



APLICABILIDADE DA METODOLOGIA MULTIATRIBUTO NA SELEÇÃO DE HEPARINAS EM HOSPITAL PÚBLICO

Applicability of multiattribute utility theory in the selection of heparin in public hospital

Mônica Franco Amaral, Mércia Pandolfo Provin

Email da autora para correspondência: merciap@gmail.com

Recebido em 07/03/2010, Aceito em 26/09/2010

Resumo

Introdução: um problema enfrentado em vários hospitais e serviços públicos de saúde é selecionar os medicamentos que farão parte do arsenal terapêutico dessas instituições. Assim, adequada e racional metodologia de seleção desses fármacos se faz necessária. A seleção de medicamentos realizada de forma sistemática minimiza a subjetividade e permite uma tomada de decisão de máxima eficiência, gerando uma redução do uso dos recursos, com uma farmacoterapia de maior qualidade com o menor custo. **Objetivo:** este trabalho teve como objetivo avaliar a aplicabilidade da *Multiattribute Utility Theory* (MAUT) como um método capaz de analisar sistemática e quantitativamente os fármacos permitindo avaliar diversos fatores distintos ao mesmo tempo e que pode ser útil na seleção de medicamentos em hospitais. **Metodologia:** as heparinas foram escolhidas para essa avaliação devido a diversidade de variáveis existentes sobre o uso de heparinas não fracionadas e heparinas de baixo peso molecular. Elas foram avaliadas, por meio de revisão bibliográfica, visando, a identificação de variáveis úteis que definam seu uso como agentes anticoagulantes e antitrombóticos. As variáveis foram mensuradas e analisadas utilizando o modelo de decisão multiatributo e desenvolvido em 10 fases. Os atributos selecionados foram: efetividade, custo, segurança, e experiência com o fármaco e comodidade de administração. **Resultados:** Utilizando a metodologia de multiatributo, constatou-se que o fármaco que obteve um maior valor total de utilidade foi a Heparina não fracionada. Esta continuou liderando a pontuação mesmo depois de realizada a análise de sensibilidade, onde obteve um valor de 76%. **Conclusões:** MAUT mostrou-se útil na seleção de agentes trombolíticos indicando ser um método bastante aplicável e reproduzível.

Unitermos: Heparina não-fracionada. Heparina de Baixo Peso Molecular. Seleção de medicamentos. Multiatributo.

Abstract

Introduction: one problem faced in many hospitals and public health services is to select the drugs that will be part of the therapeutic arsenal of these institutions. This way, an appropriate and rational method of selection of these drugs is required. The drug screening a routine minimizes the subjectivity and enables a decision-making effectiveness maximum, thus reducing the use of resources, with a higher quality of pharmacotherapy at the lowest cost. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the applicability of Multiattribute Utility Theory (MAUT) as a method able to analyze systematically and quantitatively medicines considering several different factors at the same time and which may be useful in drug screening in hospitals. **Methodology:** heparins were chosen for this evaluation because of the diversity of existing variables on the use of unfractionated heparin and low molecular weight. Heparins were evaluated through literature review, aiming to identify useful variables that define their use as anticoagulants and antithrombotics. The variables were measured and analyzed using the multi-attribute decision model and developed in 10 phases. The attributes selected were: effectiveness, cost, safety, and experience with the drug and convenience

of administration. **Results:** Using the methodology of multi-attribute, it was found that the drug that got a higher total utility was the unfractionated heparin. This continued to lead the score even after conducting a sensitivity analysis, where he obtained a value of 76%. **Conclusion:** MAUT was useful in the selection of thrombolytic agents could be a method to be applicable and reproducible

Keywords: Unfractionated heparin. Low Molecular Weight Heparin. Selection of drugs. Multiattribute.

INTRODUÇÃO

Heparina não fracionada (HNF) é uma mistura heterogênea de moléculas compostas por cadeias de polissacarídeos com peso molecular variando de 3.000 a 30.000 dáltons, média de 15.000 dáltons (HIRSH et al., 2001). Heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são fragmentos de HNF obtidos por despolimerização química ou enzimática com peso molecular variando de 1.000 a 10.000 dáltons, média de cerca de 5.000 dáltons (HIRSH et al., 2001). A grande expectativa da fragmentação da heparina foi à obtenção de substâncias que apresentassem vantagens farmacocinéticas em relação à HNF, além de possuírem grande efeito antitrombótico relacionado à sua atividade anti-Xa, e talvez, menor efeito hemorrágico relacionado à atividade anti-IIa.

Deste modo, nos últimos anos, as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) surgiram como uma alternativa em relação à heparina padrão, não fracionada (HNF), sendo incluída em muitos protocolos terapêuticos (Silva, 2000). Entretanto, estas inclusões, sem uma adequada seleção podem provocar indiscriminado do uso das HBPM, que possuem um alto custo agregado, gerando assim, sérios problemas, principalmente econômico, aos hospitais públicos, dependentes de recursos financeiros escassos do Sistema Único de Saúde.

De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde), a seleção de medicamentos é um "processo contínuo, multidisciplinar e participativo que deve ser executado baseado na eficácia, segurança, qualidade e custo dos medicamentos a fim de assegurar o uso racional dos mesmos" (Vries et al., 1994).

