

Avaliação dos Custos e Benefícios Clínicos da Estimulação Bilateral dos Núcleos Subtalâmicos na doença de Parkinson

SOFIA DANIELA MARTINS CARVALHO

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Investigação Médica

Ano lectivo 2011/1012

ORIENTADOR: FERNANDO ALEXANDRE PEREIRA MENDES
COORIENTADORA: MARIA EDUARDA DOMINGUES dos SANTOS MATOS

PORTO, 08 de junho de 2012

SOFIA DANIELA MARTINS CARVALHO

(sofiadanicarvalho@gmail.com)

**Avaliação dos Custos e Benefícios Clínicos da Estimulação Bilateral
dos Núcleos Subtalâmicos na doença de Parkinson**

Dissertação de Mestrado Integrado em
Medicina submetida no Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar

Orientador: Fernando Alexandre Pereira
Mendes

Categoria: Assistente Hospitalar de Neurologia
e Assistente Eventual da Unidade Curricular
de Neurologia do ICBAS/CHP

Coorientadora: Maria Eduarda Domingues dos
Santos Matos

Categoria: Técnica superior no departamento
de estudo de populações do ICBAS

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar, Largo Prof. Abel Salazar, 2.
4099-003 Porto

Resumo

Introdução: A estimulação bilateral dos núcleos subtalâmico surge como uma opção adicional de tratamento na doença de Parkinson avançada, que tem demonstrado melhorias na função motora e qualidade de vida, reduzindo também a quantidade de medicação usada pelo doente. Apesar do benefício comprovado deste procedimento cirúrgico, pensa-se ser uma terapia relativamente dispendiosa.

Objetivo: Avaliação dos custos da doença de Parkinson antes da cirurgia e nos primeiro e segundo anos de seguimento e avaliação do benefício clínico do procedimento.

Metodologia: Estudo retrospectivo de 33 doentes com doença de Parkinson operados no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António. O benefício clínico foi avaliado através da parte motora da escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Foram avaliados os custos médicos diretos, usando valores do ponto de vista do prestador de cuidados de saúde.

Resultados: A melhoria motora conseguida pela cirurgia foi de $64,86 \pm 16,59\%$ ($p < 0,001$) aos 12 meses e $60,43 \pm 18,39\%$ ($p < 0,001$) aos 24 meses. Os gastos totais no ano anterior à cirurgia foram em média de $3899,19 \pm 3307,07\text{€}$, aumentando significativamente para $35703,24 \pm 9121,41\text{€}$ ($p < 0,001$) no primeiro ano e diminuindo $1014,44 \pm 293,08 \text{ €}$ ($p < 0,001$) no segundo ano. O principal investimento está no procedimento, $30346,06 \pm 2292,71 \text{ €}$. A razão de custo/efetividade demonstrou que são gastos $1305,07 \pm 913,30\text{€}$ a mais comparativamente com a melhor terapêutica médica, por cada unidade de benefício motor ganho pela intervenção.

Conclusões: O STN-DBS é um procedimento efetivo, com um benefício motor significativo, mas que exige um grande investimento no primeiro ano. A partir do segundo ano de seguimento, existe vantagem económica e mantém-se o grande benefício motor.

Palavras-chave: doença de Parkinson, estimulação bilateral dos núcleos subtalâmicos, custos, benefício motor.

Abstract

Introduction: Deep brain stimulation of subthalamic nucleus emerges as an additional option of treatment in advanced Parkinson's disease, which as showed improvement of motor function and quality of life, and it reduces the reduces the quantity of medication needed by the patient. Despite the proven clinical benefit of this surgical procedure, it is thought to be an expensive therapy.

Objective: Evaluation of Parkinson's disease costs and clinical benefits before surgery and one and two years following surgery

Methods: Retrospective study of 33 Parkinson's disease patients with deep brain stimulation performed at Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António. The clinical benefit was evaluated with UPDRS motor scale. It was assessed direct medical costs, using health care provider point of view.

Results: Surgery demonstrated improvement of $64,86 \pm 16,59\%$ ($p < 0,001$) after 12 months and $60,43 \pm 18,39\%$ ($p < 0,001$) after 24 months, in motor scores. Total expenses in the year before surgery were $3899,19 \pm 3307,07\text{€}$, with a significant increase to $35703,24 \pm 9121,41\text{€}$ ($p < 0,001$) in the first year of follow-up and a significant decrease to $1014,44 \pm 293,08 \text{€}$ ($p < 0,001$) in the second year of follow-up. The procedure is responsible for the total value of $30346,06 \pm 2292,71$ in the first year was the procedure. The ratio of cost/effectiveness shows an extra expense of $1305,07 \pm 913,30\text{€}$ in comparison with best medical treatment, for each increase of clinical benefit that is achieved with the surgery.

Conclusions: deep brain stimulation is an effective procedure, with a significant clinical benefit, but it requires great investment in the first year. After the second year of follow-up there is an economic advantage and the clinical benefit is maintained.

Key words: Parkinson's disease, subthalamic nucleus deep brain stimulation, costs, clinical benefit.

Introdução

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa progressiva. Existem 4 milhões de pessoas com esta patologia em todo o mundo; em Portugal estima-se que afete 20 000 pessoas¹. Clinicamente caracteriza-se por bradicinesia, rigidez, tremor, alterações da marcha e instabilidade postural². Também fazem parte da doença sintomas não motores³.

Nos estadios iniciais da doença os sintomas motores são controlados eficazmente com fármacos dopaminérgicos. Após 5 a 10 anos de tratamento, pelo menos 50% dos doentes desenvolve complicações, flutuações motoras e discinesias, que podem provocar marcada incapacidade^{4,5}. À medida que a doença progride, o efeito da levodopa perdura por um período de tempo menor, e os doentes alternam entre fases de bom controlo dos sintomas (períodos “on”) e fases em que os sintomas parkinsónicos predominam, tornando-os dependentes da ajuda de terceiros (períodos “off”). Nos períodos “on” apresentam frequentemente discinesias que também provocam incapacidade. Nos períodos “off” é frequente o aparecimento de distonia, que pode ser dolorosa, habitualmente dos membros e distal^{4,6}.

