

Tratamento de Epilepsia Refractária à Medicação através da Estimulação do Nervo Vago – Análise Custo-Benefício

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



centro hospitalar
do Porto

Mariana Reis Costa,
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade de Porto,
estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina,
+351 916 937 429, marianareiscosta@gmail.com

José Manuel Lopes Lima, Professor Doutor,
Departamento de Doenças do Sistema Nervoso e Órgãos dos Sentidos,
Serviço de Neurofisiologia,
Centro Hospitalar do Porto, E. P. E.,
Neurologista,
+ 351 919 591 057, jmlima@icbas.up.pt

Tratamento de Epilepsia Refractária à Medicação através da Estimulação do Nervo Vago – Análise Custo-Benefício

Reis Costa, M., Lopes Lima, J.M., Professor Doutor.

Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto, Portugal.

marianareiscosta@gmail.com, jmlima@icbas.up.pt

Resumo

Introdução: A Estimulação do Nervo Vago tem um papel preponderante no tratamento adjuvante da Epilepsia fármaco-resistente, entidade responsável por custos elevados em Saúde, pelo que se torna pertinente a avaliação económica do seu tratamento. Este é o primeiro estudo em Portugal que relaciona os custos directos e os benefícios do tratamento desta patologia através da Estimulação do Nervo Vago e poderá revelar-se útil na sua orientação futura.

Objectivos: Pretende-se elucidar acerca da distribuição dos custos directos, constatar os benefícios, relacionar estes dois parâmetros e comprovar a importância deste tratamento na melhoria da qualidade de vida dos doentes com epilepsia fármaco-resistente do Centro Hospitalar do Porto, EPE.

Metodologia: Este é um estudo retrospectivo, comparativo, não randomizado. Foram seleccionados os doentes submetidos a cirurgia para colocação do Estimulador do Nervo Vago entre 2000 e 2007, no Centro Hospitalar do Porto, EPE, com follow-up no ano anterior e no terceiro ano após cirurgia e calendários de crises devidamente preenchidos. Utilizou-se o Microsoft Excel 2007 para cálculos de custos e o SPSS 17 para tratamento dos dados estatísticos.

Resultados: Obteve-se uma amostra de 15 doentes, 10 homens e 5 mulheres, com uma mediana de 29 anos de idade na altura da cirurgia de implantação. A mediana dos custos directos totais aumentou de 3.028,90€ para 3.886,31€ após a colocação do estimulador, apresentando 86,67% dos doentes maiores custos totais e 80% custos em Consultas Externas mais elevados. A mediana do número mensal de crises convulsivas diminuiu de 26 para 6, obtendo 60% dos doentes uma taxa de resposta superior a 50%. A mediana do maior período de tempo sem crises convulsivas aumentou de 7 para 13 dias, 86,67% dos doentes vendo este período aumentado. Constataram-se melhorias em todos os parâmetros de qualidade de vida em 46,67% a 80% dos doentes. As medianas das percentagens de aumento dos custos directos totais, diminuição do número de crises mensais e maior período de tempo sem crises convulsivas foram de 52,93%, 69% e 71,43%, respectivamente.

Conclusões: Os custos directos totais após colocação do estimulador são significativamente mais elevados, no entanto, os benefícios são claramente relevantes. Apesar da não medição dos custos indirectos e intangíveis, este estudo trouxe um conhecimento mais aproximado quanto à relação custo-benefício do tratamento adjuvante da epilepsia fármaco-resistente através da Estimulação do Nervo Vago nos doentes do Centro Hospitalar do Porto, EPE.

Palavras-chave: Epilepsia, Estimulação do Nervo Vago, Análise Custo-Benefício.

Vagus Nerve Stimulation for Medically Refractory Epilepsy - Cost-benefit Analysis

Reis Costa, M., Lopes Lima, J.M., Professor Doutor.

Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto, Portugal.

marianareiscosta@gmail.com, jmlima@icbas.up.pt

Abstract

Introduction: Vagus Nerve Stimulation has a major role on medically refractory epilepsy's adjuvant treatment. This condition is responsible for high Health Care costs, consequently it is important to evaluate its treatment. This is the first study in Portugal relating direct costs and benefits of Vagus Nerve Stimulation and may be useful in its future management.

Objectives: Mains aims are to describe costs distribution, acknowledge benefits, relate costs and benefits and recognize life quality improvements due to Vagus Nerve Stimulation for intractable epilepsy at Centro Hospitalar do Porto, EPE.

Methods: This is a retrospective, comparative, non-randomized study. Patients submitted to Vagus Nerve Stimulation surgery from 2000 until 2007 at Centro Hospitalar do Porto, EPE, were selected based on former and third year post-surgery complete follow-ups and crisis calendars. Cost calculation was obtained with Microsoft Excel 2007 and statistics were computed on SPSS 17.

