



Maurício Alves Araújo

CUSTO-EFETIVIDADE DA UTILIZAÇÃO DE UM TESTE FARMACOGENÉTICO PARA O ALOPURINOL EM DOENTES PORTUGUESES DIAGNOSTICADOS COM GOTA

Dissertação de Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica, orientada pelo Professor Doutor Carlos Gouveia Pinto e pelo Professor Doutor Luís Pereira de Almeida, apresentada pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Janeiro de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Maurício Alves Araújo

CUSTO-EFETIVIDADE DA UTILIZAÇÃO DE UM TESTE FARMACOGENÉTICO
PARA O ALOPURINOL EM DOENTES PORTUGUESES DIAGNOSTICADOS COM
GOTA

Janeiro de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Agradecimentos

A realização deste trabalho só foi possível graças ao contributo de algumas pessoas, às quais não poderia deixar de agradecer e demonstrar todo o meu apreço.

Ao orientador da tese, Professor Doutor Carlos Gouveia Pinto pela disponibilidade, pelos conhecimentos técnico-científicos que me transmitiu, pelo auxílio e experiência que me prestou, pela confiança, pela paciência e boa disposição demonstrada.

Ao Professor Doutor Luís Pereira de Almeida pelos conhecimentos transmitidos durante todos estes anos como meu professor, por todos os conselhos e apoio que me prestou durante a realização deste estudo.

À Dra. Alexandra Lourenço e Dra. Cláudia Borges, colaboradoras da Administração Central do Sistema de Saúde, pela disponibilização de informação fundamental à realização deste trabalho.

A todo o restante corpo docente do Mestrado Biotecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por todos os ensinamentos e apoio durante estes últimos dois anos de estudo.

Aos colegas do Mestrado Biotecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Um agradecimento especial aos meus colegas e amigos Diogo Mendes, Carlos Miguel e Liliana Guerra.

A todos, muito obrigado!

Índice

Agradecimentos	iii
Índice	4
Índice de Figuras.....	6
Índice de Quadros.....	7
Abreviaturas.....	8
Resumo	9
I Introdução.....	13
II Enquadramento clínico.....	15
1. Gota	15
1.1 Tratamento da Gota	16
1.1.1 Crises agudas	16
1.1.2 Medicamentos hipouricemiantes	16
1.1.3 Acompanhamento e referenciação	18
1.2 Ocorrência de reações de SSJ/NET em doentes tratados com o alopurinol	18
1.2.1 Caracterização das reações de SSJ/NET	19
1.2.2 Tratamento.....	24
2. Teste farmacogenético para identificação do alelo HLA-B*5801	26
2.1 Principais métodos usados na análise do alelo HLA-B*5801	28
2.2 Interpretação do teste.....	31
2.3 Limitações na utilização do teste farmacogenético.....	31
III Desenvolvimento do estudo de avaliação económica	33
1. Técnica de Análise.....	33
2. Modelo analítico de decisão	36
2.1 Descrição.....	36
2.2 Parâmetros do modelo.....	38
3. Custos	41

3.1 Custos associados ao tratamento hipouricemiante com o alopurinol	42
3.2 Custos de tratamento das reações de SSJ/NET	42
3.3 Custo do teste farmacogenético	44
3.4 Custos de tratamento dos doentes portadores do alelo HLA-B*5801	44
4. Resultados	45
5. Estimativa do preço máximo de comercialização para o teste farmacogenético	47
6. Análise de Sensibilidade.....	48
7. Avaliação do impacto orçamental da introdução do teste farmacogenético.....	50
IV Discussão e Conclusões.....	52
Referências Bibliográficas	56
Anexos	63

Índice de Figuras

Figura 1: Deslocamento Epidérmico provocado pela rápida morte de queratinócitos por apoptose.	20
Figura 2: Modelo da indução de apoptose num queratinócito através da ligação medicamento-HLA-recetor específico linfócito T CD8+ (TCR).....	22
Figura 3: Patogénese de SSJ/NET.	23
Figura 4: Método PCR-SSO	29
Figura 5: Método PCR-SSP	30
Figura 6: Árvore de decisão.	37

Índice de Quadros

Quadro 1: Medicamentos indicados no tratamento da Gota.....	18
Quadro 2: Principais características clínicas das reações de SSJ/NET	21
Quadro 3: Associação entre o alelo HLA-B*5801 e a ocorrência de SSJ/NET em doentes tratados com o alopurinol.....	27
Quadro 4: Recomendações sobre o uso terapêutico do alopurinol segundo o genótipo HLA-B*5801	31
Quadro 5: Diferenças entre a valorização de custos e consequências nos diferentes tipos de análise	34
Quadro 6: Número médio de reações de SSJ/NET diagnosticadas anualmente em Portugal.	40
Quadro 7: Probabilidades de ocorrência dos eventos incluídos no ramo superior da árvore de decisão.....	41
Quadro 8: Probabilidades de ocorrência dos eventos incluídos no ramo inferior da árvore de decisão.....	41
Quadro 9: Custos unitários do tratamento de episódios agudos de SSJ e NET.....	43
Quadro 10: Resumo dos resultados obtidos para a ACE.	45
Quadro 11: Resultados da análise de sensibilidade sobre a ACE – perspectiva do SNS.	48
Quadro 12: Resultados da análise de sensibilidade sobre o preço do teste.....	48
Quadro 13: Impacto orçamental anual da introdução do teste farmacogenético	50

Abreviaturas

ACB	Análise Custo-Benefício
ACE	Análise Custo-Efetividade
ACU	Análise Custo-Utilidade
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde, IP
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
AVG	Anos de Vida Ganhos
AVAQ	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
CMH	Complexo Principal de Histocompatibilidade
FIs	Folhetos Informativos
HLA	Human leukocyte antigen/ Antígeno Leucocitário Humano
IVIG	Imunoglobulina Intravenosa
GDH	Grupos de Diagnósticos Homogêneos
NET	Necrólise Epidérmica Tóxica
NK	Natural Killer
PCR	Polymerase Chain Reaction/Reação em Cadeia da Polimerase
RAMs	Reações Adversas a Medicamentos
RICE	Razão Incremental de Custo-Efetividade
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SBT	Sequence Based Typing
SS	Síndrome de Sobreposição
SSJ	Síndrome de Stevens-Johnson
SSO	Sequence-Specific Oligonucleotide
SSP	Sequence-Specific Primer
SNS	Serviço Nacional de Saúde

Resumo

Introdução: Nos últimos anos, fruto dos recentes avanços realizados ao nível da farmacogenética, foi identificado em indivíduos portadores do alelo HLA-B*5801 um risco acrescido de ocorrência de reações de Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica (SSJ/NET) quando tratados com alopurinol. Tendo em conta o papel fundamental do alopurinol no tratamento hipouricemiante de doentes diagnosticados com Gota, vários autores têm proposto a utilização de um teste farmacogenético para este medicamento.

Objetivos: Avaliar a relação custo-efetividade da utilização de um teste farmacogenético para o alopurinol em doentes portugueses de origem caucasiana diagnosticados com Gota, face à sua não utilização. Complementarmente, pretendeu-se estimar um custo máximo de comercialização para o teste e avaliar o impacto da sua introdução generalizada sobre o orçamento anual do SNS.

Métodos: Todas as sequências de eventos, relacionadas com as alternativas em análise, foram estruturadas num modelo analítico sob a forma de uma árvore de decisão, para um horizonte temporal de três meses. Este estudo foi realizado para a perspetiva dos pagadores e para a perspetiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS), considerada como entidade financiadora. Os dados de efetividade foram estimados a partir de estudos publicados e sempre que possível foram utilizados dados relativos à população portuguesa. As relações de custo-efetividade para cada alternativa foram comparadas através do cálculo da razão incremental de custo-efetividade (RICE), cujo valor traduz o custo adicional por cada reação de SSJ/NET evitada. A incerteza associada aos parâmetros utilizados foi avaliada através de análise de sensibilidade univariada.

Resultados: A utilização do teste foi associada a uma diminuição de 0,00125 reações de SSJ/NET por cada doente tratado com alopurinol comparativamente à alternativa base. Foram estimados custos diretos de tratamento de 11,50€ e 53,84€ para a perspetiva dos pagadores e de 9,55€ e 51,81€ para a perspetiva do SNS. A conjugação destes resultados permitiu calcular uma razão incremental de custo-efetividade de 33.872€/reação evitada para a perspetiva dos pagadores e de 33.808€/reação evitada para a perspetiva do SNS. Considerando que o SNS poderá estar disposto a financiar o teste até ao ponto em que o custo suportado pela intervenção seja igual ao do tratamento de uma reação de NET foi

estimado um preço máximo de comercialização para o teste de 8,82€. Ao preço unitário de 45,30€, a implementação generalizada do teste seria responsável por um impacto sobre o orçamento anual do SNS de +419.243,04€. Considerando o valor do preço máximo estimado, o impacto orçamental foi avaliado em apenas +55.792,80€.

Conclusões: De acordo com os valores de custo incremental obtidos para ambas as perspectivas, não será de prever que, ao preço atual de 45,30€, o SNS tome uma decisão no sentido de considerar a utilização do teste como uma opção custo-efetiva. Para além disso, a implementação generalizada desta tecnologia seria responsável por uma alocação significativa de recursos do SNS. No entanto, admite-se que a utilização do teste poderá ser considerada pelo SNS como uma alternativa vantajosa sempre que os custos a financiar por cada intervenção não ultrapassem o valor máximo de 8,82€.

A realização deste trabalho permitiu, ainda, identificar importantes lacunas de informação, principalmente relacionadas com a escassez de dados clínicos referentes à incidência das reações de SSJ/NET em doentes tratados com alopurinol e com o impacto deste tipo de reações adversas sobre a qualidade de vida dos doentes.

Palavras-chave: Gota, alopurinol, alelo HLA-B*5801, SSJ/NET, teste farmacogenético, custo-efetividade.

Abstract

Introduction: In recent years, resulting from recent advances performed at the level of pharmacogenetics, it was possible to demonstrate that for individuals carrying the allele HLA-B*5801 there is an increased risk of occurrence of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis reactions (SJS/TEN) when treated with allopurinol. Taking into account the role of allopurinol in hyperuricemic treatment of patients diagnosed with Gout, some authors have proposed the use of a pharmacogenetic test for this drug.

Objectives: Evaluate the cost-effectiveness relationship for the use of a pharmacogenetic test for allopurinol in Portuguese patients of caucasian origin diagnosed with Gout, face to its non-use. Complementarily, to estimate the impact of the widespread introduction of the test on the annual budget of the SNS.

Methods: All sequences of events, related to the alternatives under analysis, were structured in an analytical model in the form of a decision tree, adopting a three-month time horizon. This study was conducted for the payers perspective and for the National Health Care Service perspective, regarded as a funding body. The data of effectiveness were estimated from published studies and whenever possible were used data from Portuguese population. The cost effectiveness relationships for each alternative were compared by calculating the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), whose value reflected the additional cost for each reaction of SJS/TEN avoided. The uncertainty associated with the parameters used was measured by univariate sensitivity analysis.

Results: The use of the test was associated with a decrease of 0,00125 SJS/TEN reactions for each new patient treated with allopurinol compared to the alternative basis. Were estimated direct costs of treatment of 11,50€ and 53,84€ for the payers perspective and 9,55€ and 51,81€ for the National Health Care Service perspective. The combination of these results allowed to calculate an incremental cost effectiveness ratio of 33,872€/avoided reaction for the payers perspective and 33,808€/avoided reaction for the National Health Care Service perspective. To the unit price of 45,30€, the widespread implementation of the test would be responsible for an impact on the National Health Care Service annual budget of +419,243,04€. Considering the value of the maximum price estimate, the budgetary impact was rated at only +55,792,80€.

Discussion/Conclusions: According to the obtained values of incremental cost for both perspectives, it's not predictable that, at a unit price of 45,30€, the takes a decision in order to consider the use of the test as a cost-effective option. In addition, the widespread implementation of this technology would be responsible for a significant allocation of National Health Care Service resources. However, it is assumed that the use of the test could be considered by the National Health Care Service as an advantageous alternative whenever the costs to be financed for each intervention do not exceed the maximum value of 8,82€.

This work allowed, also, to identify important information gaps, mainly related to the lack of clinical data regarding the incidence of SJS/TEN reactions in patients treated with allopurinol, and the impact of such adverse reactions on patient's quality of life.

Keywords: Gout, allopurinol, allele HLA-B*5801, SJS/TEN, pharmacogenetic test, cost-effectiveness.

I Introdução

Em Portugal, o tratamento farmacológico de primeira linha utilizado na redução dos níveis de uricémia e na prevenção de crises agudas em doentes diagnosticados com Gota é feito com recurso ao alopurinol ¹⁻³.

Este medicamento tem sido associado ao desenvolvimento de diversas reações cutâneas adversas que afetam cerca de 2 a 5% dos doentes tratados ⁴⁻⁷. Embora a maioria sejam reações cutâneas não graves, como *rash* cutâneo, aproximadamente 0,4% dos doentes podem desenvolver reações graves, entre as quais se encontram as reações do espectro Síndrome Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica (SSJ/NET) ^{7,8}. Estas reações, embora muito raras, estão relacionadas com uma elevada morbidade e mortalidade ^{9,10}.

Nos últimos anos, e fruto dos progressos verificados ao nível da farmacogenética, foram publicados vários estudos, cujos resultados comprovam a existência de uma forte associação entre os alelos do sistema Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e a ocorrência de reações adversas graves a alguns tipos de medicamentos ¹¹. Entre estes, destacam-se os estudos que demonstraram que existe um risco acrescido de ocorrência de reações de SSJ/NET em doentes portadores do alelo HLA-B*5801 quando tratados com o alopurinol ¹², de tal forma que, em janeiro de 2012, o Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) decidiu que todos os medicamentos que contêm o princípio ativo alopurinol deveriam passar a incluir informação farmacogenética nos seus Resumos das Características do Medicamentos (RCMs) e Folhetos Informativos (FIs).

Neste contexto, e como resultado prático destes trabalhos, vários autores têm proposto a utilização de um teste farmacogenético, de forma a identificar e excluir doentes portadores do alelo HLA-B*5801 do tratamento com o alopurinol ^{13,14}. Contudo, a utilização deste teste tem sido questionada, principalmente em doentes europeus de origem caucasiana, nos quais a prevalência deste alelo é baixa (1,96% na população portuguesa) ¹⁵ e a presença do mesmo não consegue explicar a totalidade de casos de SSJ/NET induzidos pelo alopurinol ^{15,16}. Atendendo a estes dados e considerando que a utilização do teste implica um importante acréscimo de custos, é importante avaliar se, do ponto de vista farmacoeconómico, existe fundamentação para a implementação desta tecnologia.

Como até à data não foi publicado nenhum estudo de avaliação económica, no presente trabalho foi realizada uma análise custo-efetividade (ACE) para avaliar a implementação generalizada deste teste em doentes diagnosticados com Gota, que vão iniciar tratamento com o alopurinol.

Na realização desta ACE foi adotada a perspetiva dos pagadores, que apesar de ser menos abrangente que a perspetiva da sociedade¹, permitiu obter estimativas de custos e consequências muito próximas daquelas que se obteriam com a perspetiva da sociedade. Com a adoção desta perspetiva foram contabilizados todos os custos diretos², cujo financiamento, neste caso, foi suportado por duas entidades: o doente (ou família) e o Serviço Nacional de Saúde (SNS). Como a maioria dos custos contabilizados resulta do consumo de recursos financiados pelo SNS, a ACE foi, também, realizada considerando a perspetiva do SNS. Complementarmente à realização desta análise, foi realizado um estudo de impacto orçamental de forma a avaliar o efeito da introdução deste teste no orçamento do SNS.

Este estudo encontra-se estruturado em duas partes principais. A primeira parte diz respeito ao enquadramento clínico do tema e está subdividida em dois tópicos. No primeiro foi feita a caracterização da Gota e dos respetivos tratamentos, demonstrando-se o papel do alopurinol na indução de reações do espectro SSJ/NET. No segundo tópico foi descrito o papel do alelo HLA-B*5801 no desenvolvimento das reações de SSJ/NET e caracterizada a tecnologia em avaliação, ou seja, o teste farmacogenético.

A segunda parte deste estudo diz respeito à abordagem mais empírica do trabalho, e é composta pela ACE e a avaliação de impacto orçamental.

¹ Segundo as orientações metodológicas nacionais ¹⁷, recomenda-se a adoção da perspetiva da sociedade em estudos de avaliação económica. A adoção desta perspetiva permite uma contabilização mais abrangente de custos, inclui custos diretos e custos associados à perda de produtividade, e de consequências ¹⁷.

A não adoção da perspetiva da sociedade nesta avaliação, explica-se pelo facto de não existirem custos associados à perda de produtividade, uma vez que a média de idade, 68,2 anos, dos doentes incluídos na análise foi superior à idade legal da reforma atualmente em vigor em Portugal (65 anos).

² Os custos diretos incluem os custos diretos médicos e os custos diretos não médicos. A diferença entre este tipo de custos é elucidada no ponto dedicado à contabilização dos custos.

