{\circ} \text{ crise}_{\text{Ano}})$$

Pode ser provado que a agregação temporal escolhida, anos em alternativa a dias ou meses, não tem

qualquer influência nos resultados e pode ser muito útil na interpretação dos resultados.

As estimativas sobre a efectividade dos triptanos em comparação na análise de custo-efectividade do eletriptano foram derivadas a partir dos resultados dos ensaios clínicos publicados na literatura, nomeadamente do estudo meta-analítico realizado por *Ferrari et al*, o qual reúne o conjunto de informação mais compreensivo sobre a utilização de triptanos, executado até à data (quadro I). Nesta meta-análise sobre a utilização de triptanos na enxaqueca foram incluídos 53 ensaios clínicos, envolvendo 24 089 doentes. Foram obtidas, através de um modelo de efeito aleatórios, estimativas e intervalos de confiança a 95%, para a resposta ao tratamento farmacológico da enxaqueca às duas H, ausência de dor às duas H e alívio sustentado por 24 H. A apresentação de estimativas da eficácia descontadas do efeito placebo, reportadas por *Ferrari et al*, possibilita a uniformização necessária à interpretação de resultados obtidos em diferentes contextos. Uma vez que as estatísticas sobre o alívio sustentado da cefaleia, por um período de 24 H, não estão descontadas do efeito placebo, houve necessidade de impor uma restrição na modelação, para manter a ordenação da grandeza da probabilidade de não existência de dor às duas horas e o alívio sustentado da situação até às 24 H.

Quadro I - Estimativas e intervalos de confiança (IC) a 95%, para a resposta ao tratamento farmacológico da enxaqueca às 2 H, ausência de dor às 2 H e alívio sustentado por 24 H.

	n	Resposta 2 H		Sem dor 2 H		Alívio sustentado 24 H	
		%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Ele 40 mg	1870	0,352	(0,298; 0,407)	0,225	(0,181; 0,268)	0,209	(0,191; 0,227)
Ele 80 mg	1393	0,420	(0,358; 0,482)	0,284	(0,235; 0,287)	0,250	(0,227; 0,291)
Nara 2,5 mg	1211	0,222	(0,169; 0,275)	0,141	(0,107; 0,175)	0,159	(0,134; 0,185)
Suma 50 mg	1661	0,309	(0,239; 0,379)	0,195	(0,117; 0,243)	0,198	(0,179; 0,218)
Suma 100 mg	3054	0,291	(0,257; 0,337)	0,180	(0,173; 0,218)	0,200	(0,182; 0,213)
Zolmi 2,5 mg	1219	0,309	(0,261; 0,358)	0,204	(0,156; 0,251)	0,190	(0,161; 0,218)
Zolmi 5 mg	1135	0,338	(0,234; 0,442)	0,252	(0,169; 0,335)	0,219	(0,193; 0,246)

Nota: As estimativas e respectivos IC foram obtidas com a aplicação de modelos de efeitos aleatórios. A resposta às 2 H e ausência de dor às 2 H estão descontadas do efeito placebo. O alívio sustentado 24 H não está descontado do efeito placebo. Reproduzido com autorização dos autores¹⁰.

A incerteza encontrada, tanto na estimação das matrizes de comparação como no modelo de efeitos aleatórios supracitado, permite enriquecer os resultados da análise de custo-efectividade do eletriptano, os quais serão apresentados em duas visões alternativas: determinística e probabilística.

A visão determinística resulta da integração do conjunto de estimativas pontuais dos diferentes parâmetros incluídos no modelo de custo-efectividade. A visão probabilística, porventura mais informativa, resulta da avaliação da incerteza existente relativamente às estimativas pontuais e à sua probabilidade de ocorrência.

Os resultados da análise probabilística foram obtidos por simulação de Monte Carlo, com 10.000 iterações, efectuadas a partir de funções de densidade probabilística do tipo *beta*, nas situações em que foi possível recolher informação sobre a incerteza (35 parâmetros), e a partir das estimativas pontuais dos parâmetros para os quais não era conhecida a incerteza (26 parâmetros). Os últimos estão essencialmente relacionados com os perfis de utilização de recursos e com os custos considerados na análise de custo-efectividade.