Results: About 15 patients, 10 males and 5 females, had a median age of 29 years at time of implantation. Direct total costs median increased from 3.028,90€ to 3.886,31€ after implantation. 86,67% and 80% patients had higher direct total costs and higher direct External Consults costs, respectively. Median monthly seizure frequency decreased from 26 to 6 and responder rate was 60%. Median longest seizure interval increased from 7 to 13 days and 86,67% patients had increased intervals. 46,67% to 80% patients described life quality improvements in all tested parameters. Median percentage increase in direct total costs was 52,93%. Median percentage decrease in seizure frequency was 69% and median percentage increase in longest seizure interval was 71,43%.

Conclusions: Direct total costs after implantation are significantly higher. On the other hand attained benefits are also relevant and play a major role in these patient's lives. Despite not having measured indirect and intangible costs, this study brought a more approximate knowledge on medically refractory epilepsy adjuvant treatment through Vagus Nerve Stimulation in Centro Hospitalar do Porto, EPE's patients.

Key-words: Epilepsy, Vagus Nerve Stimulation, Cost-benefit analysis.

Introdução

A Epilepsia é a patologia neurológica mais comum em todo o Mundo, atingindo no total cerca de 50 milhões de pessoas. Nos países desenvolvidos, tem uma incidência de 50-70 casos/100 000 pessoas e 0,5-1% de prevalência e nestes doentes a taxa de mortalidade aumenta 2 a 3 vezes relativamente à população geral (I).

Grande parte dos doentes com epilepsia obtém controlo das crises convulsivas através da terapêutica com fármacos anti-epilépticos, no entanto, mesmo recorrendo a tratamento múltiplo, cerca de 30% são considerados fármaco-resistentes ou sofrem efeitos adversos intoleráveis aos anti-epilépticos (II) (III) (IV). A cirurgia de ressecção é uma terapêutica alternativa com eficácia comprovada nestes doentes, no entanto, nem todos são candidatos a este procedimento (V) (VI). Nesta população, a Estimulação do Nervo Vago tem um papel preponderante como tratamento adjuvante da Epilepsia fármaco-resistente (VII).

A Estimulação do Nervo Vago tem maior perfil de segurança, menores efeitos laterais e melhores resultados na diminuição das crises mensais em relação ao tratamento exclusivo com fármacos anti-epilépticos (VIII) e pode ser utilizada com eficácia em adultos e em jovens (IX) (X) (XI). De acordo com alguns artigos publicados (IX) (XII), não há correlação entre a sua eficácia e o tipo de crises convulsivas. O período de obtenção de maior eficácia situa-se entre os 12 e os 24 meses após a implantação do Estimulador do Nervo Vago (IX). Este tratamento é também eficaz no que diz respeito à melhoria da qualidade de vida dos doentes (XIII) (XIV) e actualmente é também utilizado como terapêutica para a Depressão (XV), uma das comorbilidades da Epilepsia crónica.

Os custos crescentes em Saúde tornam importante a avaliação económica do tratamento da Epilepsia fármaco-resistente, uma vez que este condiciona gastos elevados (XVI) (XVII) e a Estimulação do Nervo Vago mostra um custo significativamente menor em relação à terapêutica crónica com anti-epilépticos, nos doentes não candidatos a cirurgia de ressecção (XVIII).

O presente artigo pretende determinar a relação custo-benefício do uso do ENV nos doentes com epilepsia refractária do Centro Hospitalar do Porto, EPE, bem como comprovar a sua importância na melhoria da qualidade de vida dos mesmos.

Este é o primeiro estudo que relaciona os custos e os benefícios do tratamento da Epilepsia refractária através do ENV em Portugal. Embora existam já vários estudos publicados noutros países que advogam a favor do ENV, não apenas pelos

importantes benefícios mas também pela diminuição dos custos hospitalares (XIX) (XX), é importante verificar a relação entre os custos e os benefícios nesta população em particular. Existem vários tipos de custos passíveis de estudo, nomeadamente os Custos Directos, Indirectos e Intangíveis (XXI), no entanto, este artigo foca-se apenas nos custos directos do tratamento da Epilepsia, que consistem nos custos hospitalares e medicamentosos.

Pretende-se com este artigo elucidar acerca da distribuição dos custos directos deste tratamento, bem como constatar os benefícios relativos ao número de crises convulsivas mensais e ao maior período de tempo consecutivo sem crises convulsivas. Pretende-se também aferir sobre melhorias na qualidade de vida destes doentes, através da análise de parâmetros estandardizados relativos ao próprio doente e às características das suas crises convulsivas.

Dada a importância de todos estes parâmetros, o presente estudo pode revelar-se útil na tomada de decisões futuras no que diz respeito à orientação do tratamento da Epilepsia fármaco-resistente nos doentes do Centro Hospitalar do Porto, EPE.

Material e Métodos

Este é um estudo retrospectivo, comparativo, não randomizado. Partiu-se de uma população de 48 doentes com epilepsia fármaco-resistente submetidos a cirurgia para ENV desde o ano 2000 até ao ano de 2007 no Centro Hospitalar do Porto, EPE. Para efeitos de selecção da amostra, definiram-se como critérios de inclusão a existência de follow-up durante o ano anterior e o terceiro ano posterior à colocação do ENV e de calendários de crises devidamente preenchidos, restando um total de 18 doentes. Como factores de exclusão definiram-se a extracção do ENV antes ou durante o período de follow-up e a existência de carcinoma cerebral concomitante, de onde resultou uma amostra de 15 doentes.