A adequada e racional seleção desses e outros fármacos são consideradas absolutamente necessária no âmbito hospitalar, devido a uma grande amplitude do mercado farmacêutico (aproximadamente 3.500 princípios ativos e até 23.000 apresentações comerciais diferentes) e a uma subsequente necessidade de reduzir a um número apropriado os medicamentos disponíveis em um centro hospitalar (Ordovás et al., 2000). Portanto a seleção de medicamentos feita de forma sistemática,

seguindo um método, minimiza a subjetividade e permite tomar decisões de máxima eficiência, permitindo haver um melhor uso dos limitados recursos hospitalares, disponibilizando uma farmacoterapia de maior qualidade com o menor custo possível (Martinez et al., 1996).

Existem atualmente vários tipos de modelos utilizados para a seleção e aquisição de medicamentos. Os mais utilizados são: o Modelo Tradicional, o Modelo estruturado mediante um sistema de guia farmacoterapêutico, o modelo baseado na metodologia SOJA (*System of Objectified Judgement Analysis*), análise custo-efetividade e a Metodologia MAUT (*multi-attribute utility theory*) (AFEPI, 2000; Martinez et al., 1996; Ordovás et al., 2000).

A MAUT é uma metodologia adequada quando múltiplos fatores estão envolvidos na tomada de decisões, pois, permite identificar, caracterizar e combinar diferentes variáveis (Dolan, 1989; Ordovás et al., 2000) e por isso, adequada ao processo de seleção de medicamentos (Cano & Fujita, 1988).

Alguns pesquisadores já utilizaram a avaliação de multiatributo para comparar fármacos de uma mesma classe, como exemplo, temos Schumacher (1991) que comparou anti-hipertensivos bloqueadores do canal de cálcio, McCoy e colaboradores (1998) que comparam os antagonistas dos receptores de Histamina- H₂, Cano & Fujita (1988) que avaliaram as cefalosporinas de 3^o geração e Barriere (1991) que avaliaram as cefamicinas de 2^o geração. Esse trabalho propôs avaliar a MAUT na seleção de heparinas como agentes antitrombóticos e testar sua aplicabilidade nesse processo.

METODOLOGIA

Não foi objetivo de esse trabalho realizar uma revisão sistemática sobre as heparinas, mas uma revisão bibliográfica foi realizada como ferramenta necessária a obtenção de informações sobre as características farmacológicas e terapêuticas das heparinas avaliadas visando identificar critérios úteis que definiam seu uso como agentes antitrombóticos.

Foram utilizadas para revisão bibliográfica as fontes primárias, secundárias e terciárias de pesquisa. As palavras chaves empregadas nos sistemas de busca (Medline, Lillacs e Scielo) foram: heparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, heparinas de baixo peso molecular, agentes antitrombóticos, tromboembolismo, nos idiomas: inglês, espanhol e português.

Modelo de análise de decisão

A Teoria da Utilidade Multiatributo, ou MAUT – *multiattribute utility theory*, é um método discreto. Os métodos discretos são aqueles concebidos para trabalhar-se especificamente com um número finito de alternativas (Miranda & Almeida, 2004).

MAUT é empregada para determinar a importância atribuída a um critério em relação a outro e priorizar alternativas, no contexto da seleção de heparina, a partir da construção de uma função matemática. Neste contexto, se um determinado critério for pouco importante diante de outros critérios, ele vai ter um peso atribuído menor, em comparação aos

atribuídos aos demais critérios. Representa-se esta importância relativa de cada critério pelo conceito de "taxa de substituição" (*trade-off*) (Gomes & Moreira, 1998; Miranda & Almeida, 2004).

Para selecionar uma ou mais heparina "a", entre as alternativas existentes "A" associou-se "n" índices de valor "X" (eficácia, segurança, custo, etc). Os "X" são chamados de critérios ou atributos. Não se pode, fazer comparações diretas dos valores de X_i com X_j , porque $i \neq j$. Os critérios X_i e X_j representam conseqüências diferentes no julgamento de uma alternativa e são medidos normalmente em unidades totalmente diferentes. Para escolher uma alternativa "a" em "A" que seja condizente com os atributos $X_1(a)$, $X_2(a)$, $X_3(a)$, ... $X_n(a)$, uma escala de preferência ou valor foi utilizada para indexar essas combinações. Assim, especifica-se uma função de valor escalar "v", definida no espaço das conseqüências e tendo a seguinte propriedade:

$$v(x_1, x_2, \dots, x_n) \geq v(x'_1, x'_2, \dots, x'_n) \Leftrightarrow (x_1, x_2, \dots, x_n) \succ (x'_1, x'_2, \dots, x'_n),$$

onde, o símbolo " \succ " significa "preferido ou indiferente". A essa notação da função "v", denomina-se "função utilidade". Portanto, dado "v", o problema do decisor é escolher um "a" em "A", tal que "v" seja maximizado. A função de valor "v" serve para comparar vários níveis de diferentes atributos indiretamente, através da magnitude x_i , $i = 1, 2, \dots, n$ (Gomes & Moreira, 1998; Almeida, 2005).

Diante disso, o decisor (Ex.: Comitê de Farmácia e Terapêutica) tem sua função cada vez mais complexa, visto que é de extrema importância saber quais os critérios mais significativos e qual o peso de importância que cada uma dessas variáveis deve ter, se a qualidade da informação disponível no processo de seleção de um medicamento é de

inquestionável importância, também o é a forma de tratamento analítico daquela mesma informação. Essa forma deve fundamentalmente agregar valor àquela qualidade da informação havendo, por conseguinte, uma perfeita simbiose entre a qualidade da informação e a qualidade do apoio à tomada de decisão. O Apoio Multicritério à Decisão, através dos seus vários métodos, é o meio por excelência pelo qual tal simbiose se materializa (Miranda & Almeida, 2004; Almeida, 2005).