Custos

Um dos objectivos primários da análise de custo-efectividade é incorporar as consequências económicas do processo de tomada de decisão. A apreciação explícita da utilização dos recursos permite a avaliação dos custos inerentes aos benefícios de uma determinada intervenção²⁵. Idealmente, nos estudos de avaliação económica de medicamentos, devem ser identificados todos os custos relacionados com a intervenção a ser analisada.

A utilização de recursos e os custos a eles associados são tradicionalmente divididos em *directos* e *indirectos*. No contexto da saúde, os custos directos referem-se, regra geral, ao valor monetário dos bens, produtos, serviços e outros recursos consumidos na prestação dos cuidados, na resolução dos efeitos colaterais da intervenção ou ainda, às consequências económicas presentes e futuras dessas mesmas intervenções. Os custos indirectos são, maioritariamente, utilizados para reflectir as consequências económicas da perda ou ganho de produtividade relacionadas com o estado de saúde dos doentes sob intervenção. Os custos indirectos são subdivididos por alguns autores em custos indirectos relacionados com a morbidade e custos indirectos relacionados com a mortalidade²⁵. Os primeiros referem-se aos custos associados à perda de capacidade produtiva ou à perda relacionada com o empreendimento de actividades de lazer. Os segundos, à perda de produtividade motivada pela morte prematura.

Se, em termos conceptuais, a identificação de todos os custos relacionados com uma determinada intervenção é profícua e desejável, a sua utilização explícita pode ser alvo de crítica, nomeadamente, no que diz respeito à inclusão dos custos indirectos na análise de custo-efectividade. Uma discussão aprofundada sobre esta matéria cai fora do âmbito do presente estudo de avaliação económica, contudo, entendemos que a utilização dos custos indirectos deve ser efectuada implicitamente, não no processo de modelação e estimação, mas sim nas considerações sobre a aceitação das diferentes alternativas terapêuticas.

Partindo do princípio que os doentes terão acesso aos medicamentos da classe dos triptanos após uma consulta médica, é de esperar que na persistência dos sintomas característicos da enxaqueca (ausência de efeito terapêutico), os doentes voltem a consultar o médico prescritor e que este opte ou pelo despiste diferencial de situações patológicas potencialmente mais graves, ou por outra alternativa terapêutica. Neste sentido, foram considerados os custos de realização de electroencefalograma (EEG), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), os últimos apenas no caso de recurso a consultas da especialidade ou de urgência (quadro II).

Quadro II - Crises de enxaqueca. Custos unitários da terapêutica farmacológica (administração oral), cuidados médicos e meios complementares de diagnóstico.

	Custos (€)	Fonte
Terapêutica farmacológica (custo por crise de enxaqueca)		
Eletriptano 40 mg	5,63	Infarmed 2003
Eletriptano 80 mg	11,27	Infarmed 2003
Matriz I (Nara 2,5; Suma 50 ;Zolmi 2,5)	5,04	Infarmed 2003, CEFAR 2003
Matriz II (Suma 100, Zolmi 5)	10,00	Infarmed 2003, CEFAR 2003
Medicação adjuvante	0,10	Pressuposto analítico†
Consultas médicas (custo por consulta)		
Centros de saúde	11,5	GDH 2003
Consultas privadas	33,90	INS 98/99
Especialidade neurologia (Hospital)	22,80	GDH 2003, DGS 1996
Urgências Hospitalar	45,06	GDH 2003, DGS 1996
Meios complementares de diagnóstico (custo por procedimento)		
Tomografia computadorizada	58,20	GDH 2003
Electroencefalograma	70,60	GDH 2003
Ressonância Magnética	132,80	GDH 2003

† Valor próximo do custo de 1000mg de Ácido Acetilsalicílico (€0,08) ou 400mg de Ibuprofeno(€0,07) ou 1000mg de Paracetamol (€0,14) ou de 100mg Diclofenac(€0,18).

Considerou-se que o comportamento de doentes e médicos está dependente quer da frequência das cri-

ses de enxaqueca quer da gravidade dos sintomas associados. Em conjunto com a efectividade dos triptanos no tratamento da sintomatologia da enxaqueca resultará um perfil de utilização de recursos, necessariamente diferente para doentes tratados com eletriptano ou com os termos de comparação (matrizes I e II). No mercado português, as embalagens de maiores dimensões contêm seis comprimidos de triptanos. Logo, foi assumido que a prescrição não excede as seis unidades por receita médica. A utilização de uma segunda dose de triptano não foi considerada, já que existe evidência que esta prática pode estar destituída de valor terapêutico^{4,18,26}.