II Enquadramento clínico

I. Gota

A Gota é uma das doenças reumáticas mais prevalentes no mundo, associada a uma importante diminuição da qualidade de vida, e que resulta da cristalização e da deposição de cristais de ácido úrico em locais privilegiados como as articulações, o tecido subcutâneo e o rim ^{2,17}. Esta doença é uma consequência da hiperuricemia, ou seja, do aumento da concentração sérica do ácido úrico e pode ocorrer como resultado da sua produção excessiva, da deficiência da sua excreção ou de ambos ².

O ácido úrico é um produto do metabolismo das purinas, que são constituintes de todas as células do organismo e da maioria dos alimentos ². Quando ocorre um desequilíbrio e o seu nível de concentração máxima de saturação no sangue é ultrapassado (> 6,8 mg/dl), inicia-se de forma abrupta uma crise aguda de Gota, que resulta das propriedades pró-inflamatórias dos cristais de ácido úrico, que ao serem fagocitados originam a produção de citocinas inflamatórias e desencadeiam inflamação crónica ².

Ao longo das últimas décadas, com o aumento da esperança de vida, da obesidade, da insuficiência renal, do uso de medicamentos como diuréticos e aspirina, do transplante de órgãos, dos tratamentos quimioterapêuticos e com as mudanças dos hábitos alimentares a prevalência da Gota aumentou significativamente ².

Esta doença afeta principalmente homens, atingindo-os geralmente a partir da faixa etária dos 40 anos por comparação às mulheres, afetadas principalmente a partir da faixa etária dos 60 anos ². Muitos trabalhos têm vindo a estudar a incidência da gota em diferentes populações, como o estudo *Framingham Heart Study*, que identificou uma incidência de 1.4/1000 pessoas por ano em mulheres e 4.0/1000 em homens para uma idade média de 28 anos numa população de 5209 indivíduos dos Estados Unidos da América (EUA) ¹⁸. Em Itália, um estudo recente identificou uma incidência média anual de 0,95/1000 indivíduos ¹⁹.

As crises de Gota são normalmente autolimitadas, melhorando ao fim de poucos dias, mas com a evolução da doença, estas tendem a tornarem-se cada vez mais frequentes e prolongadas, atingindo em simultâneo várias articulações, provocando dor permanente e incapacidade importante ^{1,2}. Com a evolução da doença, podem surgir nódulos intra-articulares e sub-cutâneos resultantes de acumulação de cristais de urato monossódico e/ou complicações do aparelho urinário ¹.

1.1 Tratamento da Gota

A terapia farmacológica em doentes com Gota tem como principais objetivos o tratamento das crises agudas e a prevenção do aparecimento de novas crises através da redução da uricémia e da quantidade total de uratos no organismo ^{2,3}.

O tratamento preventivo deve ser feito com recurso a medicamentos hipouricemiantes ^{2,3,20}, uma vez que o tratamento com os medicamentos utilizados nas crises agudas como a colchicina e os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) não é consensual, pois apesar de estes diminuírem a resposta inflamatória aguda não evitam a formação e deposição de cristais de ácido úrico que com a progressão da doença provocam a destruição do tecido conjuntivo ²⁰.

Na fase inicial do tratamento da Gota deve ser considerada a implementação de medidas gerais como o emagrecimento, tratamento das alterações metabólicas associadas (exp.: diabetes, dislipidémias), redução da ingestão de alimentos ricos em purinas e bebidas alcoólicas ¹.

1.1.1 Crises agudas

O tratamento das crises agudas de Gota deve ser iniciado com medidas gerais antiálgicas como o repouso do membro e a aplicação local de gelo durante períodos curtos de tempo, seguido de tratamento farmacológico que pode ser feito com recurso à toma de anti-inflamatórios ou colchicina ². Apesar de a colchicina ser considerado o tratamento clássico das crises agudas de Gota, para a maioria dos doentes os AINEs representam o tratamento de primeira linha ². Outros medicamentos, como os inibidores seletivos da Ciclo-oxigenase 2 (COXIBEs) e os corticosteroides orais ou de uso local, podem ser utilizados em doentes com intolerância ou baixa resposta aos AINEs e à colchicina ².

1.1.2 Medicamentos hipouricemiantes

O tratamento com medicamentos hipouricemiantes está indicado na prevenção de novos ataques agudos de Gota e deve ser introduzido sempre que se verifique uma das seguintes situações: doentes que já sofreram episódios agudos de Gota ²¹, hiperuricemia superior a 11 mg/dL, presença de tofos gotosos e doentes com nefropatia ou urolitíase ^{1,2}.

Este tipo de tratamento tem como objetivo alcançar e estabilizar a uricémia abaixo de 5 mg/dL ¹, dado que os ataques agudos de gota podem ser provocados por oscilações da uricémia, mesmo sem esta atingir valores muito elevados ^{1,2}.

Alopurinol

O alopurinol é o principal medicamento indicado no tratamento e na prevenção de crises de Gota, ao diminuir a concentração total de ácido úrico do organismo através da inibição da xantina-oxidase ⁵. A dose inicial deste medicamento deve ser de 50 a 100 mg/dia, aumentando progressivamente até 300 mg/dia, a dosagem mais comum utilizada ^{14,20}. Nos casos refratários, o alopurinol pode ser utilizado com segurança até 800 mg/dia, exceção feita em doentes com insuficiência renal ou hepática ⁸.

Nos doentes a uricémia deve ser controlada periodicamente de forma a reduzir-se a dosagem do alopurinol até à dose mínima eficaz, sem suspender o medicamento por completo, evitando assim o aparecimento de recidivas ²⁰. Este tratamento não deve ser iniciado durante as crises agudas de Gota pois pode precipitar novas crises ⁸.

Atendendo à realidade portuguesa, o tratamento com recurso ao alopurinol é fundamental, uma vez que atualmente é o único medicamento hipouricemiante aprovado e disponível comercialmente ²².

Outros medicamentos

Além dos medicamentos uricosúricos como o probenecid, a sulfimpirazona e a benzobromarona, utilizados em alguns países como alternativa em doentes intolerantes ao alopurinol ^{2,3}, recentemente surgiram novos medicamentos como a pegloticase, indicada para casos de Gota severa e refratária que não responde aos tratamentos clássicos ²³ e o febuxostat que é um inibidor não purínico da xantina-oxidase e poderá representar a melhor opção no tratamento dos doentes intolerantes ao alopurinol ².

Apesar da existência destas opções terapêuticas, em Portugal nenhum destes medicamentos está atualmente disponível e portanto não serão considerados como opções válidas no âmbito da presente avaliação económica.

Quadro 1: Medicamentos indicados no tratamento da Gota. Adaptado da base de dados Infomed, considerando a classificação farmacoterapêutica: “9.3 Medicamentos usados para o tratamento da gota”²².

Medicamento	Tratamento de crises agudas	Tratamento hipouricemiante/ gota crônica
Colchicina	Sim	Usado como medida profilática no início do tratamento com o alopurinol (durante 1 mês)
AINE	Sim	Usado como medida profilática no início do tratamento com o alopurinol (durante 1 mês)
Alopurinol	Não	Sim
Probenecid	Não	Não comercializado
Sulfimpirazona	Não	Não comercializado
Benzobromarona	Não	Não comercializado
Pegloticase	Não	Aprovado, mas não comercializado
Febuxostat	Não	Aprovado, mas não comercializado

1.1.3 Acompanhamento e referência

O acompanhamento dos doentes com Gota é importante e deve ser feito até se atingir a reversão da sintomatologia e a estabilização da uricemia abaixo dos 5mg/dL¹. A frequência deste acompanhamento depende da evolução da doença e da resposta do doente ao tratamento, bem como da sua disponibilidade em comparecer às consultas médicas. Após se atingir a estabilização da uricemia, um acompanhamento semestral poderá ser suficiente¹.

Os casos de Gota, quer agudos quer crônicos, devem ser referenciados à especialidade em reumatologia sempre que surgirem dúvidas no seu diagnóstico, ou quando existirem dificuldades no seu tratamento devido à intolerância ou ineficácia dos medicamentos usados¹.

1.2 Ocorrência de reações de Síndrome Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica em doentes tratados com o alopurinol

O alopurinol tem sido identificado como um dos principais medicamentos implicados na ocorrência de reações Síndrome Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica (SSJ/NET) em diversos estudos, sendo o principal exemplo o estudo multinacional EuroSCAR²⁴. Dos 379 doentes analisados, o uso do alopurinol esteve associado a 66 casos, representando 17,4% do total^{24,25}. Segundo os resultados do estudo, dosagens diárias iguais ou superiores a 200mg estão associadas a um maior risco de ocorrência de reações de SSJ/NET^{24,25}. Verificou-se, ainda, que este risco está limitado à fase inicial do tratamento, nomeadamente em doentes com menos de 8 semanas de tratamento^{24,25}.

Doentes portugueses

Em Portugal, estão publicados dois importantes estudos retrospectivos: um realizado por Moniz (2011) em que foram analisados os registos clínicos dos doentes internados na Unidade de Queimados do Hospital de São José ²⁶ e um outro realizado por Brinca (2011) onde foram analisados os casos de SSJ/NET diagnosticados no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra ²⁷.

No estudo da Unidade de Queimados do Hospital de São José foram identificados 20 casos de doentes diagnosticados com SSJ/NET entre maio de 1995 e dezembro de 2009, associados a medicamentos. O medicamento implicado na maioria dos internamentos foi o alopurinol, responsável por 35% dos casos ²⁶. Analisando apenas os casos de SSJ/NET induzidos pelo alopurinol, a taxa média de mortalidade registada foi de 42,9% e o tempo médio de internamento foi de 15 dias ²⁶.

No estudo do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra foram identificados 38 doentes hospitalizados entre junho de 2000 e junho de 2010 ²⁷. À semelhança dos estudos referidos anteriormente o principal medicamento implicado foi o alopurinol, responsável por 28,9 % dos casos ²⁷. Em relação aos casos induzidos apenas pelo alopurinol, a taxa média de mortalidade foi de 18,2% e o tempo médio de internamento foi de 18,16 dias ²⁷.

Em ambos os estudos não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na distribuição das reações de SSJ/NET entre sexos ^{26,27}.

1.2.1 Caracterização das reações de SSJ/NET

A SSJ e a NET são consideradas duas entidades dentro do mesmo espectro etiológico e fisiopatológico ²⁸.

A SSJ foi primeiramente descrita em 1922 por dois médicos norte-americanos (Stevens e Johnson) como uma síndrome mucocutânea aguda em dois jovens ^{26,29}. A condição caracterizava-se pelo aparecimento de conjuntivite purulenta grave, estomatite grave com necrose da mucosa e exantema cutâneo ²⁹. Esta síndrome tornou-se conhecida como SSJ e foi reconhecida como uma doença grave, potencialmente fatal, que na maioria dos casos é induzida por medicamentos ²⁹.

Em 1956, Alan Lyell descreveu em quatro doentes erupções da pele semelhantes a queimaduras, as quais apelidou de Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) ²⁹. Esta doença, que veio a ser conhecida por Síndrome de Lyell, foi designada de “tóxica” porque se pensava, na

altura, que os sintomas sistêmicos se deviam a toxinas em circulação ²⁶. Com o aparecimento de mais doentes com NET, nos anos seguintes à publicação de Lyell, concluiu-se que a NET é induzida por medicamentos ²⁹.

Atualmente considera-se que a SSJ e a NET diferem principalmente na extensão do deslocamento epidérmico, definido como o desnudamento da derme por discreta pressão digital (sinal de Nikolsky) da superfície corporal ^{10,29}. O deslocamento epidérmico é provocado pela rápida morte de queratinócitos por apoptose e resulta na separação da epiderme da derme ³⁰.



Figura 1: Deslocamento Epidérmico provocado pela rápida morte de queratinócitos por apoptose. Adaptado de Oliveira (2011) ³¹.

Quando o deslocamento epidérmico assume uma extensão inferior a 10% da área superfície corporal – designa-se por SSJ ¹⁰. Quando se verifica um deslocamento superior a 30% designa-se por NET ¹⁰. O quadro de transição intermédio, caracterizado por um deslocamento compreendido entre 10% - 30%, designa-se por síndrome de sobreposição (SS) ou *overlap* SSJ/NET ³². Quanto maior o envolvimento corporal, maior o risco de desequilíbrios hidroelectrolíticos e proteicos e maior o risco de sepsis ¹⁰.

A extensão das lesões cutâneas representa o principal fator de prognóstico ²⁹. Deste modo, os doentes com SSJ e SS têm um melhor prognóstico ⁹. Este é mais reservado se houver envolvimento sistémico com envolvimento hepático e renal, ou das mucosas internas como as broncopulmonar e intestinal ¹⁰. A idade avançada, um mau estado geral prévio e a ingestão de múltiplos medicamentos são outros fatores clínicos importantes implicados num pior prognóstico ³³.

As reações do espectro SSJ/NET são raras, com uma incidência estimada em 2 casos/milhão de habitantes na Europa ³⁴, mas têm um impacto muito significativo em termos de saúde pública devido à sua alta morbidade e mortalidade ²⁵.

As taxas de mortalidade referidas na literatura oscilam entre os <5% para a SSJ, os 15% para SS e os 30% ou mais para a NET ^{10,27,35}. A principal causa de morte dos doentes que desenvolvem SSJ/NET é a ocorrência de complicações pulmonares e infeções ⁹.

Alterações ao nível respiratório, lesões no tubo digestivo, alterações cutâneas e oculares são as complicações mais frequentes encontradas nestes doentes na fase aguda da doença ³³. No que diz respeito às complicações a longo prazo, a sua frequência é pouco conhecida ³⁶, mas o surgimento de zonas cutâneas hipopigmentadas e de complicações oftalmológicas são consideradas como as principais ^{26,27}. Como forma de prevenção, identificação e tratamento de possíveis complicações oculares tardias, todos os doentes deverão ser referenciados à Oftalmologia ²⁶.

Na ausência de complicações, a fase de recuperação dura geralmente entre uma a duas semanas, tempo necessário à reepitelização da pele e das mucosas ³³.

Quadro 2: Principais características clínicas das reações de SSJ/NET. Adaptado de Correia e Roujeau ^{10,35}.

Reação cutânea	Incubação (dias)	Lesões cutâneas	Iatrogenia %
SSJ	7-21	Erupção morbiliforme, bolhas, descolamento epidérmico <10%	70-90
SS	7-21	Erupção morbiliforme, bolhas, descolamento epidérmico entre 10 a 30%	70-90
NET	7-21	Erupção morbiliforme, bolhas, descolamento epidérmico >30%	70-90

Patogénese

Apesar dos mecanismos moleculares e celulares que levam ao desenvolvimento de SSJ/NET não estarem completamente esclarecidos ³⁰, é aceite que estas reações são desencadeadas pelo reconhecimento do medicamento por moléculas HLA-classe I e consequente ativação de linfócitos T CD8+ (citotóxicos) e de linfócitos *Natural Killer* (NK) que vão libertar citocinas e quimiocinas (moléculas sinalizadoras em processos inflamatórios e imunológicos), bem como proteínas citotóxicas desencadeando desta forma um processo massivo de apoptose dos queratinócitos ³⁷. A apoptose massiva de queratinócitos é considerada uma característica e um sinal morfológico claro do estágio inicial e de dano tecidual em SSJ/NET ³⁰.

Atualmente são propostas três vias possíveis para explicar o mecanismo que desencadeia a apoptose massiva dos queratinócitos: Interação Fas-FasL, perforina/granzima B, e granulicina ^{30,37}.

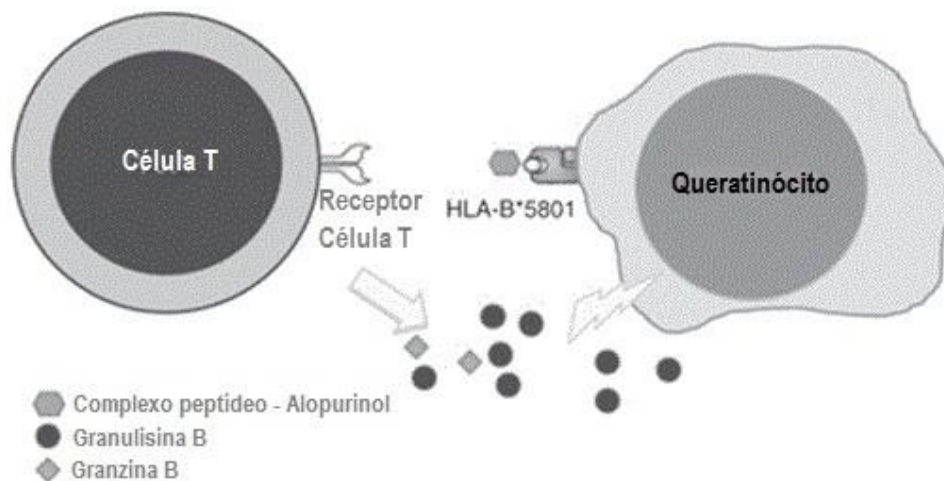


Figura 2: Modelo da indução de apoptose num queratinócito através da ligação medicamento-HLA-recetor específico linfócito T CD8+ (TCR). O Linfócito TCD8+ reconhece o complexo HLA-medicamento. Adaptado de Hershfield (2013) ¹⁴

i. Apoptose induzida via Fas-FasL

A via Fas-FasL é o mecanismo imunológico mais estudado para explicar o processo de indução de apoptose nos queratinócitos em SSJ/NET ³⁷. Viard e col. (1998) apresentaram um modelo em que o recetor CD95 (Fas) funciona como um recetor da morte quando ativado pelo seu ligando (FasL), desencadeando a apoptose do queratinócito ³⁸. Como os queratinócitos são as células que mais expressam o Fas e o FasL, são também as que mais sofrem com o processo de apoptose desencadeado por este mecanismo ^{26,30}.