As variáveis foram mensuradas e avaliadas utilizando o modelo de decisão multicritério baseado em MAUT, sendo desenvolvido em 10 fases expressos no QUADRO 1.

QUADRO 1 - Fases do método MAUT.

- 1) Determinação da perspectiva de análise;
Quem são os responsáveis pela tomada de decisões?
- 2) Identificação das possíveis alternativas;
Quais alternativas estão sendo comparadas? (Ex.: Fármacos)
- 3) Identificação dos atributos ou critérios;
Quais variáveis estão sendo consideradas para a comparação das possíveis alternativas? (Ex.: Segurança, eficácia, custo,...).

- 4) Identificação dos fatores que vão ser avaliados para cada atributo; Quais fatores são usados para mensurar cada atributo? (Ex.: Freqüência de reações adversas como um fator mensurável para o atributo segurança)
 - 5) Estabelecimento de uma escala de utilidade para pontuação cada fator; Qual valor pode alcançar cada fator, representado pela escala de 0-100? (Sendo 0 o pior valor e 10 o melhor valor)
 - 6) Transformação dos valores naturais de cada fator em valores utilidade; Onde o valor para um fator encaixa-se na escala de 0-100?(Ex.: Custo mensal da farmacoterapia)
 - 7) Determinação da importância (peso relativo) de cada atributo e cada fator; Qual é a importância de cada atributo/fator no processo de decisão?
 - 8) Cálculo do valor de utilidade total para cada alternativa; Cada alternativa, soma a pontuação de cada fator e multiplica pelo peso.
 - 9) Determinação a alternativa que obteve o maior valor de utilidade; A alternativa que obteve o maior valor de utilidade é a melhor escolha, dados os atributos, fatores e pesos selecionados para a evolução.
 - 10) Realização da análise de sensibilidade. Variar os pesos dos atributos, e talvez as escalas para alguns fatores, para ver se há chances na decisão.
-

RESULTADOS

Metodologia de Multiatributo

Perspectiva de análise

A perspectiva de análise deste trabalho foi a de um Comitê de Farmácia e Terapêutica (CFT) de um hospital universitário público, onde a principal fonte de recursos financeiros provém do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo assim necessário à aquisição de um arsenal farmacoterapêutico que possua um menor custo acessível.

Alternativas analisadas

As alternativas consideradas neste artigo foram os agentes antitrombóticos, dos quais foram avaliados a Heparina Não-Fracionada (Heparina Sódica) com as Heparinas de Baixo Peso Molecular (Enoxaparina, Dalteparina e Nadroparina) utilizando sua denominação genérica. No total foram avaliadas quatro alternativas.

Atributos ou critérios selecionados

Para se ter uma boa aplicação da MAUT é vital realizar uma excelente seleção para a

inclusão dos atributos na análise, já que esta implica em um conjunto de atributos avaliados em comparação as alternativas propostas.

A seleção dos atributos varia com a classe de fármacos avaliada e com a situação onde estas drogas estão sendo usadas. Na avaliação dos fármacos bloqueadores do canal de cálcio, utilizadas no tratamento domiciliar da angina estável, os autores usaram quatro atributos gerais: Efetividade, Segurança, Aceitabilidade do Paciente e Custo (Schumacher, 1991). Já para a avaliação das cefalosporinas de terceira geração utilizadas dentro de hospitais para o tratamento de infecções (principalmente contra *Pseudomonas aeruginosa*, microrganismos entéricos gram-negativos, *Staphylococcus* sp., *Bacteróides fragilis* e outros microrganismos gram-positivos), os autores consideraram importantes os seguintes critérios: Espectro de ação, Farmacocinética, Reações adversas, Estabilidade e Custo diário do tratamento (Cano & Fujita, 1988). Steven L. Barriere (1991) utilizou os mesmos critérios acima na

avaliação das cefamicinas de segunda geração.

Na avaliação das heparinas, proposta neste artigo considerou-se a utilização destas em hospitais, portanto, não levou-se em conta o uso de HBPMs na prevenção e tratamento de tromboembolia pulmonar e trombose venosa em ambiente domiciliar, para a seleção e análise dos atributos.

Então, de acordo com o relato acima considerou-se importante analisar os seguintes atributos para as heparinas (QUADRO 2):

- Efetividade;
- Segurança;
- Custo;
- Experiência com o fármaco;
- Comodidade de administração;

Fatores avaliados para cada atributo

Para os atributos identificados, podem ser atribuídos uma ou mais variáveis que auxiliará na quantificação do processo de decisão. Estas variáveis devem conter todos os aspectos que possam vir a interferir de maneira positiva ou negativa na análise de decisão das heparinas. Alguns atributos podem ter somente uma variável a ser quantificada, entretanto outros podem conter até três variáveis extremamente importantes para a análise (AFEPI, 2000).