A construção dos perfis de utilização de recursos e custos associados foi efectuada de acordo com os seguintes pressupostos: a primeira consulta consumida pelos doentes ocorre nos centros de saúde do SNS; por cada seis crises de enxaqueca não solucionadas, 22,6% dos doentes utiliza as urgências hospitalares²⁷, 38,1% volta a consultar o seu médico no centro de saúde, enquanto 39,3% utiliza consultas de neurologia (INS 98/99); 30% dos doentes que retornam ao centro de saúde são referenciados para consultas hospitalares de neurologia²⁴; 14,7% dos doentes consultados na urgência hospitalar são referenciados para a consulta da especialidade referida¹¹. A frequência esperada de utilização de EEG em cefaleias ao nível da prestação e cuidados de saúde primários é de 71%⁹. Nas consultas de especialidade (neurologia) a frequência esperada de utilização de EEG, TC e RM é 24%, 8% e 7%, respectivamente²⁸. A distribuição das consultas de neurologia de acordo com o tipo de hospital é a seguinte: 71% Hospitais centrais e especializados; 1% nos Hospitais Distritais de nível 1; 28% nos Hospitais Distritais Gerais²⁹⁻³¹. Foi assumido que a distribuição da utilização das consultas de urgência é igual à das consultas de especialidade.

A análise foi efectuada na perspectiva da sociedade, apesar da maioria dos custos incluídos serem de natureza pública.

RESULTADOS

Os resultados da análise custo-efectividade sem a incorporação de incerteza encontram-se no quadro III. A efectividade (E) foi avaliada pelo tempo (anos) sem incapacidade motivada pelas crises de enxaqueca (ASICE). Os custos (C) totais esperados para as alter-

nativas terapêuticas são apresentados em Euros (•). A variação nos perfis de custos (ΔC) diz respeito à diferença entre os custos associados à utilização do eletriptano, por comparação com os custos da utilização das matrizes de comparação, em idênticas condições. Estima-se que, no caso determinístico e na perspectiva da sociedade, a utilização de 40 mg de eletriptano esteja associada a um custo de 168,22 euros, por cada seis crises de enxaqueca, e a utilização da matriz I (Nara 2,5 mg; Suma 50 mg; Zolmi 2,5 mg) a 169,56 euros. Estes valores incluem os custos da terapêutica farmacológica e os custos dos recursos consumidos – consultas médicas e meios complementares de diagnóstico. Se as mesmas seis crises de enxaqueca forem tratadas de igual modo, mas com recurso à dosagem de 80 mg de eletriptano, os custos correspondentes são mais elevados, 194,92 euros e 195,59 euros, para a utilização de ELE e Matriz II (Suma 100 mg; Zolmi 5mg), respectivamente.

Bastante mais interessante e simultaneamente mais informativa é a análise da variação nos perfis de custos (ΔC) e nos perfis de efectividade (ΔE). A diferença nos custos de utilização de uma e outra alternativa corresponde ao incremento nos custos (se positiva) ou à diminuição dos custos (se negativa). Verifica-se que nas condições da análise determinística a utilização de eletriptano resulta em diminuição da despesa para a sociedade, qualquer que seja a dosagem utilizada. Estima-se que será possível poupar 1,34 euros ou 0,67 euros no tratamento preferencial com eletriptano 40 mg ou 80 mg, respectivamente.

A diminuição da despesa referida está associada a um ganho de, aproximadamente, 0,0004 a 0,0005 anos (0,20 - 0,13 Dia) sem incapacidade motivada pelas enxaquecas. O equivalente a uma diminuição da despesa de 3 635,98 euros ou de 1 229,26 euros, por cada ano ganho sem incapacidade, dependendo da dosagem de ELE utilizada. A utilização de eletriptano, por comparação com as alternativas do mercado, pode permitir um ganho de um dia sem incapacidade por cada cinco doentes medicados (seis crises cada), com diminuição simultânea de 6,70 euros nos custos de tratamento das crises de enxaqueca.

A informação sobre o custo-efectividade da utilização de eletriptano deve ser complementada com a avaliação da incerteza em torno das estimativas apresentadas (análise probabilística). Os resultados são apresentados sob a forma de pontos no plano de custo-efectividade (figuras 4-5). Foram obtidos por simulação de Monte Carlo com 10.000 iterações (repetições ao processo de amostragem). Cada uma das iterações permite obter um valor de variação nos custos (eixo da ordenadas) motivada pela variação no perfil de efectividade (eixo das abcissas). Com este procedimento os resultados da análise determinística passam a ser uma das 10.000 possibilidades de variação conjunta dos parâmetros incertos do modelo.

