

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**IMPACTO ECONÔMICO DAS MORBIDADES RELACIONADAS A
MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Ana Paula Soares Huffell

Porto Alegre, novembro de 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**IMPACTO ECONÔMICO DAS MORBIDADES RELACIONADAS A
MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Ana Paula Soares Huffell

Prof^a Dr^a Isabela Heineck
Orientador
Gabriel Rodrigues Martins de Freitas
Co-orientador

Porto Alegre, novembro de 2016.

RESUMO

O uso de medicamentos é a forma mais utilizada para cura e prevenção de problemas de saúde. Por mais que as agências de regulamentação exijam um critério de segurança especial para a liberação de medicamentos para o consumo por parte dos pacientes, isso não garante a isenção de riscos quanto à sua utilização. O que pode desenvolver problemas que geram morbidades podendo levar os indivíduos a procurar um atendimento de saúde. Isso tudo incide em custo elevado para o sistema de saúde, além de agravar o estado de saúde do paciente, que pode resultar até mesmo na morte. Esta revisão sistemática pretende avaliar o impacto econômico das morbidades relacionadas a medicamentos de pacientes que buscaram atendimento em serviço de saúde. Os artigos foram coletados de bases de dados como Medline, PubMed, LILACS, ProQuest, Scielo e Scopus. Um apanhado de 44 artigos que passaram por todos os critérios de elegibilidade fez parte desta revisão. Destes, 65,9% apresentaram resultados devido às morbidades relacionadas a medicamentos acima de 1 milhão para moedas como dólar dos Estados Unidos, euro, libra, dólar canadense e naira. Custos acima de 1 bilhão foram mencionados por 9 (20,45%) estudos em dólares dos EUA e euro. Reação adversa e evento adverso foram os desfechos de morbidades relacionadas a medicamentos mais frequentes, 43,18% e 29,54% respectivamente. De todos os artigos, 13,64% apresentaram percentuais de evitabilidade dos desfechos acima de 70%, que variou de 70 a 100%. Ocorreram 505.397 óbitos causados por morbidades relacionadas a medicamentos. Os custos com morbidades relacionadas a medicamentos são muito dispendiosos para o sistema de saúde, ultrapassando a cifra de 1 milhão em bem mais da metade dos estudos. Reações e eventos adversos são os principais problemas estudados que levam os pacientes a buscar serviço de saúde.

Palavras-chave: Revisão sistemática, Morbidades, Farmacoeconomia, Custo, Desfecho.

LISTA DE SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

COI: *Cost-of-Illness*

DRM: Doença Relacionada a Medicamento

EAM: Evento Adverso a Medicamentos

EM: Erro de Medicamentos

EPS: *The Medical Expenditure Panel Survey*

EST: Efeito Sub Terapêutico de Terapia Medicamentosa

FDA: *Food and Drug Administration*

FT: Falha Terapêutica

MPI: Medicamento Potencialmente Inadequado

MRM: Morbimortalidade Relacionada a Medicamento

NPS: Novo Problema de Saúde

OMS: Organização Mundial de Saúde

PRM: Problema Relacionado a Medicamentos

RAM: Reação Adversa a Medicamentos

RNM: Resultado Negativo Relacionado a Medicamento

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVO	8
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
3.1 PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS	8
3.2 REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS	12
3.3 EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTOS	13
4. METODOLOGIA	15
4.1 BUSCA DE ESTUDO	16
4.1.1 ELEGIBILIDADE	17
4.2 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	19
5. RESULTADOS	19
5.1 RESULTADOS DA BUSCA NA BASE DE DADOS	19
5.2 RESULTADOS DAS EXTRAÇÕES DOS ARTIGOS INCLUÍDOS	21
5.2.1 RESULTADOS DOS ESTUDOS TRANSVERSAIS	35
5.2.2 RESULTADOS DE ESTUDOS TIPO “ <i>COST-OF-ILLNESS</i> ”	48
6. DISCUSSÃO	54
7. CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS	61
ANEXO 1	73

1. INTRODUÇÃO

Na última década o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou mais de 300 novos medicamentos e vacinas que previnem e tratam mais de 150 situações de toda a ordem. Como é sabido, medicamentos são produzidos com o intuito de oferecer benefícios. As inovações na farmacoterapia salvam vidas, aliviam sintomas, curam e previnem doenças. Medicamentos continuam sendo a mais utilizada opção no tratamento das enfermidades agudas e crônicas.^{1,2} Porém, deve ser levado em conta que apesar deste movimento todo em prol da saúde e do bem-estar, o uso destes nem sempre traz os resultados desejados, não está isento de riscos, podendo levar a morbidades, comorbidades e até a morte.^{1,3,4}

Hepler enfatiza a oportunidade de o farmacêutico assumir sua responsabilidade social e atuar na redução de morbidade e mortalidade relacionadas a medicamento que são consideradas evitáveis.^{1,5}

Em 1987, foi reportado ao FDA que mais de 12.000 mortes e 15.000 hospitalizações ocorreram nos Estados Unidos devido a reação adversa a medicamentos (RAM).¹ Este é um dado preocupante e mesmo tendo decorrido praticamente trinta anos, o problema continua acontecendo. Existem outros estudos que demonstram dados ainda mais alarmantes, estima-se que em torno de 70 a 90% dos pacientes ambulatoriais vivenciam algum tipo de problema relacionado a medicamentos (PRM).⁶

Uma revisão mostra que pesquisas em diferentes países têm quantificado a incidência e as consequências econômicas de RAM que ocorrem em atendimentos ambulatoriais e que geram internações hospitalares e procura do departamento de emergência. Estes estudos revelam que 43,3% a 80% dessas RAMs são evitáveis. Problemas relacionados a medicamentos são crescentes em países desenvolvidos, o que resulta em substancial custo direto e indireto ao sistema de saúde. Os incidentes que são mais comuns nos relatos deste

compêndio de estudos são reação adversa a medicamento (RAM), problema relacionado a medicamento (PRM) e evento adverso a medicamento (EAM).⁷

O FDA informa que erros de medicação (EM) causam pelo menos uma morte por dia e danos a aproximadamente 1,3 milhões de pessoas por ano nos EUA e que esses incidentes na farmacoterapia podem ocorrer em vários pontos do processo, como: prescrição, reembalagem, dispensação, administração e monitoramento.⁸

Neste íterim o que surge paralelamente a esta realidade negativa é um cenário dispendioso no âmbito da saúde, seja de saúde pública ou privada, pois o tratamento de morbidades relacionadas a medicamentos acarreta um custo altíssimo para os cofres públicos e outros provedores de saúde. Segundo a ANVISA, de 15 a 20% dos orçamentos hospitalares são utilizados para tratar complicações causadas pelo uso inadequado de medicamentos.⁹

Na Espanha, em 2006 e 2009 respectivamente foi demonstrado que 33,2% das internações tiveram sua causa em PRM e que destas, 73% eram evitáveis, já no outro estudo 32,5% das admissões apresentaram um PRM no momento do ingresso e destes, 88,9% eram considerados evitáveis.^{10,11}

Há dados de outra revisão sistemática que denotam que ao menos 28% de todas as visitas ao pronto atendimento estão relacionadas a problemas na terapia medicamentosa. Até 24% levam a internações e 70% desses incidentes são considerados evitáveis.¹² Outro estudo demonstra que 38,6% a 65,3% desses casos passam despercebidos pela equipe médica.^{13,14} A necessidade de tratamento adicional foi identificada como uma das principais causas de internação hospitalar, sendo responsável por 40,7% das admissões.¹⁵

Com este prisma de análise do problema surge um novo ramo de estudo multidisciplinar envolvendo principalmente farmácia e economia, uma disciplina chamada farmacoeconomia.^{18,19,20} A farmacoeconomia é uma disciplina que surgiu internacionalmente na década de 80, desde então cresce muito no âmbito dos sistemas de saúde. Sua investigação mais aplicada é a avaliação econômica

da terapia medicamentosa. Essa disciplina identifica, calcula e compara custos, riscos e benefícios de terapias específicas e determina quais as melhores alternativas que produzirão os resultados mais positivos mediante o investimento. Tornando-se um importante instrumento de auxílio na tomada de decisões, pois leva em conta a racionalidade econômica com o intuito de complementar a clínica.^{18,20}

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática de estudos publicados sobre as consequências econômicas do manejo de pacientes que buscaram atendimento em serviços de saúde devido à morbidade associada ao uso de medicamentos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Muitas são as definições para morbidades relacionadas a medicamento e nem todas seguem o mesmo padrão. Existem divergências quanto às designações. Nesta revisão bibliográfica, vamos mostrar algumas definições para as MRMs e dados que indicam a sua incidência e relevância.

3.1 PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS

O termo problemas relacionados a medicamentos (PRM) foi definido pela primeira vez em 1990 por Hepler¹, em um trabalho pioneiro sobre atenção

farmacêutica. Desde esse período há um grande debate em torno da terminologia, porém não há uma uniformidade de definições. Em inglês aparecem os termos *Drug Related Problems*, *DrugTherapy Problems*, *Medicine Related Problems*, *Medication Related Problems*. A definição original para PRM foi “uma experiência indesejável do paciente que envolve a farmacoterapia, que interfere real ou potencialmente com os resultados desejados no paciente.”^{1,21}

A proposta do Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica diz que PRM é um problema de saúde relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário.²¹

Outra definição é que PRM é “qualquer desvio do efeito benéfico pretendido de um medicamento”. Ainda é dito que pode ocorrer um ou mais PRMs em um determinado paciente após o início da farmacoterapia. Também foi definido como um evento ou circunstância que envolve terapia medicamentosa que realmente ou potencialmente interfere com os resultados de saúde almejados.^{8,22,41}

Também em 1990, Strand definiu que PRMs existem quando um paciente apresenta ou pode apresentar qualquer doença ou sintoma relacionado com a terapia medicamentosa. Ela divide PRM em oito categorias:

- Paciente não recebe medicamento indicado,
- Recebe o medicamento incorreto,
- Recebe o medicamento correto, mas abaixo da dose,
- Recebe o medicamento correto, mas acima da dose,
- Apresenta reação adversa a medicamentos (RAM),
- Interações com outros medicamentos, alimentos, procedimentos laboratoriais,
- Não adesão ao tratamento por parte do paciente,

- Intoxicação, envenenamento, intencional ou acidental ⁵

Um grupo europeu que vem investindo esforços para conceituar e classificar PRM é o *Pharmaceutical Care Network Europe*. Este conceitua PRM como sendo “evento ou circunstância envolvendo a terapia medicamentosa que interfere ou pode interferir nos resultados de saúde desejados.” Com base nessa diversidade conceitual pode-se constatar que atualmente não existe uma equalização internacionalmente aceita para as definições dos termos e isso dificulta de certo modo a uniformização do trabalho dos profissionais de saúde, como médicos e farmacêuticos, além das pesquisas na área e padronização do conhecimento gerado em torno dos PRMs na saúde mundial. ¹⁸

O Terceiro Consenso de Granada definiu que PRM é “um evento ou circunstância que envolve terapia medicamentosa que realmente ou potencialmente interfere nos resultados de saúde desejados”. Está envolvido em “situações que no processo de uso de medicamentos, causam ou podem causar o aparecimento de um resultado negativo associado à medicação”. Em suma, PRM é a causa dos resultados negativos associados aos medicamentos (RNMs). E congruente a esse ponto de partida, este mesmo consenso Espanhol definiu RNM como “resultados em saúde do paciente, não adequados ao objetivo da farmacoterapia e associados ao uso ou falha no uso de medicamentos”. Três situações distintas são utilizadas para identificar um RNM, o surgimento de um problema de saúde devido ao medicamento, o não controle da doença ou o efeito indesejado em decorrência do uso do medicamento. ^{21,22,54}

Quanto à classificação existe da mesma maneira uma disparidade. Pelo guia prático de cuidado farmacêutico, os PRMs são classificados em sete categorias, relacionadas à indicação, efetividade, segurança e adesão. Conforme Tabela 1 abaixo: ^{20,23}

Tabela 1: Classificação de PRM pelo guia prático de cuidados farmacêuticos

Indicação	Medicamento desnecessário Necessidade de medicamento adicional
Efetividade	Medicamento não efetivo Dose baixa
Segurança	Reação adversa ao medicamento Dose alta
Adesão	Não adesão ao tratamento

Por outro lado, o Terceiro Consenso de Granada classifica RNM em seis categorias, conforme tabela 2: ^{21,22,42}

Tabela 2 - Classificação de PRM pelo Terceiro Consenso de Granada

Necessidade	Problema de saúde não tratado: quando paciente necessita de um dado medicamento e não faz uso. Efeito de medicamento não necessário: quando paciente apresenta problema de saúde por tomar medicamento desnecessário.
Efetividade	Inefetividade não quantitativa: quando o paciente tem um problema de saúde relacionado a medicamento devido a ineficácia independente da quantidade. Inefetividade quantitativa: quando o paciente tem um problema de saúde relacionado a medicamento ineficaz relacionado à quantidade.
Segurança	Insegurança não quantitativa: quando o paciente tem um problema de saúde pela falta de segurança, independente da dose do medicamento. Insegurança quantitativa: quando o paciente tem um problema de saúde pela falta de segurança, dependente da dose do medicamento.