Para os atributos selecionados na avaliação das heparinas, identificou-se as seguintes variáveis:

- Para o parâmetro *Efetividade* foi identificada somente uma variável: o sucesso da atividade antitrombótica no tratamento e prevenção de tromboembolia pulmonar e trombose venosa, avaliado de acordo com a porcentagem de pacientes tratados que não tiveram reincidivas;

- Para o parâmetro *Segurança*, foram verificadas três variáveis:

- Frequência das reações adversas de alta gravidade, onde para sua quantificação verificou-se a porcentagem de incidência de cada um delas;

- Necessidade de monetarização laboratorial, dividida em cinco níveis: Isento, Raro, Pouco Frequente, Frequente, Muito Frequente;

- Duração da meia-vida das heparinas. Esta variável foi considerada importante para o atributo segurança porque, normalmente, pacientes em cuidados num ambiente hospitalar, podem necessitar, de procedimentos invasivos de emergência, e o uso de heparina pode aumentar o risco de hemorragias neste paciente, deste modo, é seguro que este esteja utilizando uma heparina com meia-vida menor;

- Para o parâmetro *Custo* somente uma variável foi identificada: Custo diário do tratamento, que foi analisado pelo cálculo da média dos preços das heparinas cadastradas no Banco de Preços do Ministério da Saúde, no período de 2005 a 2006 (Brasil, 2007). Para a busca dos preços, levou-se em consideração o nome do composto ativo (denominação genérica), já que o hospital pode adquirir fármacos de diferentes fabricantes.

- Para o parâmetro *Experiência com o Fármaco* só uma variável foi considerada: quantidade de publicações citadas na Bireme, que as quatro heparinas analisadas obteve nos últimos 10 anos (1997 até 2007). Para tanto selecionou-se todos aqueles artigos que apareceram, em qualquer campo, o nome genérico dos agentes antibrombóticos analisados;

- Para o parâmetro *Comodidade de Administração*, foi identificada a seguinte variável: número de administração ao diário.

Todos estes aspectos citados acima estão resumidos no QUADRO 2.

QUADRO 2 - Atributos usados na avaliação da heparinas.

Efetividade
- Sucesso da atividade antitrombótica no tratamento e prevenção de tromboembolia pulmonar e trombose venosa (Porcentagem de pacientes tratados que não tiveram reincidivas);
Segurança
- Frequência das reações adversas: Alta gravidade;
- Necessidade de Monitorização Laboratorial;
- Duração da Meia-vida da heparina (realização de procedimentos invasivos em pacientes de UTIs, onde a meia-vida do fármaco pode interferir no sucesso do procedimento);

Custo

- Custo diário do tratamento: média dos preços das heparinas adquiridas pelos hospitais cadastrados no Banco de Preços do Ministério da Saúde, no período de 2005 e 2006;

Experiência com o fármaco

- Quantidade de publicações na Bireme nos últimos 10 anos;

Comodidade de Administração

- Número de administrações diárias;

Escala de utilidade estabelecida para pontuação de cada fator

Cada fator tem uma medida associada a ele, usada para avaliar a contribuição relativa do atributo, que é então expressa no total de fator de utilidade para cada alternativa. A alternativa com melhor fator total de utilidade foi, na etapa 9, considerada a merecedora (Schumacher, 1991).

A escala do fator de utilidade empregado, foi de 1 (medida designada ao fator menos aplausível) até 5 (medida designada ao melhor fator aplausível). Deste modo obtivemos uma escala comum para os

relativos atributos, com diferentes medidas, permitindo assim a possibilidade de promover uma análise fidedigna dos fármacos analisados.

Esta é uma etapa critica da metodologia MAUT, pois exige extrema atenção e cuidado, para que no momento da divisão dos valores do fator de utilidade não favoreçam um atributo mais que outro, fazendo assim uma divisão realista de todo o processo. Na tabela abaixo (Tabela I) estão expostos os fatores de utilidade para cada atributo estabelecido na etapa 4.

TABELA I - Fatores de utilidade e porcentagem de utilidade para cada fator

Característica do Fármaco	Fator de utilidade	Porcentagem de utilidade (%)
ATIVIDADE ANTITROMBÓTICA		
- 100% a 95%	5	100%
- 94% a 90%	4	80%
- 89% a 85%	3	60%
- 84% a 80%	2	40%
- < 79%	1	20%
FREQUÊNCIA DAS REAÇÕES ADVERSAS		
Alta gravidade		
- 0 a 6%	5	100%
- 7% a 12%	4	80%
- 13% a 18%	3	60%
- 19% a 24%	2	40%
- 25% a 30%	1	20%
MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL		
- Isento	5	100%
- Raro	4	80%
- Pouco freqüente	3	60%
- Freqüente	2	40%
- Muito freqüente	1	20%
MEIA - VIDA		
- < 2 hora	5	100%
- 2 a 3 horas	4	80%
- 4 a 5 horas	3	60%
- 6 a 7 horas	2	40%
- 8 a 10 horas	1	20%
CUSTO		
- < R\$ 1,00	5	100%

- R\$ 1,01 a R\$ 3,00	4	80%
- R\$ 3,01 a R\$ 5,00	3	60%
- R\$ 5,01 a R\$ 7,00	2	40%
- > R\$ 7,01	1	20%
EXPERIÊNCIA COM O FARMACO		
- > 20.000 publicações	5	100%
- 19.999 a 10.000 publicações	4	80%
- 9.999 a 5.000 publicações	3	60%
- 4.999 a 1.000 publicações	2	40%
- < 999 publicações	1	20%
COMODIDADE DE ADMINISTRAÇÃO		
- 1 vez por dia	5	100%
- 2 vezes por dia	4	80%
- 3 vezes por dia	3	60%
- 4 vezes por dia	2	40%
> 5 vezes por dia	1	20%

Valores naturais de cada fator transformados em valores de utilidade

De todas as etapas realizadas até o momento, esta requer um maior tempo de trabalho. Também é a etapa que o departamento farmacêutico assume uma maior responsabilidade, buscando dados para fazer os cálculos necessários para transformar os valores de cada fator descritos na etapa 4 em valores de utilidade 1-5 descritos na etapa 5.