A estimulação bilateral dos núcleos subtalâmicos (subthalamic nucleus – deep brain stimulation, STN-DBS) é atualmente considerada uma opção terapêutica eficaz e segura em doentes selecionados⁷⁻¹⁰. Permite uma melhoria motora semelhante à obtida com a medicação antiparkinsónica, mas com quase desaparecimento das flutuações motoras, das discinesias e da distonia^{5,11-13}. Permite também uma melhoria significativa da qualidade de vida^{11,12,14}. Os benefícios da cirurgia mantêm-se pelo menos por 5 a 8 anos após a cirurgia^{12,15-18}. No entanto, verifica-se o aparecimento gradual de sintomas resistentes à estimulação e, em geral, à medicação, que consistem em alterações axiais, como da fala, da marcha e da estabilidade postural, e que corresponderão à progressão natural da doença.

Como a melhoria motora é marcada, é possível reduzir o tratamento farmacológico de forma significativa nos doentes operados. Consequentemente há uma redução importante dos custos com a medicação^{12,19}.

Apesar da sua efetividade clínica, é uma terapia dispendiosa²⁰⁻²² e com riscos, sendo os mais importantes uma hemorragia cerebral com sequelas, que ocorre em cerca de 2% dos doentes, e uma infeção que obriga na maioria dos casos a retirar todo o material implantado, e que ocorre em cerca de 5% dos doentes²³. Ocorrem também

complicações com o material implantado, como fratura ou migração de um eletrodo, mau posicionamento de um eletrodo com necessidade de o reposicionar, ou mau funcionamento gerador de impulsos. As complicações relacionadas com a estimulação (de que são exemplo parestesias, disartria, discinesias) são geralmente transitórias e resolvidas com o ajustamento dos parâmetros de estimulação⁶. Em geral, não estão documentadas alterações cognitivas significativas com a STN-DBS²⁴.

As alterações neuropsiquiátricas (depressão, apatia, ansiedade, alteração do controlo de impulsos e síndrome de desregulação dopaminérgica) são frequentes na doença de Parkinson, e podem ser melhoradas ou agravadas com a STN-DBS²⁵. Este aspeto, associado à necessidade de otimização do benefício motor com adaptação dos parâmetros de estimulação e da terapêutica medicamentosa, obrigam a um seguimento especializado, a longo termo, dos doentes operados⁶.

Uma vez estabelecida a eficácia e segurança de uma intervenção terapêutica, a questão da sua eficiência deve ser avaliada²⁶⁻²⁸. São necessárias avaliações clínica e económica, com comparação do benefício e dos custos entre essa intervenção e as alternativas.

Existem poucos estudos sobre os custos e os benefícios clínicos da STN-DBS comparativamente com o tratamento farmacológico otimizado^{22,29-31}. O presente estudo terá como base os artigos europeus de custo-efetividade realizados em França (Fraix V *et al.* 2006), Alemanha (Meissner W *et al.* 2005; Spottke EA *et al.* 2002) e Espanha (Valdeoriola F *et al.* 2007), com o objetivo de perceber estes aspetos na experiência com STN-DBS no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA).

Objetivo: Avaliar os custos médicos diretos do tratamento da doença de Parkinson no ano anterior à cirurgia, no primeiro ano após a cirurgia o que inclui os gastos com o procedimento, e no segundo ano do pós-operatório, bem como o benefício motor do procedimento no mesmo período de seguimento.

Métodos

População

Estudo longitudinal, retrospectivo, em que foram selecionados 33 doentes consecutivos com Doença de Parkinson, submetidos a cirurgia STN-DBS entre 2005 e 2010 no HSA. Cada indivíduo foi o seu próprio controlo e a avaliação foi feita em três momentos: antes da cirurgia e aos 1 e 2 anos de pós-operatório. Os dados demográficos

(sexo, idade, idade de início da doença, estadió da doença aquando da cirurgia, e idade aquando da cirurgia) e clínicos foram obtidos através de consulta dos processos clínicos dos doentes. Todos os processos continham os registos completos (história clínica, avaliações motoras e medicação) no pré-operatório e no follow-up para o período total de observação.

Critérios de inclusão: foram selecionados para STN-DBS doentes com critérios de diagnóstico de doença de Parkinson, com incapacidade significativa provocada pela doença e/ou pelas complicações da terapêutica, com mais de cinco anos de sintomas, que mantinham boa resposta à levodopa, não apresentavam deterioração cognitiva significativa, não tinham patologia psiquiátrica grave e não controlada, com idade inferior a 70 anos, sem doenças que interferissem com a cirurgia ou diminuíssem a sobrevida, que compreendiam a técnica incluindo os benefícios a esperar e os riscos inerentes, e que estavam motivados e cooperantes. Tinham uma ressonância magnética encefálica sem alterações significativas²³.

Foram excluídos do estudo 3 doentes, um porque tinha subtalamotomia e palidotomia esquerdas realizadas em Cuba previamente à estimulação do STN direito implantada no HSA, um por ter tido infeção que obrigou a retirar o material implantado e que não foi submetido a nova cirurgia e um por ter passado a ser seguido num Centro mais próximo da sua residência.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde e Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP-HSA.

Benefício clínico

Como medida de benefício clínico foi usada a UPDRS-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale parte III – escala motora). Trata-se de um exame motor que avalia 14 itens – fala, expressão facial, tremor de repouso, tremor ação, rigidez, batimento dos dedos, movimentos das mãos, pronação e supinação das mãos, agilidade das pernas, levantar-se de uma cadeira, postura, marcha, estabilidade postural e bradicinesia global (escala de 0 a 4 pontos, sendo o 0 normal e 4 o maior grau de gravidade).

Antes da cirurgia, foram utilizados os valores da UPDRS-III nas condições *Off* e *On*, ou seja, respetivamente após um período mínimo de 12 horas sem medicação dopaminérgica e após o início do efeito da toma de uma dose eficaz de levodopa, que consistia na dose equivalente em levodopa da medicação matinal habitual do doente

acrescida de 30%. No primeiro e no segundo ano após a cirurgia foram utilizados os valores da UPDRS-III com a estimulação ligada e sem medicação antiparkinsoniana há pelo menos 12 horas, condição estimulação *On* / medicação *Off*. O benefício clínico da cirurgia foi avaliado pela diferença entre o valor da UPDRS III na condição estimulação *On* / medicação *Off* após a cirurgia e o valor da UPDRS III na condição *Off* antes da cirurgia.