O estudo foi submetido à aprovação da Comissão de Ética do HSA, que deu aval positivo.

Os dados foram recolhidos através da consulta de processos clínicos, com apoio do SAM e através da consulta dos dados financeiros junto dos Serviços de Gestão do Centro Hospitalar do Porto, EPE. Todos os dados financeiros estão de acordo com portarias publicadas pelo Ministério da Saúde no ano de 2009.

Os parâmetros avaliados constaram do número de Consultas Externas de Neurologia, número de idas ao Serviço de Urgência e número e tempo de Internamentos antes, durante e depois da colocação do ENV, sendo que para cada um destes parâmetros foram registados os Exames Complementares de Diagnóstico realizados e a medicação instituída, quando aplicáveis. Calculou-se o custo correspondente a cada um destes parâmetros e calculou-se também o custo da Cirurgia para colocação do ENV relativo a cada doente.

Registou-se também a medicação mensal de cada um dos doentes, nos dois períodos de follow-up e calculou-se o custo de cada regime para cada doente nos dois tempos. Dado a constante variação a nível dos fármacos utilizados por cada doente, optou-se por registar os regimes que trouxeram maior benefício durante maior período de tempo. Os medicamentos não comercializados actualmente foram trocados pelo seu equivalente actualmente comercializado. Foram incluídos em todos os cálculos medicamentos anti-depressivos e anti-psicóticos, dado fazerem parte do tratamento de co-morbilidades frequentes da Epilepsia. O custo da medicação não hospitalar foi calculado com base nos valores publicados pelo INFARMED no ano de 2010.

Registaram-se também o número de crises convulsivas mensais e o maior período de tempo sem crises nos dois períodos de follow-up, através da consulta dos calendários de crises dos doentes.

Nos 14 doentes que possuíam uma ficha de avaliação estandardizada do ENV devidamente preenchida, registou-se, adicionalmente, a avaliação feita pelos próprios doentes ou pelos seus cuidadores no que diz respeito a parâmetros que avaliam o impacto do ENV na qualidade de vida, nomeadamente o estado de alerta, a capacidade de comunicação verbal, a memória, o estado pós-ictal, as convulsões em cluster, o desempenho escolar/profissional e as alterações do humor.

Todos os cálculos foram efectuados considerando a duração média do ENV de 8 anos.

Análise Estatística

Utilizou-se o Microsoft Excel 2007 para cálculos de custos e trataram-se posteriormente os dados através do SPSS versão 17. Utilizaram-se testes de frequência, teste descritivos e, devido à distribuição não normal da amostra, o teste de

correlação de Spearman e o teste de Wilcoxon para comparação dos custos directos e dos benefícios nos dois períodos de follow-up.

Resultados

Da amostra de 15 doentes havia 10 do sexo masculino e 5 do sexo feminino, com uma mediana de idades na altura da implantação de 29 anos (mínimo 9, máximo 44 anos).

Análise Comparativa dos Custos Directos

Registou-se uma média anual de 4 Consultas Externas, 0 idas ao Serviço de Urgência e 1 dia de Internamento antes da colocação do ENV e uma média anual de 4 Consultas Externas, 1 ida ao Serviço de Urgência e 0 dias de Internamento após a colocação do ENV.

Com o intuito de proceder a uma análise comparativa dos custos anuais, calcularam-se os custos médios, mínimos, máximo, desvios padrão e, devido à distribuição não normal da amostra, calculou-se também a mediana para cada um dos parâmetros avaliados, conforme se pode consultar na tabela I.

	Custos	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão
Pré-ENV	Consultas Externas (CE)	145,50 €	318,50 €	194,00€	210,90 €	56,42 €
	Serviço de Urgência (SU)	0 €	133,00 €	0,00€	31,07 €	53,57 €
	Internamentos	0 €	5.612,29 €	0,00€	383,82 €	1.446,89 €
	Total Hospitalar	145,50 €	5.779,79 €	290,00€	625,79 €	1.427,44 €
	Medicação anual	644,40 €	3.618,00 €	2.185,20€	2.272,92 €	1.043,03 €
	TOTAL	849,20 €	7.784,99 €	3.028,90€	2.898,71 €	1.713,10 €
Pós-ENV	Consultas Externas (CE)	145,50 €	1.637,60 €	349,50€	456,04 €	373,84 €
	Serviço de Urgência (SU)	0 €	516,20 €	0,00€	80,24 €	159,71 €
	Internamentos	0 €	0 €	0,00€	0 €	0 €
	Total Hospitalar	729,70€	2221,45 €	1.019,32€	1.119,25 €	391,75 €
	Medicação anual	613,80 €	6.289,20 €	2.718,00€	2.721,06 €	1.527,65 €
	TOTAL	1.633,12€	7.120,81€	3.886,31€	3.840,31€	1.485,34 €

Tabela I - Custos Directos Antes (Pré-ENV) e depois (Pós-ENV) da colocação do ENV. Custos Hospitalares: soma dos Custos das CE, SU e Internamentos. Custos Totais: soma dos Custos Hospitalares e da Medicação Anual.