Abe e col. (2003) demonstraram que o soro de doentes com SSJ/NET tem uma elevada concentração de FasL solúvel (sFasL) e a capacidade de induzir apoptose numa cultura de queratinócitos ³⁹. Os mesmos investigadores demonstraram, também, que os elevados níveis de sFasL são produzidos por células mononucleares de sangue periférico, e que o nível de sFasL do soro pode ser utilizado como um indicador no diagnóstico precoce de SSJ/NET ³⁹.

ii. Apoptose induzida via Perforina/Granzima B

Concentrações elevadas de perforina e granzima B foram detetadas nas fases iniciais de SSJ/NET, sugerindo a existência de um mecanismo citotóxico mediado por linfócitos T ⁴⁰. Nassif e col. (2002) apresentaram uma proposta diferente à via Fas-FasL, demonstrando que a citotoxicidade presente em SSJ/NET pode ser diminuída utilizando inibidores de perforina/granzima B ⁴¹. A perforina e a granzima B estão armazenadas em grânulos

secretores de linfócitos T citotóxicos ativados e linfócitos NK ³⁷. A perforina ao ligar-se às membranas plasmáticas dos queratinócitos abre um canal que permite a entrada da granzima B, ativando posteriormente a cascata das caspases e provocando a apoptose da célula ³⁷.

iii. Apoptose induzida via Granulicina

Mais recentemente, Chung e col. (2008) demonstraram que a granulicina, proteína citotóxica produzida por linfócitos T citotóxicos e NK, é o mediador chave da indução de apoptose nos queratinócitos ^{42,43}. Demonstraram, ainda, que esta via patogénica mediada pela granulicina não implica contacto celular direto ⁴². As concentrações de granulicina encontradas na análise de fluidos de lesões em doentes com SSJ/NET são 2-4 vezes maiores que as concentrações encontradas para a perforina, granzima B ou sFasL. Para além disso, o nível de citotoxicidade demonstrado é superior aos níveis de citotoxicidade demonstrados por sFasL, perforina e granzima B ^{37,42}. O aumento dos níveis de granulicina poderá servir como um biomarcador de diagnóstico nas fases precoces de SSJ/NET ³⁷.

O conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos na patogénese destas reações é fundamental para obter biomarcadores e alvos terapêuticos que permitam um diagnóstico e tratamento precoce para estas reações cutâneas graves ³⁷.

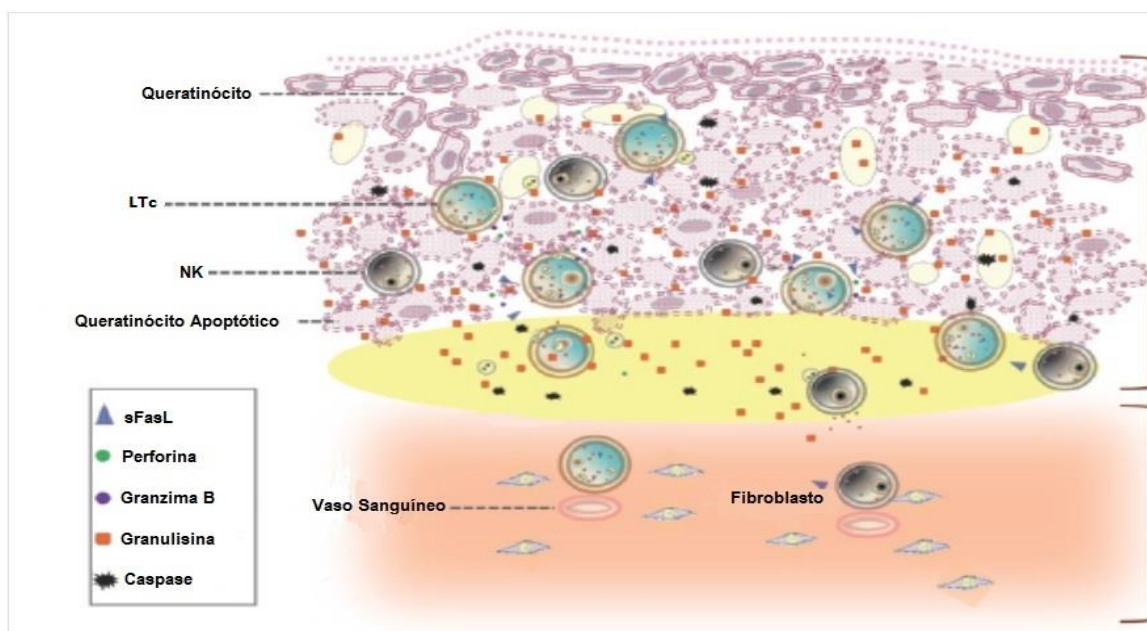


Figura 3: Patogénese de SSJ/NET. Migração de linfócitos T citotóxicos e NK para a epiderme e libertação de mediadores imunológicos para o espaço extracelular. Comparação das concentrações de mediadores. Adaptado Chung (2010) ³⁷

1.2.2 Tratamento

O tratamento médico ideal dos casos de SSJ/NET está dependente de um diagnóstico precoce, da descontinuação do medicamento implicado, de cuidados básicos de saúde e de terapia específica³⁰. Sempre que exista suspeita de um quadro de SSJ/NET o doente deve ser orientado rapidamente para uma unidade de cuidados intensivos com condições adequadas ao seu tratamento, ou seja, uma Unidade de Queimados^{10,33}. Este facto é de elevada importância, uma vez que atrasos superiores a 48 horas, na transferência destes doentes estão relacionados com o aumento da morbidade e mortalidade³³.

A baixa prevalência de reações de SSJ/NET tem tornado difícil a realização de ensaios clínicos aleatorizados, e por este motivo, as abordagens terapêuticas relatadas resultam do tratamento de casos individuais ou de pequenas séries de doentes não controladas³⁰. Em teoria, e tendo em conta as recentes pesquisas, as terapias com maior potencial no tratamento de SSJ/NET resultam da capacidade de bloquear a apoptose dos queratinócitos³⁰. Alguns destes tratamentos têm mostrado resultados promissores no tratamento de SSJ/NET, enquanto outros têm demonstrado resultados controversos, ou mesmo nefastos como o caso da talidomida. Em 1998, um ensaio clínico aleatorizado realizado para avaliar o potencial deste medicamento, teve de ser interrompido devido ao excesso de mortalidade verificado no grupo tratado com a talidomida (morte de 10/12 doentes)⁴⁴.

O corpo clínico da unidade de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra adotou um protocolo para o tratamento da NET com o qual têm obtido bons resultados³³. O uso de medicamentos do tipo corticosteroides não faz parte dos tratamentos propostos neste protocolo (consultar anexo I)³³.

Terapia específica

A maioria dos estudos realizados aborda tratamentos que têm a capacidade de modificar a resposta imunológica, nomeadamente: corticosteróides, ciclosporina A, ciclofosfamida, plasmaferese, N- acetilcisteína e imunoglobulinas intravenosas (IVIGs)^{30,45}.

i. Ciclosporina A e Ciclofosfamida

A ciclosporina é um antibiótico péptico imunossupressor, cuja utilidade é defendida por vários autores devido à sua capacidade em inibir a atividade de linfócitos T, de macrófagos e a ação de citocinas (TNF- α , IL-2), diminuindo desta forma a apoptose de

queratinócitos e consequente destruição da epiderme ^{26,46,47}. Partindo da mesma base racional, outros autores defendem a administração da ciclofosfamida, agente citotóxico usado habitualmente no tratamento do cancro ^{26,48}. Estes medicamentos devem ser utilizados em baixas doses e durante curtos períodos, uma vez que devido à sua capacidade imunossupressora podem prejudicar os doentes já por si imunocomprometidos ²⁶.

ii. N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína, usada frequentemente como um agente mucolítico e no tratamento de intoxicações por paracetamol, parece ter uma ação benéfica em doentes com NET quando usada em elevadas concentrações ³³. O mecanismo de ação ainda não está bem esclarecido mas supõe-se que este medicamento aumenta a capacidade antioxidante das células através do aumento dos níveis intracelulares de cisteína, necessários para a produção de glutatião ³³. São ainda, propostos outros mecanismos nomeadamente a inibição da produção de citocinas que medeiam as reações imunes, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), a interleucina I (IL-I) e a inibição da produção de radicais livres de oxigénio ^{33,49}.

iii. Plasmaferese

A plasmaferese tem demonstrado ser um tratamento seguro que proporciona um alívio rápido da dor e uma cessação rápida da necrose, diminuindo o período de internamento dos doentes ^{33,50}. O uso deste tratamento é fundamentado na capacidade de remoção do fármaco e/ou seus metabolitos, bem como dos mediadores inflamatórios do organismo do doente ^{33,51}.

iv. Corticosteroides

Nos últimos anos, diversos estudos tentaram demonstrar a eficácia dos corticosteroides, mas a melhoria de doentes com SSJ/NET sujeitos ao tratamento com estes medicamentos não está, ainda, bem esclarecida, tendo-se verificado mesmo o aumento de mortalidade em alguns casos ^{30,45}. O uso sistémico de corticosteróides tem sido usado ao longo de muitos anos no tratamento destas reações cutâneas apesar da falta de evidências concretas em relação aos reais benefícios do seu uso ⁵². Este tratamento tem vindo a ser posto de lado principalmente devido à capacidade imunossupressora dos corticosteroides

que pode facilitar o aparecimento de infeções, mascarando os sinais iniciais de um quadro séptico ³³. O tratamento com este tipo de medicamentos provoca, também, um atraso no processo de cicatrização e um maior risco de hemorragia gastrointestinal ³³.

Apesar da controvérsia, os RCMs dos medicamentos que contêm o alopurinol como princípio ativo, fazem referência ao possível benefício deste tipo de medicamentos no tratamento das reações de SSJ/NET ⁸.

v. Imunoglobulinas intravenosas humanas

As IVIGs são uma das últimas terapias propostas para o tratamento de SSJ/NET ⁵³. Este tratamento foi inicialmente proposto por Viard e col. (1998) e fundamenta-se na capacidade das IVIGs bloquearem os recetores Fas (CD95), cuja ativação é responsável pela indução de apoptose nos queratinócitos ³⁸. Anticorpos anti-Fas encontram-se presentes naturalmente na imunoglobulina humana e o seu uso consegue inibir “*in vitro*” a apoptose nos queratinócitos ^{38,54}.

Outros tratamentos

O tratamento com medicamentos analgésicos do tipo opiáceo (em detrimento do uso de AINEs), o uso de benzodiazepinas, de antibióticos e heparinas, sessões de fisioterapia articular e respiratória, cobertura das zonas expostas com aloenxertos cutâneos ou substitutos sintéticos são tratamentos que podem ser necessários neste tipo de doentes, principalmente doentes que desenvolvem NET ³³.

Recomenda-se também a referenciação destes doentes a uma consulta de oftalmologia pós-alta, de maneira a prevenir, identificar e tratar possíveis complicações oculares tardias ^{26,33}.

2. Teste farmacogenético para identificação do alelo HLA-B*5801

Os genes do sistema HLA estão envolvidos na resposta imunológica do organismo contra as agressões causadas por agentes patogénicos e células tumorais ⁵⁵. O sistema HLA é uma das regiões do genoma humano mais complexas e polimórficas ⁵⁶ e a mais importante no que diz respeito ao desenvolvimento e funcionamento do sistema imunológico, estando relacionado com mais de 100 doenças diferentes, nomeadamente doenças autoimunes ⁵⁵.

Nos últimos anos, vários estudos realizados na área da farmacogenética têm evidenciado o papel de alelos do sistema HLA no desenvolvimento de reações de hipersensibilidade a alguns medicamentos ^{11,13,15}. Entre estes, destacam-se os estudos que demonstraram a existência de uma associação entre o alelo HLA-B*5801 e a ocorrência de reações de SSJ/NET em doentes tratados com alopurinol ¹⁴.

Estes estudos, realizados com indivíduos de diferentes origens étnicas, têm demonstrado que o alelo HLA-B*5801 representa um importante fator de risco no desenvolvimento de SSJ/NET ¹⁴. Este risco mostrou ser mais significativo em indivíduos chineses de etnia *Han* ¹³ e tailandeses de etnia *Thai* ⁵⁷, uma vez que o alelo foi encontrado na totalidade dos casos de SSJ/NET analisados. Em indivíduos europeus de origem caucasiana, também foi demonstrado que o alelo HLA-B*5801 está associado a um risco acrescido no desenvolvimento de SSJ/NET em doentes tratados alopurinol, apesar de este alelo não ter sido encontrado em todos os doentes com SSJ/NET ^{15,16}, com exceção para o estudo realizado com doentes italianos ⁴. No que respeita à população portuguesa, e de acordo com os resultados do único estudo até agora realizado, foi demonstrado que este alelo está implicado no desenvolvimento de aproximadamente 67% das reações de SSJ/NET ¹⁵.

Quadro 3: Associação entre o alelo HLA-B*5801 e a ocorrência de SSJ/NET em doentes tratados com o alopurinol.

Autor	Ano	Tipo de população	Frequência do alelo HLA-B*5801 nos doentes com SSJ/NET (%)
Hung S. (1)	2005	Chineses (etnia Han)	100
Lonjou C. (2)	2008	Caucasianos europeus	55,6
Kaniwa N. (3)	2008	Japoneses	56
Tassaneeyakul W. (4)	2009	Tailandeses (etnia Thai)	100
Atzori L. (5)	2012	Italianos	100
Gonçalo M. (6)	2013	Portugueses	67

Com base nestes resultados, tem sido proposta a utilização generalizada de um teste farmacogenético para a análise do alelo HLA-B*5801, nos doentes que vão iniciar tratamento com o alopurinol. Com a utilização deste teste, pretende-se identificar, *a priori*, todos os indivíduos portadores deste alelo, impedindo desta forma que estes sejam sujeitos ao tratamento com este medicamento ¹⁴.

Atualmente, alguns laboratórios já comercializam este tipo de teste, nomeadamente em países como os Estados Unidos da América, Canadá e Taiwan ¹⁴. Em Portugal, ainda não se encontra em comercialização nenhum teste específico para a análise deste alelo, contudo os laboratórios de genética das instituições integradas no SNS, de universidades ou de algumas unidades privadas têm capacidade para analisar a presença deste alelo, desde que tenham acesso à tecnologia de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e experiência na análise genética do sistema HLA.

2.1 Principais métodos usados na análise do alelo HLA-B*5801

A identificação do alelo HLA-B*5801 ou qualquer outro alelo do sistema HLA é feita por métodos moleculares desenvolvidos a partir da tecnologia de PCR ^{59,60}. De acordo com os estudos publicados, incluindo o estudo realizado com doentes portugueses ^{4,13,15,16,57,58}, atualmente os principais métodos usados na caracterização alélica do sistema HLA são: *Sequence-Specific Oligonucleotide (SSO)*, *Sequence-Specific Primer (SSP)* e *Sequence-Based Typing (SBT)*.

Estes métodos são amplamente utilizados em investigação e na prática clínica ^{59,60}, e a sua escolha dependente de características como: a rapidez necessária, número de amostras, tipo de resolução, equipamento existente, orçamento disponível e experiência dos recursos humanos ⁵⁹.

PCR-SSO

A caracterização alélica por SSO recorre a *primers* (oligonucleótidos) complementares de zonas conservadas para amplificar os exões polimórficos dos *loci* HLA (exões 2 e 3 dos genes HLA classe I) ^{59,60}. O ADN amplificado é fixo numa membrana de *nylon* (a sua carga positiva permite uma fixação forte do ADN) e hibridizado com sondas oligonucleotídicas marcadas com fluorescência ⁵⁹. As amostras são testadas por um único tipo de sonda numa única membrana e o tamanho desta pode ser aumentado para incorporar um maior número de amostras ⁶⁰. Quando se verifica complementaridade entre o ADN amplificado e a sonda ocorre hibridização produzindo-se um padrão cuja análise permite identificar os alelos presentes do sistema HLA ^{59,60}.

Este método demora aproximadamente dois dias (desde a etapa da PCR até ao resultado final), mas o elevado número de amostras que se podem analisar (88-184

amostras) e o facto de poder ser executado por um único técnico, torna-o num método bastante vantajoso em termos de custo-efetividade ⁶⁰.