Custos

Foram avaliados os custos médicos diretos (tabela I): medicação, consultas de neurologia, internamentos, episódios de urgência, avaliação pré operatória, cirurgia, equipamento de estimulação e complicações temporárias e permanentes associadas.

Tabela I. Custos avaliados

Momento de avaliação	Descrição
Antes da cirurgia	Consultas de rotina
Cirurgia	Avaliação pré-operatória Cirurgia (tempo cirúrgico) Equipamento de estimulação Internamento
Pós cirurgia	Consultas de seguimento Complicações
Todos os momentos	Medicação Internamentos Episódios de urgência

Os custos foram determinados sob o ponto de vista do prestador de cuidados de saúde. Todos os custos, com exceção da medicação, foram obtidos através da tabela de faturação de 2011 do HSA.

A média do número de consultas do ano anterior e um e dois anos após a cirurgia foi multiplicada pelo valor médio de uma consulta de neurologia; o número total de dias de internamento ou de episódios de urgência foi multiplicado pelo valor médio de um dia de internamento e valor médio de um episódio de urgência, respetivamente.

Os custos totais do procedimento foram calculados pela soma do valor médio da avaliação pré-operatória, 9 dias de internamento em neurologia, 2 dias de internamento

em neurocirurgia, média da duração total do bloco cirúrgico e o valor do equipamento de neuroestimulação.

Através da tabela de preços nacional dos fármacos (valores de março de 2012) foram calculados os custos da medicação durante o tempo de seguimento. É usado o valor por unidade/diária, o genérico mais barato (quando aplicável), e a embalagem com maior número de unidades. Tendo em conta que houve uma diminuição dos preços da medicação antiparkinsónica desde o ano em que se iniciou a prática cirúrgica, em grande parte devido ao aparecimento dos genéricos, os preços não foram ajustados para a variação com o tempo. Foi usado o valor mais recente para todos os doentes, de forma a permitir uma comparação mais próxima do real.

Com os dados obtidos foi calculado o custo por doente no ano precedente à cirurgia (que equivale aos custos totais da opção melhor terapêutica médica), no 1º ano de pós-operatório o que inclui os gastos com o procedimento, e no 2º ano de pós-operatório em que o doente tem o benefício da cirurgia estabilizado e apresenta redução na medicação antiparkinsónica.

Todos os custos são apresentados em euros [valores de conversão de junho de 2012: 1 Euro (€) = 0,805 GBP (£); 1 Euro (€) = 1,2322 USD (\$)]

Razão de custo/efetividade

Para avaliar o custo extra do procedimento comparado com a melhor terapêutica médica, por unidade de benefício que se obtém com a cirurgia, foi calculada uma razão de custo/benefício. No numerador está a diferença entre os custos dos dois procedimentos; no denominador está o benefício obtido pela cirurgia, isto é, a diferença entre o valor da UPDRS-III na condição estimulação *On* / medicação *Off* e o valor da UPDRS-III *Off* pré-cirúrgico.

$$\text{Razão} = \frac{\text{Custos (STN-DBS)} - \text{Custos (Terapêutica farmacológica)}}{\text{UPDRS-III Off} - \text{UPDRS-III On/Off}}$$

Análise estatística

Para avaliar as diferenças estatísticas foi utilizado o teste T-student para amostras emparelhadas nas variáveis com distribuição normal e o teste Wilcoxon nas outras variáveis.

As correlações entre variáveis com distribuição normal foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson. Nas restantes variáveis foi usado o coeficiente de correlação de Spearman.

Fez-se uma regressão linear múltipla pelo método de Stepwise para perceber quais eram os fatores preditivos de melhor resultado motor após a cirurgia e qual o peso relativo de cada fator.

O nível de significância usado em todos testes foi $\alpha = 0,05$ para uma distribuição bilateral. Para o tratamento estatístico dos dados foi usado o PASW (Predictive Analytics SoftWare) statistics versão 17.0.

Resultados

O período de estudo da população compreendeu os anos desde 2005 até 2010, incluindo um total de 33 doentes. Dezanove (57,6%) doentes eram do sexo masculino e catorze (42,4%) do sexo feminino. À data da cirurgia 18 doentes (54,5%) estavam no estadió 4 de Hoehn & Yahr, 10 (30,3%) no estadió 3 e 4 (12,1%) no estadió 2,5. A média de idade de início da doença foi de $42,13 \pm 8,34$ anos e a média de idade aquando da cirurgia foi de $56,76 \pm 8,10$ anos. Isto traduz uma média de $14,50 \pm 6,62$ anos de doença desde diagnóstico até à cirurgia.

Benefício clínico – UPDRS parte III (exame motor)

Na condição sem medicação (*Off*) antes da cirurgia o valor médio da UPDRS-III foi $45,35 \pm 11,44$, tendo diminuído para $15,21 \pm 6,67$ ($p < 0,001$) aos 12 meses, e para $17,03 \pm 6,59$ ($p < 0,001$) aos 24 meses, na condição Estimulação *On* / Medicação *Off*. O aumento do valor do UPDRS-III do primeiro para o segundo ano após a cirurgia não é estatisticamente significativo ($p = 0,085$).

Considerando as percentagens individuais de melhoria de cada doente, a percentagem de melhoria média aos 12 e aos 24 meses foi de $64,86 \pm 16,59\%$ e $60,43 \pm 18,39\%$, respetivamente.