Os PRMs mais frequentes encontrados na literatura estão reacionados à automedicação, falhas na indicação, efetividade ou segurança do medicamento, falta de adesão, intoxicações, interação medicamentosa, reações adversas, falhas terapêuticas e erros de medicação.^{24,25}

3.2 REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS

Uma revisão sistemática de 1998 revisou 39 estudos por 32 anos, abrangendo 62.480 pacientes, demonstrou que RAMs podem ser a sexta maior causa de morte nos Estados Unidos. Junto a este dado, o autor e colaboradores identificaram que RAM graves representam 6,7% das internações. Em relação ao tempo de duração da internação, as RAM aumentam significativamente este tempo, aumentando em média 1,74 dias. Em torno de 3% a 8% das internações estão relacionadas com RAM, dependendo da especialidade do atendimento médico. Os pacientes com RAM apresentam um risco de morte de 1,88, isto é, quase o dobro de chance de óbito que um paciente sem RAM.¹⁶

Um estudo brasileiro em pediatria demonstrou que a média de RAM nos pacientes hospitalizados foi de 10,1%, sendo 27,9% graves. Foram causa de 4,3% das admissões hospitalares e 39% das que causaram internação foram fatais ou colocaram em risco a vida dos pacientes.¹⁷

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) definem como RAM qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas.^{26,27}

Outros autores utilizam uma definição semelhante, mas com algumas variações. Para Gyllensten RAM é problema relacionado a medicamento que pode

causar morbidade. Tem sido expandido recentemente para incluir toda a suspeita de RAM, como overdose, uso incorreto, erro de medicação e reações associadas com exposição ocupacional.⁴⁴

Em outra classificação, RAM é o efeito nocivo e não intencional que ocorre em doses normalmente utilizadas pelo homem para profilaxia, diagnóstico ou terapia.⁷⁵

A RAM é uma das causas de morbidade relacionada a medicamento (MRM). Outras possíveis causas seriam: prescrição incorreta, não adesão ao tratamento pelo paciente, interação medicamentosa. As MRMs foram classificadas como: leves, moderadas, graves ou fatais. O autor define RAM como sendo um efeito desagradável / inapropriado que pode ser classificado como uma extensão do efeito farmacológico ou efeito tóxico; uma reação idiossincrática ou hipersensibilidade.³⁸

Um estudo europeu estima que o manejo de uma RAM ocorrida durante a hospitalização, ou que leva a uma internação, é responsável por um custo médio adicional de € 2.800,00.³⁰ Outros estudos norte americanos mostram que, dependendo da gravidade do efeito adverso, o custo por RAM varia entre US\$ 215,00 a US\$ 35.459,00.^{7,31,32,33}

3.3 EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTOS

A OMS conceitua evento adverso a medicamentos como injúria ou dano causado ao paciente pela intervenção medicamentosa, pode ser provocado pela utilização adequada, inadequada ou mesmo pela falta de acesso ao medicamento clinicamente necessário, isso tudo pode resultar em diferentes desfechos, o que inclui o agravamento de um problema de saúde existente, a ausência na melhora

esperada do estado de saúde, surgimento de uma nova doença, mudança de uma função orgânica ou uma resposta nociva devido ao uso de medicamentos.²⁸

Outra designação encontrada para EAM é “dano resultante de uma intervenção médica relacionada a medicamentos podendo ser causada por erros de medicação ou ocorrer apesar do uso adequado do medicamento”. EAM tem sido identificado como um problema de saúde pública que causa dano para o paciente e considerável uso de recursos.^{57,70}

Também encontram-se documentos nos quais o conceito de EAM é idêntico a RAM: “ qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas, não adesão e sub/sobredose”.⁶⁸

Evento adverso relacionado a medicamento é um dano, grande ou pequeno, causado pelo uso (incluindo o não uso) de uma droga. Pode ser leve como um *rash* cutâneo ou sério como uma morte causada por overdose. Tem dois tipos de EAM, os que ocorrem por erros e os que ocorrem apesar do uso correto.⁷⁵

Thomsen (2007), em uma revisão sistemática, cita que a média da incidência de EAM foi 14,9 para cada 1000 pacientes por mês. A média de EAM evitáveis foi 21% (varia de 3,7 a 38%). Estão associados a internações de pacientes por EAM evitáveis, monitoramento inadequado de paciente (45,4%), não adesão ao tratamento (33,3%) e problemas de prescrição (30,6%).²⁹

Em um estudo sobre UTI, em torno de 1,1% a 37,2% dos pacientes que apresentam algum tipo de EAM requerem internação em unidade de terapia intensiva, segundo Vlayen (2006), 17% a 76,5% destes EAMs eram evitáveis. O que acarreta em um tempo médio de permanência dos pacientes na UTI de 1,5 a 10,4 dias e taxas de mortalidade variando de até 58%.³⁰

Outro estudo classifica EAM em: RAM, efeito subterapêutico de terapia medicamentosa (EST), dependência a medicamentos, intoxicação e indicações

não tratadas. O próprio autor assume utiliza um conceito diferente da maioria dos estudos.⁴⁴

4. METODOLOGIA

A produção de uma revisão sistemática tem o intuito de agrupar o máximo de experimentos que abrange os critérios previamente estabelecidos para que sejam eleitos ao trabalho com a única finalidade de responder uma pergunta de investigação pontual. Faz uso de uma metodologia sistemática, clara e objetiva para reduzir desvios interpretativos, isso faz com que se agrupem dados mais concisos dos quais se tomam como base a formação de conclusões para a tomada de decisões.

A Pergunta central que norteia esta revisão é: “quais as consequências econômicas do manejo de pacientes que buscaram atendimento em serviços de saúde devido à morbidade associada ao uso de medicamentos”?

Em um primeiro momento, foi feita a busca em diferentes bases de dados. Posteriormente, foi verificada a elegibilidade dos artigos para sua inclusão. Eleitos os estudos, os mesmos passaram pela extração de dados relevantes. Todas as etapas foram realizadas por dois revisores independentes, e suas disparidades interpretativas foram resolvidas por um terceiro revisor. Após a extração dos dados, foi realizada a análise dos mesmos e comparadas às variáveis encontradas. Na conclusão foram inseridas as implicações para a prática e para a pesquisa.

4.1 BUSCA DE ESTUDOS

A busca de estudos foi realizada nas bases Medline via PubMed, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), ProQuest Dissertations and Theses, Scielo e Scopus por dois revisores independentes.

- Medline, ProQuest e Scopus

Os termos utilizados foram: “*drug-related morbidity*” e “*cost/economic evaluation*”, “*adverse drug reaction/drug-related problem*” e “*cost/economic evaluation*”, “*adverse drug event*” e “*costs/economic evaluation*”, e “*drug toxicity*” e “*economic evaluation/cost*”.

- LILACS e Scielo

Os termos utilizados foram: “*drug-related morbidity*”, “*adverse drug reaction*”, “*drug-related problem*” e “*adverse drug event*”.

A estratégia de busca utilizada nas diferentes bases de dados está exposta na tabela 3.

A estratégia de busca para as bases LILACS e Scielo foram diferentes, pois ao se combinar todos os termos como nas demais bases de busca, obteve-se apenas dois artigos. Por isso, as estratégias foram organizadas a fim de deixar a busca mais aberta possível para identificar o máximo de artigos em cada base de dados. Após a busca inicial foram aplicados os critérios de elegibilidade para cada revisão. Todos os artigos foram filtrados para a obtenção de uma lista única, excluindo assim os artigos duplicados.

Tabela 3- Estratégia de busca da revisão sistemática

	Termos
1	drug- related morbidity
2	adverse drug reaction

	3	drug-related problem
	4	adverse drug event
	5	drug toxicity
	6	cost
	7	economic evaluation
Estratégia Medline, ProQuest e Scopus	{[(1+6)+(1+7)] + [(2+6)+(2+7)] + [(3+6) + (3+7)] + [(4+6) + (4+7)] + [(5+6) + (5+7)]}	
Estratégia LILACS e Scielo	1+2+3+4	

4.1.1 ELEGIBILIDADE

Para avaliação do formulário de extração de dados, foram selecionados três artigos elegíveis e três artigos inelegíveis para um teste piloto a ser feito pelos 3 revisores (para cada revisão). Após este teste piloto, os revisores analisaram novamente os critérios de inclusão e exclusão dos estudos.

De forma independente, os revisores avaliaram os artigos para a revisão. Os critérios de inclusão para esta revisão foram:

- Ser estudo observacional ou ensaio clínico ou estudo de avaliação econômica ou modelo de decisão analítica;
- Estar escrito em Inglês, Português ou Espanhol;
- Envolver indivíduos que experimentaram uma morbidade relacionada a PRM e tiveram que procurar um serviço de saúde.

Para ser eleito, os revisores fizeram a leitura do título do artigo. Caso o título tivesse a informação mínima para ser incluído, o resumo deveria ser lido. Com o resumo em conformidade, o artigo completo foi lido, para então determinar a sua inclusão no estudo.

Ao ler o título, resumo e o artigo completo, os revisores responderam às seguintes perguntas:

1. O estudo apresenta resultados de custo?
2. Os custos se relacionam com o tratamento da morbidade relacionada a medicamento?
3. O estudo envolve pacientes que chegaram a um serviço de emergência ou outro serviço de saúde?
4. A morbidade relacionada a medicamento foi a causa da visita?

Para o artigo ser selecionado, os revisores deveriam responder “sim” para todas as perguntas acima.

Além dessas quatro perguntas acima, foi incluída uma última e peculiar:

5. É um estudo de avaliação econômica, do tipo "*cost-of-illness*" de MRM?

Neste caso, um único “sim” para essa última pergunta, bastaria como critério para incluir o artigo nesta revisão, mesmo que para todas as outras quatro a resposta fosse “não”.

Os revisores então puderam escolher incluir, excluir, ou colocar em dúvida determinado artigo. Quando um artigo foi excluído ou colocado em dúvida, o revisor deveria deixar por escrito, as causas.

4.2. EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração dos dados do artigo também foi feita de forma independente por dois revisores entre os meses de março de 2016 e outubro de 2016. A extração dos dados foi realizada através de um formulário construído (ANEXO 1) e validado através da extração dos dados dos três artigos elegíveis no teste piloto. Os três revisores extraíram os dados destes artigos, e depois compararam os resultados, com o objetivo de ajustar o formulário.

No formulário de extração de dados estão presentes perguntas fechadas e abertas a todos os itens. Cada revisor fez a extração de dados dos artigos eleitos de forma independente, e enviou os formulários para o terceiro revisor, que identificou as discrepâncias, dando seu parecer. Cada revisor preencheu um formulário para cada artigo, e depois enviou ao terceiro revisor.

Alguns estudos geram mais de um artigo. Analisar cada artigo separadamente pode ser perigoso para a análise e conclusão da revisão sistemática. Logo todos os artigos foram agrupados conforme os estudos a que fazem parte.

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADO DA BUSCA NA BASE DE DADOS

Partindo da estratégia de busca descrita anteriormente em cada uma das bases, foram recuperados 10.540 artigos. Após retirar os artigos repetidos e aplicar os critérios de elegibilidade na análise do título e resumos, foram incluídos 64 artigos sobre o impacto econômico das intervenções farmacêuticas. Entretanto, devido ao tempo hábil para a realização deste trabalho, teve-se acesso a somente 44 artigos, pois 20 necessitavam ser comprados ou não foram encontrados pela

biblioteca da Faculdade de Farmácia da UFRGS em tempo de serem incluídos, como pode ser observado na Figura 1.

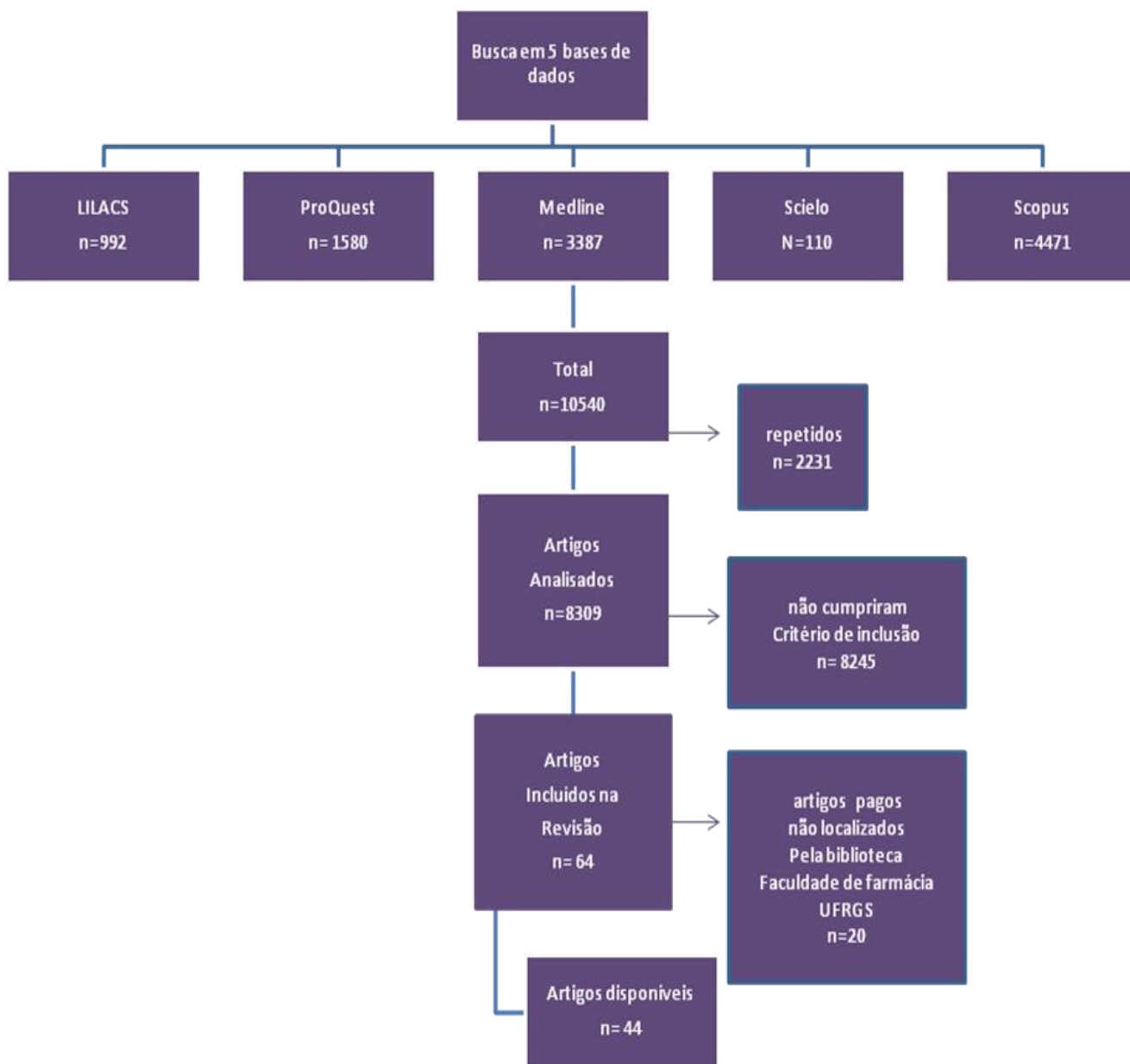


Figura 1- Fluxograma da inclusão dos artigos após a busca nas bases de dados.

5.2 RESULTADOS DAS EXTRAÇÕES DOS ARTIGOS INCLUÍDOS

O apanhado deste conjunto de publicações traz claramente duas vertentes bem distintas de metodologias empregadas pelos autores. Uma segue a linha mais tradicional que faz uma análise transversal de um ou mais locais como hospitais de atendimento terciário das mais diversas categorias, como públicos, privados, universitários, entre outros. Este modelo levanta dados pretéritos conforme os registros das instituições ou de acompanhamento concomitante e com isso o recolhimento de dados com base nos critérios que levam a mensurar quais pacientes procuraram ou procuram o serviço de saúde, principalmente através das emergências, por morbidades relacionadas a medicamentos. Foram 37 publicações que optaram por este método. ^{34-40, 42,44,46,49-59, 62-77}

Além deste modelo mais tradicional, há um modelo de decisão analítica desenvolvido por Johnson e Bootman.^{41,47} É um modelo de levantamento de custos, que é mencionado como análise farmacoeconômica do tipo *Cost-of-Illness* (COI). Sete estudos foram desenvolvidos segundo este modelo. Alguns deles no formato original e outros com modelo adaptado. O método lança mão de um painel de profissionais experientes no assunto e se traça uma árvore de decisão, onde cada ramo desta árvore incide em alguma possível escolha para o caminho provável que seguirá uma situação hipotética. Toda a escolha de possibilidade deve ser feita com base na realidade que ocorre no cotidiano de atendimentos médicos e cada uma das escolhas possui as probabilidades e consequências inerentes ao caminho percorrido. No final, se somam todos os custos envolvidos, e se multiplica pela chance percentual de ocorrer o desfecho. Quem faz parte destes painéis, geralmente são farmacêuticos e médicos, em alguns casos, cita-se a participação da equipe de enfermagem. ^{41,43,45,47,48, 60,61}

De modo geral, 84,09% dos estudos eram transversais e 15,91% do tipo “*cost-of-illness*”. A maioria dos estudos avaliados apresenta cálculo da estimativa de custo anual, taxa de PRMs evitáveis, custo por paciente e/ou pelo total da amostra. Uma apresentação de todos esses dados dos estudos que compõem o acervo desta revisão está demonstrada na tabela 5.