A esquematização proposta permite uma visão abrangente sobre a incerteza na decisão. A correlação entre a variação de custos e a variação de efectividade é fraca ($r_{Ele40mg} = -0,19$, $r_{Ele80mg} = -0,15$). Verifica-se que o valor médio do rácio custo-efectividade incremental se situa abaixo do eixo das abcissas, no quadrante sudeste do plano de custo-efectividade, sendo de esperar nesta situação uma diminuição dos custos para a sociedade e um ganho terapêutico asso-

Quadro III - Custo-efectividade da utilização de eletriptano no tratamento das crises de enxaqueca. Análise determinística.

Abrv	Parâmetro	unid	ELE 40 mg	Matriz I	ELE 80 mg	Matriz II
C	Custos	€	168,22	169,56	194,92	195,59
E	Efectividade	ASICE	0,9870	0,9866	0,9877	0,9871
			ELE 40 mg vs Matriz I		ELE 80 mg vs Matriz II	
ΔC	Varição nos custos	€		-1,34		-0,67
ΔE	Varição na efectividade	ASICE		0,0004		0,0005
$\Delta C/\Delta E$	Rácio custo-efectividade incremental	€/ASICE		-3 635,98		-1 229,26

Nota: os resultados pressupõem a ocorrência de seis crises de enxaqueca

O ganho estimado no tempo sem incapacidade deve ser interpretado com alguma prudência. De acordo com o indicador de efectividade escolhido, um ano sem incapacidade motivada pelas crises de enxaqueca será equivalente à unidade. Assim, e na eventualidade de seis crises anuais, o ganho máximo possível será

$$\frac{6}{365} = 0.0164.$$

O residual não deve ser considerado ganho da intervenção terapêutica ($1 - 0.0164 = 0.9836$), já que esta é a posição que os indivíduos ocupam na escala de efectividade escolhida, independentemente do resultado da toma do triptano. Por este motivo os rácios de custo-efectividade são pouco informativos, e não são reportados.

ciado à utilização preferencial de eletriptano, independentemente da dosagem utilizada.

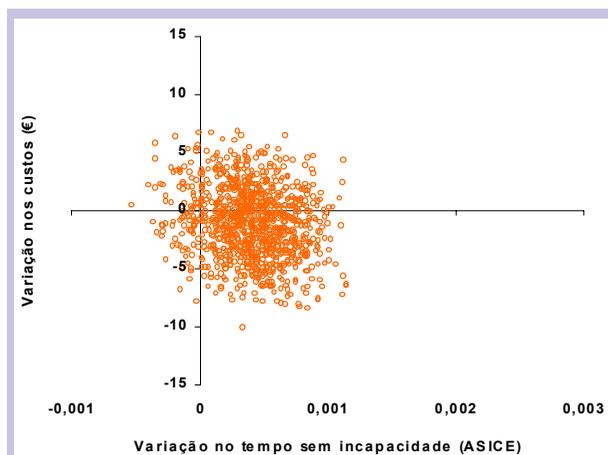


Fig. 4 - Plano de custo-efectividade. Eletriptano 40 mg versus matriz I (natriptano 2,5 mg, sumatriptano 50 mg, zolmitriptano 2,5 mg).

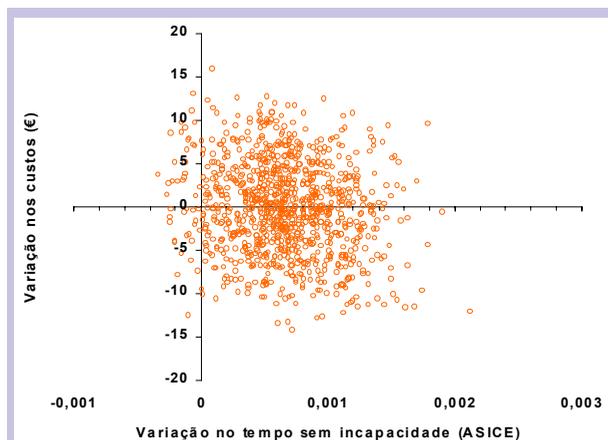


Fig. 5 - Plano de custo-efectividade. Eletriptano 80 mg versus matriz II (sumatriptano 100 mg, zolmitriptano 5 mg).