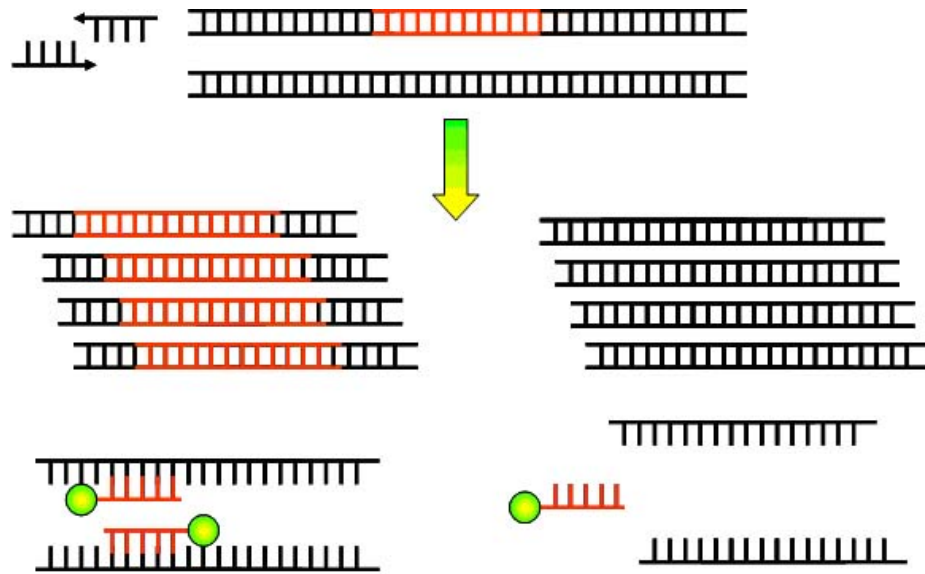


Figura 4: Método PCR-SSO: o DNA da amostra amplificado através da PCR é fixo numa membrana de nylon e testado com sondas oligonucleotídicas marcadas com fluorescência. Quando se verifica complementaridade entre a sonda e a amostra ocorre hibridização produzindo-se um padrão, cuja análise permite identificar os alelos presentes do sistema HLA ⁶¹.

PCR-SSO reverso

Como o método SSO não é indicado para a análise de pequenos números de amostras, surgiu uma variação deste método chamado de SSO-reverso ⁶⁰. Neste método, as sondas oligonucleotídicas são individualmente ligadas a membranas, de forma a que cada membrana contenha todas as sondas necessárias para analisar um locus HLA ou grupo alélico ⁶⁰. Estas membranas são preparadas anteriormente e armazenadas de forma a poderem ser utilizadas a qualquer momento ⁶⁰. O ADN da amostra amplificado é hibridizado com as sondas ligadas à membrana e detetado por fluorescência ou coloração ⁶⁰.

PCR-SSP

O método SSP utiliza diretamente a técnica de PCR para identificar os alelos do sistema HLA com recurso a *primers* complementares de sequências nucleotídicas polimórficas conhecidas ⁵⁹. No caso da análise genética do sistema HLA-B, os *primers* usados detetam os polimorfismos no exão 2 e 3 dos genes HLA classe I, pois é nesta região que se encontram a maioria dos polimorfismos conhecidos ⁶⁰. A amplificação do ADN ocorre

sempre que se verifique complementaridade com os *primers*, é detetada através de eletroforese dos produtos da PCR (em gel de agarose) e revelada através de exposição ultravioleta (UV) ⁶⁰. É um método rápido (2-3 horas, incluindo a extração do ADN) e adequado para casos urgentes como a genotipagem de doadores de órgão para transplantação ⁶⁰. Devido ao elevado número de PCRs requerido para cada amostra, este método é pouco adequado e bastante dispendioso na análise de um elevado número de amostras ⁶⁰.

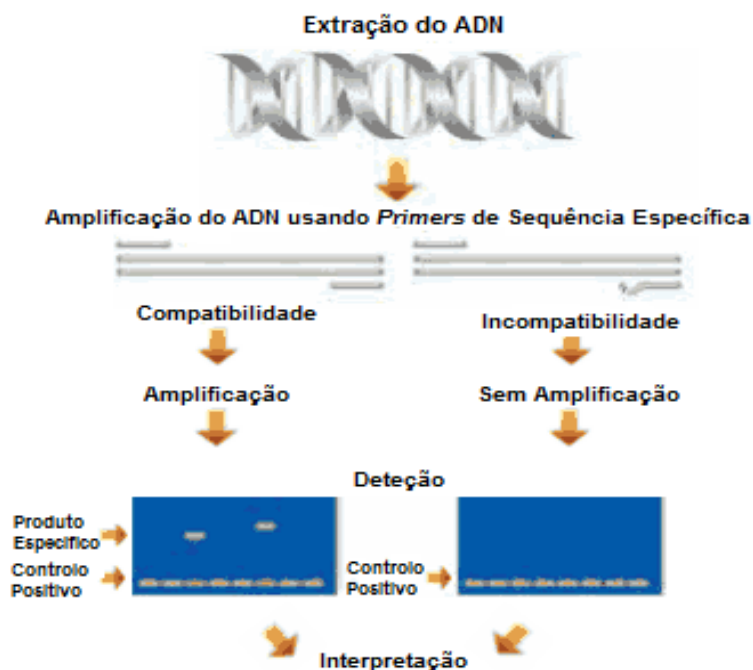


Figura 5: Método PCR-SSP: o ADN da amostra é amplificado sempre que ocorra complementaridade entre a amostra e os *primers* usados. A complementaridade é detetada através de eletroforese em gel de agarose e revelada através de exposição UV ⁶².

SBT

A sequenciação nucleotídica (SBT) é atualmente o método molecular usado mais fiável e que permite a identificação direta de novos alelos ⁵⁹. É considerado um método de alta resolução e com o desenvolvimento de sequenciadores automáticos tornou-se cada vez mais utilizado na rotina dos laboratórios de diagnóstico ⁶³. Baseia-se na amplificação por PCR de fragmentos de ADN específicos dos alelos HLA e sua posterior sequenciação ^{59,64}. A maioria dos laboratórios usa a sequenciação dos exões 2 e 3 dos genes do sistema HLA na sua estratégia de análise por SBT ⁶⁴.

2.2 Interpretação do teste

O resultado do teste deverá ser apresentado de duas formas ¹⁴:

- HLA-B*5801 positivo: indivíduo portador do alelo;
- HLA-B*5801 negativo: indivíduo não portador do alelo.

Como este alelo não está implicado em alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas do alopurinol, resulta que a deteção de uma única cópia do alelo HLA-B*5801 é suficiente para considerar o resultado do teste positivo ¹⁴. Na ausência de cópias deste alelo considera-se o resultado como negativo, não existindo resultados intermédios na genotipagem deste alelo ¹⁴.

No sentido de facilitar a compreensão e implementação do teste farmacogenético para identificação do alelo HLA-B*5801, Hershfield e col. (2012) desenvolveram uma *guideline* onde estabeleceram a forma como o clínico deve abordar o tratamento com o alopurinol, considerando os dois possíveis resultados do teste farmacogenético ¹⁴. As principais recomendações propostas estão resumidas no quadro 4.

Quadro 4: Recomendações sobre o uso terapêutico do alopurinol segundo o genótipo HLA-B*5801. Adaptado de Hershfield (2013) ¹⁴

Genótipo	Resultado do teste	Implicações na saúde do doente	Recomendações sobre o tratamento com o alopurinol	Classificação das recomendações
Não portador do alelo HLA-B*5801 (*X/*X)	Negativo	Risco de reações de SSJ/NET baixo	Tratamento com o alopurinol indicado para as dosagens aprovadas pelo regulador	Forte
Portador do alelo HLA-B*5801 (*5801/*5801) (*5801/*X)	Positivo	Risco de reações de SSJ/NET significativamente acrescido	Tratamento com o alopurinol contraindicado	Forte

2.3 Limitações na utilização do teste farmacogenético

A utilização do teste não é suficiente para evitar a ocorrência de todas as reações de SSJ/NET induzidas pelo alopurinol, uma vez que, o alelo HLA-B*5801 não é capaz de explicar a totalidade dos casos ocorridos em doentes portugueses ¹⁵. Isto significa que o clínico não pode excluir por completo a ocorrência de um evento adverso deste tipo em doentes, cujo resultado do teste é negativo.

Por outro lado, este teste não pode ser utilizado para prevenir a ocorrência de outros tipos de reações adversas³, excetuando a síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol ¹⁴.

³ Diversos estudos têm evidenciado o papel do alelo HLA-B*5801 no desenvolvimento da síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol ¹⁴. Como tal, e embora não seja alvo de análise neste estudo, o teste farmacogenético poderá ser útil na diminuição da ocorrência deste tipo de reação adversa de forma semelhante à considerada para as reações de SSJ/NET.

III Desenvolvimento do estudo de avaliação económica

Como foi referido, o presente estudo tem como objetivo avaliar a relação custo-efetividade da utilização de um teste farmacogenético em doentes que vão iniciar tratamento hipouricemiante com o alopurinol, face à sua não utilização.

Para isso, foram avaliados os custos e as consequências para cada alternativa. De acordo com as “Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos”⁶⁵, os resultados obtidos foram conjugados num único indicador - razão incremental de custo-efetividade (RICE) – estimando-se o custo adicional por cada reação de SSJ/NET evitada.

I. Técnica de Análise

Na realização de estudos de avaliação económica existem três técnicas de análise que podem ser utilizadas: a análise custo-efetividade (ACE), a análise custo-utilidade (ACU) e a análise custo-benefício⁴ (ACB)⁶⁶.

A ACE é uma técnica de análise na qual a valorização das consequências é feita através da utilização de um indicador que é quantificado em unidades físicas, como por exemplo: anos de vida ganhos ou número de casos evitados⁶⁶. Neste tipo de análise a interpretação dos resultados por parte dos profissionais de saúde é facilitada, na medida em que estes estão familiarizados com o significado do indicador de efetividade utilizado⁶⁷. No entanto, e dadas as características das unidades físicas, esta técnica de análise apenas permite comparações entre resultados de tratamentos para a mesma patologia⁶⁶.

A ACU é considerada uma técnica muito similar à ACE⁶⁶, na qual as consequências são normalmente medidas através do indicador “anos de vida ganhos ponderados pela qualidade de vida”⁵ (AVAQ)^{66,67}. Ao contrário da técnica apresentada anteriormente, a ACU

⁴ Neste trabalho não foi considerada a análise de minimização de custos (AMC), pois através do trabalho de Dakin (2011) ficou definitivamente demonstrado que a ACM não é uma técnica de análise económica, uma vez que pressupõem que as consequências associadas a todas as alternativas em análise sejam exatamente iguais, o que dada a elevada incerteza associada aos dados utilizados, nunca acontece⁶⁸.

⁵ Os anos de vida ganhos ponderados pela qualidade de vida (AVAQ), são calculados através de fatores de ponderação que refletem a agregação de preferências (“utilidades”) individuais quanto ao resultado da intervenção⁶⁵. A adoção de AVAQ deve ser introduzida sempre que se considerar a qualidade de vida como uma importante consequência clínica^{65,67}.

permite a comparação dos resultados de estudos realizados para diferentes tipos de patologias ⁶⁵.

Por fim, a ACB⁶ é considerada a técnica de análise mais abrangente que pode ser utilizada em estudos de avaliação económica, através da qual, tanto os custos como as consequências de uma intervenção são valorizados em unidades monetárias ⁶⁷. Esta técnica tem uma fundamentação teórica mais sólida, uma vez que se baseia na teoria do bem-estar económico. Ao contrário das técnicas apresentadas anteriormente, a realização de uma ACB permite a comparação entre os resultados de tratamentos para diferentes tipos de patologias, com investimentos públicos noutros sectores económicos que não o da saúde ^{65,66}. Contudo, a utilização desta técnica levanta questões de medição bastante discutíveis, nomeadamente no que diz respeito à atribuição de um valor para a vida do doente.

Quadro 5: Diferenças entre a valorização de custos e consequências nos diferentes tipos de análise. Adaptado de Drummond (2005) ⁶⁶

<i>Tipo de análise</i>	<i>Valorização dos custos</i>	<i>Valorização das consequências</i>
ACE	Unidades monetárias	Unidades físicas
ACU	Unidades monetárias	Utilidades (exp.: AVAQ)
ACB	Unidades monetárias	Unidades monetárias

Neste estudo, as consequências associadas às alternativas foram medidas através do resultado intermédio “número de reações de SSJ/NET”. A diferença entre o número de reações ocorridas para cada alternativa permitiu, de forma direta, calcular o “número de reações de SSJ/NET evitadas”, que corresponde ao indicador de efetividade utilizado no estudo. A utilização deste indicador de efetividade permitiu avaliar diretamente o principal resultado da utilização do teste farmacogenético, demonstrando ser, por este motivo, o indicador que melhor interpreta o contributo da utilização desta tecnologia para a melhoria da prestação de cuidados de saúde neste tipo de doentes.

Alternativamente, e atendendo à abordagem preferida, no que toca à realização de avaliações económicas de tecnologias de saúde, foi ponderada a medição das consequências em termos de “anos de vida ganhos” (AVG). No entanto, a utilização deste indicador seria responsável pela introdução de mais incerteza no estudo, uma vez que a relação entre a utilização do teste farmacogenético e a sobrevivência não é uma relação direta, dado que o teste

⁶ Nesta análise os benefícios dos programas são avaliados através de métodos que consideram a preferência dos doentes e permitem definir a sua “disposição a pagar” ^{66,67}. Estes métodos são aplicados a cada programa, permitindo converter os benefícios num valor monetário ^{66,67}.

não é capaz de alterar a evolução natural das reações de SSJ/NET, e a mortalidade associada a estas reações adversas está fortemente dependente de outros fatores sobre os quais o teste não tem nenhuma influência, como sendo a rapidez no diagnóstico, o tipo de unidade de cuidados onde o tratamento é prestado, experiência do corpo clínico em tratar este tipo de doentes e o protocolo de tratamento adotado. Chama-se, também, a atenção para o facto de a utilização do indicador “número de reações de SSJ/NET evitadas”, implicitamente considerar o aumento de sobrevida.

Para além disso, e atendendo ao impacto das reações de SSJ/NET sobre a vida dos doentes, existiria a necessidade de ponderar os AVG pela qualidade de vida (AVAQ). Como até à data, não foi possível identificar nenhum estudo onde tivessem sido estimados ponderadores de qualidade de vida para doentes que sofreram episódios de SSJ/NET, a utilização do indicador AVAQ obrigaria à introdução de cálculos e despesas adicionais, na medida em que, implicaria a utilização de instrumentos⁷ (realização de inquéritos), que permitissem medir a qualidade de vida neste tipo de doentes. Em relação à possibilidade de medir as consequências em termos monetários, esta não foi equacionada, uma vez que a sua utilização, tal como referido, levanta questões de medição muito discutíveis.

Por estas razões, neste estudo de avaliação económica foi realizada uma ACE, utilizando-se como indicador de efetividade o “número de reações de SSJ/NET evitadas”. Considerou-se que desta forma foi realizado um estudo mais direto, simples e intuitivo.

As relações custo-efetividade das duas alternativas em avaliação foram comparadas através do cálculo da razão incremental de custo-efetividade (RICE), que permitiu estimar o custo adicional por cada reação de SSJ/NET evitada.

⁷ A qualidade de vida pode ser medida através de instrumentos, que podem ser do tipo valorativo ou descritivo. Os primeiros permitem medir os diferentes níveis de limitação da atividade numa escala cardinal entre 0 (morte) e 1 (perfeita saúde) ⁶⁵. Dado que, nenhum destes métodos valorativos apresenta superioridade, qualquer um deles pode ser utilizado, desde que tenha sido validado para Portugal e a sua escolha seja justificada ⁶⁵. Exemplo: EQ-5D.

O segundo tipo de instrumentos, tal como o nome indica, são meramente descritivos dos níveis de limitação da atividade. Apesar da sua inclusão no estudo de avaliação representar uma mais-valia, este tipo de instrumentos não substituem os métodos valorativos pois a sua utilização não constitui base suficiente para a realização de um estudo custo-utilidade ⁶⁵. Exemplo: SF-36.

2. Modelo analítico de decisão

2.1 Descrição

O modelo analítico adotado para a análise do problema de decisão em estudo neste trabalho, consiste num diagrama em árvore. Este diagrama foi construído de forma a estruturar todas as sequências de eventos que poderão ocorrer após o início do tratamento com alopurinol em doentes diagnosticados com Gota, e admite apenas dois resultados: sem reação de SSJ/NET e com reação de SSJ/NET.

Através da árvore de decisão são comparados dois cenários, cujo factor de distinção, na verdade, representa o motivo pelo qual se realizou o estudo: avaliar a relação de custo-efetividade da utilização generalizada do teste farmacogenético.

O primeiro cenário, reflete a prática clínica corrente, e considera que todos os doentes iniciam tratamento com o alopurinol. O segundo cenário considera a implementação generalizada do teste farmacogenético, estando o tratamento com o alopurinol dependente do resultado deste:

- Resultado negativo: doente inicia o tratamento com o alopurinol;
- Resultado positivo: o tratamento com o alopurinol é considerado contraindicado e o doente é referenciado à especialidade em reumatologia.