O maior número de publicações vieram dos Estados Unidos, seguido de Alemanha e Espanha, na América Latina apenas dois artigos foram elegíveis. Os países que compõem (*outros) são: Argentina, Colômbia, Taiwan, Holanda, Nigéria, Reino Unido, Suíça, França, Japão, Jordânia. Estes dados estão demonstrados na Figura 2.

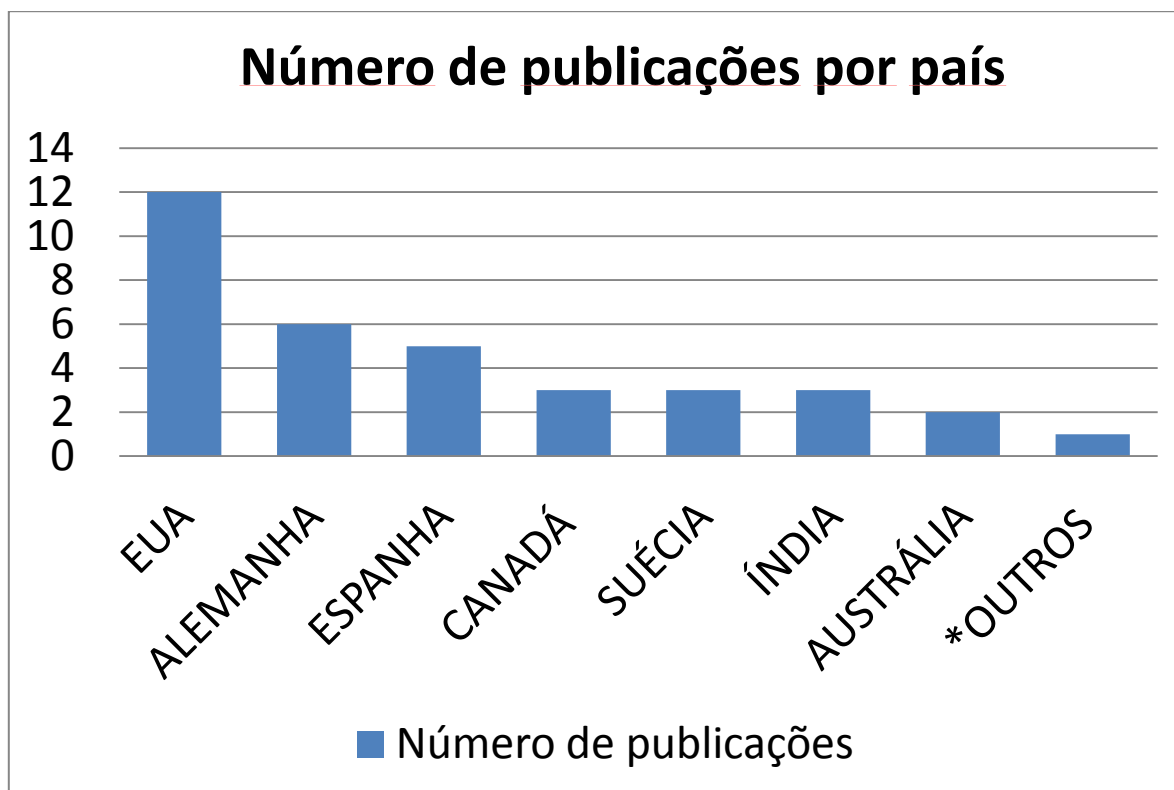


Figura 2 – Gráfico da frequência de países de origem dos estudos.

Tabela 5- Apresentação de todas as publicações que fazem parte desta revisão

Autor Ano Local	Tipo de estudo Método de estudo	População (p) Amostra (N)	Desfecho (%) evitáveis*	Resultado de custo devido MRM
Alvarez ³⁴ 2013 Argentina Comunidade	Transversal Foram rastreados possíveis e prováveis casos de RAM, feitas entrevistas e examinadas por uma equipe de farmacovigilância.	P= 1045 N=112	RAM (10,7%) RAM evitáveis (85,7%)	US\$ 641.000,00/ano
Ayani ³⁵ 1999 Espanha Emergência	Transversal Avaliação retrospectiva nas fichas de identificação de RAM em um mês em pacientes admitidos na emergência de um hospital.	P=5209 N=135	RAM (2,6%) RAM evitáveis (40%)	1 ecu = 156 pesetas 42.732,00 ecus/mês Se 40% fossem evitadas teria uma economia de 250.216,00 ecus/ano
Carrasco ³⁶ 2010 Espanha Hospitais	Transversal Retrospectiva descritiva com base no programa nacional de dados hospitalares do Ministério da Saúde Espanhol. Por 6 anos	P=20.759.467 N=350.835	RAM(1,69 %) 19.734 óbitos	€ 226.128.029,00 (2001) € 272.971.610,00 (2006)
Chan ³⁷ 2008 Taiwan Emergência	Transversal Prospectiva, descritiva. Analisados ativamente por farmacêuticos e passivamente por médicos e enfermagem, pacientes internado devido RAM.	P=142.295 N=564	RAM	US\$ 3.489,00 por RAM

Dennehy ³⁸ 1996 EUA Emergência	Transversal Durante 1 mês, uma equipe de farmacêuticos analisou o cadastro de pacientes para identificar casos de DRM.	P=1850 N=1260	MRM (3,9%) MRM evitáveis (66%)	US\$ 602.597,00/ano US\$ 391.342,00 MRMs evitáveis por ano
Easton ³⁹ 2003 Austrália Hospital pediátrico	Transversal Revisão de dados de pacientes internados em dois hospitais por 22 semanas.	P=11564 N=127	PRM evitáveis (46,9%)	£ 100.707,00 total estudo £ 61.543,00 PRM evitáveis
Easton ⁴⁰ 2003 Austrália Emergência Pediátrica	Transversal Por 18 semanas em 3 hospitais Vitorianos, foram avaliados todos pacientes que chegaram na emergência por PRM.	P=8601 N=208	PRM (3,3%) PRM evitáveis (51,3%)	A\$(dólar australiano) A\$ 137.088,00 para os 208 casos A\$ 44.455,74 PRM evitáveis
Ernst ⁴¹ 2001 EUA	Painel “cost-of-illness” Painel com especialistas para estimar probabilidade de ocorrência dos eventos de MRM.	P=734.493.000 N=67.610	MRM	Acima de US\$ 177, 4 bilhões em 2000 Internações US\$ 121,5 bilhões (77%)
García ⁴² 2007 Espanha Emergência	Transversal Entrevista com pacientes atendidos no departamento de emergência em hospital terciário.	P=562 N=137	RNM (24,4%) RNM evitáveis (83,9 %)	Custo por cada RNM grave € 2.730,00 Total /ano - 2001 € 12 milhões Total/ano - 2003 € 14,7 milhões

Gyllensten ⁴³ 2012 Suécia	Painel “ <i>cost-of-illness</i> ” Painel com especialistas para estimar probabilidade de ocorrência dos eventos de MRM.	P= 6,65 milhões N=4,06 milhões	MRM (61%) MRM evitáveis (41%) 365.085 óbitos (9%)	€ 6,6 bilhões/ano Custo mínimo anual MRM evitável € 163 milhões
Gyllensten ⁴⁴ 2015 Suécia Comunidade	Transversal Pesquisa em forma de entrevista por carta para pessoas aleatoriamente, para identificar atendimento por EAM nos últimos 30 dias.	P= 14.000 N=7.099	RAM EST	US\$ 370,1 milhões em 2010 extrapolado para a população sueca.
Hakkarainen ⁴⁵ 2012 Suécia	Painel “ <i>cost-of-illness</i> ” Painel com especialistas para estimar probabilidade de ocorrência dos eventos de MRM.	População total sueca (não cita número)	PRM	Pacientes ambulatoriais: € 2,5 bilhões / ano Pacientes internados : € 800 milhões / ano
Jha ⁴⁶ 1997 EUA Hospital	Transversal Utilizado <i>software</i> para monitorar internações hospitalares relacionadas a EAM	P=3238 N=76	EAM (1,4%) EAM evitáveis (28%)	US\$ 1,2 milhões /76 internações US\$ 6,2 milhões/ ano (extrapolado) US\$ 218.000,00 evitáveis US\$ 1,2 milhões evitáveis/ano

Johnson ⁴⁷ 1996 EUA	Painel “cost-of-illness” Painel com especialistas para estimar probabilidade de ocorrência dos eventos de MRM.	P= 115.654.949 N=115.654.949	PRM (100%)	Com atenção farmacêutica US\$ 30,9 bilhões Sem atenção farmacêutica US\$ 76,6 bilhões Custo que poderia ter sido evitado pela atenção farmacêutica US\$ 45,7 bilhões
Johnson ⁴⁸ 1997 EUA	Painel “cost-of-illness” Painel com especialistas para estimar probabilidade de ocorrência dos eventos de MRM.	P=669.689.000 N= 115.654.949	PRM (17,27%) 120.000 óbitos	US\$ 76,6 bilhões PRM evitáveis US\$ 45,6 bilhões
Kim ⁴⁹ 2010 EUA Hospital	Transversal Estudo de coort prospectivo em Público idoso restrito à hemorragia por warfarina.	P=2346 N=126	EAM (100% do N) EAM evitáveis (100%)	US\$ 10.819,00 , média de custo por internação
Leendertse ⁵⁰ 2011 Holanda Hospital	Transversal Coletados dados em 4 hospitais gerais e 17 hospitais universitários. Avaliação da causa central foi feita por dois médicos independentes.	P= 12793 N= 714	EAM (5,6%) EAM evitáveis =331 (46%)	Média por hospitalização evitável: € 5.461,00 Total para internações evitáveis: € 1.807.549,00 Total /ano na Holanda € 94.411,925,00

Machado –Alba ⁵¹ 2006 Colômbia Unidade Básica e Clínica	Transversal Estudo de farmacovigilância, descritivo, prospectivo de pacientes que consultaram o serviço de urgência de uma UBS e uma clínica, pelo período de 90 dias.	P=102 N= 91	RAM (89,2%)	US\$ 7.107,1 custo dos 91 casos
Oshikoya ⁵² 2011 Nigéria Hospital pediátrico	Transversal Avaliados casos de pediatria envolvendo RAM, através de uma análise prospectiva por 18 meses.	P=2204 N=35	RAM (0.6%) RAM evitáveis (20%) 2 óbitos	₦(naira) US\$ 1,00 equivale ₦118,00 ₦ 1,83 milhões / 12 pacientes/18 meses Equivale US\$ 15.466,00
Pattanaik ⁵³ 2009 Índia Emergência	Transversal Estudo prospectivo e sem intervenção uma equipe multidisciplinar deveria informar através de formulário qualquer suspeita de EAM durante 4 meses.	P=1833 N= 92	EAM (5,01%) EAM definitivamente evitáveis (55%) EAM potencialmente evitáveis (15%)	Custo dos 92 EAM € 30.215,00 (hospital público) € 101.676,00 (hospital privado) Custo para paciente € 3.008,00 (diretos) € 27.206,00 (indiretos)
Menéndez-Conde ⁵⁴ 2011 Espanha Hospital	Transversal Obtidos dados pelo serviço de contabilidade do hospital para identificar pacientes que procuraram atendimento devido a RNM.	P= 152.403 N= 252	RNM (19,4%) RNM evitáveis (32%)	€ 15.568.953,00/ano € 4.418,10 custo médio / RNM evitáveis € 5.646,90 custo médio / RNM inevitável

Pirmohamed ⁵⁵ 2004 Reino Unido Hospital	Transversal Acesso aos arquivos de todos os pacientes internados, acima de 16 anos, devido a RAM por 6 meses.	P= 18.820 N= 1225	RAM (6,5%) RAM evitáveis (72 %) 28 óbitos (2,3%)	Custo anual de internações £ 466.000.000,00 US\$ 847.000.000,00
Prince ⁵⁶ 1992 EUA Hospital	Transversal Análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes para identificar visitas por DRM	P= 10.184 N= 293	MRM (2,9%)	71 Internações Média de custo por internação US\$ 8.888,00
Rottenkolber ⁵⁷ 2012 Alemanha Hospital	Transversal Dados foram retirados dos registros de 3 hospitais durante 12 meses . <i>Microcosting Study</i>	P=49.462 N= 564	EAM (1,14%)	Custo total nos 3 hospitais € 1.120.000,00 Custo total de pacientes com EAM € 9.700.000,00 Extrapolando para toda a Alemanha custo de EAM € 1.058 bilhões / ano

Shlienger ⁵⁸ 1998 Canadá Hospital	Transversal Coletados dados de pacientes hospitalizados entre 1990 e 1996 para RAM por antiepiléticos.	P=384 N=13	RAM (62%)	internações causadas por RAM (Dólares canadenses CDN\$) CDN\$ 44.426,00
Schneeweiss ⁵⁹ 2002 Alemanha Hospital	Transversal <i>Screening</i> sistemático e prospectivo em todos os hospitais de 2 cidades para identificar internações relacionadas a medicamentos, por 30 meses.	P= 520.000 N=993	RAM (2,4%) 17 óbitos	Durante 30 meses estudo € 4.000.000,00 Custo anual para o governo alemão € 400.000.000,00
Slof ⁶⁰ 2005 Espanha	Painel -“ <i>cost-of-illness</i> ” Painel com especialistas para estimar probabilidade de ocorrência dos eventos de MRM.	----	EAM (~10 a 20%) Causados por triptanos Tratamento de enxaqueca	EAM torácicos Consulta com especialista € 66,43 Consulta primária € 33,09 Emergência € 137,01 EAM no SNC Consulta com especialista € 52,88 Consulta primária € 16,89 Emergência € 102,17
Stark ⁶¹ 2011 Alemanha	Painel “ <i>cost-of-illness</i> ” Painel com especialistas para estimar probabilidade de ocorrência dos eventos de MRM.	N= 2.140.000	RAM	€ 816.000.000,00 anuais € 381,00 por caso

Wasserfallen ⁶² 2001 Suíça Hospital	Transversal Revisão de fichas médicas, entrevista com os médicos, pacientes, familiares, para identificar internações relacionadas a RAM.	P= 4840 N= 229	RAM (7,1%) 13 óbitos Sequelas (2,6%)	1 CHF = US\$ 0,56 = €0,87 Custo total durante 6 meses estudo CHF 821.204,00
Wu ⁶³ 2012 Canadá Emergência	Transversal Análise retrospectiva de dados de pacientes que foram para emergência por RAM. Pelo período de 4 anos.	P=826.761 (2003) N= 6.040 (2003) P=966.2322007) N= 7.222 (2007)	RAM (0.73% a 0.76%) Óbitos (0.07%)	(CDN\$=Dólares canadenses) Custo médio por RAM CDN\$ 2.408.325,00 Internações em 2007 CDN\$ 13.600.000,00 Todo Canadá em 2007 CDN\$ 35.700.000,00
Yee ⁶⁴ 2005 EUA Emergência	Transversal Um farmacêutico avaliou os dados gravados no sistema médico eletrônico somando para constatar RAM causa de visita na emergência pelo tempo total de 12 semanas.	P= 2169 N= 274	RAM (12,6%)	Por paciente US\$ 5924,00 Total em 12 semanas US\$ 1.522.675,00 Estimativa anual US\$ 6.600.000,00