A distribuição permite afirmar que em 58,5% dos casos a utilização de ELE 40 mg permite ganhos de saúde com diminuição dos custos do tratamento das crises de enxaqueca e que em 32,2% os ganhos de saúde são obtidos com incremento nos custos directos do tratamento (figura 4). A probabilidade da utilização de ELE 40 mg ser menos efectiva que a utilização da matriz I é inferior a 10%. A probabilidade da utilização de ELE 80 mg ser menos efectiva que a utilização da matriz II é inferior a 5% – pontos à esquerda do eixo vertical (figura 5). Neste caso existe uma probabilidade de 50,5% da decisão sobre a utilização do ELE 80 mg permitir ganhos de saúde e não acarretar

custos adicionais para a sociedade.

A probabilidade da utilização de eletriptano ser custo-efectiva, quando se considera uma vontade de pagar por benefícios adicionais (ASICE) não superior ao salário mínimo nacional, é de 76% e 70%, para ELE 40 mg e ELE 80 mg, respectivamente.

DISCUSSÃO

A análise de custo-efectividade apresentada permite a comparação entre a prática usual em Portugal e a utilização de eletriptano no tratamento das crises de enxaqueca. Contrariamente a outras alternativas metodológicas para a avaliação do custo-efectividade no tratamento das crises de enxaqueca com triptanos encontradas na literatura^{32,33}, optou-se por uma metodologia mais conservadora no que diz respeito à quantificação de custos e efeitos. Para além desta postura, os analistas procederam à apreciação dos pressupostos assumidos na construção do modelo de decisão clínica, e não hesitaram em tornar explícita a incerteza em torno do processo de decisão.

Através de análise de sensibilidade apropriada (resultados não apresentados) foi possível verificar que o poder explicativo do modelo sugerido está concentrado na informação sobre a eficácia clínica da utilização de triptanos publicada na literatura, e não nos pressupostos do modelo. A efectividade do tratamento das crises de enxaqueca com triptanos foi avaliada a partir da eficácia clínica observada em estudos de base científica (ensaios clínicos), sendo a informação utilizada a mais compreensiva possível - eficácia duas horas após a toma do triptano e alívio sustentado por períodos de 24 horas - permitindo incorporar na análise a visão da eficácia na perspectiva dos clínicos³⁴, compatibilizada com as preferências dos doentes²².

Nesta análise a eficácia de médio prazo (24 H) foi preferida relativamente à eficácia de curto prazo (2H). A explicação para a utilização preferencial da primeira prende-se com o facto de a avaliação da eficácia duas horas após a toma do triptano não permitir incorporar na análise a recorrência (até 24H) da sintomatologia da enxaqueca. A negligência da eficácia dos triptanos para além das duas horas, e num período de até 24 horas, representa uma visão restritiva do problema.

Apesar de não corresponder a uma visão completa das preferências dos doentes, o tempo sem incapacidade

dade expresso através da ausência de cefaleia durante um período de 24 horas após resposta ao tratamento, é uma medida com significado para doentes e médicos e, em simultâneo, pode ter uma leitura sócio-económica bastante intuitiva.

A quantificação das consequências económicas, na forma de recursos públicos e privados consumidos aquando da ausência de efectividade dos triptanos, permite uma aproximação ao acto de decisão clínica nas condições de prestação dos cuidados de saúde primários e secundários aos doentes afectados pelas crises de enxaqueca. Parte dos recursos públicos consumidos foram padronizados para as questões de assimetria regional verificadas no nosso país²⁹⁻³¹. Na construção dos perfis de custos associados ao consumo de recursos de saúde na ausência de efectividade dos triptanos, houve uma postura conservadora da parte dos analistas. Esta pode ser julgada pela não utilização de qualquer custo relacionado com a hospitalização dos indivíduos, ou qualquer custo de natureza indirecta, como por exemplo os custos da perda de produtividade, contrariamente ao efectuado por outros autores^{17,32,33}.