Relativamente aos custos directos totais antes da colocação do ENV, as Consultas Externas contribuíram com 7,21%, as idas ao Serviço de Urgência com 1,07%, os Internamentos com 13,24% e a Medicação anual com 78,41%. Após a colocação do ENV, as Consultas Externas contribuíram com 11,88%, as idas ao Serviço de Urgência com 2,09%, os Internamentos com 0%, a Medicação anual com 70,86%, sendo os restantes 15,18% correspondentes ao custo directo anual da Cirurgia para colocação do ENV. O custo directo atribuído às Consultas Externas deveu-se, em parte, a um aumento da percentagem relativa dos exames complementares de diagnóstico (ECDs), que, no período Pós-ENV foi de 50,63% e no período Pré-ENV foi de 8%. Recalculou-se a percentagem relativa de ECDs nas Consultas Externas incluindo apenas os exames directamente envolvidos no tratamento/estudo da Epilepsia fármaco-resistente, chegando-se a uma percentagem relativa de 33,15% no período Pós-ENV. Todos os valores relativos aos custos directos totais foram recalculados incluindo apenas os ECDs acima descritos, no entanto, não se obtiveram alterações estatisticamente significativas, razão pela qual se optou pela apresentação dos cálculos com base no valor total dos ECDs nas Consultas Externas ao longo de todo o estudo.

Com base no Teste de Wilcoxon, fez-se uma análise dos custos directos para cada parâmetro após a colocação do ENV, comparativamente ao período de follow-up anterior, concluindo-se que 20% dos doentes tiveram menores custos com as Consultas Externas depois da colocação do ENV e 80% tiveram maiores custos ($p=0,006$); 13,33% tiveram menores custos em idas ao Serviço de Urgência, 26,67% tiveram maiores custos e 60% não tiveram quaisquer custos nos dois períodos de follow-up; 13,33% tiveram menores custos em Internamentos e 86,67% não tiveram custos antes nem depois da colocação do ENV; 6,67% tiveram menores custos Hospitalares directos e 93,33% tiveram maiores custos Hospitalares directos ($p=0,011$); 46,67% dos doentes tiveram menores custos com a medicação anual e 53,33% tiveram maiores custos; 20% tiveram menores custos totais e 80% tiveram maiores custos totais ($p=0,020$).

Análise Comparativa dos Benefícios

Calculou-se a média do número mensal de medicamentos, o número médio de crises convulsivas mensais e o maior período de tempo entre as crises antes de depois da colocação do ENV, conforme se pode observar na tabela II.

		Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão
Pré-ENV	Número mensal de Medicamentos	3	5	3	4	1
	Número de Crises Mensais	2	120	26	31	31
	Espaço de Tempo entre crises	1	25	7	8	6
Pós-ENV	Número mensal de Medicamentos	2	6	3	3	1
	Número de Crises Mensais	0	120	6	17	30
	Espaço de Tempo entre crises	1	115	13	23	29

Tabela II – Dados relativos ao número de medicamentos, número de crises convulsivas mensais e maior período de tempo entre crises.

Com base no Teste de Wilcoxon, chegou-se à conclusão que 93,33% dos doentes viram o seu número mensal de crises convulsivas diminuído e 6,67% mantiveram o número de crises ($p=0,001$); em 86,67% dos doentes o maior espaço de tempo entre crises aumentou e em 13,33% manteve-se inalterado ($p=0,001$); o número de medicamentos utilizados para o controlo da Epilepsia e suas comorbilidades diminuiu em 33% dos doentes, aumentou em 13,33% e manteve-se em 53,33% dos doentes.

Registou-se uma taxa de diminuição do número de crises mensais de 30% em 13,33% dos doentes, uma taxa de diminuição entre 30% e 50% em 26,67% dos doentes e uma taxa de diminuição superior a 50% em 60% dos doentes. Registou-se uma taxa de aumento do maior espaço de tempo entre crises superior a 50% em 73,33% e superior a 100% em 46,67% dos doentes.

Relativamente a outros parâmetros de qualidade de vida, podem ver-se as alterações referidas pelos doentes ou pelos seus familiares durante o período de follow-up após a colocação do ENV na tabela III, correspondendo 6,67% a um doente cuja informação não estava disponível no respectivo Processo Clínico.

	Alerta	Comunicação Verbal	Memória	Estado Pós-Ictal	Convulsões em Cluster	Desempenho Escolar/ Profissional	Alterações do Humor
Muito Pior	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Pior	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sem alteração	46,67%	40%	40%	20%	13,33%	46,67%	33,33%
Melhor	33,33%	40%	46,67%	46,46%	53,33%	40%	46,67%
Muito Melhor	13,33%	13,33%	6,67%	26,67%	26,67%	6,67%	13,33%

Tabela III - Avaliação dos parâmetros de qualidade de vida.

De acordo com estes dados, verifica-se uma melhoria de 46,66% no estado de alerta e no desempenho escolar/profissional, 53,55% na capacidade de comunicação verbal e no estado pós-ictal, 60% nas alterações do humor, 73,13% no estado pós-ictal e 80% nas convulsões em cluster.