Analisou-se a eficácia antitrombótica das heparinas através de avaliação sistemática de artigos onde comparam a atividade antitrombótica da HNF com as HBPM (Hillbom et al., 2002; Simonneau et al., 1997; Gould et al., 1999; Merli et al., 2001; Hull et al., 2000). Para a heparina não fracionada e a nadroparina o valor do fator foi obtido pelo trabalho realizado em 2001 por Silveira e colaboradores que fizeram um estudo comparativo da eficácia antitrombótica da heparina convencional e da heparina de baixo peso molecular. Para a enoxaparina, o valor do fator foi adquirido pelo trabalho de Samama e sua equipe realizado em 1999, onde compararam a enoxaparina com placebo na prevenção de tromboembolismo venoso. E para a dalteparina obtivemos o valor do fator com o trabalho de Columbus e colaboradores realizado em 1997, que analisaram a eficácia

e segurança da HBPM em comparação com a HNF.

Para o atributo Segurança - a frequência de reações adversas de alta gravidade (hemorragia e trombocitopenia), a monitorização laboratorial e a meia-vida - e também para o atributo Comodidade de Administração, os valores de fator foram obtidos através da busca no site da MICROMEDEX (Micromedex Healthcare Series, 2007).

Na análise do custo da terapia por dia, os valores do fator foram alcançados no site do Banco de Preços do Ministério da Saúde, onde diversos hospitais públicos estão cadastrados e os valores das licitações estão divulgados nas páginas do site, permitindo assim realizar uma média do custo de obtenção das heparinas nos anos de 2005 e 2006 (Brasil, 2007).

E para o último atributo, Experiência com o Fármaco, os valores do fator foram adquiridos através do número de publicações nos últimos 10 anos dos referentes fármacos nas bases da BIREME (Bases da Bireme, 2007).

Com os valores do fator de cada atributo encontrados, os valores de utilidade foram incluídos de acordo com o proposto na etapa 4 (Tabela II).

TABELA II - Valores naturais transformados em fator de utilidade para cada variável.

Atributos, Fatores e Fármacos	Valor do fator	Fator de utilidade	Porcentagem do fator de utilidade (100%)
EFICÁCIA			
Atividade antitrombótica			
Heparina 5.000 UI	90%	4	80%
Enoxaparina 20 mg	94,5%	4	80%

Dalteparina 2.500 UI	92,1%	4	80%
Nadroparina 2.850 UI	88%	3	60%
SEGURANÇA			
Frequência das reações adversas:			
Hemorragia			
Heparina 5.000 UI	10%	4	80%
Enoxaparina 20 mg	4%	5	100%
Dalteparina 2.500 UI	2,6%	5	100%
Nadroparina 2.850 UI	2%	5	100%
Frequência das reações adversas:			
Trombocitopenia			
Heparina 5.000 UI	30%	1	20%
Enoxaparina 20 mg	3%	5	100%
Dalteparina 2.500 UI	1%	5	100%
Nadroparina 2.850 UI	0,001 %	5	100%
Monitorização laboratorial			
Heparina 5.000 UI	Freqü ente	2	40%
Enoxaparina 20 mg	Raro	4	80%
Dalteparina 2.500 UI	Raro	4	80%
Nadroparina 2.850 UI	Raro	4	80%
Meia-vida			
Heparina 5.000 UI	1,5	5	100%
Enoxaparina 20 mg	7	2	40%
Dalteparina 2.500 UI	4	3	60%
Nadroparina 2.850 UI	3,5	4	80%
CUSTO			
Custo do tratamento diário			
Heparina 5.000 UI	R\$ 1,00	5	100%
Enoxaparina 20 mg	R\$ 5,32	2	40%
Dalteparina 2.500 UI	R\$ 4,39	3	60%
Nadroparina 2.850 UI	R\$ 5,82	2	40%
EXPERIÊNCIA COM O FÁRMACO			
Número de publicações (últimos 10 anos)			
Heparina 5.000 UI	23612	5	100%
Enoxaparina 20 mg	1668	2	40%
Dalteparina 2.500 UI	647	1	20%
Nadroparina 2.850 UI	318	1	20%
COMODIDADE DE ADMINISTRAÇÃO			
Quantidade de administração por dia			
Heparina 5.000 UI	2	4	80%
Enoxaparina 20 mg	1	5	100%
Dalteparina 2.500 UI	1	5	100%
Nadroparina 2.850 UI	1	5	100%

Peso relativo para cada atributo e cada fator

Tomadas de decisão são realizadas, principalmente, no momento de atribuir diferentes pesos para cada atributo. Alguns atributos foram considerados mais importantes que outros, dependendo da

situação analisada. Simultaneamente, um número de fatores, foram usados para medir a contribuição de um atributo. Os fatores, também, podem ser julgados variando a importância. Assim atribuir pesos aos diferentes fatores se torna um passo que deve ser realizado minuciosamente, a fim de evitar

o beneficiamento de um fator em relação ao outro, alterando assim o resultado final do processo (Schumacher, 1991).