O horizonte temporal considerado na análise foi de três meses (90 dias), uma vez que, de acordo com os resultados dos principais estudos nacionais e internacionais²⁵⁻²⁷, o risco de ocorrência de reações de SSJ/NET está limitado às primeiras oito semanas de tratamento com o alopurinol. Por este motivo considerou-se que este período de tempo, apesar de curto, foi suficiente para englobar todos os casos de SSJ/NET induzidos por este medicamento.

Devido à curta duração do horizonte temporal não se procedeu a nenhuma atualização, quer dos custos quer das consequências.

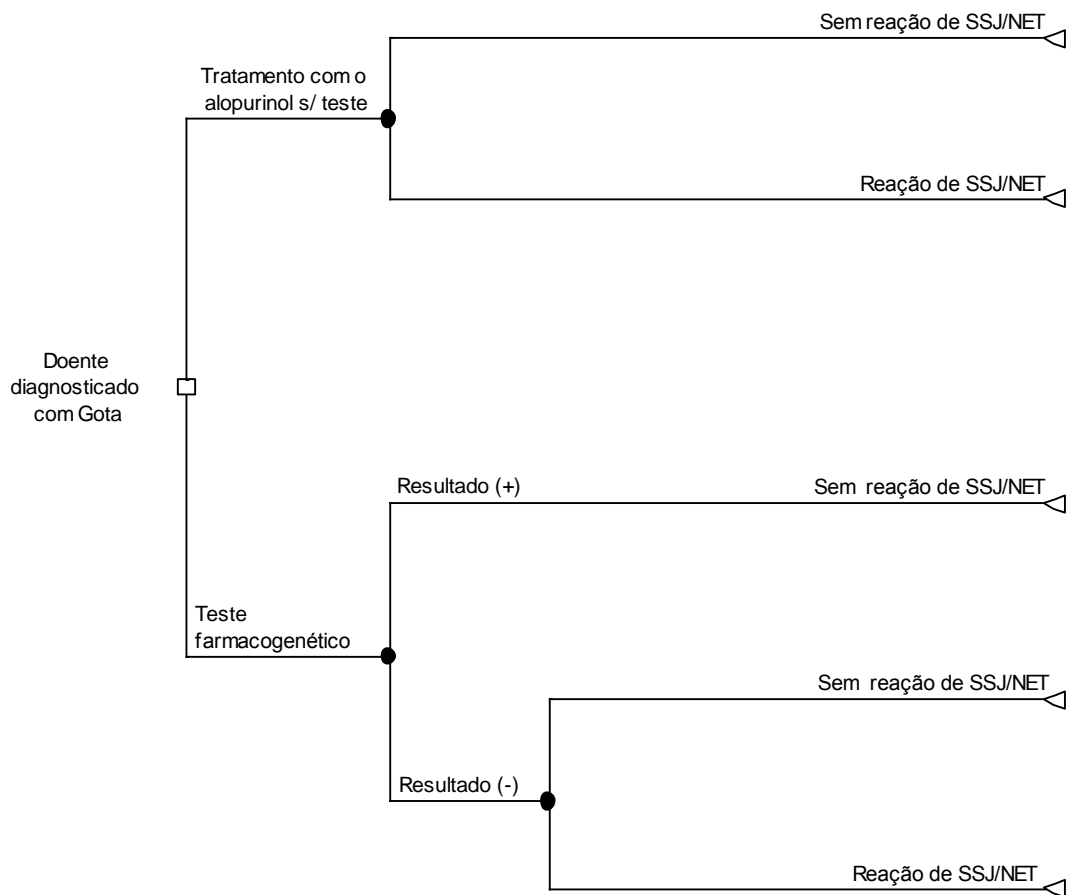


Figura 6: Árvore de decisão.

A construção do modelo assenta nos seguintes pressupostos:

- A população-alvo foi constituída por doentes portugueses de origem caucasiana, diagnosticados com Gota. Foram incluídos doentes de ambos os sexos;
- Apenas foram consideradas reações adversas do espectro SSJ/NET;
- As reações de SSJ/NET foram abordadas de forma agregada no que diz respeito à sua ocorrência como consequência adversa do tratamento, ao invés de considerar individualmente cada tipo de reação (SSJ, SS e NET);
- De acordo com os métodos moleculares utilizados na caracterização alélica do sistema HLA, e com base nos resultados dos estudos de associação realizados com doentes caucasianos ^{15,16}, assumiu-se que o teste farmacogenético tem uma precisão de 100%, isto é, não dá falsos positivos nem falsos negativos;
- Todos os doentes rastreados e portadores do alelo HLA-B*5801 foram referenciados à reumatologia;

-
- Nos doentes portadores do alelo não foi admitida a ocorrência de reações de SSJ/NET induzidas pelo alopurinol, uma vez que estes doentes não foram sujeitos ao tratamento com este medicamento.

2.2 Parâmetros do modelo

As probabilidades de ocorrência dos eventos considerados na árvore de decisão foram obtidas a partir de literatura científica publicada. Como tal, foi feita uma pesquisa bibliográfica com o objetivo de identificar estudos, preferencialmente realizados com doentes portugueses, que permitissem obter as probabilidades descritas neste modelo. Esta pesquisa foi realizada através de consulta das bases de dados *Cochrane Library* e *Pubmed*, considerando-se para o efeito, todas as publicações desde a criação das bases de dados até ao dia 31 de outubro de 2013.

Em termos práticos, a pesquisa foi realizada em duas fases. Na primeira fase, foi feita uma consulta mais abrangente, que teve como objetivo a identificação de estudos que possibilitassem estimar a probabilidade de ocorrência de reações de SSJ/NET em doentes tratados com o alopurinol. Foram utilizados termos *MeSH* da SSJ e NET, combinados com os termos “hipersensitivity syndromes”, com o nome do princípio ativo “*allopurinol*” e com os termos para a incidência: “*incidence*” e “*incidence rate*”. Contudo, não foram identificados estudos realizados com doentes portugueses ou com indivíduos de outras nacionalidades.

Na segunda fase, foram pesquisados estudos realizados com doentes portugueses, nomeadamente estudos de associação para o alelo HLA-B*5801 e a ocorrência de SSJ/NET. Foram utilizados termos *MeSH* da SSJ e NET, combinados com os termos “*allopurinol*” e “*HLA-B*5801*”. Através desta pesquisa foi identificado um estudo da autoria de Gonçalo (2013)¹⁵, cujos resultados permitiram estimar o valor das probabilidades descritas no ramo inferior da árvore de decisão.

Probabilidade de ocorrência de reações de SSJ/NET em doentes tratados com o alopurinol

Tal como referido anteriormente, não foi identificada na literatura a probabilidade de ocorrência de reações de SSJ/NET em doentes portugueses que receberam tratamento com alopurinol. Dada a ausência de dados, o valor desta probabilidade foi estimado através da razão entre o número de reações de SSJ/NET que ocorrem anualmente por exposição ao

alopurinol, pelo número total de doentes que iniciam anualmente tratamento com este medicamento. Este cálculo assenta no pressuposto de que este tipo de reações adversas ocorre apenas em doentes que se encontram na fase inicial do tratamento com o alopurinol, nomeadamente, durante as primeiras oito semanas de tratamento ^{24,26,27}.

O número total de doentes que iniciam anualmente tratamento com alopurinol foi estimado a partir da incidência da Gota, uma vez que esta doença é a principal indicação terapêutica para o tratamento com alopurinol, não existindo atualmente, em Portugal, outra alternativa terapêutica com indicação aprovada para o tratamento hipouricemiante. Considerando que a maioria destes doentes são tratados com alopurinol, assumiu-se que o número de doentes diagnosticados anualmente com Gota representa uma boa estimativa para o número total de doentes que iniciam anualmente tratamento com este medicamento.

Como o valor de incidência de Gota na população portuguesa não foi identificado na literatura científica, este valor foi extrapolado a partir de um estudo realizado com doentes italianos, da autoria de Trifirò (2012) ¹⁹, e que corresponde a 0,95 novos casos de Gota/1000 habitante. A utilização deste estudo baseou-se no facto de ter sido realizado com indivíduos pertencentes a uma população do sul da Europa com hábitos alimentares semelhantes aos nossos, o que foi considerado fundamental, tendo em conta a importância da dieta no desenvolvimento da Gota ². Considerando a população residente em Portugal,⁸ estimou-se que anualmente são diagnosticados 9963 novos doentes com Gota⁹.

O número de reações de SSJ/NET induzidos pela exposição ao alopurinol foi calculado a partir do número médio de episódios diagnosticados anualmente (quadro 6), sendo tido em conta que este medicamento é responsável por aproximadamente 31%¹⁰ do total ^{26,27}. Desta forma, estimou-se que em Portugal ocorrem anualmente 18,5 novos de SSJ/NET induzidos pelo tratamento com o alopurinol.

⁸ Em 2012, a população residente em Portugal foi de 10.487.289 indivíduos. Dados obtidos através da consulta do sítio da internet do Instituto Nacional de Estatística (INE) ⁶⁹.

⁹ $0,95 \times 10.487.289 / 1000 = 9963$ novos doentes diagnosticados com Gota.

¹⁰ De acordo com os principais estudos realizados com doentes portugueses que desenvolveram reações de SSJ/NET ^{26,27}, o alopurinol foi responsável pela ocorrência de 31% dos casos (18/58).

Quadro 6: Número médio de reações de SSJ/NET diagnosticadas anualmente em Portugal.

Ano	Número de reações de SSJ/NET diagnosticadas	Fonte
2010	45	Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) ¹¹
2011	70	
2012	64	
Total	179	
Média anual	59,67	

A razão entre o número de reações de SSJ/NET e o número de novos doentes diagnosticados com Gota permitiu estimar uma probabilidade de ocorrência de SSJ/NET em doentes tratados com alopurinol de aproximadamente $p=0,00186$ ¹².

Probabilidade de ser portador do alelo HLA-B*5801

A probabilidade de ser portador do alelo HLA-B*5801 foi estimada a partir do valor de frequência verificado para este alelo na população portuguesa, que se encontra publicado no trabalho de Gonçalves (2013) ¹⁵. De acordo com este estudo, 63/3200 indivíduos analisados são portadores do alelo HLA-B*5801, o que resulta numa probabilidade de $p=0,0196$.

Como o alelo HLA-B*5801 não está relacionado com o desenvolvimento da Gota, considerou-se que a probabilidade destes doentes serem portadores do alelo é idêntica à da população normal.

Probabilidade de ocorrência de reações de SSJ/NET em doentes HLA-B*5801 (-)

Os resultados do estudo de Gonçalves (2013) ¹⁵ demonstram que a utilização do teste, ao excluir todos os doentes portadores do alelo HLA-B*5801, permite uma redução da probabilidade de ocorrência das reações de SSJ/NET para cerca de 33,3% do seu valor inicial. Assim sendo, estimou-se que a probabilidade de um doente HLA-B*5801 (-) sofrer um episódio de SSJ/NET é de $p= 0,00062$.

¹¹ Em Portugal, o número de reações de SSJ/NET diagnosticadas anualmente não se encontra publicado, tendo estes dados sido obtidos por pedido direto à Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS).

Os dados disponibilizados englobam todos os episódios com diagnóstico principal ou secundário ICD9CM: 695.15, 695.14 e 695.15, inscritos na Base de Dados Nacional de Grupos de Diagnósticos Homogêneos (BDGHD) durante os últimos três anos de actividade do SNS (2010-12).

Como o número de casos diagnosticados anualmente varia significativamente, neste estudo foi utilizado o número médio de casos ocorridos anualmente, calculado através dos dados referentes aos últimos três.

¹² $p=18,5/9963= 0,00186$

Quadro 7: Probabilidades de ocorrência dos eventos incluídos no ramo superior da árvore de decisão.

Parâmetro	Valor	Referência(s)
Probabilidade de ser tolerante ao tratamento com alopurinol*	p= 0,99814	Calculado com base nos estudos: Trifirò (2013) ¹⁹ Halevy (2008) ²⁴ Moniz (2011) ²⁶ Brinca (2011) ²⁷
Probabilidade de ocorrência de SSJ/NET em doentes tratados com o alopurinol	p= 0,00186	

* No âmbito deste estudo, considerou-se como tolerante o doente que não sofreu episódio de SSJ/NET.

Quadro 8: Probabilidades de ocorrência dos eventos incluídos no ramo inferior da árvore de decisão.

Parâmetro	Valor	Referência
Probabilidade de ser portador do HLA-B*5801	p= 0,0196	Gonçalo (2003) ¹⁵
Probabilidade de não ser portador do alelo HLA-B*5801	p= 0,9804	
HLA-B*5801 (-) tolerante ao alopurinol	p= 0,99938	Calculado com base no estudo: Gonçalo (2003) ¹⁵
HLA-B*5801(-) com reação de SSJ/NET	p= 0,00062	

3. Custos

Na realização da ACE, atendendo à inexistência de custos associados à perda de produtividade, apenas foram contabilizados custos diretos. Estes custos resultam do consumo de bens e serviços necessários à prestação dos cuidados de saúde e incluem os custos diretos médicos e os custos diretos não médicos⁷⁰. Os primeiros resultam do consumo de recursos diretamente relacionados com a prestação de cuidados como: serviços médicos, serviços hospitalares, meios de diagnóstico e medicamentos⁷⁰. Os custos diretos não médicos englobam os custos de recursos utilizados complementarmente à prestação dos cuidados de saúde, como por exemplo: o apoio social e o transporte do doente para o local de atendimento^{65,70}.

Como o horizonte temporal adotado é muito curto, e considerando que a maioria dos recursos consumidos durante este tempo está relacionada com a prestação de tratamentos médicos, neste estudo, apenas foram contabilizados custos diretos médicos.

Para a perspetiva dos pagadores, foram contabilizados os custos financiados tanto pelos agentes privados como pelos públicos, que neste caso são representados pelo doente e pelo SNS, respetivamente. Assim sendo, foram contabilizados os custos do tratamento

hipouricemiante com alopurinol e das reações de SSJ/NET na fase aguda, do teste farmacogenético, e de consultas médicas e taxas moderadoras quando aplicáveis.

Paralelamente, quando adotada a perspectiva do SNS, apenas foram contabilizados os custos suportados por esta entidade, excluindo-se, portanto, a parte não comparticipada dos medicamentos e o valor das taxas moderadoras, cujo financiamento é da responsabilidade do doente.

Os custos dos medicamentos para o tratamento da Gota foram baseados nos preços de venda ao público (PVP) praticados em outubro de 2013 e publicados na base de dados de medicamentos de uso humano- Infomed, da responsabilidade do Infarmed ²².

A valorização dos custos unitários de consultas médicas, do tratamento agudo das reações de SSJ/NET e do teste farmacogenético, foi baseada na tabela de preços das instituições e serviços integrados no SNS, regulamentados pela Portaria nº163/2013, publicada em Diário da Republica, 1ª Serie- nº80, de 24 de Abril de 2013 ⁷¹. Na contabilização do valor das taxas moderadoras, foram considerados os preços praticados em 2013 e obtidos da Circular Normativa nº5, de 17 de janeiro de 2013, da autoria da ACSS ⁷².

3.1 Custos associados ao tratamento hipouricemiante com o alopurinol

Foi considerado o custo de tratamento com o medicamento de referência Zyloric[®], correspondente à dosagem e ao tamanho de embalagem¹³ mais adequado para o período de tratamento em análise.

Nos doentes tolerantes ao alopurinol foi contabilizado o custo de tratamento com este medicamento durante o período de três meses (90 dias de tratamento). Para os doentes que desenvolveram reações de SSJ/NET foi contabilizado apenas o custo de uma embalagem deste medicamento, suficiente para o tratamento durante o período de tempo no qual a ocorrência de reações de SSJ/NET está restringido ²⁴. Na perspectiva do SNS, apenas foi contabilizado o custo de tratamento correspondente à parte financiada pelo SNS, considerando-se para o efeito, uma taxa de comparticipação de 69% ²².

3.2 Custos de tratamento das reações de SSJ/NET

O custo médio de tratamento de um episódio agudo de SSJ/NET foi obtido através de informação relativa ao sistema de Classificação de Doentes em Grupos de Diagnósticos

¹³ Zyloric[®] 100 mg x 60 unidades.

Homogéneos (GDH), constantes da Portaria nº163/2013 ⁷¹, que reflete os valores dos custos dos tratamentos prestados pelas instituições do SNS. O uso de GDH representa a melhor forma de valorizar os custos de tratamento de doentes com este tipo de reações, uma vez que este sistema classifica os episódios agudos de doença tratados em internamento. O seu preço compreende todos os serviços prestados no internamento, quer em regime de enfermaria quer em unidades de cuidados intensivos e inclui todos os cuidados médicos, hotelaria e meios complementares de diagnóstico.

Tendo em conta que os custos de tratamento das reações do espectro de SSJ/NET não são iguais (códigos GDH diferentes), foi calculado o custo médio de tratamento ponderado pelas frequências observadas para cada tipo de reação¹⁴.