Análise Comparativa entre Custos Directos e Benefícios

Calculou-se a percentagem de diminuição do número médio de crises convulsivas mensais, a percentagem de aumento do maior período entre crises e a percentagem de aumentos dos custos directos totais para cada um dos doentes, chegando-se aos valores explicitados na tabela IV.

	Percentagem de Diminuição do número de Crises Mensais	Percentagem de Aumento do maior Período sem Crises	Percentagem de Aumento dos Custos Directos TOTAIS
Mediana	69,00%	71,43%	52,93%
Média	57,39%	192,45%	65,14%
Desvio Padrão	28,72%	306,97%	77,19%
Mínimo	0,00%	0,00%	-70,66%
Máximo	100,00%	1225,00%	216,66%

Tabela IV - Dados relativos à percentagem de diminuição de crises convulsivas mensais, de aumento do maior período entre crises e de aumento dos custos directos totais.

Utilizando o Teste de Wilcoxon verificou-se que a percentagem de diminuição do número de crises convulsivas mensais foi inferior à percentagem de aumento dos custos directos totais em 60% dos doentes, tendo o oposto ocorrido em 40% dos doentes; verificou-se também que a percentagem de aumento do maior período sem crises convulsivas foi menor do que a percentagem de diminuição dos custos directos totais em 33,33% dos doentes, observando-se o oposto em 66,67% dos doentes. No entanto, nenhuma destas análises obteve significância estatística.

Através do teste de correlação de Spearman, avaliou-se a correlação entre o aumento dos custos directos totais e a diminuição do número de crises convulsivas mensais e entre o aumento dos custos directos totais e o aumento do maior período de tempo sem crises, não se encontrando correlação entre estes parâmetros ($\rho=-0,048$ e $\rho=-0,077$, respectivamente). Através do mesmo teste avaliou-se também a correlação entre a diminuição do número de crises convulsivas mensais e o aumento do maior período de tempo sem crises e encontrou-se uma correlação moderada entre estes dois parâmetros ($\rho=0,46$).

Através da diferença média de custos directos totais depois e antes da colocação do ENV (941,61€) e da diferença média anual do número de crises (168), considerando-se a diminuição de crises convulsivas como benefício único alcançado, calculou-se adicionalmente o custo directo médio por cada crise a menos em cada doente num valor de 5,60€.

Discussão

Análise Comparativa dos Custos Directos

Ao contrário do descrito na literatura (XVIII) (XIX) (XXII) (XXIII), verificou-se que os custos hospitalares directos após a colocação do ENV foram superiores aos custos no período de follow-up anterior, aumentando a sua mediana de 290€ para 1.019,32€. Comparativamente, 93,33% dos doentes tiveram maiores custos hospitalares directos após a colocação do ENV, sendo este aumento estatisticamente significativo. No mesmo sentido e contrariando novamente estudos anteriormente publicados (XVIII) (XXII), avaliando a mediana dos custos directos totais, incluindo os custos da medicação anual, nos dois períodos de follow-up, constatou-se um aumento das medianas de 3.028,90€ para 3.886,31€ após a colocação do ENV. Através de uma análise comparativa constatou-se que 86,67% dos doentes tiveram maiores custos totais após a colocação do ENV, o que traduz igualmente significância estatística.

Verificou-se também um aumento da mediana dos custos directos das Consultas Externas de 194€ para 349,50€ e um aumento ligeiro da percentagem destes custos relativamente aos custos totais após a colocação do ENV. Para além disto, verificou-se que 80% dos doentes obtiveram custos mais elevados neste parâmetro durante o período de follow-up posterior, o que traduz um aumento estatisticamente significativo dos custos das Consultas Externas. Tendo em conta que o número médio de Consultas Externas se manteve constante nos dois períodos de follow-up, avaliou-se o peso relativo dos ECD nos dois tempos, chegando-se à conclusão de que o aumento dos custos alocados à Consultas Externas corresponde maioritariamente a um acréscimo considerável do peso relativo dos ECDs durante o período de follow-up posterior, que aumentou de 8% para 50,63%. Admitindo-se a hipótese de que o aumento de ECDs poderá ter-se devido à presença de valores atípicos, dado dois dos doentes seleccionados terem sido investigados para realização de cirurgia cerebral para controlo das crises convulsivas e um doente ter sido investigado por suspeita de

patologia concomitante do foro neurológico, que não se veio a confirmar, recalculou-se o peso relativo dos ECDs incluindo apenas os directamente relacionados com a Epilepsia, chegando-se à conclusão de que há de facto uma diminuição para 33,15%. Assim, pode concluir-se que a diferença restante entre as percentagens relativas dos ECDs nos dois tempos de follow-up se deve puramente aos custos associados às sessões de Estimulação do Nervo Vago.

Verificou-se que existiam mais idas ao Serviço de Urgência após a colocação do ENV e mais custos associados, correspondentes ao aumento da percentagem relativa das idas ao SU de 1,07% para 2,09%. Ainda assim, apenas 26,67% dos doentes tiveram mais custos relacionadas com as idas ao SU, o que não atribui significância estatística a esta relação. Importante será ressaltar que, tanto no período de follow-up anterior como no posterior, foram registadas todas as idas ao SU, mesmo não estando directamente relacionadas com a Epilepsia, o que poderá ter actuado como um factor confundidor e possivelmente justificar este aumento.