Como o finalidade deste trabalho foi selecionar heparinas como agentes antitrombolíticos para o formulário de padronizações em hospitais públicos, o custo da terapia foi considerado como um fator de extrema importância, merecendo o peso relativo de 25. Entretanto, não desmerecemos

os atributos Segurança do fármaco e a Eficácia da terapia, em virtude de serem requisitos que garantem a excelência de todo o tratamento, deste modo o atributo Segurança em todos seus fatores recebeu peso relativo de 25, e o atributo Eficácia recebeu o peso relativo de 45. Os pesos relativos de todos os atributos e seus fatores reunidos geraram um total de 100 (Tabela III).

TABELA III - Peso relativo de cada atributo

Atributo	Peso relativo	Fator do peso
EFICÁCIA		
Atividade antitrombótica	45	0.45
SEGURANÇA		
Frequência das reações adversas – Alta gravidade	10	0.1
Monitorização laboratorial	5	0.05
Meia-vida	5	0.05
CUSTO		
Custo diário da terapia	25	0.25
EXPERIÊNCIA COM O FÁRMACO		
Quantidade de publicações	5	0.05
COMODIDADE DE ADMINISTRAÇÃO		
Número de administrações diárias	5	0.05
TOTAL	100	1.00

Valor de utilidade total calculado para cada alternativa

Com o valor de utilidade e o peso relativo de cada fator selecionado, pôde-se calcular o valor de utilidade total de cada fármaco avaliado através da seguinte equação:

$$U_T = \sum (W \times U)$$

Onde:

U_T = Valor de utilidade total;

U = Valor de utilidade;

W = Peso relativo;

Σ = Somatória de todos os fatores de cada fármaco;

Para ilustração, exemplificaremos o cálculo realizado para a heparina

convencional: $U_T = (45 \times 4) + (10 \times 1,5) + (5 \times 2) + (5 \times 5) + (25 \times 5) + (5 \times 5) + (5 \times 4) = 400$. Assim de um total de 500 de valor de utilidade, a heparina convencional atingiu 400.

Os valores de utilidade totais obtidos de acordo com a equação acima, foram transformados em porcentagens utilizando a equação a seguir:

$$\% = U_T / 5$$

Assim, no exemplo citado acima, o valor de utilidade total da heparina convencional, transformado em porcentagem foi de 80%.

Na tabela abaixo (TABELA IV) pode-se conferir todos os valores de utilidade total para cada fármaco analisado neste estudo.

TABELA IV - Valor de utilidade total de cada heparina

Critérios	Peso	Fármacos Analisados			
		Heparina Convencional	Enoxaparina	Dalteparina	Nadroparina
EFICÁCIA					
Atividade Antitrombótica	45	4	4	4	3
SEGURANÇA					
Frequência das reações adversa de Alta Gravidade	10	1,5	4	4,5	5

Monitorização Laboratorial	5	2	4	4	4
Meia- vida	5	5	2	3	4
CUSTO					
Custo diário da terapia	25	5	2	3	2
EXPERIÊNCIA COM O FARMACO					
Quantidade de publicações	5	5	2	1	1
COMODIDADE DE ADMINISTRAÇÃO					
Número de administração diária	5	4	5	5	5
Total	500	400	335	365	305
Porcentagem	100	80	67	73	61

Alternativa que obteve o maior valor de utilidade

A alternativa com o melhor valor de utilidade total dentre as heparinas utilizando a metodologia de multiatributo foi a Heparina Convencional (Tabela 4). Assim, a primeira opção para 4ª opção obedece a seguinte ordem: HNF > Dalteparina > Enoxaparina > Nadroparina.

Análise de sensibilidade realizada

Análise de sensibilidade é um método onde se realiza variações sistemáticas dos diferentes componentes estruturais usados dentro da tomada de decisões, como os valores dos pesos designados a cada atributo, a fim de visualizar alterações nos valores de utilidade total. De um modo geral pode ser utilizada para: tomar melhores decisões, decidir quais dados estimados devem ser refinados antes de tomar uma decisão e

concentrar-se nos elementos críticos durante a implementação. (Sendi & Clemen, 1999).

Esta etapa sempre deve ser realizada no processo de tomada de decisão, a fim de verificar a chance de outro fármaco obter a melhor pontuação e assim não ser desfavorecido pelo processo de análise como um todo. Desta forma, variando os pesos relativos atribuídos a cada fator, podemos analisar se houve favorecimento para determinado fármaco em relação ao outro.

Neste trabalho alterou-se os pesos dos seguintes atributos: Eficácia (de 45 para 30), Segurança (de 20 para 30) e do Custo (de 25 para 30). Utilizando as equações da etapa 8, calculou-se os novos valores.

Pequenas variações foram observadas, não afetando a ordem anteriormente obtida. Os valores estão representados na tabela abaixo (Tabela V).

TABELA V - Análise de sensibilidade

Critérios	Peso	Fármacos Analisados			
		Heparina Convencional	Enoxaparina	Dalteparina	Nadroparina
EFICACIA					
Atividade Antitrombótica	30	4	4	4	3
SEGURANÇA					
Frequência das reações adversas de Alta Gravidade	20	1,5	4	4,5	5
Monitorização Laboratorial	5	2	4	4	4
Meia- vida	5	5	2	3	4
CUSTO					
Custo diário da terapia	30	5	2	3	2
EXPERIÊNCIA COM O FARMACO					
Quantidade de publicações	5	5	2	1	1
COMODIDADE DE ADMINISTRAÇÃO					
Número de administração diária	5	4	5	5	5
Total	500	380	325	365	320
Porcentagem	100	76	65	73	64

DISCUSSÃO

Utilizando a metodologia de multiatributo, constatou-se que o fármaco que obteve um maior valor total de utilidade foi a Heparina não fracionada. Esta continuou liderando a pontuação mesmo depois de realizada a análise de sensibilidade, onde obteve um valor de 76%.