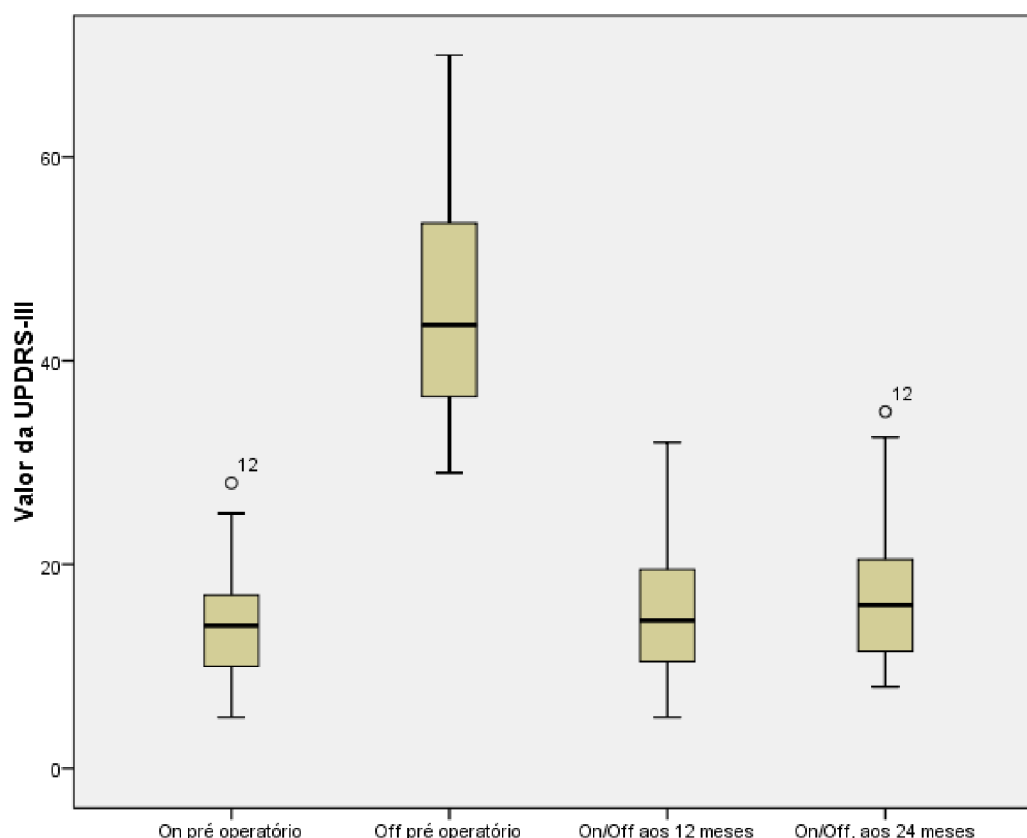


Fig.1 Valores do exame motor (UPDRS-III, média $\pm$ DP) nas condições medicação *Off* e medicação *On* antes da cirurgia e na condição estimulação *On*/medicação *Off* 12 e 24 meses após a cirurgia.

Medicação

Avaliada em termos de dose equivalente de levodopa³², a dose diária de medicação antiparkinsoniana diminuiu de $2086,53 \pm 1170,44\text{mg}$ antes da cirurgia, para $460,80 \pm 316,81\text{mg}$ ($p < 0,001$) aos 12 meses e $430,07 \pm 315,44\text{mg}$ ($p < 0,001$) aos 24 meses de pós-operatório. A diferença de dose de medicação existente entre o primeiro e o segundo anos após a cirurgia não é estatisticamente significativa ($p = 0,682$).

Observou-se uma redução média de $68,81 \pm 33,14\%$ no primeiro ano e de $73,73 \pm 22,04\%$ no segundo ano, comparativamente ao ano anterior à cirurgia, na dose equivalente de levodopa; 1 doente não fez medicação antiparkinsoniana durante o primeiro ano após a cirurgia e 2 doentes não fizeram medicação antiparkinsoniana no segundo ano após a cirurgia, sendo um deles o já mencionado.

No ano anterior à cirurgia, o custo total médio da medicação (incluiu a medicação antiparkinsoniana, antidepressiva e ansiolítica/hipnótica) foi de $1560,01 \pm 1066,11\text{€}$ por doente. Aos 12 meses e aos 24 meses o valor diminuiu para $401,01 \pm$

242,62€ e $471,48 \pm 259,52\text{€}$, respetivamente, diferenças estatisticamente significativas ($p<0,001$; $p<0,001$). O aumento dos custos do primeiro para o segundo ano de seguimento é estatisticamente significativo ($p=0,023$). Em termos percentuais, no primeiro ano houve uma diminuição de $57,10 \pm 40,27\%$ em relação ao ano anterior à cirurgia, o que permitiu uma poupança média de 1159,01€ num ano; durante o segundo ano a percentagem foi de $53,76 \pm 34,55\%$, com uma poupança média de 1088,53€.

Analisando especificamente a medicação antiparkinsoniana, o custo total médio antes da cirurgia foi de $1496,45 \pm 1048,19 \text{ €}$. Aos 12 meses diminuiu significativamente para $315,45 \pm 238,68 \text{ €}$ ($p<0,001$) e aos 24 meses diminuiu significativamente para $377,69 \pm 246,53 \text{ €}$ ($p<0,001$). A diferença entre o valor do primeiro ano e o valor do segundo ano é estatisticamente significativa ($p=0,035$). Os custos totais da medicação são praticamente os custos da medicação antiparkinsoniana.

Complicações

As complicações podem ser divididas em três subgrupos: complicações do procedimento (primeiros 30 dias após a cirurgia), complicações relacionadas com Hardware e complicações da estimulação/progressão da doença. Nesta população foram identificadas complicações do procedimento em nove doentes; problemas com o hardware em quatro doentes e complicações da estimulação/evolução da doença em seis doentes (tabela II).

Os custos das complicações são quase exclusivos do primeiro ano de seguimento, $3621,21 \pm 8476,56\text{€}$. No segundo ano de seguimento, apenas um doente apresentou um internamento de 3 dias em neurologia por discinesias que limitavam a estimulação.

Foi inferido que os custos das complicações peri-operatórias fossem pouco significativos na variação do custo total do procedimento, uma vez que não se verificou gravidade em nenhuma delas. Para o doente com o elétrodo mal posicionado, que precisou de reintervenção, não foi feita esta aproximação.