Verificou-se também uma diminuição nos dias médios de internamento após a colocação do ENV que, embora menos significativa, está de acordo com outros estudos publicados (XVIII) (XIX), não se tendo registado qualquer internamento durante o período de follow-up posterior. Houve uma diminuição da percentagem relativa dos custos directos dos internamentos de 13,24% para 0%, no entanto apenas 13,33% dos doentes tiveram menos custos alocados a este parâmetro, o que não confere significância estatística a esta relação.

Relativamente à medicação, constatou-se que o seu custo anual foi superior no período de follow-up após a colocação do ENV, aumentando as medianas de 2.185,20€ para 2.718,00€. Porém, houve uma diminuição das percentagens relativas do custo da medicação anual de 78,41% para 70,86% em relação ao custo directo total. Ainda que não se tenha verificado um acréscimo generalizado no número de fármacos consumidos, este aumento dos custos absolutos traduz, possivelmente, o aumento dos preços dos próprios fármacos, uma vez que houve um espaço de 3 anos entre períodos de follow-up e a comercialização de fármacos anti-epilépticos de nova geração foi aumentando ao longo do tempo.

O custo directo da Cirurgia para colocação do ENV ocupou uma percentagem relativa dos custos totais de 15,18%, bastante inferior à determinada pela medicação anual, mas, superior à das Consultas Externas e das idas ao Serviço de Urgência.

Análise Comparativa dos Benefícios

Verificou-se uma diminuição das medianas do número mensal de crises convulsivas antes e depois da colocação do ENV de 26 (mínimo 2, máximo 120) para 6 (mínimo 0, máximo 120), semelhante ao que está descrito noutros artigos (IX) (XVIII) (XIX). Comprovou-se uma diminuição estatisticamente significativa do número de crises convulsivas mensais em 93,33% dos doentes, sendo que apenas um dos doentes manteve o número de crises, o que está também de acordo com a literatura (IX). Embora alguns autores (XXIV) tenham descrito casos de aumento do número de crises convulsivas mensais médias em até 7% (IX) da população, neste estudo nenhum dos doentes sofreu desse aumento. No entanto, ao contrário do que está relatado em alguns artigos de investigação (XXIV) (XXV), não houve remissão completa das crises convulsivas em nenhum doente, possivelmente devido ao curto período de follow-up posterior.

Houve uma percentagem de resposta superior a 50% na redução do número de crises mensais em 60% dos doentes o que é coincidente com alguns estudos publicados com maiores períodos de follow-up (IX) (XXVI) e superior a dois estudos randomizados e controlados, que atribuem a mesma taxa de resposta a cerca de 1/3 da população (XIX) (XXVII).

Verificou-se um aumento das medianas do maior período sem crises convulsivas de 7 dias (mínimo 1, máximo 25) para 13 dias (mínimo 1, máximo 115). Embora alguns estudos apontem para a não alteração deste parâmetro (III), o estudo presente é concordante com outros publicados (XIX) em que há aumento do espaço de tempo entre crises, embora em menor grau. Constatou-se também um aumento significativamente estatístico do maior período de tempo livre de crises convulsivas após a colocação do ENV em 86,67% dos doentes, não se tendo registado diminuição deste período de tempo em nenhum dos doentes estudados. A taxa de aumento deste período foi bastante elevada, chegando a ser superior a 100% em 46,67% dos doentes.

Quanto ao número mensal de medicamentos, as medianas mantiveram-se iguais a 3 durante os dois períodos de follow-up.. Apesar de se verificar uma diminuição do número de medicamentos em 33% dos doentes, a maior parte dos doentes manteve o uso do mesmo número de fármacos (53,33%), o que vai de encontro ao descrito na literatura (IX) (XIX) e demonstra uma diminuição pouco significativa no número de medicamentos para controlo da epilepsia e suas co-morbilidades.

Relativamente aos parâmetros que avaliam o impacto do ENV na qualidade de vida, constataram-se melhorias em todos os parâmetros em 46,67% a 80% dos doentes. Entre 30% e 53,33% dos doentes avaliaram a melhoria dos vários parâmetros num nível de 4 em 5 e entre 6,67% e 23,33% avaliaram essa melhoria num nível de 5 em 5. Os parâmetros que sofreram maiores melhorias foram, por ordem decrescente, as convulsões em cluster (80%), seguidas pelo estado pós-ictal (73,13%), alterações do humor (60%), memória e comunicação verbal (53,33%) e, por fim, o estado de alerta e o desempenho escolar/profissional (46,67%). Em comparação com um artigo que incidiu sobre crianças com epilepsia refractária (XXVIII), os valores acima descritos estão em concordância, com excepção da comunicação verbal e do estado de alerta, em que se obtiveram respectivamente melhores e piores resultados no presente estudo. Apesar de estes achados não estarem de acordo com um estudo em que se utilizou o Rank Kealth Scale para avaliar o impacto do ENV na qualidade de vida e onde não se detectou qualquer efeito (XXIX), na globalidade, vão de encontro ao que é descrito noutros artigos (III) (XXX), em que se verifica uma redução do período pós-ictal, da gravidade das crises convulsivas e melhoria global da qualidade de vida.