Flabbee ⁶⁵ 2008 França Emergência	Transversal Foram investigados apenas casos de anafilaxia reportados à Rede de Vigilância de Alergias por 2,5 anos	N= 402	RAM Casos pré letais =7	Custo direto por paciente € 74,88 até € 4.445,47 Média por paciente € 1.580,00 Custo médio indireto € 315,00 Total da média por paciente € 1.895,00
Fu ⁶⁶ 2007 EUA Banco de dados governo	Transversal Estudo de coorte para pacientes expostos a MPI por 2 anos. (MPI=medicamento potencialmente inapropriado)	P= 1.161 N= 720	PRM MPI=115	Custo por paciente no grupo exposto US\$ 9.292,00 Custo por paciente no grupo não exposto US\$ 6.643,00 Estimado anual para toda a população Atribuído a MPI US\$ 7.200.000.000,00
Akazawa ⁶⁷ 2010 Japão Banco de dados governo	Transversal Estudo de coorte retrospectivo, usou dados médicos e farmacêuticos para pacientes expostos a MPI (medicamento potencialmente inapropriado)	P= 6.628 N= 2.889	EAM (43,6%)	Custo médio total para pacientes expostos a MPI US\$ 2.695,00 Custo médio total para pacientes Não expostos a MPI US\$ 1.277,00

Hohl ⁶⁸ 2011 Canadá Emergência	Transversal Estudo retrospectivo que avaliaram pacientes que foram ate emergência devido EAM durante 3 meses.	P= 1000 N= 122	EAM (12,2%) 8 óbitos	Custo médio total por paciente Paciente sem EAM CDN\$ 92,50 Pacientes com EAM CDN\$ 325,01 Diferença de CDN\$ 233,00
Kwong ⁶⁹ 2010 EUA Banco de dados farmacêutico	Transversal Estudo de coorte, análise retrospectiva em base de dados para todos os pacientes que receberam opiódes (oxicodona e contendo hidrocodona) por 4 anos.	P= 60.000.000 N= 237.447	EAM (8,52%)	Custos pacientes sem eventos gastro intestinais US\$ 4.880,00 Custos pacientes com eventos gastro intestinais US\$ 36.152,00
Nazer ⁷⁰ 2012 Jordânia Hospital	Transversal Análise retrospectiva, farmacêutico avaliou registros médicos dos pacientes internados para identificar se EAM foi a causa da internação. Internados foram acompanhados por 5 meses.	P= 249 N= 57	EAM (22,9%) EAM evitáveis (17,5%) 16 óbitos	Custo médio por paciente durante período US\$ 5.385,00 Custo total pacientes/período US\$ 631.380,00 Estimativa, 11 internações/mês por EAM Custo anual US\$ 1.500.000,00

Patel ⁷¹ 2007 Índia Emergência	Transversal Equipe avaliou se a vinda do paciente estava ou não relacionada com uma RAM. Pelo tempo de 1,5 meses.	P=2046 N=265	RAM (3,84) RAM evitáveis (59, 62%) 17 óbitos (0,83% de 2046)	Media de custo de hospitalização/paciente US\$ 150,00 Custo total durante as 6 semanas US\$ 27.358,00
Raut ⁷² 2011 Índia Emergência	Transversal Pacientes foram encorajadas a notificar por formulário de forma espontânea alguma RAM. Durante 6 meses	P= 1.221 N= 58	RAM (4,75%) 2,1% óbitos	US\$ 1,00 = Rs 45,00 Custo para tratar RAM/paciente Rs 441,86 Custo total para tratar RAM Rs 12.372,09
Rottenkolber ⁷³ 2011 Alemanha Banco de dados farmacovigilância	Transversal Coleta prospectiva de base de dados de centro de farmacovigilância. Por 2 anos em 4 hospitais	P=1852 N=1834	RAM (3,25%) RAM evitáveis (20,1%) 21 óbitos	Custo médio por paciente € 2.250,00 Custo direto acumulado nos 4 hospitais € 4.200.000,00 por 2 anos Custo para todos os pacientes (193.000 casos RAM) € 434.000.000,00

Rottenkolber ⁷⁴ 2012 Alemanha Banco de dados farmacovigilância	Transversal Uso de banco de dados para levantamento de informações sobre transfusão sanguínea por 7 anos.	P= 6.099 N= 1.165	RAM evitáveis (19,2%) 24 óbitos	Custo total para todos os hospitais da Alemanha € 12.660.000,00 Custo RAM evitáveis € 2.430.000,00
Senst ⁷⁵ 2001 EUA Hospitais e clínicas	Transversal Uso de um programa de notificação voluntária para indicar a presença de possível EAM, para pacientes aleatórios por 53 dias.	P= 3.187 N= 74	EAM (2,32%) EAM evitáveis (76%)	Custo médio por paciente com EAM US\$ 6.685,00 Extrapolando para custo anual: US\$ 4.900.000,00 Custo anual EAM evitáveis US\$ 3.800.000,00
Wu ⁷⁶ 2003 EUA Hospital	Transversal Farmacêutico retirada dados dos relatórios diários do departamento de farmácia, de um hospital, durante 24 meses.	N= 191	RAM (Não cita população)	Custo médio por paciente com RAM \$ 9.491,00 Custo médio para paciente comum \$ 8.833,00
Meier ⁷⁷ 2015 Alemanha Emergência	Transversal Estudo retrospectivo, equipe profissionais utilizou todos os dados registrados de pacientes em um hospital, total 8 meses.	P= 2.262 N=366	EAM (16,2%) EAM evitáveis (62%)	Extrapolando para toda população/ano € 2.245.000.000,00 Custo que poderia ser evitado € 1.310.000.000,00

5.2.1 RESULTADOS DOS ESTUDOS TRANSVERSAIS:

Os resultados dos estudos deste método serão apresentados por ordem de custos, independentemente da moeda. Em virtude do prazo exíguo para a elaboração do trabalho de conclusão de curso, não foi possível converter todas as moedas para uma única moeda de referência. Deste modo todos os gastos com morbidades foram apresentados nos valores originais de cada estudo. A ordem em valor absoluto começará a partir dos mais dispendiosos. Dentro de cada faixa de custo, a ordem do desfecho será mantida na sequência a seguir: RAM, EAM, PRM, MRM*, RNM. Assim estarão enumerados sistematicamente, onde o primeiro desfecho é que mais aparece no conjunto total dos resultados dos estudos contidos nesta revisão e o último é o menos referido. Aqueles desfechos que não aparecem dentro de uma faixa de custo, não serão mencionados.

5.2.1.1 Faixa de custo acima de 1 bilhão:

- Com desfecho de eventos adversos a medicamentos:

Meier, por um estudo observacional e retrospectivo de pacientes que visitaram a emergência entre setembro de 2010 a abril de 2011 e novembro de 2011 a dezembro de 2011, utilizou todos os dados registrados dos pacientes eram avaliados por um grupo de profissionais da saúde. Os custos foram calculados com os dados extraídos do hospital nos moldes utilizados pelas empresas de seguro. Para extrapolar para toda população, se calculou o total de

* Alguns estudos citaram os termos *drug related illness* ou *drug related morbidity* para uma melhor padronização dos resultados, consideramos todos como morbidade relacionada a medicamentos (MRM), uma vez que os dois termos encerram a mesma semântica.

EAM para o hospital. Depois se dividiu a população da Alemanha pela área de alcance do hospital e com isso foi criado um fator de multiplicação. De 2.262 indivíduos, 366 foram incluídos por EAM, onde 62% foram considerados evitáveis. Média de € 2.743 por paciente, extrapolando para o ano e para toda população estimou-se custo de €2,245 bilhões, onde €1,310 bilhões poderiam ter sido evitados.⁷⁷

Uma das publicações alemãs fez uma avaliação dos custos de EAM relacionado à hospitalização durante 12 meses, os dados foram retirados dos registros de três hospitais. O gasto foi calculado a partir do somatório dos custos direto dos itens utilizados para tratar os pacientes. O custo total médio por paciente internado por um EAM foi de €1.446,00. Resultando em total de €1,12 milhões nos três locais. Extrapolando para toda a Alemanha, os pacientes que são hospitalizados devido um EAM teriam um custo de aproximadamente € 457 milhões. Foi estimado que EAMs causam em custo direto total de €1,058 bilhões por ano.⁵⁷

- Com desfecho de problemas relacionados a medicamentos:

Estudo de coorte, retrospectivo, com informações retiradas da *The Medical Expenditure Panel Survey (MEPS)*, que é mantida pela Agência de Pesquisa e Qualidade da Saúde. A base de dados MEPS fornece estimativas nacionais de utilização de cuidados de saúde, gastos, fontes de pagamento, e cobertura de seguro para a população não institucional dos EUA. Os dados são coletados a partir de um contato inicial e após por uma série de 5 rodadas de entrevistas, com um intervalo de 4 a 5 meses entre elas, por um período de 2 anos. Os pacientes que apresentavam PRM por ao menos um medicamento potencialmente inadequado (MPI) na entrevista 3 ou 4 foram considerados o grupo exposto. Medicamentos potencialmente inadequados (MPI): qualquer medicamento que apresenta maior risco do que benefícios para idosos pacientes acima de 65 anos). Custo por paciente no grupo exposto foi US\$ 9.292,00; no grupo não exposto

US\$ 6.643,00 e a estimativa anual para toda a população, atribuído a MPI foi US\$ 7,2 bilhões.⁶⁶

5.2.1.2 Faixa de custo entre 500 milhões e 1 bilhão:

- Com desfecho de reações adversas a medicamentos:

No Reino Unido, um estudo foi feito acessando os arquivos de todos os pacientes, com idade acima de 16 anos, que foram admitidos em dois hospitais, durante seis meses, para verificar se o motivo da admissão foi por causa de uma RAM. Foi identificada uma população de 18.820 pacientes, sendo 1.225 (6,5%), com RAM, dos quais 72% foram consideradas evitáveis, ocorreram 28 (2,3%) óbitos e atingiu um custo anual de internações de £ 466* milhões que equivale segundo o momento da publicação US\$ 847 milhões.⁵⁵

Na Suíça um estudo fez avaliação de RAM relacionada à admissão hospitalar. Posteriormente avaliou custos através da revisão de prontuários, conversa com médicos, familiares e com o paciente. De 4.840 pacientes, 229 foram incluídos no estudo, onde se identificou 7,1% de RAM, 13 óbitos e 2,6% dos pacientes ficaram com sequela. O custo total foi de CHF 821.204,00**.⁶²

Faixa de custo entre 100 milhões e 500 milhões:

- Com desfecho de reações adversas a medicamentos:

* £ (libras), moeda do Reino Unido

** 1 CHF (franco suíço) equivale a € 0,87.

Na Alemanha o centro de farmacovigilância fez um *screening* sistemático e prospectivo em todos os hospitais de duas cidades do país, entre outubro de 1997 e março de 2000, para identificar hospitalizações relacionadas a medicamentos. Os sintomas e o diagnóstico dessas hospitalizações foram definidos por todos os investigadores a partir de uma revisão das RAM mais frequentemente encontradas e descritas pela literatura. Foi encontrado que o número de internações relacionadas ao uso de medicamentos foi de 3700, enquanto internação comum foi de 3.157. Durante os 30 meses de estudo as hospitalizações devido a medicamentos teriam custado €4milhões. Baseado nas 4,5 milhões de hospitalizações anuais teria um custo anual de €400 milhões para o governo alemão.⁵⁹

Durante seis anos foi feita uma retrospectiva descritiva com base no programa nacional de dados hospitalares do ministério da saúde espanhol. Foi feito um paralelo comparativo entre os custos do ano inicial e final, resultando em € 226.128.029,00 no ano de 2001 e € 272.971.610,00 no ano de 2006. Em uma população de 20.759.467 pacientes, a amostragem se restringiu a 350.835 pacientes, onde foi constatado 1,69% de RAM e 19.734 óbitos.³⁶

- Com desfecho de evento adverso a medicamento:

Um estudo foi feito por entrevista enviada por carta para 14000 suecos com 18 anos ou mais, para identificar quem buscou atendimento por EAM nos últimos 30 dias que antecederam a visita. Do grupo de abordados, 7099 responderam e 1367 mencionaram pelo menos 1 EAM, 943 referiram 1 EAM ou um efeito subterapêutico (EST). Mensurou-se um custo direto de US\$370.1 milhões, extrapolado por ano para a população sueca.⁴⁴

5.2.1.3 Faixa de custo entre 1 milhão e 100 milhões:

- Com desfecho de reações adversas a medicamentos:

A Um estudo canadense fez uma análise retrospectiva de dados de pacientes que foram para a emergência com uma condição ou desordem relacionada a uma RAM. As informações foram retiradas do sistema de dados de cinco centros médicos, dos períodos de abril de 2003 até março de 2007. Foram calculados custos diretos dos pacientes na emergência e custos diretos dos pacientes que foram hospitalizados. As instituições têm um índice com o qual calculam a média de recursos gastos por paciente em comparação com um paciente típico. Neste ano, 7222 pacientes com RAM custaram CDN\$2,41milhões** para o sistema de saúde na emergência. O custo total das visitas à emergência devido a uma RAM e a hospitalização subsequente foi de CDN\$13,6 milhões. Extrapolando para o Canadá inteiro o custo anual seria de CDN\$ 35,7 milhões.⁶³

Rottenkolber, em um estudo, retirou as informações sobre as transfusões sanguíneas como consequência de RAM do banco de dados do centro de farmacovigilância, durante os anos de 2000 a 2007, em quatro hospitais. As informações foram revisadas por médicos e farmacêuticos treinados em farmacovigilância. Das 187.000 hospitalizações, 6069 apresentaram RAM, 1165 precisaram de transfusão. Incidindo em m custo total de €12.66 milhões por ano para todos os hospitais da Alemanha. Levando em consideração as RAM evitáveis, € 2,43 milhões poderiam ser economizados por ano para os hospitais alemães.⁷⁴

Um estudo retrospectivo nos Estados Unidos, um farmacêutico avaliou os dados gravados no sistema médico eletrônico, para identificar casos de RAM que levaram à visita no departamento de emergência, sempre na segunda semana de cada mês, durante 12 meses, em um hospital geriátrico. Os custos foram baseados em um sistema de custeio do hospital. O total foi de US\$1.522.675 em

** CDN\$ (Dólar Canadense).

12 semanas, o custo por paciente foi US\$ 5.924,00 e a estimativa de anual, de US\$ 6,6 milhões. Os resultados para desfecho foram, 274 (12,6%) pacientes por RAM e destes, 97(35.4%) foram internados.⁶⁴

Rottenkolber em outro estudo, no ano de 2012, fez uma coleta prospectiva de dados sobre hospitalizações induzidas por RAM, através de uma base de dados do centro de farmacovigilância, por dois anos, em quatro hospitais alemães. Para uma população de 57.000, 1.834 indivíduos foram incluídos na análise. Foi identificado (3,25%) de RAM, evitáveis (20,1%) e 21 óbitos (1%). Custo médio por paciente € 2.250,00, o custo direto acumulado nos 4 hospitais durante a pesquisa foi €4.2 milhões e custo para todos os pacientes (extrapolado para 193.000 casos RAM) de € 434 milhões.⁷³