O teste de sensibilidade mostrou a solidez nos indicadores formulados pela MAUT e sua aplicabilidade na seleção das heparinas, pois, mesmo modificando os pesos dos atributos, não se observou alteração nos resultados.

A MAUT, deste modo forneceu um modelo que é adaptável para vários pontos de vista. Pois vários modelos desenvolvidos até o presente momento, enfrentam a dificuldade de não serem reproduzíveis quando aplicados por pessoas ou grupo de pessoas diferentes daquelas na qual foram realizados (Jiménez et al., 2000; Martínez et al., 1995). Sendo facilmente modificáveis os atributos, fatores e importância relativa de cada fármaco, para acomodar os pontos de vista e objetivos dos decisores. Como exemplo tem-se o Modelo Tradicional, um sistema que pode ser facilmente influenciado por critérios pessoais (emocionais) e altamente exposto a decisões individuais, pressões das indústrias farmacêuticas ou até mesmo pelos meios de comunicação (Jiménez et al., 2000).

No presente estudo, mesmo a HNF ter alcançado a maior pontuação, ainda existem alguns casos, onde o uso das Heparinas de Baixo Peso Molecular se torna mais vantajosa para o paciente e para a instituição. Um exemplo clássico é o uso de HBPM em

cirurgias ortopédicas, onde diversas metanálises demonstraram que estas superam a Heparina não fracionada em minidoses, reduzindo em 25% a incidência de trombose venosa (Nurmohamed et al., 1992; Anderson et al., 1993). Outro ótimo exemplo para o exposto é o uso de HBPM no tratamento domiciliar da Trombose Venosa Profunda, que gera uma redução de custos e melhoria da qualidade de vida do paciente, uma vez que seu uso não exige internação hospitalar (Hyers et al., 1998; Levine et al., 1996; Koopman et al., 1996).

CONCLUSÃO

A MAUT apresentou ser útil e reproduzível quando dois ou mais fármacos similares são comparados, podendo ser uma ótima alternativa a ser utilizada na análise de decisão em uma instituição.

Heparina não fracionada demonstrou ser uma eficiente ferramenta terapêutica, segura e com um custo acessível segundo a técnica utilizada. O uso de Heparinas de baixo peso molecular em hospitais públicos é justificado quando procedido de critérios bem estabelecidos, evitando o uso excessivo e irracional destes fármacos que aumentam os custos hospitalares sem aumentar os benefícios.

Acredita-se que a MAUT possa ser aplicada em todas as instituições como proposta de análise de decisão para diferentes classes de fármacos.

REFERÊNCIAS

AFEPI, Grupo de Farmacoeconomía de la Zona II de la SEFH. Elección y ponderación de criterios de selección de medicamentos. Aplicación a la selección de antibióticos y antidepresivos para la guía farmacoterapéutica. *Farm Hosp*, Madrid, v. 24 (1), p. 12-19, 2000.

ALMEIDA, A. T. Modelagem multicritério para seleção de intervalos de manutenção preventiva baseada na teoria da utilidade multiatributo. *Pesquisa Operacional*, Rio de Janeiro, v. 25(1), p. 69-81, 2005.

ANDERSON, D. R.; O'BRIEN, B. J.; LEVINE, M. N.; ROBERTS, R.; WELLS, P. S.; HIRSH, J. Efficacy and cost of low-molecular-weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med*, Philadelphia, v. 119, p. 1105-1112, 1993.

BARRIERE, S. L. Formulary evaluation of second-generation cephamycin derivatives using decision analysis. *Am J Hosp Pharm*, Bethesda, v. 48, p. 2146-2150, 1991.

BASES DA BIREME. São Paulo, SP: [s.n.], 1967-2007. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/cys/>> Acesso em: 02 set. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Brasília, DF, [s.n.]. Disponível em <<http://bpreco.saude.gov.br/bprefd/owa/consulta.inicio>> Acesso em : 03 set. 2007.

CANO, S. B.; FUJITA, N. K. Formulary evaluation of third-generation cephalosporins using decision analysis. *Am J Hosp Pharm*, Bethesda, v. 45, p 566-9, 1988.

COLUMBUS INVESTIGATORS. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med*, Boston, v. 337, p. 657-62, 1997.

DOLAN, J. G. Medical decision making using the analytic hierarchy process: choice of initial antimicrobial therapy for acute pyelonephritis. *Med Decis Making*, Philadelphia, v. 9 p. 51-6, 1989.

GOMES, L. F. A. M.; MOREIRA, A. M. M. Da informação à tomada de decisão: Agregando valor através dos métodos Multicritério. *Recitec*, Recife, v. 2(2), p. 117-139, 1998.

GOULD, M. K.; DEMBITZER, A. D.; SANDERS, G. D.; GARBER, A. M.; Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, Philadelphia, v. 130, p. 800-809, 1999.

HILLBOM, M.; ERILÄ, T.; SOTANIEMI, K.; TATLISUMAK, T.; SARNA, S.; KASTE, M. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand*, Copenhagen, v. 106, p. 84-92, 2002.