Análise Comparativa entre Custos Directos e Benefícios

Obteve-se uma mediana das percentagens de aumento dos custos directos totais de 52,93%, inferior à mediana da percentagem de diminuição do número de crises mensais de 69% e inferior à mediana da percentagem de aumento do maior período de tempo sem crises convulsivas de 71,43%. No entanto, verificou-se uma tendência para o aumento dos custos directos totais em 60% dos doentes, quando comparados com a diminuição do número de crises convulsivas mensais. Através da mesma análise comparativa verificou-se uma tendência inversa, no sentido do menor aumento dos custos em 66,67% quando comparado com o aumento do maior período de tempo sem crises convulsivas.

Adicionalmente, verificou-se uma não correlação entre o aumento dos custos directos totais e a diminuição do número de crises convulsivas mensais, bem como entre o aumento dos custos directos totais e o aumento maior período de tempo entre crises. Esta falta de correlação aponta para o facto dos doentes com maiores custos, não terem sido necessariamente aqueles com maiores benefícios, mas diz-nos também que o oposto não ocorreu, ou seja, não foram gastos maiores valores com aqueles doentes que obtiveram menores respostas.

À semelhança do que foi feito num estudo Australiano (XXXI), calculou-se o custo directo médio por crise por doente num valor de 5,06€, com o intuito de demonstrar o reduzido valor do investimento monetário necessário para obter um dos importantes benefícios, que é neste caso a diminuição do número de crises convulsivas nos doentes com epilepsia refractária.

Uma importante limitação deste estudo está na não medição dos custos indirectos e dos custos intangíveis. Os custos indirectos representam todos aqueles que decorrem de perda de ordenados por desemprego, faltas ao trabalho e/ou sub-ocupação tanto dos doentes como dos seus cuidadores e excesso de mortalidade por parte dos doentes. Os custos intangíveis são todos aqueles que decorrem da diminuição da qualidade de vida, do estigma psico-social, entre outros. Assim, não basta que se determinem apenas os custos directos para ser possível fazer uma avaliação económica completa, já que, conforme se verificou neste estudo, existe uma diminuição significativa no número médio de crises mensais, um aumento significativo do período entre crises e uma melhoria importante da qualidade de vida do doente, que certamente se traduzirá numa diminuição notável ao nível dos custos indirectos e intangíveis. Existe mesmo um estudo realizado no CHP, EPE, em que se verificam melhorias não apenas ao nível da qualidade de vida dos doentes, mas também da autonomia e da qualidade de vida dos seus cuidadores (XII).

Outras das limitações deste estudo prendem-se com o curto período de follow-up e com um tamanho amostral pequeno. Assim, recomenda-se, em estudos futuros, que tanto os períodos de follow-up como a amostra sejam maiores.

Conclusões

Em suma, chegou-se à conclusão de que os custos directos totais após a colocação do Estimulador do Nervo Vago são significativamente mais elevados em comparação com o período de follow-up anterior. No entanto, os benefícios da Estimulação do Nervo Vago são também significativos no que diz respeito à diminuição do número de crises convulsivas médias mensais, bem como ao aumento do maior período de tempo livre de crises. Para além disto, chegou-se à conclusão de que esta terapêutica adjuvante condiciona também importantes melhorias ao nível da qualidade de vida dos doentes.

Tendo em conta que este estudo versou apenas sobre os custos directos totais relativos ao tratamento da Epilepsia refractária por Estimulação do Nervo Vago, os custos directos totais parecem estar em conformidade com os benefícios adquiridos, no entanto, apela-se para a necessidade de uma avaliação posterior em que sejam também contemplados tanto os custos indirectos como os intangíveis, para ser possível fazer uma apreciação mais fidedigna da relação custo-benefício deste tratamento.

Ainda assim, este estudo trouxe um conhecimento mais aproximado quanto à relação custo-benefício do tratamento adjuvante da epilepsia fármaco-resistente através da Estimulação do Nervo Vago no Centro Hospitalar do Porto, EPE, o que poderá demonstrar-se importante na orientação das condutas hospitalares no que diz respeito ao tratamento futuro desta patologia neste Hospital.

Agradecimentos

Dr. Salgado, Serviços de Gestão de Processos Clínicos do ex-CICAP.

Dr. Delfim Garrido, Serviço de Gestão Financeira do Centro Hospitalar do Porto, EPE.