Uma observação prospectiva, descritiva foi feita em Taiwan ativamente por farmacêuticos e passivamente por médicos e enfermagem, para todos os casos de pacientes que ingressaram no hospital por RAM entre 1 de janeiro, de 2002 até 31 de dezembro, de 2004. Dos 142.295 pacientes, 564 foram admitidos por RAM e foi calculado um custo médio de US\$ 3.489,00 por cada caso de RAM.³⁷

Uma análise prospectiva feita em pediatria na Nigéria, através de acesso aos registros médicos e preenchimento de formulário, por 18 meses, levou em conta crianças internadas com suspeita de RAM. Na amostra de 35 pacientes, 12 casos foram incluídos no estudo, 20% das RAM foram identificadas como evitáveis. O custo total foi de ₦ 1,83* milhões, que equivale a US\$ 15.466,00.⁵²

- Com desfecho de evento adverso a medicamento:

Foi utilizado um software para monitorar internações hospitalares que tivessem relação com EAM. De 76 casos, 28% foram evitáveis e o gasto foi de US\$ 1,2 milhões para as 76 internações, que extrapolando para um ano o custo

* Moeda nigeriana (nairas ₦). US\$1,00 equivale a ₦ 118,00.

atingido foi de US\$ 6,2 milhões. O Custo de EAM evitáveis foi de US\$ 218.000,00 e o custo de evitáveis extrapolado para um ano foi de US\$ 1,2 milhões.⁴⁶

Nos Estados Unidos, foi feita a implantação de um sistema para verificar EAM e avaliar seus impactos. Este *software* foi programado para sinalizar a presença de um possível EAM e as notificações também poderiam ser voluntárias. Cinco pacientes aleatórios por dia eram avaliados para verificar a presença de EAM. O estudo foi realizado em um centro de saúde que incluiu 4 hospitais e 26 clínicas. Os dados sobre os custos foram retirados do sistema e levaram em consideração os gastos com hospitalização. Um paciente controle foi selecionado para cada paciente que apresentava EAM, que se igualava em tempo de internação. EAMs que causaram a hospitalização tiveram uma média de custo de US\$ 6.685,00 por paciente. Extrapolado para o ano este custo alcançou US\$ 4,9 milhões, onde US\$ 3,8 milhões foram para os EAM evitáveis que chegou a 76% de todos os eventos que levaram a internações.⁷⁵

Em 2011 foram coletados dados de 12.793 internações aleatórias em 4 hospitais gerais e 17 hospitais universitários de todas as regiões da Holanda para avaliar a causa, dentre elas quais foram por EAM. Foram excluídos da amostra pacientes com menos de 18 anos, bem como internações por indicação obstétrica, psiquiátrica ou auto envenenamento. A causa central foi avaliada por dois médicos independentes. Do montante, 714 (5.6%) casos foram incluídos no estudo, pois apresentaram EAM como causa central, destes 331(46%) foram considerados evitáveis. O custo para todas as internações envolvidas foi de € 1.807.549,00. A média de custos médicos para uma internação evitável foi de € 5.461,00.⁵⁰

Na Jordânia, estudo observacional e retrospectivo no qual o farmacêutico avaliou os registros médicos dos pacientes internados, 48 horas depois, durante 5 meses, para verificar se a internação está relacionada a um EAM. Os EAM também foram identificados durante os *rounds* da equipe multidisciplinar de saúde. Os gastos diários para cada paciente incluíam: procedimentos, medicamentos e suprimentos, testes laboratoriais, serviços de todos os

departamentos envolvidos e custo diário da internação. Foram considerados evitáveis (17.5%) dos EAM. O custo total durante o período de estudo foi de US\$631.380, 00; custo médio por paciente de US\$5.385,00. Com o índice de 11 internações por meses por causa de um EAM, a estimativa de gastos anuais ficou em US\$1,5 milhões.⁷⁰

Nos Estados Unidos, Kim e colaboradores fizeram um estudo de coorte prospectivo onde foi feito o levantamento de custos nas hospitalizações causadas por sangramento ocasionado pelo uso de varfarina em pacientes idosos. Foi analisada uma amostra de 2346 pacientes, onde 126 tiveram EAM e o autor considera todos os casos evitáveis (100%), pois enfatiza que todos os casos de sangramento por uso de varfarina podem ser evitados. O trabalho concluiu que o custo médio por internação foi de US\$ 10.819,00.⁴⁹

- Com desfecho de resultado negativo relacionado a medicamentos:

Em Madrid, foram obtidos os dados pelo serviço de contabilidade analítica do hospital. Conforme o número de pacientes que procuram o hospital anualmente, se estimou um custo anual gerado por RNM. Os custos se diferenciaram entre inevitáveis e evitáveis e foram comparados em virtude da dimensão de RNM e nível de gravidade. Dos 252 incluídos no estudo, 49 (19,4%) foram por RNM e 32 (65%), destas, foram consideradas evitáveis. Dos 49, 22 (68,7%) por erros médicos e 10 (31,3%) por erro dos próprios pacientes. O custo médio por ingresso foi €4.844,00; custo anual €15.568.953,00 (considerando 19,4% de ingressos por RNM); custo médio por ingresso de RNM evitáveis € 4.418,1. Custo médio por dimensão de RNM: Segurança (€ 6.118,00), necessidade (€ 2.994,00) e efetividade (€ 3.634,00).⁵⁴

Num hospital de atendimento terciário, foram feitas entrevistas com pacientes por meio do método Dáder e *guidelines* do Terceiro Consenso de

Granada. Foi constatado que 24,4% procuraram o serviço de emergência devido a existência de um PRM, 16,1% necessitaram de hospitalização para resolver um problema causado por PRM e ainda que 83,9% dos PRMs foi constatado que poderiam ter sido evitados. Os custos levantados por esta pesquisa foram de €2.730,00 para cada RNM grave o que levou a um montante anual de € 12 milhões em 2001 e um total no ano de 2003 de € 14,7 milhões.⁴²

5.2.1.4 Faixa de custo entre 100.000 e 1 milhão:

- Com desfecho de reações adversas a medicamentos:

Por 24 horas no período de agosto de 2010 a fevereiro de 2012, em Buenos Aires, foram rastreados possíveis e prováveis casos de RAM, foram feitas entrevistas e examinadas por uma equipe de farmacovigilância. Os cálculos foram feitos usando a média de custo diário na internação ambulatorial e em leito de cuidados especiais, bem como o valor dos suprimentos utilizados durante a internação de cada paciente. Em uma amostra de 1045 pacientes que foram internados, 10,7% eram devido a RAM, onde destes 85,7% eram evitáveis. A média de custo por paciente por dia foi de US\$ 556,00 o que acarretou em um custo total de US\$ 641.000,00.³⁴

Em outubro de 2004, durante apenas este mês, uma equipe de farmacêuticos analisou o cadastro de 1850 pacientes que ingressaram na emergência, onde foram inseridos no estudo e avaliados 1260 casos, dos quais, 49 (3,9%) visitas foram por MRM. O custo médio foi o somatório dos custos diretos e indiretos para cada MRM. Estes custos foram convertidos em taxa anual, multiplicando a média de custos por paciente pela fração de visitas que foram associadas com MRM e pela média de visitas à emergência anualmente. Os

valores mensurados foram US\$ 602.597,00 no total por ano e US\$ 391.342,00 o custo de MRMs evitáveis por ano.³⁸

Em um estudo realizado com pacientes admitidos na emergência de um hospital espanhol foi feita uma avaliação retrospectiva nas fichas de identificação de RAM em um mês (março/1995) em pacientes admitidos na emergência de um hospital espanhol. Os custos foram calculados com base nos gastos do tratamento farmacológico das RAM, mudança da terapia e exames laboratoriais. Dos 5209 casos, 135 apresentaram RAM (2,6%), onde 40% eram evitáveis, um gasto de 42.732,00 ecus (*European Currency Unit*)* por mês. Se os 40% tivessem sido evitados, o estudo calcula que haveria uma economia de 250.016 ecus por ano.³⁵

- Com desfecho de evento adverso a medicamento:

Equipe multidisciplinar notificou através de formulário qualquer suspeita de EAM. Foi feita uma reavaliação para confirmar a suspeita, depois de confirmados os casos, os pacientes foram acompanhados durante toda a internação. Foram avaliados os custos diretos e indiretos. Houve comparação entre o setor público (que não cobra taxas nas primeiras 48 horas de internação) e o setor privado. Dos 1833 casos, 92 (5,01%) apresentaram EAM, destes, 51 (55%) eram definitivamente evitáveis e 13 (15%) eram potencialmente evitáveis. O custo total de EAM foi de €30.215,00 para hospital público e €101.676,00 para hospital privado. Enquanto o custo para o paciente foi € 3.008,00 por custos diretos e € 27.206,00 por custos indiretos.⁵³

* ECU (*European Currency Unit*), cabaz de moeda livre de taxa de câmbio pelo Sistema Monetário Espanhol. 1 ecu equivale a 156 pesetas espanholas.

- Com desfecho de problema relacionado a medicamento:

Pelo mesmo autor, porém em estudo distinto, também na Austrália, em 2003, obtiveram-se outros dados de um estudo paralelo ao anterior, onde 51,3% dos PRM foram considerados evitáveis, além disso, nos 50% dos casos envolvendo antibióticos, foi constatado que esta classe estava sendo usada para tratar infecção viral e que 86,7% dos PRMs com antibiótico eram de caráter evitável. O custo calculado foi de A\$ 137.088,00 para os 208 casos estudados e A\$ 44.455,74* para os PRMs evitáveis.⁴⁰

Foi feita uma revisão de dados de todos os pacientes internados em dois hospitais por 22 semanas na Austrália. Dos 11.564 pacientes, 127 foram internados devido PRM e destes, 46,9% foram identificados como evitáveis. O custo total do estudo alcançou a cifra de £ 100.707,00 e para PRMs evitáveis foi calculado um gasto de £ 61.543,00.³⁹

5.2.1.5 Faixa de custos parciais, abaixo de 100.000:

- Com desfecho de reação adversa a medicamento:

No Canadá os dados de RAM relacionadas com antiepiléticos foram identificados em pacientes hospitalizados entre 1990 e 1996, através de registros de bancos de dados do hospital. Custo total durante o período do estudo foi de CDN \$ 71.518,00 e RAM que levaram a hospitalização: CDN \$44.426,00.⁵⁸

Na Índia, um estudo tentou determinar se a vinda do paciente à emergência estava ou não relacionada com uma RAM. Foi constatado que de

* A\$ (dólar australiano)

todos que foram buscar atendimento na emergência, 3,84% eram por RAM, onde 27 (10,19%) destas eram definitivamente evitáveis e 131 (49,43%) eram possivelmente evitáveis. Um total de 59,62% RAM. Ocorreram 17 óbitos de 2046 (0,83%) e o custo médio da hospitalização por paciente foi US\$ 150,00, o que levou a um custo total durante as 6 semanas de estudo de US\$ 27.358,00.⁷¹

Ainda em território indiano, em outro trabalho, durante 6 meses a equipe multidisciplinar e os pacientes foram educados e encorajados a notificar de forma espontânea alguma RAM, através de um formulário. Foram avaliadas as RAM que levaram o paciente a emergência e as RAM que os pacientes tiveram durante a hospitalização. RAMs que levaram a hospitalização chegaram a um custo total de Rs 12.372,09* e por paciente de Rs 441,86.⁷²

Uma outra publicação, usou dados que foram retirados dos relatórios diários do departamento de farmácia de um hospital durante 24 meses. Um farmacêutico identificava e reportava se ocorria uma RAM não esperada. Os custos foram calculados acessando os dados dos gastos do hospital com cada paciente, o custo médio para paciente com RAM foi US\$ 9.491,00, o custo médio para paciente comum, US\$ 8.833,00.⁷⁶

Uma análise prospectiva, descritiva, por entrevista foi realizada por 90 dias em uma Unidade Básica de Saúde e uma clínica na Colômbia, para avaliar RAM. De 102 pacientes, foram identificados 91(89,2%) devido a RAM. O custo total encontrado neste trabalho foi de US\$ 7.107,10.⁵¹

Na França em 2008, uma investigação de casos reportados de anafilaxia à Rede de Vigilância de Alergias entre janeiro de 2004 e junho de 2006. Foram avaliados dados de custos diretos e indiretos. Os resultados encontrados foram de custo direto por paciente de € 74,88 até € 4.445,47. Custo médio indireto €315,00 e um total da média por paciente €1.895,00.⁶⁵

* Rs (Rúpia Indiana). A taxa de conversão indicada pelo autor foi de US\$1,00 = Rs45.

- Com desfecho de evento adverso a medicamento:

Durante 4 anos, foi feita uma análise retrospectiva numa base de dados americana (*PHARMAMETRICS PATIENT-CENTRIC DATABASE*) de onde foram coletados dados de todos os pacientes que receberam prescrição ambulatorial de oxicodona ou produto de liberação imediata contendo hidrocodona. Foram incluídos no estudo, indivíduos que apresentaram histórico de efeitos gastrointestinais até 3 meses após usos desses medicamentos. Pacientes identificados com prescrições para antieméticos ou laxantes após uso desses opióides tiveram os custos comparados ante aos pacientes sem qualquer evento gastrointestinal adverso. Resultou em um custo para pacientes sem eventos gastrointestinais de US\$ 4.880,00 e para pacientes com esses eventos o total foi de US\$ 36.152,00.⁶⁹

No Japão, um estudo de coorte retrospectivo, observacional usando dados médicos e farmacêuticos do período de abril de 2006 a setembro de 2007 foi conduzido. Os dados foram retirados do centro de dados médicos do Japão e incluem dados de cinco corporações de seguros. Foram avaliados os medicamentos potencialmente inapropriados utilizados pela população mais idosa. Os dados demográficos e padrões de utilização foram avaliados nos primeiros seis meses e os desfechos foram avaliados nos seis meses seguintes. O desfecho foi de 43,6% de EAM causado por MPI. Custo médio total para os pacientes que utilizaram medicamento potencialmente inapropriado foi US\$2.695,00, custo médio total para os pacientes que não utilizaram medicamento potencialmente inapropriado foi de US\$1.277,00.⁶⁷

Foi feito outro estudo canadense retrospectivo para avaliar pacientes que vão até a emergência devido um EAM. Foram incluídos os pacientes que foram até a emergência entre março e junho de 2006. Um farmacêutico avaliava as informações registradas do paciente até a sua alta. Se fosse necessário, entravam em contato com o paciente por telefone. O médico que fez a consulta também era entrevistado para ver se ele concordava que foi um EAM. Se

ocorresse discordância, um terceiro painel de especialista analisava. Os gastos foram retirados dos registros das contas médicas o do hospital. Foram avaliados, para comparação, os 6 meses anteriores a coletas de dados. Custo médio total por paciente sem EAM foi de CDN\$ 92,50; pacientes com EAM CDN\$ 325,01. Uma diferença negativa de CDN\$ 233,00.⁶⁸

- Com desfecho de morbidade relacionada a medicamentos:

Em um hospital terciário de 517 leitos, foi feita uma análise retrospectiva, durante 4 meses, dos prontuários dos pacientes, para identificar as visitas e as internações relacionadas a medicamentos. Um total de 10184 atendimentos gerais, onde 293 (2,9%) visitas foram por MRM, destas 71 (24%) pacientes foram internados por uma média de tempo de 5,8 dias, e o custo de internação foi de US\$ 8.888,00.⁵⁶

5.2.2 RESULTADOS DE ESTUDOS TIPO “*COST-OF-ILLNESS*”:

Para este método os resultados também vão obedecer à ordem de custo e desfecho, conforme apresentado no método anterior.