HYERS, T. M.; AGNELLI, C.; HULL, R. D.; WEG, J. G.; MORRIS, T. A.; SAMAMA, M.; TAPSON, V.; WEG, J. G. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*, Park Ridge n. 114 p. 561-78S, 1998.

HULL, R. D.; RASKOB, G. E.; BRANT, R. F.; PINEO, G. F.; ELLIOTT, G.; STEIN, P. D.; GOTTSCHALK, A.; VALENTINE, K. A.; MAH, A. F. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, Chicago, v. 60, p. 229-236, 2000.

KOOPMAN, M. M. W.; PRANDONI, P.; PIOVELLA, F.; OCKELFOLD, P. A.; BRADJES, P. M.; VAN DER MERR, J.; GALLUS, S. A.; SIMONNEAU, G.; CHESTERAN, C. H.; PRINS, H. M.; BOSSUYT, P. M. M.; HAES, H.; VAN DEN BELT, A. G. M.; SAGNARD, L.D'AZEMAR, P.; BULLER, H. R. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med*, Boston, v. 334 p. 682-7, 1996.

LEVINE, M.; GENT, M.; HIRSH, J.; LECLERC, J.; ANDERSON, D.; WEITZ, J.; GINSBERG, J.; TURPIE, A. G.; DEMERS, C.; KOVACS, M.; GEERTS, W.; KASSIS, J.; DESJARDINS, L.; CUSSON, J.; CRUICKSHANK, M.; POWERS, P.; BRIEN, W.; HALEY, S.; WILLAN, A. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med*, Boston v. 334, p. 677-81, 1996.

MARTINEZ-BENGOECHEA, M. J.; VINIEGRA, A; SAIZ DE ROZAS, C.; ARANA, A.; IBARRA, O.; GARCIA, M. G. Criterios de seleccion de medicamentos para su inclusion en una guía farmacoterapéutica. Eleccion y Ponderacion. *Farm Hosp*, Madri, v. 20(1), p. 60-65, 1996.

MCCOY, S.; BLAYNEY-CHANDRAMOULI, J.; MUTNICK, A. Using multiple pharmacoeconomic methods to conduct a cost-effectiveness analysis of histamine H₂-receptor antagonists. *Am J Health-Syst Pharm*, v. 55(4), p. S8-S12, 1998.

MERLI, G.; SPIRO, T. E.; OLSSON, C. G.; ABILDGAARD, U.; DAVIDSON, B. L.; ELDOR, A.; ELIAS, D.; GRIGG, A.; MUSSET, D.; RODGERS, G. M.; Trowbridge, A. A.; YUSEN, R. D. Subcutaneous

enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med*, Philadelphia, v.134, p. 191-202, 2001.

MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. New York: [s.n.], 1974-2007. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com>> Acesso em: 04 set. 2007.

MIRANDA, C. M. G.; ALMEIDA, A. T. Visão multicritério da avaliação de programas de pós-graduação pela CAPES: o caso da área engenharia III baseado no ELECTRE II e MAUT. *Gest Prod*, São Carlos, v. 11 (1), p. 51-64, 2004.

NURMOHAMED, M. T.; ROSENDAAL, F. R.; BULLER, H. R.; DEKKER, E.; HOMMES, D. W.; VANDENBROUCKE, J. P.; BRIET, E.; ROSENDAAL, F. R. Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet*, London, v. 340, p. 152-156, 1992.

ORDOVÁS, J. P.; CLIMENTE, M.; POVEDA, J. L. Selección de Medicamentos y Guía Farmacoterapéutica. *Farm Hosp*, Madrid, [s.n.] p.63-79, 2000.

SAMAMA, M. M.; COHEN, A. T.; DESJARDINS, L.; ELDOR, A.; JANBON, A.; A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients With Enoxaparin Study Group. *N Engl J. Med*, Boston, v. 341, p. 793-800, 1999.

SCHUMACHER, G. E. Multiattribute evaluation in formulary decision making as applied to calcium-channel blockers. *Am J Hosp Pharm*, v. 48, p. 301-308, 1991.

SENDI, P.P.; CLEMEN, R.T. Sensitivity Analysis on a chance node With more than two branches. *Medical Decision Making*, Philadelphia, v. 19, p. 499, 1999.

SILVA, P. M.; Heparina de Baixo Peso Molecular muito diferentes entre si. *Boletim Farmacovigilância*, Rio de Janeiro, n. 24(3), p. 2-3, 2000.

SILVEIRA, P. G.; GALEGO, G. N.; D'ACAMPORA, A. J., BITTENCOURT, A.; KESTERING, D.; PHILIPPI, F. F.; RIZZATTI, J. Estudo experimental comparativo da eficácia antitrombótica da heparina convencional e da heparina de baixo peso molecular. *Acta Cir Brás*, São Paulo, v. 16(4), p. 200-205, 2001.

SIMONNEAU, G; SORS, H.; CHARBONNIER, B.; PAGE, Y.; LAABAN, J. P.; AZARIAN, R.; LAURENT, M.; HIRSCH, J. L.; FERRARI, E.; BOSSON, J. L.; MOTTIER, D.; BEAU, B. A comparison of Low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N. Engl J Med*, Boston, v. 337, p. 663-9, 1997.

VRIES, T.P. G. M.; HENNING, R. H.; HOGERZEIL, H. V.; FRISLE, P. A. Guia de la Buena prescripción. *Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales*. Organización Mundial de la Salud – Ginebra/Suíça – 1994.