Quadro 9: Custos unitários do tratamento de episódios agudos de SSJ e NET.

<i>Tipo de reacção</i>	<i>GDH</i>	<i>Custo unitário de tratamento (€) *</i>	<i>Frequência reações SSJ/NET (%)</i>	<i>Custo unitário médio de tratamento de uma reacção de SSJ/NET (€)</i>
SSJ	273	1486,62	57,2	2828,47
NET	562	4621,79	42,8	

* Os custos unitários de tratamento agudo das reações de SSJ e NET estão publicados na Portaria nº163/2013 ⁷¹.

O custo médio de tratamento dos episódios agudos de SSJ/NET foi contabilizado de igual forma para todos os doentes, uma vez que, e de acordo com os principais estudos realizados em Portugal ^{26,27}, o tempo médio de internamento verificado para este tipo de doentes¹⁵ respeita os períodos máximos e mínimos exigidos para a aplicação dos preços referentes aos GDHs utilizados.

De acordo com as recomendações e a prática estabelecida ²⁶, aos custos de tratamento das reações de SSJ/NET acresce o custo de uma consulta de oftalmologia pós-alta e o valor da respetiva taxa moderadora. Estes custos foram considerados apenas para os

¹⁴ As frequências das reações de SSJ/NET foram calculadas a partir de dados disponibilizados pela ACSS, considerando para o efeito, o número total de reações diagnosticadas nos últimos três anos (2010-12).

De acordo com estes dados, em Portugal apenas foram diagnosticados episódios de SSJ e NET.

¹⁵ O tempo médio de internamento verificado para os doentes que desenvolveram SSJ/NET devido ao tratamento com alopurinol foi de 15 dias ²⁶.

Os preços dos GDH constantes da Tabela Nacional de Grupos de Diagnóstico Homogéneo ⁶⁹ são aplicados quando o tempo de internamento do doente respeita o limiar mínimo e máximo de dias de internamento estabelecidos para cada diagnóstico. Para o GDH 273 o intervalo de tempo de internamento definido é de 2-41 dias, enquanto que, para o GDH 562 este intervalo é de 3-84 dias.

doentes sobreviventes, assumindo-se que aproximadamente 27,8%¹⁶ dos doentes com SSJ/NET morreram durante o período de internamento^{26,27}.

Para todos os doentes que sofreram SSJ/NET foi contabilizado o valor da taxa moderadora aplicada em atendimentos de Serviço de Urgência Polivalente.

3.3 Custo do teste farmacogenético

Atualmente, este tipo de teste não se encontra comercializado em Portugal, o que impossibilitou a obtenção do seu preço de mercado. Como alternativa, e considerando que os laboratórios melhor capacitados para fazer esta análise estão integrados na rede do SNS, o custo deste teste foi obtido após consulta dos preços unitários da Tabela de Transplantação de Tecidos⁷¹, constante da Portaria nº163/2013.

Nesta tabela foram identificados os preços de quatro tipos de análise que podem ser utilizadas na identificação do alelo HLA-B*5801 e que são representadas pelos códigos: 28090, 28120, 28230 e 28290. Atendendo à prática instituída no Centro de Histocompatibilidade do Centro, e considerando o facto de a utilização do teste se basear exclusivamente na análise de identificação do alelo HLA-B*5801, entre os códigos acima referidos optou-se por contabilizar o preço referente ao código 28230, que corresponde ao preço unitário de uma análise de identificação de um alelo HLA por PCR. Os outros códigos, por representarem análises de identificação mais extensas e conseqüentemente mais onerosas, não foram considerados.

3.4 Custos de tratamento dos doentes portadores do alelo HLA-B*5801

Para os doentes portadores do alelo HLA-B*5801 foi contabilizado o custo unitário de uma consulta de especialidade e respetiva taxa moderadora. Estes doentes, como consequência da falta de alternativa terapêutica ao alopurinol, devem ser referenciados à reumatologia para um acompanhamento mais especializado da sua situação clínica^{1,3}.

¹⁶ A taxa média de mortalidade verificada em doentes portugueses que desenvolveram reações de SSJ/NET devido ao tratamento com alopurinol foi de 27,8%^{26,27}.

4. Resultados

O Quadro 10 apresenta os resultados da avaliação dos custos e consequências obtidos para cada perspetiva. Estes resultados foram conjugados num único indicador (RICE), que traduz o custo adicional por cada reação de SSJ/NET evitada.

Quadro 10: Resumo dos resultados obtidos para a ACE.

Tipo de Perspetiva	Custo total por doente (s/teste) (€)	Custo total por doente (c/teste) (€) ¹	Custo incremental (€)	Nº de reações de SSJ/NET por cada 1000 doentes (s/teste)	Nº de reações de SSJ/NET por cada 1000 doentes (c/teste)	Nº de reações evitadas por cada 1000 doentes	Custo por cada reação de SSJ/NET evitada (€)*
Perspetiva dos pagadores	11,50	53,84	42,34	1,86	0,61	1,25	33.872
Perspetiva do SNS	9,55	51,81	42,26	1,86	0,61		33.808

*Os cálculos intermédios são apresentados no anexo II.

Os primeiros resultados apresentados dizem respeito aos custos totais por doente, calculados para a perspetiva dos pagadores. A adoção desta perspetiva, considerada a mais abrangente utilizada nesta análise custo-efetividade, implicou a contabilização de todos os custos diretos médicos, resultantes da prestação de cuidados de saúde, cujo financiamento foi suportado tanto pelo doente como pelo SNS. A inclusão destes custos permitiu estimar um custo total por doente de 11,50€ para a alternativa que corresponde à atual prática corrente e de 53,84€ para a alternativa que considera a utilização do teste. Para estes valores foi calculado um custo incremental de 42,34€.

Para a perspetiva do SNS, o cálculo dos custos foi análogo ao realizado para a perspetiva dos pagadores, mas tal como referido anteriormente, apenas foram contabilizados os custos financiados diretamente pelo SNS. Desta forma, foi estimado um custo total por doente de 9,55 para a primeira alternativa e de 51,81€ para a alternativa que contempla a utilização do teste. O custo incremental calculado foi de 42,26€.

As consequências associadas a cada alternativa foram medidas através da utilização do resultado intermédio “número de reações de SSJ/NET”. Para a alternativa que não considera a utilização do teste, foi estimado que por cada doente tratado com alopurinol ocorrem 0,00186 reações de SSJ/NET. Para a alternativa que considera a utilização do teste, o valor

estimado foi de 0,00061 reações por cada doente tratado. A diferença entre o número de reações de SSJ/NET contabilizadas para cada alternativa corresponde ao indicador de efetividade utilizado neste estudo e tem o valor de 0,00125.

A conjugação dos custos e das consequências calculadas para cada alternativa permitiu obter uma razão de custo incremental por cada reação adversa evitada de 33.872€ para a perspetiva dos pagadores e de 33.808€ para a perspetiva do SNS. De acordo com a magnitude destes valores, será muito difícil que alguma entidade financiadora, e neste caso o SNS, considere a utilização e a comparticipação total do teste como uma alternativa vantajosa. A diferença quase residual entre estes valores é explicada pelo facto de o SNS ser responsável pelo financiamento da quase totalidade das despesas efetuadas.

5. Estimativa do preço máximo de comercialização para o teste farmacogenético

Os resultados obtidos neste estudo de avaliação económica não são favoráveis à alternativa que considera a utilização generalizada do teste. Neste contexto, e assumindo que a custo-efetividade da utilização do teste depende do seu próprio custo, foi estimado um preço máximo para a sua comercialização. Esta estimativa foi realizada para a perspetiva do SNS, considerada como entidade financiadora.

Como não é conhecido um valor limiar (“threshold”) da razão do custo incremental (RICE) por cada reação de SSJ/NET evitada, o preço máximo do teste foi estimado a partir de um valor de RICE, que corresponde ao custo máximo financiado pelo SNS com o tratamento de um episódio agudo de SSJ/NET. Para tal, admitiu-se que o SNS poderá estar disposto a financiar o teste até ao ponto em que o custo suportado pela intervenção seja igual ao do tratamento de uma reação de NET (forma mais grave das reações do espectro SSJ/NET).

Mantendo inalterados todos os restantes valores, calculou-se o custo do teste para um valor de RICE igual a 4621,79€. Em termos matemáticos, admitiu-se uma razão entre a variação de custos e a variação de efetividade que é traduzido pela seguinte equação:

$$\frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{(C_{\text{teste}} + 6,51\text{€}) - 9,55\text{€}}{0,00125} = \frac{4621,79\text{€}}{1 \text{ reação evitada}}$$

A razão de custo incremental estabelecida permitiu calcular um preço máximo para o teste de 8,82€. Isto significa que, o SNS poderá financiar a utilização do teste até um valor máximo de 8,82€ por cada intervenção.

De acordo com os pressupostos assumidos, a utilização deste teste deverá ser considerada para os seguintes cenários:

1º- O laboratório diminui o preço do teste para o valor máximo de 8,82€. Neste caso o teste seria financiado na totalidade pelo SNS;

2º- O preço do teste mantêm-se nos 45,30€ ou desce parcialmente, sendo a diferença para os 8,82€ paga pelo doente. Apesar de não ser o cenário ideal, uma vez que poderá limitar a utilização do teste a doentes com maior poder económico, a curto prazo apresenta-se como a hipótese mais realista.

6. Análise de Sensibilidade

Nos estudos de avaliação económica, os resultados obtidos, refletem com maior ou menor intensidade, estimativas pouco robustas devido à presença da incerteza nas variáveis utilizadas ⁶⁵. O método mais comum para tratar a incerteza é a análise de sensibilidade, através da qual se fazem variar intencionalmente os valores dos parâmetro-chave, de forma a avaliar o seu efeito sobre os resultados finais do estudo ^{65,66}.

De forma a garantir o rigor metodológico e analisar a robustez dos resultados obtidos neste estudo, para o valor da probabilidade de ocorrência de SSJ/NET em doentes tratados com o alopurinol, considerado o principal parâmetro do estudo, a incerteza foi integrada através da realização de uma análise de sensibilidade univariada¹⁷.

Este exercício foi realizado para a análise custo-efetividade (ACE) (apenas para a perspetiva do SNS) e para a estimativa do preço do teste. De acordo com as técnicas propostas nas orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos ⁶⁵, foram utilizadas estimativas *ad hoc*, admitindo para o efeito uma variação de $\pm 20\%$ face ao valor de 0,00186 utilizado no cenário base.

Quadro 11: Resultados da análise de sensibilidade sobre a ACE – perspetiva do SNS.

Parâmetro	Valor alternativo	RICE €/reação evitada*	RICE base €/reação evitada	Impacto sobre o valor base (€)
Probabilidade de ocorrência de SSJ/NET em doentes tratados com o alopurinol	0,00223	27.586,67	33.808	-6.221,33
	0,00149	42.979		+9.171

* Os cálculos intermédios são apresentados no anexo III.

Quadro 12: Resultados da análise de sensibilidade sobre o preço do teste.

Parâmetro	Valor alternativo	Preço do teste (€)*	Preço base (€)	Impacto sobre o preço base (€)
Probabilidade de ocorrência de SSJ/NET em doentes tratados com o alopurinol	0,00223	9,64	8,82	+0,82
	0,00149	6,95		-2,76

* Os cálculos intermédios são apresentados no anexo III.

¹⁷ Neste tipo de análise de sensibilidade os valores dos parâmetros em análise são variados individualmente de forma a estimar o seu efeito sobre os resultados globais do estudo ⁶⁶.

Para a ACE, a utilização dos valores alternativos produziu resultados significativamente diferentes dos obtidos para o cenário base (quadro 11). Como o parâmetro em análise tem uma forte influência sobre toda a estrutura do modelo de decisão, uma vez que foi utilizado para estimar a probabilidade de ocorrência de SSJ/NET em doentes portadores do alelo HLA-B*5801, este exercício mostrou que o modelo e os seus resultados são muito sensíveis a variações do valor base deste parâmetro. De igual forma, os resultados obtidos para a análise de sensibilidade realizada sobre o preço máximo estimado para o teste (quadro 12), também mostraram que o preço estimado é bastante sensível à utilização dos valores alternativos.

De acordo com estes resultados, torna-se indiscutível a necessidade de desenvolver estudos clínicos que permitam, com elevado nível de evidência, determinar o valor de incidência das reações de SSJ/NET em doentes tratados com alopurinol.

7. Avaliação do impacto orçamental da introdução do teste farmacogenético

Complementarmente ao estudo de avaliação económica, foi avaliado o impacto da implementação generalizada do teste sobre o orçamento do SNS. Esta avaliação foi realizada com base no modelo de decisão utilizado na análise custo-efetividade (ACE), contabilizando-se para tal, os custos de tratamento com alopurinol durante o período de um ano. Como a utilização do teste se baseia na análise de uma característica genética do doente, que não é passível de ser alterada, admitiu-se apenas a realização de um teste por doente. Tendo em conta que, em Portugal, a maioria dos doentes com Gota inicia tratamento hipouricemiante, assumiu-se que o número de testes realizados anualmente corresponde ao número de novos doentes diagnosticados com Gota/ano¹⁸.

Considerando o preço actualmente praticado para este teste, 45,30€, a avaliação do impacto orçamental foi realizada admitindo três possíveis cenários:

1º- O SNS comparticipa a totalidade do teste. Corresponde ao cenário admitido na realização do estudo de avaliação económica;

2º- O SNS comparticipa o teste a uma taxa de 69%. Como não foi identificado nenhum valor referência para a comparticipação deste tipo de testes, admitiu-se uma taxa de comparticipação igual à praticada para os medicamentos que contêm o princípio ativo alopurinol;

3º- O SNS comparticipa o teste até ao valor máximo de 8,82€, que corresponde ao valor estimado anteriormente para o preço do teste. Ao preço actual, isto corresponde a uma taxa de comparticipação de 19,5%.

Quadro 13: Impacto orçamental anual da introdução do teste farmacogenético

Taxa de comparticipação praticada pelo SNS	Custo total com teste (€)	Custo total sem teste (€)	Impacto orçamental (€)
Teste comparticipado a 100%	641.019,42	221.776,38	+419.243,04
Teste comparticipado a 69%	501.138,90		+279.362,52
Teste comparticipado a 19,5%	277.569,18		+ 55.792,80

*Os cálculos intermédios são apresentados no anexo IV.

¹⁸ O número de novos doentes diagnosticados anualmente com Gota foi estimado no ponto 2.2 e corresponde a 9963.

Os resultados obtidos (quadro 13) mostraram que para os dois primeiros cenários, a introdução generalizada do teste seria responsável por um acréscimo de custos para o SNS bastante significativo. De acordo com a magnitude destes valores não será de prever que, ao preço unitário de 45,30€, a utilização do teste possa vir a ser participada totalmente pelo SNS, nem tão pouco, participada a uma taxa igual à praticada para o medicamento Zyloric[®]. Nestas condições, a implementação do teste obrigaria a uma alocação de recursos bastante superior à atualmente necessária para o tratamento dos doentes diagnosticados anualmente com Gota.

Por outro lado, para uma taxa de participação de 19,5% o valor de impacto orçamental calculado foi de apenas +55.792,80€. Tendo em conta a gravidade deste tipo de reacções adversas, implicadas com elevadas taxas de mortalidade e morbilidade, admite-se como sendo justificável a participação do teste pelo SNS até um montante máximo de 8,82€.

IV Discussão e Conclusões

Atualmente, em Portugal, o alopurinol apresenta-se como a única alternativa terapêutica com indicação aprovada para o tratamento hipouricemiante de doentes diagnosticados com Gota. Como a Gota é uma das principais doenças reumáticas, cuja incidência em populações ocidentais tem vindo a aumentar nos últimos anos, é expectável que com o aumento da prescrição de alopurinol também aumente o número de casos de SSJ/NET. Neste sentido, e como resultado dos estudos que permitiram identificar a existência de um risco acrescido para indivíduos portadores do alelo HLA-B*5801 desenvolverem reações de SSJ/NET quando tratados com alopurinol, diversos autores têm proposto e discutido a hipótese de se utilizar um teste farmacogenético. Considerando que atualmente no mercado europeu os RCMs e os FIs dos medicamentos com alopurinol contêm informação farmacogenética relativa ao alelo HLA-B*5801, será de prever que tanto clínicos como doentes comecem a demonstrar um interesse crescente na utilização de um teste farmacogenético para o alopurinol.

Como a utilização deste teste em doentes europeus de origem caucasiana, tem levantado importantes questões, sobretudo relacionadas com as vantagens da sua utilização face aos seus custos, tem sido reconhecido que a realização de um estudo de avaliação económica poderá constituir uma mais-valia no sentido de esclarecer se a utilização desta tecnologia poderá apresentar-se como uma alternativa vantajosa.

Assim sendo, neste trabalho foram avaliadas as relações de custo-efetividade da utilização de um teste farmacogenético *versus* a sua não utilização, em doentes portugueses diagnosticados com Gota. A comparação das relações custo-efetividade de cada alternativa foi realizada através do cálculo da razão incremental de custo-efetividade (RICE), que traduziu o custo adicional por cada reação de SSJ/NET evitada. Devido à ausência de custos relacionados com as perdas de produtividade, apenas foram contabilizados custos diretos médicos.