Por outro lado, o padrão de frequência da utilização de consultas clínicas foi artificialmente limitado a uma consulta médica – cuidados primários ou secundários – por cada seis crises de enxaqueca. Na exploração da incerteza destes pressupostos não foi permitida a utilização de consultas médicas sem que a utilização de uma embalagem de seis unidades ou, em alternativa, duas de três unidades de triptanos fosse completada. Este pressuposto tem por consequência a não inclusão excessiva de custos não relacionados com a terapêutica farmacológica. Esta postura é mais uma vez conservadora quando comparado com outros estudos que quantificaram a utilização de consultas médicas a cada três crises de enxaqueca não resolvidas¹⁷.

Também no que diz respeito à utilização de meios complementares de diagnóstico esta análise se pode considerar conservadora, apesar de, no presente, alguns autores afirmarem existir um excesso de utilização de meios complementares de diagnóstico motivado por uma prática clínica defensiva²⁸. De acordo com os resultados obtidos por alguns autores^{9,35,36,27}, teria sido possível construir perfis de utilização destes recursos bastante mais penalizantes, sob o ponto de

vista económico, para as alternativas terapêuticas constituídas pelos termos de comparação escolhidos (matrizes I e II).

Assim sendo, os resultados obtidos representam estimativas também conservadoras, no sentido em que ao longo da análise se optou por pressupostos que, sistematicamente, se mostraram mais penalizantes para o eletriptano. Isto é, a relação entre os custos e os efeitos das duas alternativas em comparação foi propositalmente desequilibrada no sentido do favorecimento da prática clínica corrente (natriptano, sumatriptano, zolmitriptano).

Contudo, os autores reconhecem que em exercícios futuros será importante incorporar na análise os custos e as consequências do perfil de segurança dos diferentes triptanos. No entanto, a informação sobre os acontecimentos adversos expectáveis deve ser analisada com alguma precaução já que os acontecimentos adversos mais reportados com a utilização dos triptanos são coincidentes com algumas das manifestações clínicas das crises de enxaqueca, nomeadamente as náuseas, os vómitos e a fotofobia.

Apesar da postura conservadora da análise foi possível demonstrar que a utilização de eletriptano por via oral, é uma alternativa custo-efectiva em relação aos outros triptanos de administração oral, actualmente co-financiados pelo SNS, no tratamento das crises de enxaqueca.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Laboratórios Pfizer a disponibilização de informação relativa aos ensaios clínicos realizados com o eletriptano. A *Ferrari* pela autorização para a reprodução de parte dos resultados da sua investigação.

BIBLIOGRAFIA

1. SÁNCHEZ-PÉREZ R, ASENSIO M, MELCHOR A et al: Estudio descriptivo de migraña en una población rural del Área del Comtat. *Revista de Neurologia* 1999; 28 (4):373-376
2. HENRY P: Migraine: epidemiological data, repercussions on daily life and socioeconomic cost. *Pathologie Biologie* 2000; 48(7):608-12
3. Roncolato M, Fabbri L, Recchia G et al: An epidemiological study to assess migraine prevalence in a sample of Italian population presenting to their GPs. *Eur neurol* 2000; 43(2):102-6