Tabela II. Complicações da DBS-STN

Complicação	Valor*
Procedimento	
- Confusão mental transitória	2 (6,06)
- Infecção respiratória	1 (3,03)
- Eléctrodo mal posicionado	1 (3,03)
- Crise epilética	1 (3,03)
- Migração eléctrodo	2 (6,06)
- Contusão hemorrágica assintomática	2 (6,06)
Hardware	
- Infecção	1 (3,03)
- Fratura eléctrodo	1 (3,03)
- Substituição do cabo extensor	2 (6,06)
Estimulação/progressão da doença	
- Psicose	1 (3,03)
- Deterioração mental	1 (3,03)
- Depressão	1 (3,03)
- Queda com lesão plexo braquial	1 (3,03)
- Freezing da marcha	1 (3,03)
- Discinesias que limitam a estimulação	1 (3,03)

*valores apresentados em frequência, percentagem

Estas complicações ocorreram sobretudo nos primeiros doentes operados. 9 das complicações relacionadas com o procedimento/hardware, ocorreram nos primeiros 11 doentes operados.

Recurso a cuidados de saúde

A média de consultas no ano anterior à cirurgia é 5. Este valor está subestimado, porque vários doentes frequentavam consultas particulares e não existiam dados do número de consultas em 5 doentes. Este número, tendo em conta um total de 27 doentes, corresponde a uma despesa total de $915,29 \pm 281,08\text{€}$ por doente. No primeiro ano de seguimento o número médio de consultas aumenta para 8, mas o custo de cada consulta é menor ao praticado no ano anterior ao procedimento, o que corresponde a um custo médio de $879,32 \pm 523,35\text{€}$. O número de consultas diminui no segundo ano após o procedimento para 4,5, que traduz um gasto médio de $492,75 \pm 180,25\text{€}$.

Doze doentes estiveram internados no ano anterior ao procedimento cirúrgico, com uma média de 10 dias de internamento. O custo médio por doente foi de $1458,42 \pm$

3162,31€. Durante o primeiro ano de seguimento, apenas 4 doentes estiveram internados (internamentos não relacionados com as complicações), aproximadamente o mesmo número médio de dias, 9 dias, mas com uma despesa total por doente bastante inferior, $421,58 \pm 1308,45$ €. No segundo ano de seguimento nenhum dos doentes esteve internado.

Episódios de SU têm um peso pouco significativo nos totais. No ano anterior à cirurgia, uma média de $20,76 \pm 49,88$ € foi gasto por doente. Durante o primeiro e segundo ano após o procedimento, foram gastos em média $37,36 \pm 78,64$ € e $20,76 \pm 84,74$ € por doente, respetivamente.

Custos médicos diretos

O custo do procedimento foi estimado em $30346,06 \pm 2292,71$ € (tabela III). O maior peso advém do equipamento de estimulação, 57,54%.

Tabela III. Custo do procedimento por doente

Designação	Custo médio por doente*
Avaliação pré operatória	1.367,41
Internamento	
-9 dias em neurologia	2.718,00
-2 dias em neurocirurgia	882,00
Bloco cirúrgico (duração total)	7.888,84
Equipamento	17.460,00
Total	30.346,06

*valores estão apresentados em euros €

Considerando todos os custos médicos diretos (tabela IV), uma média de $3899,19 \pm 3307,07$ € foi gasta por doente no ano anterior à cirurgia. No primeiro ano de seguimento foram gastos uma média de $35703,24 \pm 9121,41$ €, aumento estatisticamente significativo ($p < 0,001$). Durante o segundo ano foram gastos $1014,44 \pm 293,08$ €, uma diminuição significativa de 63,98% ($p < 0,001$). A diminuição dos custos totais do primeiro para o segundo ano é estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabela IV. Custos do tratamento antes da cirurgia, 12 e 24 meses após e valores p de significância para diferenças com o ano anterior à cirurgia.

Designação	Antes do DBS-STN*		12 meses*		p	24 meses*		p
	média	DP	média	DP		média	DP	
Consultas	915,29	281,08	879,32	523,34	0,072	492,75	180,24	<0,001
Internamento	1458,42	3162,31	421,58	1308,45	0,023	0	0	0,002
SU	20,75	49,88	37,36	78,64	0,248	20,76	84,74	0,861
Medicação	1560,01	1066,11	401,01	242,62	<0,001	471,48	259,51	<0,001
Complicações	0	0	3621,21	8476,56	0,018	29,45	169,19	0,317
Totais	3899,19	3307,07	5357,18	8689,75	0,155	1014,44	293,08	<0,001

*valores estão apresentados em euros €; DP = desvio padrão

Correlações

Foram investigados fatores que pudessem estar correlacionados com os custos totais aos 12 meses e aos 24 meses, entre eles a idade de diagnóstico, a duração da doença à data da cirurgia, o UPDRS-III *On* e o UPDRS *Off*. Não foi observada nenhuma correlação significativa.

Fatores preditivos

Foram procurados possíveis preditores de benefício na UPDRS-III aos 12 e aos 24 meses, sendo consideradas as seguintes variáveis: UPDRS-III sem e com medicação antes da cirurgia, sexo, idade de início da doença, tempo de doença à data da cirurgia. Após exclusão dos fatores com baixo poder preditivo, concluiu-se que o único fator preditor com significado estatístico é um valor UPDRS-III *On* baixo ($p=0,012$). Este fator prediz 19,4% da variação do benefício da UPDRS-III.

Avaliação da razão de custo/efetividade

Calculou-se o custo incremental por cada unidade diminuída de UPDRS-III da condição sem medicação antes da cirurgia, que representa o estado *Off*, para a condição com estimulação e sem medicação aos 12 meses. Aos 24 meses como as despesas com a doença foram menores, não se fez este cálculo, passou a haver benefício motor com menor gasto. Gastam-se em média $1305,07 \pm 913,30€$ a mais com a STN-DBS por cada unidade de benefício conseguida pelo procedimento nos primeiros 12 meses.

Discussão

Neste trabalho avaliámos os custos e o benefício dos primeiros 33 doentes com doença de Parkinson submetidos a STN-DBS no CHP-HSA, procedimento relativamente recente neste hospital, e comparámos esses dados com os de estudos de outros países europeus (Alemanha, França e Espanha). As características demográficas e clínicas de base da população estudada são comparáveis com as de estudos semelhantes¹². A metodologia utilizada seguiu as normas de correta avaliação de benefícios clínicos e custos documentada por McIntosh^{20,28}, adaptadas ao contexto no HSA.