A inclusão de todos os custos diretos identificados permitiu calcular um RICE de 33.824€/reação evitada para a perspetiva dos pagadores. Contabilizando-se apenas os custos diretos financiados pelo SNS o valor de RICE calculado foi de 33.808€/reação evitada. Apesar de não ser conhecido um valor limiar (“threshold”) para a razão do custo incremental por cada reação adversa evitada, de acordo com a magnitude dos resultados obtidos neste estudo não será de prever que o SNS considere a utilização deste teste, ao seu preço actual de 45,30€, como uma alternativa custo-efetiva.

Contudo, chama-se a atenção, para o facto de os resultados obtidos nesta ACE não refletirem o impacto das reações de SSJ/NET sobre a qualidade de vida dos doentes. Tendo em conta a gravidade destas reações adversas é previsível que a utilização do indicador anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (AVAQ) permitisse a obtenção de resultados mais favoráveis à alternativa que considera a utilização do teste. No entanto, e tal como referido anteriormente, não foi possível identificar nenhum estudo onde tivessem sido estimados ponderadores de qualidade de vida para os doentes que desenvolvem reações de SSJ/NET, o que impossibilitou a utilização do indicador de efetividade referido, que é habitualmente utilizado em ACE.

Como os resultados obtidos sugerem que o atual preço do teste é elevado, e admitindo para tal, que o SNS poderá estar disposto a financiar o teste até ao ponto em que o custo suportado pela intervenção seja igual ao custo médio de tratamento, estimou-se um preço máximo para a sua comercialização de 8,82€. Apesar de se tratar de uma estimativa conservadora, uma vez que pelos motivos atrás referidos, não reflete o impacto das perdas de qualidade de vida, este resultado demonstra que o preço de 45,30€ atualmente praticado pelas instituições que integram a rede do SNS é muito superior ao preço máximo estimado.

No que diz respeito às principais limitações inerentes à realização da ACE, estas estão relacionadas sobretudo com a escassez de dados relativos à incidência de reações de SSJ/NET na população portuguesa, e em particular da incidência destas reações em doentes portugueses tratados com alopurinol. Tendo em conta que o valor deste parâmetro foi estimado a partir dos resultados de diversos estudos, nem sempre realizados para doentes portugueses, e considerando a influência deste parâmetro sobre toda a estrutura do modelo de decisão, a incerteza associada ao seu valor foi avaliada através de análise de sensibilidade univariada.

O exercício de análise de sensibilidade mostrou que tanto para o estudo de avaliação económica como para a estimativa do preço do teste, os resultados obtidos são bastante sensíveis às variáveis utilizadas. Neste sentido, torna-se evidente a necessidade de serem realizados estudos, preferencialmente clínicos, que permitam determinar o valor da incidência das reações de SSJ/NET em doentes tratados com o alopurinol.

Os principais resultados do estudo de avaliação económica podem ser sintetizados nos seguintes pontos:

-
- Em Portugal, o alopurinol é o único medicamento disponível para o tratamento hipouricemiante da Gota, e o principal agente implicado no desenvolvimento de reações de SSJ/NET;
 - O SNS financia a quase totalidades das despesas resultantes do tratamento da Gota e dos casos agudos de SSJ/NET;
 - Por cada doente que inicia tratamento com alopurinol, a utilização generalizada do teste farmacogenético é capaz de evitar a ocorrência de 0,00125 reações de SSJ/NET;
 - A conjugação dos custos e consequências permitiu calcular uma razão do custo incremental por cada reação adversa evitada de 33.812€ para a perspetiva dos pagadores e de 33.808€ para a perspetiva do SNS;
 - Devido à magnitude dos valores de custo-incremental calculados, não é expectável que o SNS tome uma decisão favorável à utilização do teste;
 - Para a perspetiva do SNS, a introdução generalizada do teste poder-se-á tornar numa alternativa justificável sempre que os custos associados à sua utilização atinjam no máximo o valor de 8,82€/unidade.

Os resultados da avaliação de impacto orçamental mostram que, tanto para a comparticipação total, como para uma taxa de comparticipação menor (igual à praticada para o medicamento de referência Zyloric[®] - 69%), a introdução generalizada deste teste, ao seu preço atual de 45,30€, seria responsável por um acréscimo significativo de custos para o SNS. Tendo em conta os atuais constrangimentos financeiros, parece pouco provável que o SNS tenha folga orçamental para suportar um aumento de custos desta ordem.

Por outro lado, e admitindo-se para o efeito uma taxa de comparticipação que corresponde ao valor do preço máximo estimado (8,82€), foi calculado um valor de impacto orçamental bastante inferior que os obtidos para os cenários anteriores. Tendo em conta a gravidade das reacções de SSJ/NET, a comparticipação do teste até um máximo de 8,82€ parece ser uma opção vantajosa e conciliável com as atuais restrições orçamentais do SNS.

Enquanto não seja atingido um preço de comercialização igual ou inferior a 8,82€, a adoção de um modelo de cofinanciamento parece ser a única alternativa capaz de viabilizar a introdução e a comercialização deste teste farmacogenético em Portugal. Neste contexto, as vantagens da utilização do teste e o risco de desenvolvimento de SSJ/NET devem ser devidamente explicadas ao doente.

Em conclusão, de acordo com a magnitude dos rácios de custo incremental obtidos não é previsível que a utilização do teste, ao preço unitário de 45,30€, possa vir a ser considerada pelo SNS como alternativa custo-efetiva. No entanto, e tendo em conta a gravidade das reacções de SSJ/NET poder-se-á considerar como uma opção vantajosa a comparticipação do teste farmacogenético pelo SNS até um montante máximo de 8,82€ por cada intervenção.

Trabalho a desenvolver no futuro...

A realização deste trabalho permitiu constatar que tanto ao nível internacional como nacional, não estão publicados estudos que permitam conhecer a incidência das reacções de SSJ/NET em doentes tratados com alopurinol. De maneira a realizar uma análise mais rigorosa deste problema, seria muito importante que, a curto prazo, fossem desenvolvidos estudos clínicos que permitissem conhecer com exatidão e elevado nível de evidência, a incidência deste tipo de reacções adversas.

De igual forma, seria de extrema importância dirigir esforços para a realização de estudos que permitissem avaliar o impacto das reacções de SSJ/NET sobre a qualidade de vida dos doentes. No futuro, a realização de um estudo de avaliação económica, utilizando para o efeito o indicador de efectividade anos de vida ganhos ponderados pela qualidade (AVAQ) permitiria a obtenção de resultados com um significado mais abrangente do que os obtidos no presente trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas. Plano Nacional de Saúde 2004-2010. 2004.
2. Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Act Med Port.* 2011, Vol. 24, pp. 791-798.
3. Lopes da Silva S, Santos AS, Pregal AL, et al. Alopurinol: experiência em dessensibilização. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia.* 2004, Vol. XII, pp. 390-399.
4. Atzori L, Pinna AL, Mantovani L, et al. Cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: 10 years observacional survey of the dermatology department- Cagliari University (Italy). *J EADV.* 2012, Vol. 26, pp. 1424-1430.
5. Katzung, BG. *Basic and Clinical Pharmacology.* Tenth Edition. International Edition: Mc Graw Hill, 2007. ISBN: 978-007-126093-0.
6. Vásquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2001, Vol. 60, pp. 981-983.
7. Wortmann, Robert L. Recent advances in the management of gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2005, Vol. 17, pp. 319-324.
8. Infarmed. Zyloric 100: Resumo das Características do Medicamento. 2012.
9. Garcia-Dorval I, LeCleach L, Bocquet H, et al. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Arch Dermatol.* 2000, Vol. 136, 3, pp. 323-327.
10. Correia, Osvaldo. *Reacções Cutâneas Adversas a Medicamentos (Toxidermias).* Porto: Do autor. 2004.
11. Phillips EL, Chung WH, Mockenhaupt M, et al. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011.
12. Phillips EJ, Mallal SA. Pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics.* 2010, Vol. 11, 7, pp. 973-987.

-
13. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. PNAS. 2005, Vol. 12, 11, pp. 4134-4139.
 14. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul w, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Human Leukocyte Antigen-B Genotype and Allopurinol Dosing. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2013, Vol. 93, 2.
 15. Gonçalo M, Coutinho I, Teixeira V, et al. Hla-B*58:01 is a risk factor for allopurinol induced DRESS and SJS/TEN in a Portuguese population. Br J Dermatol. 2013.
 16. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenetics and Genomics. 2008, 18, pp. 99-107.
 17. Roddy E, Doherty. Epidemiology of gout. Arthritis Research&therapy. 2010, Vol. 12, 223.
 18. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, et al. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. Arthritis Rheum. 2010, Vol. 62, 4, pp. 1069-76.
 19. Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis. 2013, Vol. 72, pp. 694-700.
 20. Wortmann, RL. Recent advances in the management of gout and hyperuricemia. Curr opin Rheumatol. 2005, Vol. 17, 3, pp. 319-24.
 21. Ferraz MB, O'Brien B. A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in nontophaceous recurrent gouty arthritis. J Rheumatol. 1995, Vol. 22, pp. 908-14.
 22. Infarmed. Informed. [Online] 2013. [Citação: 11 de Agosto de 2013.] <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.
 23. EMA. Krystexxa: Resumo do EPAR destinado ao público. 2013.
 24. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. J. Am. Acad. Dermatol. 2008, 58, pp. 25-32.

-
25. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008, 128, pp. 35-44.
 26. Moniz P, Casal D, Mavioso C, et al. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Tóxica Epidérmica- Um Estudo Retrospectivo de 15 Anos. *Acta Med Port*. 2011, Vol. 24, pp. 059-070.
 27. Brinca A, Andrade P, Xavier M, et al. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica - casuística de 10 anos. *Revista do SPDV*. 2011, Vol. 69, 3.
 28. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch. Dermatol*. 2002, Vol. 138, 8, pp. 1019-24.
 29. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010, Vol. 5, 39.
 30. French, LE. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens Johnson Syndrome: Our Current Understanding. *Allergology International*. 2006, 55, pp. 9-16.
 31. Oliveira A, Sanches M, Selores M. O espectro clínico Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. *Acta Med Port*. 2011, 24, pp. 995-1002.
 32. Mockenhaupt, M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009, Vol. 7, 2, pp. 142-60.
 33. Cabral L, Diogo C, Riobom F, et al. Necrólise Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell): Uma Patologia para as Unidades de Queimados. *Act Med Port*. 2004, 17, pp. 129-140.
 34. Roujeau, JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Rev Prat*. 2007, Vol. 57, pp. 1165-70.
 35. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994, Vol. 331, 19, pp. 1272-85.
 36. Roujeau JC, Le Pallec S. Who should support the costs of severe adverse drug reactions? *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2011, Vol. 2, pp. 5-8.

-
37. Chung WH, Hung SI. Genetic Markers and Danger Signals in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Allergology International*. 2010, 59, pp. 325-332.
38. Viard I, Wehrli P, Buliani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998, Vol. 282, 5388, pp. 490-3.
39. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, et al. Toxic epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome Are Induced by Soluble Fas Ligand. *American Journal of Pathology*. 2003, Vol. 162, 5, pp. 1515-20.
40. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002, Vol. 109, 1, pp. 155-61.
41. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2002, Vol. 118, 4, pp. 728-33.
42. Chung WH, Hung SI, Yang JY et al. Granulysin is a key for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008, 14, pp. 1343-50.
43. Chung WH, Hung SI. Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis. *J Dermatol Sci*. 2012, Vol. 66, 3, pp. 190-6.
44. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998, Vol. 352, 9140, pp. 1586-9.
45. Pozzo-Maganar B, Lazo-Langner A, Carleton B, et al. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011, Vol. 18, 1, pp. 121-133.
46. Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006, Vol. 97, 3, pp. 272-80.
47. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma*. 2000, Vol. 48, 3, pp. 473-8.

-
48. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol*. 1991, Vol. 25, 5 Pt 1, pp. 778-86.
49. Redondo P, De Felipe I, De La Peña A, et al. Drug-induced Hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis. Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol*. 1997, 136, pp. 645-646.
50. Chaidemenos G, Chrysomallis F, Sombolos K, et al. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*. 1997, 36, pp. 218-221.
51. Revuz J, Roujeau JC, Guillaume JC, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis. Créteil's experience. 1987, Vol. 123, pp. 1156-1158.
52. Worswick S, Cotliar J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatologic Therapy*. 2011, Vol. 24, pp. 207-218.
53. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns*. 2009, Vol. 36, pp. 152-163.
54. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol*. 2006, Vol. 6, 4, pp. 543-9.
55. Arosa FA, Cardoso EM, Pacheco FC. *Fundamentos de Imunologia*. Lisboa : LIDEL-Edições Técnicas, Lta, 2007. ISBN: 978-972-757-396-7.
56. Robinson J, Halliwell JA, McWilliam H, et al. The IMGT/HLA database. *Nucleic Acids Research*. 2013, Vol. 41.
57. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2009, 19, pp. 704-709.
58. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*. 2008, Vol. 9, 11, pp. 1617-22.
59. Freitas, Helder Spínola de. *Diversidade Genética do sistema HLA em Portugal, Cabo Verde e Guiné-Bissau*. [ed.] Universidade da Madeira. 2005.

-
60. Dunckley, Heather. HLA Typing by SSO and SSP Methods. *Methods and Applications in Clinical Practice*. 2012, Vol. 882.
61. Yongzhi, Sun Yuying and Xi. The Advanced HLA Typing Strategies for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *INTECH - Open Science| Open Minds*. [Online] 2013. [Citação: 29 de Junho de 2013.] Disponível no site. <http://www.intechopen.com/books/innovations-in-stem-cell-transplantation/the-advanced-hla-typing-strategies-for-hematopoietic-stem-cell-transplantation>.
62. Invitrogen. Docsfiles. AllSet™ SSP. [Online] 2006. [Citação: 27 de Junho de 2013.] http://docsfiles.com/pdf_allset_ssp.html.
63. Gerlach, John A. Human Lymphocyte Antigen Molecular Typing. *Arch Pathol Lab Med*. 2002, Vol. 126, pp. 281-284.
64. Shankarkumar U, Pawar A, Ghosh K. Implications of HLA sequence-based typing in transplantation. *JPGM*. 2008, Vol. 54, 1, pp. 41-44.
65. Silva EA, Pinto CG, Sampaio C, et al. Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos. *Infarmed*. 1998.
66. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press, 2005. ISBN: 978-0-19-852945-3.
67. Rudmik L, Drummond M. *Health Economic Evaluation: Important Principles and Methodology*. The Laryngoscope. 2012.
68. Dakin H, Wordsworth. Cost-minimisation analysis versus cost-effectiveness analysis, revisited. *Health Economics*. 2011, Vol. 22.
69. Instituto Nacional de Estatística. INE. [Online] <https://www.ine.pt>.
70. Health, National Institutes of. HTA 101: IV. Cost Analysis Methods. U.S. National Library of Medicine. [Online] 16 de Agosto de 2012. [Citação: 27 de 05 de 2013.] <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10106.html#Heading18>.
71. Ministério, da Saúde. Portaria nº 163/2013, publicada em Diário da República, 1ª Serie-nº 80, de 24 de Abril de 2013.