5.2.2.1 Faixa de custo acima de 100 bilhões:

- Com desfecho de morbidades relacionadas a medicamentos:

Uma pesquisa do tipo *Cost-of-Illness*, com base no painel de especialistas, realizada, nos Estados Unidos, foi feita uma comparação da estimativa para os anos de 1995 e 2000 para os custos de morbidade relacionada a medicamento (MRM) e mortalidade. Verificou-se que em cinco anos a despesa nesses casos aumentou mais que duplicou. Em 2000 o valor estimado chegou a exceder US\$ 177, 4 bilhões. Onde US\$ 121,5 bilhões (70%) foram devido às internações hospitalares e US\$ 32,8 bilhões (18%) foram por internações de longa duração. A média de custo para falha terapêutica (FT) foi de US\$ 977,00, para um novo problema de saúde (NPS) foi US\$ 1.105,00 e para FT somado a um NPS alcançou a cifra de US\$ 1.488,00.⁴¹

5.2.2.2 Faixa de custo entre 50 e 100 bilhões:

- Com desfecho de problemas relacionados a medicamentos:

Johnson e Bootmann, no mesmo estudo, porém em duas publicações distintas, estimou os custos para PRM utilizando o modelo de árvore de possibilidades e um painel de especialistas. O cálculo dos custos foi feito por um terceiro pagador, uma organização de atendimento de saúde. Com atenção farmacêutica o custo total estimado envolvendo morbidades e mortalidade relacionado a medicamentos ficou em torno de US\$ 30,9 bilhões. Sem atenção farmacêutica este custo foi para US\$ 76,6 bilhões. Custo estimado que poderia ser evitado pela atenção é de US\$ 45,7 bilhões. Se todos os serviços ambulatoriais oferecessem atenção farmacêutica, cerca de 84% dos pacientes atingiriam resultado ótimo na terapia medicamentosa. Com atenção farmacêutica haveria uma redução nos resultados negativos entre 53 e 63%. Estima-se que das 120.000 mortes, 198.815 poderiam ser evitadas pela atenção farmacêutica. O estudo trouxe estas estimativas num contexto geral, todas as faixas etárias possíveis, caso considerasse

apenas um público mais idoso, o autor considera que a atenção farmacêutica tenderia a ter ainda um maior resultado positivo.^{47,48}

5.2.2.3 Faixa de custo entre 1 e 50 bilhões:

- Com desfecho de problema relacionado a medicamentos:

Um estudo, de acordo com dados oficiais *Swedish pharmacists'*, 61% de todos os pacientes que usaram serviço de saúde tiveram experiência de PRM. Uma pesquisa de painel utilizou um método adaptado, foi utilizado um painel de 19 médicos especialistas que estimaram as probabilidades de PRM e PRM evitáveis, e resultados separadamente por atendimentos ambulatoriais e de internados. Também estimado COI direto dos PRM. Os resultados encontrados nesta publicação foram custos com pacientes ambulatoriais de € 2,5 bilhões por ano e para pacientes internados de € 800 milhões por ano.⁴⁵

- Com desfecho de morbidade relacionada a medicamentos:

Gyllensten, na Suécia, utiliza um painel de 29 farmacêuticos, que estimaram custos dentro de um desenho de possibilidades para pacientes que buscaram pela segunda vez o serviço de saúde, estratificaram os possíveis resultados negativos de tratamento medicamentoso, dentre eles classificaram: Falha terapêutica. Novo problema de saúde. Combinação entre falha terapêutica e um novo problema de saúde. Considerou a amostra em 6,65 milhões de pacientes, pois com base em dados oficiais a população total da Suécia é de 9,5 milhões e 70% buscam o serviço de saúde por ano. Um dos resultados foi que 61%

de 6,65 milhões buscam o atendimento por MRM, 45% destes foram identificados como evitáveis, foi calculado uma taxa de 9% de óbitos e o custo mínimo anual por MRM evitável foi de € 163 milhões e um total de € 6,6 bilhões por ano.⁴³

5.2.2.4 Faixa de custo entre 500 milhões e 1 bilhão:

- Com desfecho de reação adversa a medicamentos:

Stark *et al.*, em outro estudo alemão, usou o modelo inicialmente desenvolvido por Johnson e Bootman (1995). Estrutura de tratamento e probabilidades relacionadas à RAM foram adaptadas e transferidas para realidade da Alemanha. Foram excluídos do estudo problemas por uso de drogas ilícitas e de PRM causados na instituição (em hospitais, durante internação). Em caso de morte o custo de hospitalização previa é incluído no custo da morte. Neste modelo adaptado, apenas são levados em conta, os custos de novo problema de saúde e novo problema de saúde combinado à falha terapêutica. Não mensurado o custeio de falha no tratamento e de resultado positivo após a primeira consulta. Os resultados encontrados foram de € 816 milhões de euros anuais, uma média de €381 euros por caso (58% por internação, 11% por visita à emergência e 21% por cuidados de longa duração).⁶¹

5.2.2.5 Faixa de custo de valores parciais:

- Com desfecho de evento adverso a medicamentos:

Slof, da Universidade de Barcelona, utilizou um painel de 6 médicos neurologistas com experiência em enxaqueca e tratamento com triptanos para sua pesquisa. Um questionário foi aplicado, e seguiu-se uma árvore de possibilidades para COI. Ele usa como base uma metanálise de 53 ensaios que abrange mais de 24.000 pacientes. O autor não faz uma estimativa geral por amostra nem por ano, apenas demonstra os valores parciais levados em conta para EAMs torácicos e EAMs relacionados ao sistema nervoso central (SNC). Os resultados estão demonstrados na tabela 5 abaixo.⁶⁰

Tabela 5 - Demonstração de custos que envolvem EAM no estudo de Slof e colaboradores⁶⁰.

Tipo de custo	EAM torácico (€)	EAM no SNC (€)
Consulta com especialista	66,43	52,88
Consulta com clínico	33,09	16,89
Urgências hospitalares	137,01	102,17

De uma forma geral, os estudos foram estratificados quanto ao maior custo mencionado nas publicações. As moedas que mais apareceram foram o dólar dos Estados Unidos e o Euro, as duas moedas foram utilizadas pelos autores em uma frequência de 19 (43,2%) e 15 (34,1%) vezes respectivamente. Além disso, a maior parte das publicações analisadas por esta revisão ocupa a faixa de custo acima de 1 milhão, o que equivale a 29 (65,9%) estudos, e 9 (20,45%) apresentam custos acima de 1 bilhão, considerando todas as moedas. A apresentação dos resultados de custos compilados por moeda e estratificado por faixa de custo está na tabela 6.

No que tange aos desfechos encontrados nesta revisão, a maioria, 43,18% dos trabalhos mencionam RAM, seguido de EAM com uma taxa de 29,54%, depois se segue com PRM num valor de 13,64%, MRM com 9,10% e por último e RNM com 4,54% de frequência no rol dos estudos eleitos por esta revisão. Estes resultados além dos dados de frequência absoluta estão expostos na tabela 7.

Tabela 6 – Faixa de variação do custo geral por estudo ou custo anual.

Moeda	Varição de maior custo	Referências	Frequência e (%)
Dólar US\$	acima de 100 bilhões	41*	1 (2,27)
	entre 50 e 100 bilhões	47*,48*	2 (4,55)
	entre 1 bilhão e 50 bilhões	66*	1 (2,27)
	entre 100 milhões e 500 milhões	44*	1 (2,27)
	entre 1milhão e 100 milhões	46*, 49,64*, 70*, 75*	5 (11,36)
	entre 100.000 e 1 milhão	34*,38*	2 (4,56)
	entre 1000 e 100.000	37,51,56,67,69,71,76	7 (15,92)
Libras £	entre 500 milhões e 1 bilhão	55*	1 (2,27)
	entre 100.000 e 1 milhão	39	1 (2,27)
CHF (Franco Suíço)	entre 500 milhões e 1 bilhão	62*	1 (2,27)
Euros €	entre 1 e 50 bilhões	43*,45*,57*,74,77*	5 (11,36)
	entre 500 milhões e 1 bilhão	61*	1 (2,27)
	entre 100 milhões e 500 milhões	36*,53,59*,73*	4 (9,09)
	entre 1 milhão e 100 milhões	42*, 50*,54*,65	4 (9,09)
	abaixo de 1000	60	1 (2,27)
Dólar canadense CDN\$	entre 1 milhão e 100 milhões	58,63*	2 (4,56)
	entre 1000 e 100.000	68	1 (2,27)
Dólar Australiano A\$	entre 100.000 e 1 milhão	40	1 (2,27)
Naira ₦	entre 1 milhão e 100 milhões	52*	1 (2,27)
Ecu (Espanha)	entre 100.000 e 1 milhão	35*	1 (2,27)
Rs (Rúpias indianas)	entre 1000 e 100.000	72	1 (2,27)

Os óbitos por MRM, que foram notificados nos estudos que compõem esta revisão, alcançaram um total de 505.397 pacientes.

(* custo anual)

Tabela 7- Resumo dos desfechos da revisão

DESFECHO	FREQUÊNCIA	PERCENTUAL	REFERÊNCIAS
RAM	19	43,18%	34-37,44,51,52,55,58,59,61-65,71-74
EAM	13	29,54%	46,49,50,53,57,60,67-70,75,77
PRM	6	13,64%	39,40,45,47,48,66
MRM	4	9,10%	38,41,56,43
RNM	2	4,54%	42,54

6. DISCUSSÃO

Esta revisão avaliou principalmente as definições, os desfechos, mortalidade e os custos dos estudos aqui incluídos. Os quais fizeram o levantamento de dados de pacientes que procuraram um serviço de saúde por um problema relacionado a medicamentos. Verificou-se no decurso da extração, quanto à definição dos termos que se referem a problemas relacionados a medicamentos, além de não haver uniformidade, os autores, na maioria das vezes, não citam a definição dos mesmos, dificultando análise em conjunto de trabalhos deste tipo.

Dos 44 estudos, 11 (25%) consideraram a mesma definição da Organização Mundial de Saúde (OMS) e Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) para reação adversa a medicamento. Que a define como qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas.^{35,36,37,43,53,63,64,68,73,76,77}

Exemplificando a disparidade nas definições, em um estudo norte americano o autor Yee e colaboradores segue a classificação da OMS acima, porém enfatiza que ele considera incluídas no conceito de RAM, alergia a medicamentos e interações medicamentosas.⁶⁴ Capellá e colaboradores, 1989 diz que efeito indesejável relacionado a medicamento, doença iatrogênica, são equivalentes a correspondem ao mesmo conceito que RAM para a OMS.⁷⁸

Essas diferenças todas não ficam estagnadas apenas no âmbito das definições, em Portugal, por exemplo em uma revisão sistemática, discute também a heterogeneidade de métodos e a discrepância nos desenhos das pesquisas, tipos de EAMs, e estrutura de custos. Sugere que são necessários esforços para padronizar e validar um método para mensurar custos associados com EAM, pois isso dificulta muito a uniformização dos resultados levantados.⁷⁹

Os dados capturados por esta revisão são congruentes aos que a literatura menciona quanto à incidência de RAM e EAM. Pois são os problemas mais anunciados nos estudos que foram incluídos nesta revisão 45,45% para RAM e 27,28% para EAM. Rissato, em uma revisão mostrou que os termos RAM e EAM são os mais usados para descrever incidentes provenientes da utilização de medicamentos.³

Outros estudos mencionam que EAM e RAM estão entre as principais causas de MRM. Citam que além do risco ao paciente, estão associados ao aumento de custos no serviço de saúde.^{80,81}

Thomsen e colaboradores, 2007 demonstra que a mais frequente causa de EAM foi por monitoramento inadequado (45,4%) de todos os casos de sua revisão sistemática. A taxa de EAM evitável chega a 38%. Sugere que para mudar este cenário, precisam ser monitorados com maior atenção os pacientes que fazem uso de medicamentos com ação cardiovascular, analgésicos e hipoglicemiantes.²⁹

Dos estudos analisados, conforme demonstrado na tabela 5, 17 mensuraram os dados de MRM evitáveis, sendo que destes, 4 estudos tiveram as seguintes taxas de evitabilidade: RAM (85,70), PRM (83,9%), EAM (100%) e EAM (76%) respectivamente.^{34,42,49,75}

Em conformidade com o apresentado na literatura, a atual revisão, os desfechos foram negativos na grande maioria, principalmente quanto à evitabilidade dos mesmos e os custos se mostraram altamente dispendiosos para os sistemas de saúde. Devido à divergência no desenho experimental dos estudos, nem todos demonstraram a taxa de MRM evitáveis. Dos 44 artigos,

13,64% apresentaram percentuais de evitabilidade acima de 70%, que variou de 70 a 100%.

Um estudo australiano traz outros dados preocupantes, pois em 50% dos casos envolvendo antibióticos, foi constatado que esta classe estava sendo usada para tratar infecção viral e que 86,7% dos PRMs com antibiótico eram de caráter evitável. Na prática médica clínica ambulatorial, há dados de estimativa de que 70 a 90% dos pacientes vivenciam algum tipo de PRM, principalmente necessidade não atendida de medicamento, subdose, baixa adesão e inefetividade terapêutica.⁴⁰

Em uma publicação argentina, reação adversa a medicamentos (RAM) é uma importante causa de morbidade e mortalidade mundial. Apesar disso, RAM não são totalmente notificadas e nem reconhecidas. Muitos estudos sugerem que entre 1,69 e 10% das internações hospitalares são devido à RAM. Um aumento crescente de RAMs tem sido relatado e custos substanciais tem sido atribuídos a este problema de saúde pública potencialmente evitável.³⁵

Com a mesma preocupação de não notificação e reconhecimento de PRMs, Roulet (2014), em estudo realizado num hospital francês, menciona que nem todas as visitas por EAM são reconhecidas por médicos na emergência hospitalar. Dos 465 pacientes incluídos no estudo, 90 foram à emergência devido a EAM, porém os médicos reconheceram corretamente apenas, 36 (40%) desses casos. Ele reitera que EAM não reconhecidos foi significativamente associado com as seguintes variáveis: a relação de EAM como queixa principal, EAM relacionados com prescrição diária de 4 medicamentos ou mais e internação por EAM grave.⁸²

Não foram encontradas publicações brasileiras que atingissem os critérios de elegibilidade para esta revisão, o que denota uma carência destes dados para o território nacional. Na América Latina há poucas publicações, apenas 2 passaram pelos critérios de inclusão desta revisão.

Este mesmo ponto de vista foi apresentado em uma revisão brasileira em 2014. A autora menciona que faltam estudos no Brasil no que se refere a fatores

de risco de morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos. “Há uma escassez de estudo em instituições de longa permanência, na comunidade e atenção primária à saúde”.⁸³

Não ter publicações farmacoeconômicas sul americanas não exime os países deste continente de problemas de toda ordem que envolvem medicamentos. Estudos demonstram que há variados problemas desta natureza, porém os dados não estão amplamente acessíveis aos meios de pesquisa ainda.