Dr. João Chaves, Neurologista, Departamento de Doenças do Sistema Nervoso e Órgãos dos Sentidos, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

Bibliografia

- I. Fast Facts: Epilepsy, 3rd edition, Oxford, UK, Health Press, 2005, 1:9-11.
- II. Surgery for Epilepsy, NIH Consensus Statement, Bethesda, Maryland, 1990 Mar 19-21;8(2):1-20.
- III. Ardesch, J. J., Buschman, H. P. J., Wagener-Schimmel, L. J. J. C., van der Aa, H. E., Hageman, G., Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: A long-term follow-up study, *Seizure*, 2007, 16:579-585.
- IV. N'guyen, S., Pereon, Y., Epidemiology of drug-resistant epilepsy, *Rev. Neurol.*, 2004, 160(1):31–35.
- V. Boon, P. A., Williamson, P. D., Presurgical evaluation of patients with partial epilepsy – Indications and evaluation techniques for resective surgery, 1989, *Clin Neurol Neurosurg*, 91:3-11
- VI. Spencer, S. S., Long-term outcome after epilepsy surgery, *Epilepsia*, 1996; 37:807-13.
- VII. Ben-Menachem, E., Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety, *J. Clin. Neurophysiol.*, 2000, 18(5):415-418.
- VIII. Ben-Menachem, E., French, J. A., VNS Therapy versus the latest antiepileptic drug, *Epileptic Disord.*, 2005 Set; 7(1):S22-6.
- IX. De Herdt, V., Boon, P., Ceulemans, B. et al, Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: A Belgian multicenter study, *European Journal of Paediatric Neurology*, 2007, 11:261-269.
- X. Murphy, J.V., Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy, *J Pediatr*, 1999, 6:134:563.
- XI. Murhpy, J., Torkelson, R., Dowler, I. et al, Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy – the first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003, 4:157:560.
- XII. Maia, L., Tuna, A., Lima, J. M. L., Estimulação do nervo vago – estudo retrospectivo, *Sinapse*, 2004, Vol 4, nº 2; 99.
- XIII. Spanaki, M. V., Allen, L. S., Mueller, W. M., Morris, G.L., Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy centre, *Seizure*, 2004, 13:587-90.
- XIV. Schachter, S.C., Vagus nerve stimulation therapy summary: five years after FDA approval, *Neurology*, 2002, 59:S15-20.
- XV. Park, M.C., Goldman, M.A., Carpenter, L.L., Price, L.H., Friehs, G.M., Vagus Nerve Stimulation for depression: rationale, anatomical and physiological basis of efficacy and future prospects, *Acta Neurochir*, 2007, 97 (Pt 2): 407-16.

- XVI. Costs of Epilepsy – Proceedings of the 20th International Epilepsy Congress, Oslo, July 7th, 1993, 6:17-25.
- XVII. Costs of Epilepsy – Proceedings of the 20th International Epilepsy Congress, Oslo, July 7th, 1993, 6:27-37.
- XVIII. Boon, P., Vonck, K., D'Have, M., O'Connor, S., Vanderkerckhove, T., De Reuck, J., Cost-Benefit of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy, *Acta Neurol Belg.*, 1999 Dec; 99(4):275-80.
- XIX. Boon, P., Vonck, K., Vandekerckhove, T., Vagus Nerve Stimulation for Medically Refractory Epilepsy: Efficacy and Cost-Benefit Analysis, *Acta Neurochirurgica*, 1999, 141:447-453.
- XX. Raeburn, B. F., MacDonald, S., Eljamel, S., Roberts, R. C., Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy, *Seizure*, 2003; 12:249-256..
- XXI. Costs of Epilepsy – Proceedings of the 20th International Epilepsy Congress, Oslo, July 7th, 1993, 6:11-16.
- XXII. Boon, P., D'Havé, M., Van Wallegghem, P et al, Direct medical costs of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities: a prospective assessment, *Epilepsia*, 2002 Jan; 43(1):96-102.
- XXIII. Ben-Menachem, E., Hellström, K., Verstappen, D., Analysis of direct hospital costs before and 18 months after treatment with vagus nerve stimulation therapy in 43 patients, *Neurology*, 2002 Sep, 24;59 (6 Suppl 4): S44-7.
- XXIV. Sherrmann, J., Hoppe, C., Kral, T., Schramm, J., Elger, C., Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series, *J Clin Neurophysiol.*, 2001, 18:408-1.
- XXV. Ben-Menachem, E., Hellström, K., Waldton, C., Augustinsson, L.E., Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years, *Neurology*, 1999, 52:1265-7.
- XXVI. Uthman, B., Reichl, A., Dean, J., et al, Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients, a 12-year observation, *Neurology*, 2004, 63:1124-6.
- XXVII. Boon, P., Vonck, K., de Reuck, J., Caemaert, J., Vagus Nerve Stimulation for refractory epilepsy, *Seizure*, 2002 Apr, 11 Suppl A:448-55.
- XXVIII. Kang, H. C., Hwang, Y. S., Kim, D. S., Kim, H. D., Vagus Nerve Stimulation in pediatric intractable epilepsy: a Korean bicentric study, *Acta Neurochir.*, 2006, 99:93-6.

- XXIX. Morrow, J. I., Bingham, E., Craig, J. J., Gray, W. J., Vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy: Effect on seizure frequency, severity and quality of life, *Seizure*, 2000, 9:442-5.
- XXX. Dodrill, C. B., Morris, G. L., Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy, *Epilepsy Behav.*, 2001, 2:46-53.
- XXXI. Costs of Epilepsy – Proceedings of the 20th International Epilepsy Congress, Oslo, July 7th, 1993, 6:39-48.