72. ACSS, IP. Circular Normativa N°5. 17 de janeiro de 2013.

Anexos

Anexo I

Protocolo de Tratamento da Necrólise Epidérmica Tóxica- Corpo Clínico da Unidade de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra

- I – Colheita de história clínica, com especial atenção para: exposição recente a fármacos, pesticidas e produtos naturais;
 - Fatores associados a um risco acrescido de TEM (infecções virais, lúpus, doenças hematológicas, doença intestinal inflamatória, reação excerto-versus-hospedeiro, exposição a RX, etc.);
 - Fatores de mau prognóstico (atraso no encaminhamento para a Unidade de queimados, grande área afetada, neutropenia persistente, alteração da função renal, idade avançada, mau status nutricional, ingestão de múltiplas drogas, etc).
- 2 – Avaliação da área afetada, à entrada, utilizando as cartas corporais habitualmente empregues nos doentes queimados.
- 3 – Estabelecimento do plano de ação:
 - a) Suspensão de toda a medicação não essencial e proibição da administração de corticosteroides;
 - b) Biópsia cutânea (para confirmar diagnóstico clínico);
 - c) Instituição da fluidoterapia endovenosa, (recorrendo às fórmulas dos queimados e controlando a diurese, que deverá ser de 30-50 ml/h⁹;
 - d) Realização de análises clínicas diárias (hemograma completo; bioquímica completa; provas coagulação) e colheita frequente, pelo menos bissemanal, de amostras (exsudatos cutâneos, sangue, urina, expetoração ou aspirado brônquico, pontas de catéteres centrais) para exames bacteriológicos e testes de sensibilidade aos antibióticos;
 - e) Realização de Rx torácicos e gasometrias sempre que houver dúvidas sobre as condições respiratórias do doente e, no mínimo, numa base biossemanal;
 - f) Prevenção das úlceras de stress com sucralfato oral ou, caso não seja possível, com omeoprazol ou ranitidina endovenosos,
 - g) Analgesia com opiáceos;
 - h) Sedação com benzodiazepinas;
 - i) Profilaxia das trombozes venosas profundas heparinas de baixo peso molecular, por via subcutânea;
 - j) Prescrição de uma dieta com elevado teor proteico-calórico;
 - k) Prevenção de problemas oculares mediante observação diária por um Oftalmologista, com medicação oftalmológica apropriada (lágrimas artificiais, antibióticos tópicos) e libertação de aderências sempre que necessário;
 - l) Instituição de fisioterapia articular e respiratória, sob vigilância de especialidade em Medicina Física e de reabilitação;
 - m) Instituição de oxigenoterapia por sonda ou ventilação assistida de acordo com estado clínico e gasometrias;
 - n) Prevenção da colonização microbiana das áreas expostas com:
 - técnicas de assepsia rigorosas;

-
- balneoterapia diária, sob sedação endovenosa e com utilização de solução clorhexidina;
 - Cirurgia precoce, com remoção das áreas de epiderme soltas;
 - cobertura das zonas expostas com aloenxertos cutâneos ou substitutos sintéticos (Oxiderm);
 - o) Instituição de antibioterapia apenas face a sinais clínicos e/ou laboratoriais de infecção (uso profilático está contraindicado, exceto nos doentes com neutropenia persistente), utilizando antibióticos de largo espectro e corrigindo de acordo com os testes de sensibilidade ;
 - p) Administração de plasma humano inativado e instituição de perfusão endovenosa de heparina (20.000 U.I./dia) face a aumentos súbitos do valor de produtos de degradação da fibrina (PDF's);
 - q) Administração de N-acetilcisteína em altas doses (2g, 4 id), por via endovenosa;
 - r) Instituição de plasmaferese terapêutica – habitualmente são suficientes três sessões em dias alternados.

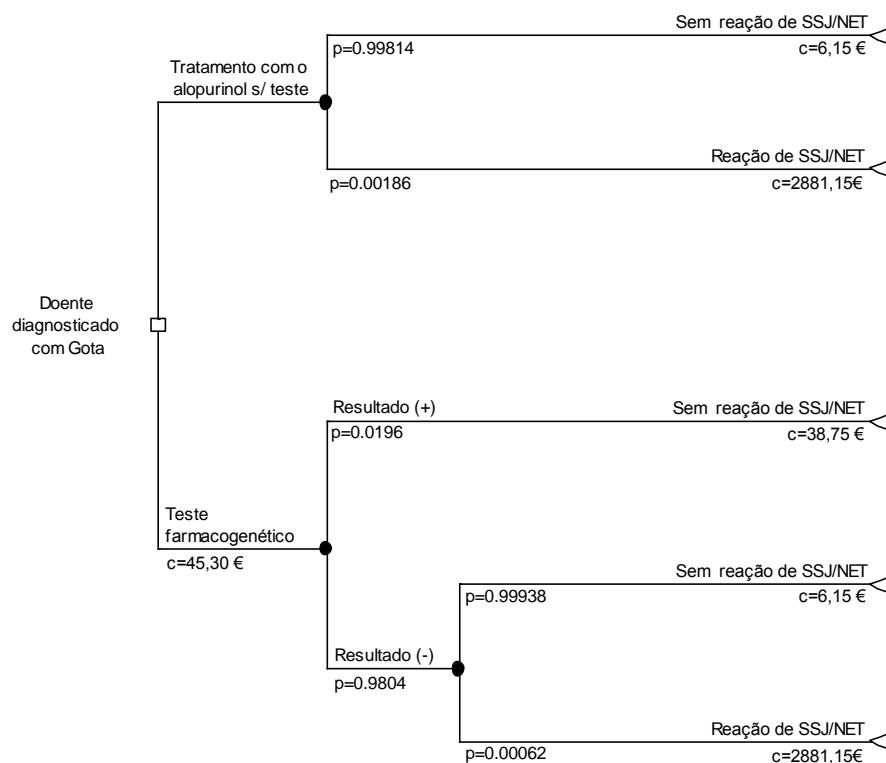
Anexo II

Perspetiva dos Pagadores

Tipo de custos associados ao tratamento da Gota: Perspetiva dos Pagadores.

Tipo de recurso	Nº de unidades	Custo (€)	Valor total (€)	Referência
Tratamento com o alopurinol em doentes tolerantes Zyloric® 100mg x60 unidades	1,5	4,10	6,15	INFOMED- Base de Dados de Medicamentos (24)
Tratamento com o alopurinol em doentes com SSJ/NET Zyloric® 100mg x60 unidades	1	4,10	4,10	
Taxa moderadora em Serviço de Urgência Polivalente	1	20,60	20,60	Circular Normativa nº5 ACSS,IP (25)
Custo médio de tratamento de uma reação de SSJ/NET	1	2828,47	2828,47	Portaria nº163/2013 (7)
Consulta de especialidade em oftalmologia*	0,722	31,0	22,38	
Taxa moderadora em consulta de oftalmologia*	0,722	7,75	5,60	Circular Normativa nº5 ACSS,IP (25)
Teste farmacogenético	1	45,30	45,30	Portaria nº163/2013 (7)
Consulta de especialidade em reumatologia	1	31,0	31	
Taxa moderadora em consulta de reumatologia	1	7,75	7,75	Circular Normativa nº5 ACSS,IP (25)

*Considerou-se uma taxa de mortalidade de 27,8%



Árvore de decisão para a perspetiva dos pagadores. São apresentadas os valores das probabilidades de ocorrência de todos os eventos considerados e os custos totais contabilizados para cada consequência.

Custos sem teste/doente

(Custo do tratamento com alopurinol + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)

$$0,99814 \times 6,15 + 0,00186 \times (4,10 + 2828,47 + 20,60 + 22,38 + 5,60) = 11,50 \text{ €}$$

Custos com teste/doente

(Custo do teste + custo da consulta de reumatologia + custo do tratamento com alopurinol + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)

$$45,30 + 0,0196 \times (31 + 7,75) + 0,9804 \times 0,99938 \times 6,15 + 0,9804 \times 0,00062 \times (4,10 + 2828,47 + 20,60 + 22,38 + 5,60) \\ = 45,30 + 8,54 = 53,84 \text{ €}$$

Nº de reações de SSJ/NET evitadas:

$1,86 - 0,61 = 1,25$ reações/1000 doentes ou 0,00125 reações por doente

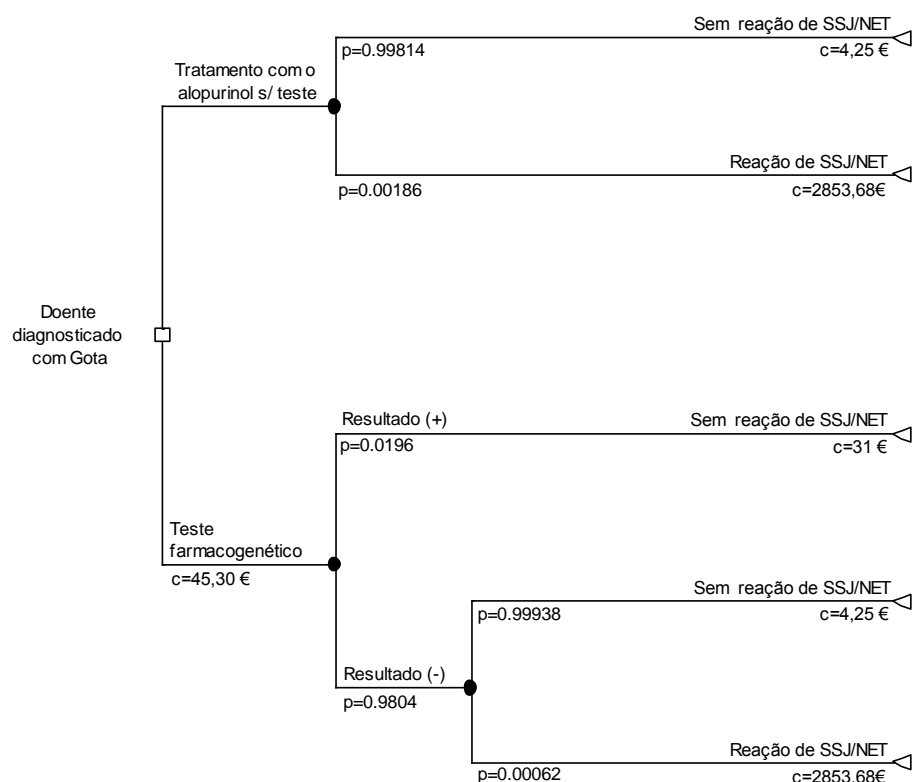
Razão incremental de custo-efetividade (RICE):

$RICE = (53,84 - 11,50) / 0,00125 = 33.872 \text{ €/ reação de SSJ/NET evitada}$

Tipo de custos associados ao tratamento da Gota: Perspetiva do SNS

Tipo de custo	Nº de unidades	Custo (€)	Valor total (€)	Referência
Tratamento com o alopurinol em doentes tolerantes Zyloric® 100mg x60 unidades	1,5	2,83	4,25	INFOMED- Base de Dados de Medicamentos (24)
Tratamento com o alopurinol em doentes com SSJ/NET Zyloric® 100mg x60 unidades	1	2,83	2,83	
Custo médio de tratamento de uma reação de SSJ/NET	1	2828,47	2828,47	Portaria nº 163/2013 (7)
Consulta de especialidade em oftalmologia	0,722	31,0	22,38	
Teste farmacogenético	1	45,30	45,30	
Consulta de especialidade em reumatologia*	1	31,0	31,0	

*Nestes doentes verificou-se uma taxa de mortalidade de 27,8%



Árvore de decisão para a perspetiva do SNS. São apresentadas os valores das probabilidades de ocorrência de todos os eventos considerados e os custos totais contabilizados para cada consequência.

Custos sem teste/doente

(Custo do tratamento com alopurinol + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)

$$0,99814 \times 4,25 + 0,00186 \times (2,83 + 2828,47 + 22,38) = 9,55 \text{ €}$$

Custos com teste/doente

(Custo do teste + custo da consulta de reumatologia + custo do tratamento com alopurinol + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)

$$45,30 + 0,0196 \times 31 + 0,9804 \times 0,99938 \times 4,25 + 0,9804 \times 0,00062 \times (2,83 + 2828,47 + 22,38)$$

$$= 45,30 + 6,51 = 51,81 \text{ €}$$

Nº de reações de SSJ/NET evitadas:

$$1,86 - 0,61 = 1,25 \text{ reações/1000 doentes ou } 0,00125 \text{ reações por doente}$$

Razão incremental de custo-efetividade (RICE):

$$\text{RICE} = (51,81 - 9,55) / 0,00125 = 33.808 \text{ €/ reação de SSJ/NET evitada}$$

Anexo III

Análise de sensibilidade

a) Análise de sensibilidade para o estudo de ACE

Probabilidade de ocorrência de SSJ/NET em doentes tratados com alopurinol

- **Varição + 20%, $p=0,00223$**

Custos sem teste

(Custo do tratamento com alopurinol + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)
 $0,99777 \times 4,25 + 0,00223 \times (2,83 + 2828,47 + 22,38) = 10,60\text{€}$

Custos com teste

(Custo do teste + custo da consulta de reumatologia + custo do tratamento com alopurinol + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)
 $45,30 + 0,0196 \times 31 + 0,9804 \times 0,99926 \times 4,25 + 0,9804 \times 0,00074 \times (2,83 + 2828,47 + 22,38)$
 $= 45,30 + 6,68 = 51,98\text{€}$

Redução da ocorrência de reações de SSJ/NET:

$0,00223 - 0,00073 = 0,0015$

Razão incremental de custo-efetividade (RICE):

$RICE = (51,98 - 10,60) / 0,0015 = 27.586,67\text{€} / \text{reação de SSJ/NET evitada}$

- **Varição de -20%, $p=0,00149$**

Custos sem teste

(Custo do tratamento com alopurinol + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)
 $0,99851 \times 4,25 + 0,00149 \times (2,83 + 2828,47 + 22,38) = 8,50\text{€}$

Custos com teste

(Custo do teste + custo da consulta de reumatologia + custo do tratamento com alopurinol + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)
 $45,30 + 0,0196 \times 31 + 0,9804 \times 0,9995 \times 4,25 + 0,9804 \times 0,0005 \times (2,83 + 2828,47 + 22,38)$
 $= 45,30 + 6,17 = 51,47\text{€}$

Redução da ocorrência de reações de SSJ/NET:

$0,00149 - 0,00049 = 0,001$

Razão incremental de custo-efetividade (RICE):

RICE = (51,47-8,50)/0,001 = 42.970€/ reação de SSJ/NET evitada

b) AS para a estimativa do preço do teste farmacogenético

Probabilidade de ocorrência de SSJ/NET em doentes tratados com alopurinol

- **Variação de +20%**

$$\frac{(C_{\text{teste}}+6,68) - 10,60}{0,0015} = 4621,79 \Leftrightarrow C_{\text{teste}} = 9,64\text{€}$$

- **Variação de -20%**

$$\frac{(C_{\text{teste}}+6,17) - 8,5}{0,001} = 4621,79 \Leftrightarrow C_{\text{teste}} = 6,95\text{€}$$

Probabilidade de ocorrência de SSJ/NET em doentes HLA-B*5801(-) tratados com o alopurinol

- **Variação de +20%**

$$\frac{(C_{\text{teste}}+6,84) - 9,55}{0,00113} = 4621,79 \Leftrightarrow C_{\text{teste}} = 7,93\text{€}$$

- **Variação de -20%**

$$\frac{(C_{\text{teste}}+6,17) - 9,55}{0,00137} = 4621,79 \Leftrightarrow C_{\text{teste}} = 9,71\text{€}$$

Anexo IV

Avaliação do impacto orçamental

Tipo de custos associados ao tratamento anual da Gota

Tipo de custo	Nº de unidades	Custo (€)	Valor total (€)	Referência
Tratamento com o alopurinol em doentes tolerantes Zyloric® 100mg x60 unidades	1,5	2,83	4,25	INFOMED- Base de Dados de Medicamentos (24)
Tratamento com o alopurinol em doentes com SSJ/NET Zyloric® 100mg x60 unidades	6	2,83	16,98	
Custo médio de tratamento de uma reação de SSJ/NET	1	2828,47	2828,47	Portaria nº 163/2013 (7)
Consulta de especialidade em oftalmologia	0,722	31,0	22,38	
Teste farmacogenético	1	45,30	45,30	
Teste farmacogenético participado a 69%	1	31,26	31,26	
Consulta de especialidade em reumatologia*	1	31,0	31,0	

a) Teste participado pelo SNS a 100%

Custos sem teste/ano

(Custo do tratamento com alopurinol/ano + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)

$$0,99814 \times 16,98 + 0,00186 \times (2,83 + 2828,47 + 22,38) = 22,26€$$

Custos com teste/ano

(Custo do teste + custo da referência à reumatologia + custo do tratamento com alopurinol/ano + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)

$$45,30 + 0,0196 \times 31 + 0,9804 \times 0,99938 \times 16,98 + 0,9804 \times 0,00062 \times (2,83 + 2828,47 + 22,38) = 19,04 + 45,30 = 64,34€$$

Custo total sem teste

$$9963 \times 22,26 = 221.776,38€$$

Custo total com teste

$$9963 \times 64,34 = 641.019,42€$$

b) Teste compartilhado pelo SNS a 69%

Custos sem teste/ano

(Custo do tratamento com alopurinol/ano + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)

$$0,99814 \times 16,98 + 0,00186 \times (2,83 + 2828,47 + 22,38) = 22,26\text{€}$$

Custos com teste/ano

(Custo do teste + custo da referência à reumatologia + custo do tratamento com alopurinol/ano + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)

$$31,26 + 0,0196 \times 31 + 0,9804 \times 0,99938 \times 16,98 + 0,9804 \times 0,00062 \times (2,83 + 2928,47 + 22,38)$$

$$= 19,04 + 31,26 = 50,03\text{€}$$

Custo total sem teste

$$9963 \times 22,26 = 221.776,38\text{€}$$

Custo total com teste

$$9963 \times 50,03 = 501.138,90\text{€}$$

c) Teste compartilhado pelo SNS a 19,5%

Custos sem teste/ano

(Custo do tratamento com alopurinol/ano + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)

$$0,99814 \times 16,98 + 0,00186 \times (2,83 + 2828,47 + 22,38) = 22,26\text{€}$$

Custos com teste/ano

(Custo do teste + custo da referência à reumatologia + custo do tratamento com alopurinol/ano + custo do tratamento da reação de SSJ/NET)

$$31,26 + 0,0196 \times 31 + 0,9804 \times 0,99938 \times 16,98 + 0,9804 \times 0,00062 \times (2,83 + 2928,47 + 22,38)$$

$$= 19,04 + 8,82 = 27,86\text{€}$$

Custo total sem teste

$$9963 \times 22,26 = 221.776,38\text{€}$$

Custo total com teste

$$9963 \times 27,85 = 277.569,19\text{€}$$