Verificou-se uma melhoria da função motora medida pela UPDRS III, comparando as condições com estimulação / sem medicação após a cirurgia com a condição sem medicação antes da cirurgia, de $64,86 \pm 16,59\%$ aos 12 meses e $60,43 \pm 18,39\%$ aos 24 meses. Estes valores estão de acordo com os melhores resultados publicados noutros estudos^{22,29}, sendo consideravelmente superiores a outros³³. Esta diferença de resultados pode refletir uma diferente seleção de doentes, diferente técnica cirúrgica, ou ainda diferente manuseamento no pós-operatório. É, de qualquer forma, um aspeto importante e de realçar uma vez que a série de doentes operados inclui os primeiros doentes submetidos à cirurgia no HSA e os resultados poderiam estar influenciados pela existência de uma curva de aprendizagem. Uma vez que o benefício da função motora é mantido, em grande parte, aos 5 anos¹⁶, é de esperar que estes resultados sejam válidos para esse período de tempo.

O único fator preditor de melhor resposta à cirurgia encontrado foi o menor valor da UPDRS-III antes da cirurgia sob o efeito da levodopa (Condição *On*). Isto significa que são os doentes com melhor resposta à levodopa os que têm maior benefício motor com a STN-DBS, o que está de acordo com os critérios de seleção dos candidatos a cirurgia³⁴.

A terapêutica farmacológica da doença de Parkinson geralmente requer um regime progressivamente mais complexo, com maiores doses de levodopa e associação de outros fármacos antiparkinsonícos, à medida que a doença progride³⁵⁻³⁸. Nas fases avançadas da doença é frequente o aparecimento de complicações motoras e não motoras provocadas pela medicação, como são exemplos as discinesias, a distonia de Off, quadros psicóticos provocados pelos fármacos ou ainda a perda de controlo de impulsos também desencadeada ou agravada pelos fármacos. Assim, a redução da

medicação antiparkinsoniana que a STN-DBS permite pode por si só ser um benefício clínico da cirurgia¹⁹. No presente estudo esta redução foi de $68,81 \pm 33,14\%$ no primeiro ano e de $73,73 \pm 22,04\%$ no segundo ano, sendo de realçar que 2 doentes não faziam qualquer medicação no segundo ano de seguimento. Esta redução é semelhante ou mesmo superior à de outros estudos^{12,30,39,40}. A explicação para a maior redução dos custos noutros estudos é o uso de medicamentos mais caros no ano anterior à cirurgia, como por exemplo a apomorfina, que não existem em Portugal. A redução da medicação, além do benefício clínico, permite também ganho económico, pois há uma redução nos custos com esta medicação, documentada por Charles *et al.*¹⁹. No nosso estudo o gasto médio por doente baixou de $1496,45 \pm 1048,19$ € antes da cirurgia, para $315,45 \pm 238,68$ € ($p < 0,001$) durante o primeiro ano e $377,69 \pm 246,53$ € ($p < 0,001$) durante o segundo ano.

Custos com antidepressivos e benzodiazepinas, medicação indiretamente associada à terapêutica da doença de Parkinson, foram abrangidos neste estudo, visto poderem diminuir significativamente após o DBS-STN²⁸. Os registos não eram sempre claros e pode ter havido omissões no período pré operatório, particularmente nos primeiros doentes a serem submetidos ao procedimento. Os custos destas classes de fármacos mantiveram-se relativamente constantes nos três anos, quando era de esperar que também houvesse uma diminuição significativa. Nos últimos anos tem sido dada maior atenção a sintomas não motores da doença de Parkinson, como a depressão e a ansiedade, o que pode justificar a não redução desta classe de fármacos no grupo de doentes estudados.

É importante referir que o ganho económico conseguido pela redução da medicação poderá estar subvalorizado, uma vez que a poupança real seria a diferença dos custos da medicação após a cirurgia e dos custos da medicação, provavelmente crescentes, se a cirurgia não fosse feita⁴¹.

Esta redução importante das doses/custos da medicação parece ser mantida nos primeiros 5 anos após a cirurgia, como refere Krack *et al.*¹⁶, sendo responsável por uma poupança importante que ignorada enviesaria a avaliação.

Complicações verificaram-se principalmente nos primeiros doentes, aquando da introdução da técnica e com o próprio material utilizado na cirurgia ainda em desenvolvimento. Estes achados refletem uma curva de aprendizagem. Os custos

ocorreram quase exclusivamente no primeiro ano de seguimento, com um valor médio de $3621,21 \pm 8476,56\text{€}$ por doente.

Meissner *et al.*²⁹ documentou um aumento dos custos globais relacionados com a terapêutica e seguimento da doença no primeiro ano após a cirurgia e uma diminuição a partir do segundo ano. O mesmo se verificou neste estudo, com custos médios de $3899,19 \pm 3307,07\text{€}$ no ano anterior à cirurgia, $35703,24 \pm 9121,41\text{€}$ no primeiro ano e $1014,44 \pm 293,08 \text{€}$ no segundo ano. O principal investimento está no procedimento, $30346,06 \pm 2292,71 \text{€}$, com um peso importante do custo do equipamento, que perfaz 57,54% do total. Diferentes estudos demonstram esta despesa significativa com o equipamento, sendo este o responsável pelo maior efeito único no total dos custos^{20,22}.

Em comparação com a terapêutica farmacológica, os custos de intervenções cirúrgicas estão sujeitos a várias incertezas aquando da sua adoção e difusão²⁸. As incertezas incluem efeito da curva de aprendizagem, a performance e alterações do custo do equipamento, diferentes abordagens do doente entre diferentes centros, e o número médio de cirurgias a serem feitas.

À semelhança do estudo Meissner *et al.*²⁹, não foi encontrada correlação entre o valor da UPDRS-III e as despesas totais. Ou seja, um doente com piores resultados motores não tem despesas superiores a um doente com melhores resultados.