4. Sociedade Portuguesa de Neurologia e Sociedade Portuguesa de Cefaleias. Recomendações terapêuticas para cefaleias. 2003. (www.spneurologia.org)
5. GARRETT C: Enxaquecas versus cefaleias de tensão: Diagnóstico e tratamento. Hospital de S. João/Faculdade de Medicina do Porto. Perspectiva Prática Médica 1996; 1(2):25-28
6. CARO JJ, CARO G, GETSIOS D, RAGGIO G, BURROWS M, BLACK L: The migraine ACE model: evaluating the impact on time lost and medical resource use. *Headache* 2000; 40(4):282-291
7. HU XH, MARKSON LE, LIPTON RB, STEWART WF, BERGER ML: Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Inter Med* 1999; 159(8):813-818
8. CULL RE, WELLS NEJ, MIOCEVICH ML: The economic cost of migraine. *British Journal of Medical Economics* 1992; 2:103-115
9. BARROS J, TUNA A, PINTO M, MARÉ R, FRAGA C, MONTEIRO JMP: Electroencefalograma e cefaleias em medicina familiar: opiniões e práticas de clínicos seniores. Poster L.33, Reunião de Primavera da Sociedade Portuguesa de Neurologia 2001. *Sinapse* 2001; 0:29
10. FERRARI MD, GOADSBY PJ, ROON KI, LIPTON RB: Triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002; 22:633-658
11. FERREIRA C: Neurologia num Hospital Distrital: frequência de doenças neurológicas e padrões de referência. Poster L.39, Reunião de Primavera da Sociedade Portuguesa de Neurologia 2001. *Sinapse* 2001; 0:32
12. GUILLEN AM, CABIEDES L: Reforming pharmaceutical policies in the European Union: a “penguin effect”? *International Journal of Health Services* 2003; 33(1):1-28
13. ESS SM, SCHNEEWEISS S, SZUCS TD: European healthcare policies for controlling drug expenditure. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(2):89-103
14. FATTORE G, JOMMI C: The new pharmaceutical policy in Italy. *Health Policy* 1998; 46(1):21-41.
15. WELLS N, HETTIARACHCHI J, DRUMMOND M, CARTER D, PARPIA T, PANG F: A cost-effectiveness analysis of eletriptan 40 and 80 mg versus sumatriptan 50 and 100 mg in the acute treatment of migraine. *Value Health* 2003 Jul-Aug; 6(4):438-47
16. LIPTON RB, STEWART WF, STONE AM, LAINEZ MJ, SAWYER JP: Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA* 2000 Nov; 284(20):2599-605.
17. WILLIAMS P, DOWSON AJ, RAPOPORT AM, SAWYER J: The cost effectiveness of stratified care in the management of migraine. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(8):819-29.
18. US Headache Consortium. Evidence-Based guidelines for migraine headache in the primary care setting: Pharmacological Management of Acute Attacks. 2000. (www.aoa-net.org)
19. MATCHAR DB, MCCRORY DC, GRAY RN: Toward evidence-based management of migraine. *JAMA* 2000; 284(20):2640-1
20. SNOW V, WEISS K, WALL EM, MOTTUR-PILSON C, for the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians–American Society of Internal Medicine. Pharmacologic Management of Acute Attacks of Migraine and Prevention of Migraine Headache. *Ann Inter Med* 2002; 137:840-849
21. SILBERSTEIN SD: Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache* 1995; 35 (7):387-96
22. RYAN RE. Patient treatment preferences and the 5-HT1B/1D agonists. *Arch Inter Med* 2001;161(21):2545-2553
23. DOWSON AJ: Analysis of the patients attending a specialist UK headache clinic over a 3-year period. *Headache* 2003; 43(1):14-8
24. LIPTON RB, SCHER AI, KOLODNER K, LIBERMAN J, STEINER TJ, STEWART WF: Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002; 58(6):885-94
25. LUCE BR, MANNING WG, SIEGEL JE, LIPSCOMB J: Estimating costs in cost-effectiveness analysis. In Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC editors. *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford University Press, 1996: 178-183
26. FERRARI MD, JAMES MH, BATES D, PILGRIM A, ASHFORD E, ANDERSON BA, NAPPI G: Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia* 1994; 14(5):330-8
27. GERTH WC, CARIDES GW, DASBACH EJ, VISSER WH, SANTANELLO NC: The multinational impact of migraine symptoms on healthcare utilisation and work loss. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(2):197-206
28. MATOS I: Consulta de Neurologia do Hospital Distrital de Mirandela. Poster L.38, Reunião de Primavera da Sociedade Portuguesa de Neurologia 2001. *Sinapse* 2001; 0:31
29. Direcção Geral de Saúde. Hospitais Centrais e Especializados – Estatísticas. 1996
30. Direcção Geral de Saúde. Hospitais Distritais Gerais – Estatísticas. 1996
31. Direcção Geral de Saúde. Hospitais Distritais Nível 1 – Estatísticas. 1996
32. CARO JJ, GETSIOS D, RAGGIO G, CARO G, BLACK L: Treatment of migraine in Canada with naratriptan: a costeffectiveness analysis. *Headache* 2001; 41(5):456-464
33. SCULPHER M, MILLSON D, MEDDIS D, POOLE L: Cost-effectiveness analysis of stratified versus Stepped care strategies for acute treatment of migraine. The Disability in strategies for care (DISC) study. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(2): 91-100
34. SHEFTELL FD, FOX AW: Acute migraine treatment outcome measures: a clinician’s view. *Cephalalgia* 2000;20 (suppl 2): 14-24
35. FERRARI MD: The economic burden of migraine to society. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(6): 667-676
36. WANG SJ, FUH JL, YOUNG YH, LU SR, SHIA BC: Frequency and predictors of physician consultations for headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 25-30