Porém no âmbito internacional, onde os dados estão mais acessíveis, o cenário se repete e se assemelha dentro de um contexto negativo atual. Na Noruega, 18,2% de todos os óbitos estavam relacionados a um ou mais medicamentos, durante 2 anos, em departamentos médicos de hospitais.⁸⁴

Um estudo no Reino Unido, estimou que a taxa de mortalidade devido a RAM na população em geral é em torno de 0,15%.⁵⁵ Para Lazarou, RAM é a quinta principal causa de morte nos enfermos internados nos Estados Unidos.¹⁶

Segundo Flanagan e colaboradores, as intoxicações medicamentosas estão entre as estatísticas mais citadas no que diz respeito à internação e mortalidade induzida por medicamento. Nem todos os casos de intoxicação ou suspeitas de intoxicação são notificados nos hospitais e nem todas as vítimas por esse evento são internadas ou procuram um serviço de saúde. Por isso, o número de óbitos por intoxicação por meio dos registros hospitalares não condiz com a realidade. Muitos óbitos por este motivo ocorrem fora do hospital.⁸⁵

Nos Estados Unidos, Makary e colaboradores. (2016) enfatiza o grande problema que envolve erro de medicamentos (EM), segundo esse estudo, EM é a terceira maior causa de morte no país. Um documento do *Institute of Medicine* (IOM) relata em 1999 que a incidência de mortes anuais por EM estava entre 44.000 a 98.000. Há outros dados preocupantes nessa publicação que foram coletados de diferentes documentos oficiais. De Harvard, 71% das 180.000 mortes iatrogênicas eram evitáveis. O estudo relata que outro documento da IOM demonstra que 140.400 óbitos foram devido a erro de medicamentos. Um

documento americano de 2004, da *Agency for Healthcare Quality and Research Patient Safety Indicators* relatou que 575.000 óbitos foram causados por EM entre os anos de 2000 e 2002. Segundo o estudo está sendo subestimada a magnitude do problema.⁸⁶

Ferrah e colaboradores, 2016 em revisão sistemática menciona que internações devido a EAM levam a um custo de US\$ 7,6 bilhões nos Estados Unidos. Há uma prevalência de EAM em hospitalização e óbitos nas casas de repouso. Estes eventos são um fator de risco de morte nas internações. São responsáveis por 1,2 a 7,3% das internações por longo período em hospitais ou clínicas.⁸⁷

Há estudos que demonstram uma estimativa de que o gasto com tratamento a PRMs seja superior ao custo dos próprios medicamentos. Johnson e Bootmann estimam que para cada dólar gasto com medicamentos, 1,33 dólares são gastos para tratar PRM.^{41,47}

Os custos para tratar MRM que foram encontrados nesta revisão foram igualmente dispendiosos, de acordo com os já mencionados em outros estudos. Os gastos com MRM que aparecem mencionadas nas publicações pertencentes a esta revisão, 20,45%, tiveram valor superior a 1 bilhão, contemplando dólar dos Estados Unidos e euro. Em relação às moedas, dólar dos EUA, euro, franco, dólar canadense e naira 63,6% (dos 44 estudos) demonstraram cifras acima de 1 milhão. Dos estudos que demonstraram custos superior a 1 milhão, 24(54,5%) são referentes à estimativa de custo anual apresentada pelos autores.

Em Coimbra, em 2016, é demonstrado em uma revisão sistemática o evidente crescimento na frequência e na severidade dos EAM com o passar dos anos. Todos os artigos que compunham essa revisão trouxeram valores de custo direto e apenas 7% de custos indiretos. Os diretos ambulatoriais variaram entre €702,21 a €40.273,08. Os custos diretos com internações tiveram uma variação entre € 943,40 a € 7.192,36.⁷⁹

No livro *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection and Management*, os autores fazem um comparativo entre os dois estudos que seguem o mesmo método (Johnson e Bootman-1995) e (Ernst 2000⁴¹). Nos cinco anos que separam as duas publicações, há um aumento de prescrições adicionais em 81,9%, visitas à emergência crescem 8,3%, internações hospitalares 156,1% e cuidados de longo tempo eleva em 127,7%. O autor menciona que o aumento de custo para MRM é tanto devido ao aumento dos valores necessários para conduzir um tratamento de saúde, quanto ao aumento pela incidência desses eventos.⁸⁸

Essa análise comparativa entre (Johnson e Bootman-1995) e (Ernst-2000), mostra claramente o aumento da incidência de MRM com o passar dos anos e este dado é congruente com valores da revisão atual. Pois duas publicações incluídas neste estudo possuem um comparativo entre diferentes anos. Diferentemente do anterior que fez um comparativo entre estudos distintos, mas os resultados seguem o mesmo movimento de ascensão dos gastos. García compara os anos de 2001 e 2003, o que levou aos resultados de custos anuais com PRM de € 12 milhões (2001) e € 14.7 milhões (2003). Carrasco faz um comparativo entre os anos de 2001 e 2006, achando custos igualmente crescentes com RAM, € 226,2 milhões (2001) e € 272,9 milhões em (2006)^{36,42}

Dois estudos são unânimes em mencionar que é de suma importância para os gestores de sistema de saúde conhecer os custos de morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos. Pois com base nesse conhecimento será possível estruturar ações preventivas e reduzir o dano evitável por MRM. Demonstram que assim é possível alcançar o grande objetivo dos serviços de saúde de alcançar impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, na segurança e na eficácia do uso dos recursos.^{89,90}

Visto isso, como uma perspectiva para elucidar melhor os custos com morbidades seria apropriado converter todas as moedas para uma moeda única de referência. Essa padronização monetária provavelmente vai exigir uma realocação dos estudos nas faixas de custo.

7. CONCLUSÃO

É de suma relevância quantificar as morbidades relacionadas a medicamentos, mensurar seus custos e impactos nos serviços de saúde. Os custos com MRM são muito dispendiosos para o sistema de saúde, seja público ou privado. Ultrapassando a cifra de um milhão de dólares ou euros em mais da metade dos estudos. Dos desfechos encontrados, RAM e EAM são os principais problemas estudados que levam os pacientes a buscar um serviço de atendimento. Mais da metade das MRMs poderiam ter sido evitadas e, além disso causaram um alarmante número de óbitos.

Visto que há muitas diferenças na forma de conduzir os estudos, como perspectiva sugere-se uma padronização e validação de um método de pesquisa para desfechos e custos que envolvam morbidades relacionadas a medicamentos. A equalização do método facilitaria novas revisões sistemáticas. Ainda poderia fazer com que a mensuração dos dados de problemas relacionados a medicamentos em terapia medicamentosa, possa ser feita de forma mais produtiva e com maior velocidade. Assim haverá uma otimização nestas buscas sistemáticas o que poderá ser utilizado para elucidação e para tomada de decisões reduzindo custos nos sistemas de saúde e elevando a qualidade no atendimento às necessidades dos pacientes em geral.

REFERÊNCIAS

1. HEPLER, C.D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **Am J Hosp Pharm** 47:533-543, 1990.

2. LACY, C. F.; ARMSTRONG, L. L.; GOLDMAN, M. P.; LANCE, L. L. Drug Information Handbook International with (Canadian and International Drug Monographs) Adapted from **The Drug Information handbook**, 13th Edition, Ed. AphA, 2005 – 2006.
3. RISSATO, M. A. R.; ROMANO-LIEBER, N. S.; LIEBER, R. R. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. **Cad. Saúde Pública** vol 24, 9: 1965-1975, 2008.
4. LEITE, S. N.; VIEIRA, M.; VEBER, A. P. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p.793-802, 2008.
5. STRAND L.M.; MORLEY, P.C.; CIPOLLE, R.J.; RAMSEY, R.; LAMSAM, G. D. Drug-related problems: their structure and function. **Annals of Pharmacotherapy**. 24: 1093 – 7, 1990.
6. RAO, D. *et al.* Drug therapy problems found in ambulatory patient populations in Minnesota and South Australia. **Pharmacy World and Science**, v. 29, p.647-54, 2007.
7. RODRÍGUES, M.R.; OTERO, M.J.; ROVIRA, J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. **Pharmacoeconomics** 21:623-650, 2003.
8. FOOD & DRUG ADMINISTRATION U.S. (FDA). Drug Safety. Medication Errors. Novembro de 2016. Disponível em <http://www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/MedicationErrors/ucm080629.htm>
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos. **Saúde Pública**, v. 40, p.191-4, 2006.
10. BAENA, M. I. *et al.* Medicine-related problems resulting in emergency department visits. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 62, p.387-93, 2006

11. SANTAMARÍA-PABLOS, A. *et al.* Negative results related to drugs required in hospitalisation. **Resultados negativos asociados con medicamentos como causa de ingreso hospitalario**, v. 33, p.12-25, 2009
12. PATEL, P.; ZED, P. J. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? **Pharmacotherapy**, v. 22, p.915-23, 2002.
13. HOHL, C. M. *et al.* Do emergency physicians attribute drug-related emergency department visits to medication-related problems? . **Annals of Emergency Medicine**, v. 55, p.493-502, 2010.
14. ROULET, L. *et al.* Assessment of adverse drug event recognition by emergency physicians in a French teaching hospital. **Emerg Med J**, v., 2012.
15. CLIMENTE, M. *et al.* Prevalencia y características de la morbilidad relacionada con los medicamentos como causa de ingreso hospitalario. **Aten Farm**, v.3, p.9-22, 2001.
16. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **Jr Am Med Assoc** 1998; 279:1200-5.
17. SANTOS, D. B. D.; COELHO, H. L. L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, v. 4, n. 4, p.341-349, 2004.
18. TRASK, L. S. Pharmacoeconomics: Principles, Methods, and Applications. In: DIPIRO, J.T.; TALBERT, R. L.; YEE, G. C.; MATZEK, G. R.; WELLS, B. G.; POSEY, L. M. **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 8.ed. McGraw-Hill, 2011.
19. SÁNCHEZ, L. A. Farmacoeconomía Aplicada: Evaluación y Uso de Datos Farmacoeconómicos de la Literatura. **Rev Esp Econ Salud** 1(1): 41-50, 2002.

20. SECOLI, S. R.; PADILHA, K. G.; LITVOC, J.; MAEDA, S. T. Farmacoeconomia: Perspectiva Emergente no Processo de Tomada de Decisões. **Ciência & Saúde Coletiva** 10(sup): 287-296, 2005.
21. PILGER, D.; WERLANG, M.C.; TORRIANI, M. S. Atenção Farmacêutica. In: SANTOS, L.; TORRIANI, M.S.; BARROS, E. **Medicamentos na Prática da Farmácia Clínica**, Porto Alegre: ARTMED, 2013. p. 165 – 175.
22. Comité de Consenso GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). **Ars Pharm**, v. 48:5-17, 2007
23. CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **Pharmaceutical care practice: the clinician's guide**. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 171-198.
24. DORMANN, H. *et al.* Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. **Journal of Internal Medicine**, v. 255, p.653-63, 2004.
25. SUH, D. C. *et al.* Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 34, p.1373-9, 2000
26. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS) / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. **Brasília: OPAS/OMS** 2004.
27. WHO: UMC – UPPSALA MONITORING CENTRE. Definições. novembro de 2016. Disponível em: <http://www.who-um.org/>

28. WORLD ALLIANCE FOR PATIENT SAFETY. **WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems**. Geneva: WHO/EIP/SPO/QPS 2005.
29. THOMSEN, L. A. *et al.* Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 41, p.1411-26, 2007
30. VLAYEN, A. *et al.* Incidence and preventability of adverse events requiring intensive care admission: a systematic review. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v., p.1-13, 2011.
31. BORDET, R., GAUTIER, S.; LE LOUET, H; DUPUIS, B.; CARON, J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. **Eur J Clin Pharmacol**. 2001;56:935-941.
32. BATES, D. W.; SPELL, N.; CULLEN, D. J. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. **JAMA**. 277:307-311, 1997.
33. FIELD, T. S.; GILMAN, B. H.; SUBRAMANIAN, S.; FULLER, J. C.; BATES D. W.; GURWITZ, J. H. JH. The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. **Med Care**.;43:1171-1176, 2005
34. ALVAREZ, P. A.; BRIL, F.; CASTRO, V., MEIVILLE, I.; GONZALEZ, C. D.; CENTURION, I. G.; PAREJAS, G.; RIERA, C. S.; SAUBIDET, G. G.; KELLER, G. A. Adverse drug reaction as a reason for admission to an internal medicine ward in Argentina. **International Journal of Risk & Safety in Medicine** 25, 185 -192, 2013.
35. AGUIRRE, A. C.; GUTIERREZ, G.; MADARIAGA, A.; RODRÍGUES-SASIAÍN, J. M.; MARTÍNEZ-BENGOECHEA, M. J. A cost-analysis of Suspected Adverse Drug Reactions in a Hospital Emergency Ward. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety** 8: 529-534, 1999.

36. CARRASCO-GARRIDO, P.; ANDRÉS, L. A.; BARRERA, V. H.; MIGUEL, A.G.; JIMÉNES-GARCÍA, R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). **BMC Health Services Research** 10:287, 2010
37. CHAN, A. L. F.; LEE, H. Y.; HO, C.; CHAM, T.; LIN, S. J. Cost Evaluation of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients in Taiwan: A Prospective, Descriptive, Observational Study. **Current Therapeutic Research** v 69, nº2, 2008.
38. DENNEHY, C. E.; KISHI, D. T.; LOUIE, C. Drug-related illness in emergency department. **Am J Health-Syst Pharm** Vol 53 Jun 15, 1996.
39. EASTON, K. L.; CHAPMAN, C. B.; BRIEN, J. E. Frequency and Characteristics of Hospital Admissions Associated with Drug-Related Problems in Paediatrics. **British Journal of Clinical Pharmacology** 57:5, 611-615, 2004.
40. EASTON-CARTER, K. L.; CHAPMAN, C.B.; BRIEN, J. Emergency Department Attendances Associated with Drug-Related Problems in Paediatrics. **J. Paediatr. Child Health** 39, 124-129, 2003
41. ERNST, F. R.; GRIZZLE, A. J. Drug-Related Morbidity and Mortality: Updating the Cost-of-Illness Model. **J Am Pharm Assoc (Wash)**, v. 41, p.192-9, 2001.
42. GARCÍA, V.; MARQUINA, I.; OLABARRI, A.; RUBIERA, G.; BAENA, M. I. Resultados Negativos Asociados con la Medicación en un Servicio de Urgencias Hospitalario. **Farmacia Hospitalaria**, v. 32, p.157-62, 2008.
43. GYLLENSTEN, H.; HAKKARAINEN, K. M.; JÖN SON, A. K.; SUNDELL, K. A.; HÄGG, S.; RENHBERG, C.; CARLSTEN, A. Modelling Drug-Related Morbidity in Sweden Using an Expert Panel of Pharmacists'. **Int J Clin Pharm** 34:538-546, 2012.