Foi calculada uma razão de custo/efetividade, que mostrou que são necessários gastar $1305,07 \pm 913,30\text{€}$ a mais que o que se gastaria com a melhor terapêutica médica, por cada unidade de benefício motor ganho pelo uso do equipamento, nos primeiros 12 meses após a cirurgia, passando a haver menor gasto com maior benefício no segundo ano do pós-operatório. Não foi possível calcular o valor de ICER (incremental cost-effectiveness ratio) do procedimento, uma vez que não há registos que permitam a comparação do benefício clínico das duas opções terapêuticas, comparáveis com os estudos existentes. Para além disso, o valor da UPDRS-III não é facilmente transformável em valores de utilidade (QALYs, quality adjusted life years). A diferença de custos entre o segundo e o ano anterior à cirurgia é de menos 2884,75€ por doente; seria necessário um tempo de seguimento maior para poder calcular com maior rigor o eventual retorno do investimento.

Este estudo apresentou várias limitações. Primeiro, trata-se de um estudo retrospectivo, que implica viés de seleção e viés de informação. O primeiro viés foi contornado pelo facto de se terem selecionado doentes consecutivos. Esta limitação

pode ser salvaguardada, pois este tipo de estudo tem a vantagem de os profissionais de saúde terem abordado os doentes com o intuito de melhorar a incapacidade e não com a intenção de mostrar melhores resultados ou reduzir custos.

Em segundo lugar, o tempo de seguimento é reduzido. McIntosh²⁸ diz que o horizonte de tempo recomendado deve ser longo o suficiente para incluir todos os custos e benefícios relevantes relacionados com a intervenção. Como já foi referido, um maior tempo de seguimento poderia ter mostrado maiores reduções da medicação e consequentemente menores despesas. Por outro lado, existem outros custos a ser incluídos, de que é exemplo a substituição da bateria, necessária ao fim de 6 a 8 anos após a cirurgia. Ainda assim, o tempo de seguimento escolhido é relevante, pois inclui o ano de maior investimento e um ano em que se verifica a diminuição significativa dos custos com a doença e que representará o estado do doente com STN-DBS numa fase em que se encontram estabilizados os vários aspetos da doença. Um maior tempo de seguimento diminuiria uma amostra já por si pequena.

Terceiro, foram apenas calculados custos médicos diretos, não incluindo custos não médicos diretos e custos indiretos. Os custos não-médicos diretos referem-se aos custos assumidos pelo doente, de que são exemplo o transporte, necessidade de apoio ao domicílio, entre outros. Estes têm um impacto económico significativo na vida dos doentes e podem ser bastante reduzidos após a cirurgia^{28,42}. O mesmo se aplica aos custos indiretos, que correspondem à perda de produtividade, seja no trabalho profissional ou atividades de lazer. A melhoria motora da doença com a STN-DBS pode implicar o retorno do doente à atividade profissional.

Quarto, foi usada como medida de benefício clínico o valor da UPDRS-III, não considerando fatores importantes como discinesias e duração dos períodos off e mais importante ainda a qualidade de vida. Estas variáveis não foram estudados, pois alguns dos primeiros doentes não têm estes dados registados. No entanto, foi encontrado que são os doentes com melhor resposta à levodopa os que têm maior benefício na qualidade de vida com a STN-DBS⁴³. Como os doentes deste estudo tinham marcada resposta à levodopa e apresentaram benefício motor semelhante aos das melhores séries publicadas, podemos pensar que tiveram importante benefício na qualidade de vida.

Quinto, a generalização de dados não é possível, uma vez que o estudo foi aplicado apenas no HSA, foram usados valores de faturação deste hospital e o reembolso do equipamento difere dos restantes centros.

Fica clara a necessidade de avaliar mais do que o benefício motor, nomeadamente a qualidade de vida, e ainda um tempo de seguimento mais longo que compreenda fatores inerentes à história natural do aparelho (substituição da bateria) e avaliação de outros custos. Isto permitirá uma avaliação económica mais adequada e um cálculo de ICER que compare as duas alternativas terapêuticas em termos de benefícios e custos.

Como McIntosh et al.²⁰ referiu, o facto de não existir codificação específica para a cirurgia de STN-DBS em vários centros é evidência suficiente de que são necessários registos detalhados sobre os custos deste procedimento. Neste sentido, e tendo em conta que esta cirurgia está codificada no HSA com um GDH craniotomia que subvaloriza demasiado esta intervenção, idealmente este e futuros trabalhos deveriam conduzir à criação de um novo GDH, que fosse de encontro às necessidades dos hospitais e deste tipo de doentes.

Em conclusão, a STN-DBS é um procedimento efetivo, com um benefício motor significativo, mas que exige um grande investimento no ano em que é efetuada a cirurgia. O procedimento é o principal responsável por uma maior despesa no primeiro ano, comparada com o ano anterior à cirurgia. A partir do segundo ano de seguimento, a STN-DBS demonstra vantagem económica, essencialmente devido à redução da medicação antiparkinsoniana e do número de consultas, mantendo-se o grande benefício motor.

Este estudo fornece a primeira informação clínica e económica desta prática cirúrgica no contexto português. Será útil a realização de um estudo com um maior tempo de seguimento e com avaliação da qualidade de vida.

Agradecimentos

A execução deste trabalho não teria sido possível sem a colaboração do Dr. Alexandre Mendes, pela competência científica, acompanhamento contínuo e empenho na elaboração de todo o trabalho; da Professora Maria Eduarda Matos, pelo inestimável apoio na preparação e elaboração deste trabalho, e da Dra Gabriela Lopes, pela disponibilidade e imprescindível apoio no trabalho.

A todos os que de alguma forma contribuíram para a realização deste projeto e a quem não mencionei.

Referências Bibliográficas

1. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Boetzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15:473–90.
2. Hoehn MM, Yarh MD. *Parkinsonism: onset, progression, and mortality*. *Neurology* 1967; 17:42-442.
3. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management*. *Lancet Neurol* 2006; 5:235-245.
4. Lang AE, Lozano AM. *Parkinson's disease*. *N England J Med* 1998; 339:1044-1053.
5. The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. *Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease*. *N Engl J Med* 2001); 345: 956-963.
6. Grenier Y, Fisher GG, Domroese M, Mitley J, Pritchett G, Hartman DE. *Surgical Treatment of Parkinson Disease*. *Gundersen Lutheran Medical Journal* 2007; 4 (2): 65-69.
7. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. *Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease*. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1105-1111.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care*. London: NICE, 2006. (<http://guidance.nice.org.uk/CG35>)
9. Stowe R L, Wheatley K, Clarke CE, Ives NJ, Hills RK, Williams AC, et al. *Surgery for Parkinson's disease: lack of reliable clinical trial evidence*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 519–521.
10. Pollak P, Krack P. Deep-Brain Stimulation for Movement Disorders. In Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. 5th ed. Philadelphia. Williams and Wilkins, 2007: 653-691.
11. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollack P. *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for treatment of Parkinson's disease*. *Lancet Neurol* 2009; 8:67-81.

12. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, *et al.* *Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Summary and Meta-Analysis of Outcomes.* Movement Disorders 2006; 21 (S14): S290–S304.
13. Volkmann J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. J Clin Neurophysiol 2004; 21(1): 6-17.
14. Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J, Tornqvist A, Houeto J, Pidoux B, *et al.* *Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease.* Mov Disord. 2009; 24(8):1154-1161.
15. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollack P, Rehncrona S, *et al.* *Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up.* Brain 2005; 128:2240-2249.
16. Krack P, Batir A, Blercom NV, Chabardes S., Fraix V., Ardouin C, *et al.* *Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease.* N Engl J Med. 2003; 349(20):1925-1934.
17. Fasano A, Romito L, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, *et al.* *Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants.* Brain 2010; 133:2664-2676
18. Moro E, Lozano A, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, *et al.* *Long-Term Results of a Multicenter Study on Subthalamic and Pallidal Stimulation in Parkinson's Disease.* Mov Disord. 2010; 25(5):578-586
19. Charles PD, Padaliyab BB, Newmanb WJ, Gilla CE, Covingtona CD, Fanga JY, *et al.* *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reduces antiparkinsonian medication costs.* Parkinsonism and Related Disorders 2004; 10: 475–479.
20. McIntosh E, Gray A, Aziz T. *Estimating the Costs of Surgical Innovations: The Case for Subthalamic Nucleus Stimulation in the Treatment of Advanced Parkinson's Disease.* Movement Disorders 2003;18 (9): 993–999.
21. Findley L, Aujla M, Bain PG, Baker M, Beech C, Bowman C, *et al.* *Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom.* Mov Disord 2003; 18(10):163-169.
22. Fraix V, Houeto J-L, Lagrange C, Le Pen C, Krystkowiak P, Guehl D, *et al.* *Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 443–449.

23. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, *et al.* *Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues.* Arch Neurol 2011 Feb;68(2):165.
24. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, *et al.* *Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients.* Ann Neurol 1999; 6:217–223.
25. Agid Y, Arnulf I, Bejjani P, Bloch F, Bonnet AM, Damier P, *et al.* *Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder.* Adv Neurol 2003;91:365-370
26. Ferreira L. *Avaliação económica no sector da saúde.* Journal dos Algarves 2005; 13: 42-49.
27. Dodel RC, Spottke EA, Oertel WH. *Quality of life and costs of neurosurgical procedures in the treatment for Parkinson's disease.* Akt Neurol 2000; 27: S62-S69.
28. McIntosh E. *Perspective on the economic evaluation of deep brain stimulation.* Frontiers in Integrative Neuroscience 2011; 5 (19): 1-7.
29. Meissner W, Schreier D, Volkmann J, Trottenberg T, Schneider G-H, Sturm V, *et al.* *Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany.* J Neurol 2005; 252: 218–223.
30. Spottke EA, Volkmann J, Lorenz D, Krack P, Smala AM, Sturm V, *et al.* *Evaluation of healthcare utilization and health status of patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus.* J Neurol 2002; 249: 759–766.
31. Valldeoriola F, Morsi O, Tolosa E, Rumia J, Martí MJ, Martinez-Martin P *Prospective Comparative Study on Cost-Effectiveness of Subthalamic Stimulation and Best Medical Treatment in Advanced Parkinson's Disease.* Movement Disorders 2007; 22 (15): 2183–2191.
32. Claire L. Tomlinson *et al.* *Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease.* Mov Disord 2010; 25 (15): 2649-2685.
33. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, *et al.* *Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial.* Lancet Neurol 2010; 9: 581–91.

34. Welter ML, Houeto JL, Tezanas du Montcel S, Mesnager V, Bonnet AM, Pillon B, *et al.* *Clinical predictive factors of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease.* Brain 2002; 125; 575-583.
35. McColl CD, Reardon KA, Shiff M, Kempster PA. *Motor response to levodopa and the evolution of motor fluctuations in the first decade of treatment of Parkinson's disease.* Mov Disord 2002; 17:1227-34.
36. Goetz CG, Stebbins GT, Blasucci LM. *Differential progression of motor impairment in levodopa-treated Parkinson's disease.* Mov Disord 2000; 15:479-84.
37. Reardon KA, Shiff M, Kempster PA. *Evolution of motor fluctuations in Parkinson's disease: a longitudinal study over 6 years.* Mov Disord 1999;14:605-11.
38. Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira JJ, Brefel-Courbon C, Montastruc J-L. *Limitations of current Parkinson's disease therapy.* Ann Neurol 2003;53:S3-S15.
39. Tomaszewski KJ, Holloway RG. *Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a cost-effectiveness analysis.* Neurology 2001;57:663-71.
40. Moro E, Scerrati M, Romito A, Roselli R, Tonali P, Albanese A. *Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease.* Neurology 1999;53:85-90.
41. Dodel RC, Berger K, Oertel WH. *Health-related quality of life and healthcare utilisation in patients with Parkinson's disease: impact of motor fluctuations and dyskinesias.* Pharmacoeconomics 2001; 19:1013-1038.
42. Winter Y, Campenhausen S, Brozova H, Skoupa J, Reese JP, Bötzel K, *et al.* *Costs of Parkinson's disease in Eastern Europe: A Czech cohort study.* Parkinsonism and Related Disorders 2010; 16: 51-56.
43. Daniels C, Krack P, Volkmann J, Raethjen J, Pinski M, Kloss M, *et al.* *Is Improvement in the Quality of Life After Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease Predictable?* Movement Disorders 2011; 26 (1): 2516-2521.
44. Ford B, Winfield L, Pullman S L, Frucht S J, Du Y, and Greene P, *et al.* *Subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: blinded assessments at one year follow-up.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1255-1259.