44. GYLLENSTEN, H.; RENHBERG, C; JÖNSON, A. K.; PETZOLD, M.; CARLSTEN, A.; SUNDELL, K. A. Cost of Illness of Patient-Reported Adverse Drug Events: a Population-Based Cross-Sectional Survey. **BMJ Open Access Research** 3:e002574, 2013.
45. HAKKARAINEN, K. M.; ALSTRÖM, D.; HÄGG, S.; CARLSTEN, A.; GYLLENSTEN, H. Modelling Drug-Related Morbidity in Sweden Using an Expert Panel of Physicians. **Eur J Clin Pharmacol** 68:1309-1319, 2012.
46. JHA, A. K.; KUPERMAN, G. J.; RITTENBERG, M. A.; LEAPE, L. L.; TEICH, J. M.; SHEA, B.; BATES, D. W. Identifying Hospital Admissions Due to Adverse Drug Events: Using a Computer-based Monitor. **AMIA, Inc** 1091-8280, 1997.
47. JOHNSON J. A.; BOOTMAN, J.L. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. **Arch Intern Med** 155:1949-1956, 1995.
48. JOHNSON, J.A.; BOOTMAN, J.L. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. **Am J Health-Syst Pharm** vol 54 Mar 1, 1997.
49. KIM, M. M.; METLAY, J.; COHEN, A.; FELDMAN, H.; HENNESSY, S.; KIMMEL, S.; STROM, B.; DOSHI, J. Hospitalizations Costs Associated with Warfarin-Related Bleeding Events Among Older Community-Dwelling Adults. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, 19: 731-736, 2010.
50. LEENDERTSE, A. J.; VAN DEN BEMT, P.M.L.A.; POOLMAN, J. B. STOKER, L.J.; EGBERTS, A. C. G.; POSTMA, M. J. Preventable Hospital Admissions Related to Medication (HARM): Cost Analysis of The HARM Study. **Value in Health** 14, 34-40, 2011.
51. MACHADO-ALBA, J. E.; MONCADA-ESCOBAR, J.C.; Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes que Consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia. **Rev. Salud Pública**, 8 (2): 200-208, 2006.

52. OSHIKOYA, K. A.; CHUKWURA, H.; NJOKANMA, O. F.; SENBANJO, I. O.; OJO, I. Incidence and Cost Estimate of Treating Pediatric Adverse Drug Reactions in Lagos, Nigeria. **São Paulo Med J.** 129 (3): 153-64, 2011
53. PATTANAIK, S.; DHAMIJA, P.; MALHOTRA, S.; SHARMA, N.; PANDHI, P. Evaluation of Cost of Treatment of Drug-Related Events in a Tertiary Care Public Sector Hospital in Northern India: A Prospective Study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 67:3, 363-369, 2009.
54. MENÉNDEZ-CONDE, C. P.; VICEDO, T. B.; SILVEIRA, E. D. Resultados Negativos Asociados al Uso de Medicamentos que Motivan Ingreso Hospitalario. **Farmacia Hospitalaria** 35(5): 236 – 243, 2011.
55. PIRMOHAMED, M.; JAMES, S.; MEAKIN, S.; GREEN, C.; SCOTT, A. K.; WALLEY, T. J.; FARRAR, K.; PARK, B. K.; BRECKENRIDGE, A. M. Adverse Drug Reactions as Cause of Admission to Hospital: Prospective Analysis of 18 820 Patients. **BMJ** vol 329, 3 July, 2004.
56. PRINCE, B. S.; GOETZ, C. M.; RIHN, T. L.; OLSKY, M. Drug-Related Emergency Department Visits and Hospital Admissions, **Am J Hosp Pharm** Vol 49, Jul 1992.
57. ROTTENKOLBER, D.; HASFORD, J.; STAUSBERG, J. Costs of Adverse Drug Events in German Hospitals – A Microcosting Study. **Value in Health** 15, 868 – 875, 2012.
58. CHLIENGER, R. G.; OH, P. I.; KNOWLES, S. R.; SHEAR, N. H. Quantifying the Costs of Serious Adverse Drug Reaction to Antiepileptic Drugs. **Epilepsia** 39: S27 – S32, 1998.
59. SCHNEEWEISS, S.; HASFORD, J.; GÖTTLER, M.; HOFFMANN, A.; RIETHLING, A.; AVORN, J. Admissions Caused by Adverse Drug Events to Internal Medicine and Emergency Departments in Hospitals: A Longitudinal Population-Based Study. **Eur J Clin Pharmacol** 58: 285 -291, 2002.

60. SLOF, J.; BADIA, X.; LÁINEZ, J. M.; GALVÁN, J.; HERAS, J. Costes del Manejo Clínico de Los Efectos Adversos Torácicos y Del Sistema Nervioso Central Asociados al Tratamiento de Las Crisis Agudas de Migraña con Triptanos Orales. **Neurología** 20(6): 290 -298, 2005.
61. STARK, R. G.; JOHN, J.; LEIDL, R. Health Care Use and Costs of Adverse Drug Events Emerging From Outpatients Treatment in Germany: A Modelling Approach. **BMC Health Services Research** 11:09, 2011.
62. WASSERFALLEN, J.; LIVIO, F.; BUCLIN, T.; TILLET, L.; YERSIN, B.; BIOLLAZ, J. Rate, Type, and Cost of Adverse Drug Reactions in Emergency Department Admissions. **European Journal of Internal Medicine** 12: 442 – 447, 2001.
63. WU, C.; BELL, C. M.; WODCHIS, W. P. Incidence and Economic Burden of Adverse Drug Reactions Among Elderly Patients in Ontario Emergency Departments, A Retrospective Study. **Drug Saf** 35(9): 769-781, 2012.
64. YEE, J.L.; HASSON, N.K.; SCHREIBER, D. H. Drug-Related Emergency Department Visits in An Elderly Veteran Population. **The Annals of Pharmacotherapy** vol 39, December, 2005.
65. FLABBEE, J.; PETIT, N.; JAY, N.; GHÉNARD, L.; CODREANO, F.; MEZEYRAT, R.; KANNY, G.; MONERET-VAUTRIN, D. A. The Economic Costs of Severe Anaphylaxis in France: An Inquiry Carried Out by The Allergy Vigilance Network. **Allergy** 63: 360 – 365, 2008
66. FU, A. Z.; JIANG, J. Z.; REEVES, J. H.; FINCHAM, J. E.; LIU, G. G.; PERRI III, M. Potentially Inappropriate Medication Use and Healthcare Expenditures in the US Community-Dwelling Elderly. **Medical Care** volume 45, number 5, may 2007.
67. AKASAWA, M.; IMAI, H.; IGARASH, A.; TSUTANI, K. Potentially Inappropriate Medication Use in Elderly Japanese Patients. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy** volume 8, number 2, April 2010.

68. HOHL, C. M.; NOSYK, B.; KURAMOTO, L.; ZED, P. J.; BRUBACHER, J. R.; ABU-LADAN, R. B.; SHEPS, S. B.; SOBOLEV, B. Outcomes of Emergency Department Patients Presenting With Adverse Drug Events. **Annals of Emergency Medicine** vol 58, num 3, set 2011.
69. KWONG, W. J.; DIELS, J.; KAVANAGH, S. Costs of Gastrointestinal Events After Outpatient Opioid Treatment for Non-Cancer Pain. **Pain Management, Annals of Pharmacotherapy** vol 44, april 2010.
70. NAZER, L. H.; ELJABER, R.; RIMAWI, D.; HAWARI, F. Adverse Drug Events Resulting in Admission to The Intensive Care Unit in Oncology Patients: Incidence, Characteristics And Associated Cost. **Journal of Oncology Pharmacy Practice** 19 (4) 298 -304, 2012.
71. PATEL, K. J.; KEDIA, M. S.; BAJPAI, D.; MEHTA, S. S.; KSHRSAGAR, N. A.; GOGTAY, N. J. Evaluation of The Prevalence And Economic Burden of Adverse Drug Reactions Presenting to The Medical Emergency Department of a Tertiary Referral Centre: a Prospective Study. **BMC Clinical Pharmacology** 7:8, 2007
72. RAUT, A.; DIWAN, A.; PATEL, C.; PATEL, P.; PAWAR, A. Incidence, Severity And Fincancial Burden Associated With Adverse Drug Reactions in Medicine Inpatients. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research** vol 4, suppl 2, 2011.
73. ROTTENKOLBER, D.; SCHMIEDL, S.; ROTTENKOLBER, M.; FARKER, K.; SALJÉ, K.; MUELLER, S.; HIPPIUS, M.; THUERMANN, P. A.; HASFORD, J. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety** 20: 626 – 634, 2011.
74. ROTTENKOLBER, D.; SCHMIEDL, S.; ROTTENKOLBER, M.; THUERMANN, P. A.; HASFORD, J. Drug-Induced Blood Consumption: The Impact of Adverse Drug Reactions on Demand for Blood Components in

German Departments of Internal Medicine. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology** 111, 240–2, 2012.

75. SENST, B. L.; ACHUSIM, L. E.; GENEST, R. P.; COSENTINO, L. A.; FORD, C. C.; LITTLE, J. A.; RAYBON, S. J.; BATES, D. W. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. **Am J Health-Syst Pharm** Vol 58 Jun 15, 2001.
76. WU, W. K.; PANTALEO, N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. **Am J Health-Syst Pharm** Vol 60 Feb 1, 2003.
77. MEIER, F.; MAAS, R.; SONST, A.; PATAPOVAS, A.; MÜLLER, F.; PLANK-KIEGELE, B.; PFISTERMEISTER, B.; SCHÖFFSKI, O.; BÜRKLE, T.; DORMANN, H. Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety** 24: 176–186, 2015.
78. CAPELLÁ, D.; LAPORTE, J. R. Mecanismos de Produção e Diagnóstico Clínico dos Efeitos Indesejáveis Produzidos por Medicamentos. In LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do Medicamento**. São Paulo-Rio de Janeiro: HUCITEC-ABRASCO, pág (115-124), 1989.
79. MARQUES, F. B.; PENEDONES, A.; MENDES, D.; ALVES, C. A Systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. **ClinicoEconomics and Outcomes Research** 8: 413-426, 2016.
80. HENNESY, S. Potencialy remediable features of the medication: use environment in the United States. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v 57, 2000.
81. HEPLER, C.D. Observations on the conference: A pharmacist's perspective. **Am American Journal of Health-System Pharmacy**. 57:590-594, 2000.

82. ROULET, L.; BALLEREAU, F.; HARDOUIN, J. B.; CHIFFOLEAU, A.; POTEL, G.; ASSERAY, N. Adverse drug event nonrecognition in emergency departments: an exploratory study on factors related to patients and drugs. **J Emerg Med** 46(6):857-64, 2014.
83. SOUZA, T. T.; GODOY, R. R.; ROTTA, I.; PONTAROLO, R.; LLIMOS, F. F.; CORRER, C. J. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. **Rev Ciência Farm Básica Apl** 35(4): 519-532, 2014.
84. EBBESEN, J *et al.*, Drug related deaths in a department of internal medicine. **Arch Intern Med.** 161:2317-23, 2001.
85. FLANAGAN, R. J.; ROONEY, C. Recording acute poisoning deaths. **Forensic Science International.** 128:3-19, 2002.
86. MAKARY, M. A.; DANIEL, M. Medical error – the third leading cause of death in US. **BMJ** 353:i2139, 2016.
87. FERRAH, N.; LOVELL, J. J.; IBRAHIM, J. E. Systematic Review of the Prevalence of the Medication Errors Resulting in Hospitalization and Death of Nursing Home Residents. **J Am Geriatr Soc** 2-8614, 2016.
88. LITAKER, J. R.; WILSON, J. P. Epidemiology and Public Health Impact of Drug-Induced Diseases. *In*: TISDALE, J. E.; MILLER, D. A. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection and Management. 2. Ed. **American Society of Health-System Pharmacists.** 2010.
89. MORRIS, C. *et al.*, Preventing drug-related morbidity-determining valid indicators. **International Journal of Quality in Health Care.** 14: 183-198, 2002.
90. ALVES, C.; BATEL- MARQUES F.; MACEDO, A.F.; Data sources on drug safety evaluation: A review of recent published meta-analyses. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety.** 21:21-33, 2012.

ANEXO 1

FICHA DE EXTRAÇÃO

PARTE 1- INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

1.1) Código Artigo	
1.2) Código Revisor	

1.3) Título do Artigo	
1.4) Primeiro Autor	
1.5) Revista	
1.6) Ano	

PARTE 2- ELEGIBILIDADE- SE ALGUNS DOS ITENS FOR SELECIONADO “NÃO”, O ESTUDO É EXCLUÍDO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

2.1) As pessoas visitaram ambientes ambulatoriais ou serviços de sistema de saúde?	
2.2) Pelo menos uma morbimortalidade associada ao uso de medicamento foi associada a causa da visita?	
2.3) Ela foi manejada?	
2.4) O estudo avaliou custos para resolver a morbidade relacionada a medicamentos?	
2.5) Se o estudo for avaliação econômica, ele é do tipo "cost-of-illness" de PRM? <i>(sim para esta pergunta é suficiente para incluir artigo na Rev1)</i>	

(0) SIM (1) NÃO

PARTE 3 – DADOS SOBRE A METODOLOGIA DO ESTUDO

3.1) Tipo de Estudo:	
(1) Experimental (2) Observacional	
3.2) Delineamento:	
(1) Estudo transversal (2) Estudo farmacoeconômico (3) Estudo de caso-controle (4) Estudo de coorte (5) Ensaio clínico randomizado controlado (6) Ensaio clínico não-randomizado (7) Estudo quase-experimental (10) Outros. Qual?	

3.3) Descrever sucintamente o método utilizado no estudo e o tempo de acompanhamento:

3.4) Descrever sucintamente como definiu os termos (PRM, RAM, EAM, RNM, outro):

3.5) Descrever sucintamente como foi calculado os custos:

3.6) Qual foi a perspectiva? (quem pagou ?)

3.7) Continente do Estudo:	
(1) América do Sul (2) América do Norte (3) América Central (4) Europa (5) Ásia (6) Oceania (7) África (8) Estudo multicêntrico com vários continentes	
3.8) País:	

3.9) Desfecho:	
(1) PRM (2) RNM (3) RAM (4) EAM (5) MRM (6) Outros	

3.10) Houve comparação com outro grupo (sem intervenção; custo de tratar pacientes “não-MRM”, etc?

3.11) O estudo focou em alguma classe farmacológica em especial? Qual?

PARTE 4 – DADOS REFERENTES À POPULAÇÃO E AMOSTRA

4.1) Local do Estudo:	
(1) Emergência (2) Centro de Saúde (3) Clínicas Médicas (4) Outro. Qual?	

4.2) Faixa etária dos usuários:		
	Média ou %	DP
4.3) Média de idade dos usuários:		
4.4) % de sexo feminino:		
4.5) % de etnia branca:		

4.6) Número total de população:	
4.7) Número total de Amostra:	
4.8) Número total de incluídos no estudo	

PARTE 5 – DADOS SOBRE OS RESULTADOS

5.1) Porcentagem de pessoas que visitam serviços de saúde devido a PRM (especificar se RAM, MRM, EAM)	
--	--

5.2) Principais morbidades relacionadas a medicamentos citadas no estudo	(%) e frequência absoluta
1.	
2.	
3.	
4.	

5.	
6.	
7.	
8.	
9.	

5.3) PRMs citados no artigo	(%) e frequência absoluta
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	

5.4) Descrever custos	\$ (moeda)
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	

5.5) Descrever resultados de custos (colocar custo total, custo por paciente, custo por RPM, custo estimado para um ano):

5.6) Porcentagem ou frequência absoluta de PRM, EAM, RAM evitáveis:

5.7) Descrever implicações (se o estudo citar):

5.8) Descrever limitações: