

Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa

CONFIDENCIAL

A. Reação adversa a medicamento (RAM)

Descrição	Data início ¹	Data fim	Duração RAM se < 1 dia
	/ /	/ /	h min
	/ /	/ /	h min
	/ /	/ /	h min
	/ /	/ /	h min

Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação)² grave? Sim Não

Se sim, porque considera grave?

- Resultou em morte / /
- Colocou a vida em risco
- Motivou ou prolongou internamento
- Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.)
- Causou anomalias congénitas
- Outra³ (especifique em F.)

Tratamento da reação adversa:

Amandine Stéphanie Rodrigues Alves

Custos da Iatrogenia Medicamentosa

Dissertação de Mestrado em Gestão e Economia da Saúde,
apresentada à Faculdade de Economia da Universidade de
Coimbra.

Junho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



FEUC FACULDADE DE ECONOMIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Amandine Stéphanie Rodrigues Alves

Custos da Iatrogenia Medicamentosa: Estimativa para a Região Centro de Portugal

Dissertação de Mestrado em Gestão e Economia da Saúde
apresentada à Faculdade de Economia da Universidade de
Coimbra

Orientador: Prof. Doutor Óscar Manuel Domingos Lourenço

Coimbra, 2015

AGRADECIMENTOS

Este espaço é dedicado a todos os que contribuíram para a realização desta dissertação. A todos eles deixo aqui o meu sincero agradecimento.

Ao meu orientador, Professor Doutor Óscar Loureço pela disponibilidade, pelos conhecimentos técnico-científicos que me transmitiu, pela amizade e pelos conselhos prestados ao longo dos últimos anos.

Ao Professor Doutor Francisco Batel Marques, pela oportunidade de integrar o seu grupo de trabalho. Pelo desafio proposto, pela orientação científica e pela confiança depositada em mim e por toda a paciência demonstrada.

À Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), instituição que recebeu neste último ano, pela forma como me acolheu. Foi um orgulho para mim ter colaborado com a instituição.

Aos colaboradores e colegas do *Centre for Health Technology Assessment and Drug Research* (CHAD) na AIBILI, por todo o auxílio prestado, pela experiência e pela disponibilidade e paciência no esclarecimento de qualquer dúvida.

À Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) e aos seus colaboradores, por toda a informação disponibilizada sem a qual não seria possível a realização deste estudo.

À Administração Regional de Saúde do Centro, com especial agradecimento ao Dr. António Mota e à Dra. Catarina Órfão pelo contributo essencial na codificação dos casos de reações adversas ao medicamento.

Ao corpo docente do Mestrado em Gestão e Economia da Saúde da Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra pelos ensinamentos.

À minha família, sem a qual não seria possível concretizar esta etapa.

Aos meus amigos.

A todos Muito Obrigada!

RESUMO

Introdução

Os medicamentos são usados para prevenir, diagnosticar, tratar doenças e, em última instância, manter ou melhorar o estado de saúde dos doentes. No entanto, há sempre riscos associados à sua utilização, conhecidos como reações adversas ao medicamento (RAMs). As RAMs estão entre as principais causas de morbidade em países desenvolvidos e consequentemente, podem estar relacionadas com o aumento das despesas do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Objetivo

Este estudo pretende analisar os casos de RAM reportados à Unidade de Farmacovigilância da Região Centro (UFC) em duas dimensões: incidência e custos associados ao seu tratamento.

Métodos

Foram selecionados os casos de RAMs graves recebidos na UFC, entre 2012 e 2014. Foram extraídos dados relacionados com o doente, a RAM e os medicamentos suspeitos. Em colaboração com médicos especialistas, foram identificados e medidos todos os recursos utilizados no tratamento da condição causada pela RAM. Foi realizado um estudo de prevalência retrospectivo para avaliar os custos das RAMs na perspetiva do SNS. A medição dos custos seguiu abordagem *bottom-up*. Todos os casos hospitalizados foram classificados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, Nona Revisão, Modificação Clínica e indexados ao respetivo Grupo de Diagnóstico Homogéneo (GDH). O custo unitário dos recursos médicos utilizados foi identificado em tarifas oficiais determinadas pelas autoridades portuguesas. Foi construída uma base de dados no *software* Microsoft® Excel® 2013. Os custos foram tratados na versão 12.1 do STATA.

Resultados

Ao longo dos três anos foram recebidos 327 casos de RAMs graves. No total, o custo relacionado com a morbidade causada pelos medicamentos foi estimado em 321.387,96€. O valor representa um limite inferior porque em alguns casos não foi possível apurar, de forma rigorosa consumo total de recursos mas sobretudo devido à subnotificação. Os médicos foram responsáveis pela maioria das notificações (n=134), com um custo médio de 795,10€. Os medicamentos suspeitos mais frequentemente reportados foram os “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” (n=123). Para estes, a média de custos associada ao

tratamento das RAMs foi de 277,95€. Noventa e quatro doentes foram hospitalizados devido à RAM. O custo médio de tratamento dos doentes que necessitaram de ser hospitalizados foi de 1.477,74 € (IC 95 % 1.292,67; 1.662,81). Por outro lado, o custo de tratamento dos doentes com RAMs que não motivaram ou prolongaram hospitalização foi estimado em 132,27€ (IC 95% 88,00; 176,54).

Conclusão

As RAMs contribuem para o aumento do consumo de cuidados médicos associados ao tratamento de doentes. Nos resultados da UFC, a hospitalização foi o principal factor de custos. A subnotificação de RAMs pelos profissionais de saúde e utentes é uma das limitações do estudo com maior impacto no custo total das RAMs. Novos estudos de custo da doença são necessários para obter uma estimativa de custos mais abrangente.

Palavras-chave

iatrogenia medicamentosa; reação adversa ao medicamento; notificação espontânea; estudo de custos de doença; custos

ABSTRACT

Introduction

Medicines are used to prevent, diagnose and treat diseases, and ultimately to maintain or improve patient's health. However, there is always the risk of negative health effects, known as adverse drug reactions (ADRs). ADRs are one of the leading causes of morbidity in developed countries, which represents a substantial economic burden for the National Health Service (NHS).

Aims

This study analyses the ADRs reported to the Central Portugal Regional Pharmacovigilance Unit (UFC) into two dimensions: its incidence and the costs associated with its treatment.

Methods

All ADRs received by the UFC, between 2012 and 2014, were selected. Extracted data included patient's characteristics, ADRs and suspected drugs. In collaboration with medical experts, we identified, and measured all healthcare resources used to provide the treatment for the disease caused by the ADR. A prevalence study was conducted to evaluate retrospectively the costs related to ADR from the NHS perspective. To measure costs it was used a bottom-up approximation. All hospitalization cases were classified according to the International Classification of Disease, Ninth Revision, Clinical Modification to generate Diagnostic Related Groups (DRG). Unit cost of healthcare resources and DRG were sourced from Portuguese standardize cost prices. A database was built using software Microsoft® Excel® 2013. Costs statistical analysis were performed using STATA v.12.1.

Results

During the three year period, a total of 327 serious ADRs were reported. The economic burden resulting from drug-related morbidity was estimated at €321,387.96. This value represents the lower estimate because in some cases it was not possible to determine, accurately, all the resources used to treat a condition and mainly due to underreporting. Physicians were responsible for most reports (n= 134) with a mean treatment cost of 795.10€. The suspected drugs most commonly reported were “antineoplastic and immunosuppressive agents” (n= 123). For these drugs, the mean cost per case was 277.95€. Ninety four patients were hospitalized due to ADR. The average cost of hospitalization due to ADRs was 1,477.74 € (95% CI 1,292.67, 1,662.81). Moreover, the cost related to patients

with RAMs that did not cause or extended hospitalization was estimated at 132.27€ (95% CI 88.00, 176.54).

Conclusion

ADRs increase the consumption of medical resources related to patient's treatment. In the UFC analyses, hospitalization was the main cost driver. Underreporting of ADRs by healthcare professionals and patients, affects negatively the estimate of total cost. New cost of illness studies are necessary to obtain a more comprehensive estimate of the costs.

Key-words

drug iatrogenesis; adverse drug reactions; spontaneous reporting; cost of illness study; cost

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	i
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xi
ÍNDICE DE TABELAS.....	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REAÇÕES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS: ASPETOS CONCEPTUAIS.....	5
3. ESTUDOS DE CUSTOS DA DOENÇA.....	7
3.1. O papel dos estudos de custos da doença no processo de tomada de decisão: Breve síntese.....	8
3.2. Desenho dos estudos de custos da doença.....	9
3.3. Estudos de custos da doença retrospectivos e prospectivos.....	10
3.4. Estudos de custos da doença com base na incidência versus prevalência ...	10
3.5. Perspetiva dos estudos de custos da doença.....	13
3.6. Classes de custos dos estudos de custos da doença.....	14
3.7. Taxa de atualização.....	18
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	19
5. RESULTADOS.....	25
5.1. Caracterização da amostra.....	25
5.2. Caracterização da origem das RAMs.....	26
5.3. Caracterização demográfica dos doentes.....	26
5.4. Caracterização do tipo de RAMs.....	27
5.5. Caracterização do conhecimento das RAMs.....	29
5.6. Caracterização da causalidade das RAMs.....	30
5.7. Caracterização do critério de gravidade.....	30
5.8. Caracterização da evolução das RAMs.....	31
5.9. Caracterização do grupo terapêutico do medicamento.....	31
5.10. Caracterização dos recursos consumidos no tratamento das RAMs.....	33
5.11. Estimativa dos custos associados ao tratamento das RAMs.....	33
6. DISCUSSÃO.....	39
7. CONCLUSÃO.....	51

8. LISTA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
LISTA DE ANEXOS.....	59
Anexo I - Lista de medicamentos, descritos nas narrativas da UFC, usados no tratamento da iatrogenia medicamentosa	61
Anexo II – Lista de MCDTs, descritos nas narrativas da UFC, usados no tratamento da iatrogenia medicamentosa	65

LISTA DE ABREVIATURAS

AIBILI	Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem
ARS-C	Administração Regional de Saúde do Centro
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
EAM	Evento Adverso a Medicamentos
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GDH	Grupo de Diagnósticos Homogêneos
IC	Intervalo de Confiança
ICD-9-CM	<i>The International Classification of Diseases. Ninth Revision. Clinical Modification</i>
ICH	Conferência Internacional de Harmonização
IG	Introspeção Global
IVA	Imposto sobre Valor Acrescentado
LLT	Termo do Nível Mais Baixo
MCDT	Meio Complementar de Diagnóstico e Terapêutica
MedDra	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NE	Notificação Espontânea
OMS	Organização Mundial de Saúde
PT	Termo Preferido
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SAP	Serviço de Atendimento Permanente
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SOC	Sistema de Classificação de Órgãos Primários
UFC	Unidade de Farmacovigilância do Centro

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição anual dos casos de RAMs notificados por gravidade.	25
Gráfico 2. Distribuição das notificações de RAM por notificador.	26
Gráfico 3. Caracterização das RAMs quanto ao critério de causalidade.	30
Gráfico 4. Critérios de gravidade das RAMs recebidas na UFC.	30
Gráfico 5. Cuidados de saúde apurados nas 327 notificações espontâneas recebidas na UFC.	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Exemplo de estudos com base na incidência vs. prevalência.	12
Tabela 2. Custos back-loaded	12
Tabela 3. Custos front-loaded	13
Tabela 4. Identificação dos custos de acordo com a perspectiva do estudo.	14
Tabela 5. Distribuição da idade dos casos notificados.	27
Tabela 6. Distribuição por grupo etário e género dos casos de RAM notificados	27
Tabela 7. RAMs mais reportadas e respetivos SOC ($\geq 0,5\%$).	28
Tabela 8. Distribuição dos casos suspeitos de RAM em função da sua evolução	31
Tabela 9. Medicamentos suspeitos mais notificados por grupo terapêutico ($\geq 0,5\%$).	31
Tabela 10. Custos por ano de receção da NE.	34
Tabela 11. Custos por notificador.	34
Tabela 12. Custos por grupo etário.	35
Tabela 13. Custos para os níveis da classificação ATC com 5 ou mais observações.	35
Tabela 14. Custos associados ao tratamento com “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” ($n \geq 5$).	36
Tabela 15. Custos associados ao tratamento com “anti-infecciosos gerais para uso sistémico” ($n \geq 5$).	36
Tabela 16. Custos associados ao tratamento com “meios de contraste” ($n \geq 5$).	36
Tabela 17. Custos por SOC ($n \geq 5$).	37
Tabela 18. Custos ajustada ao critério de gravidade.	37
Tabela 19. Custos associados a casos com e sem necessidade de internamento devido à ocorrência de RAMs.	38
Tabela 20. Esquema de custos por recursos consumidos no tratamento de doentes com RAMs.	38

1. INTRODUÇÃO

A iatrogenia é um processo patológico ou alteração orgânica decorrente da prática clínica (Steel et al. 2004). Do grego *iatros* (médico) e *genia* (origem, causa), em farmacologia o termo é geralmente usado para designar os eventos adversos a medicamentos (EAMs) e as reações adversas ao medicamento (RAMs). Os EAM incluem qualquer ocorrência não desejável associada ao uso de um medicamento, podendo ou não estar relacionado com este (EMA, 2012). A RAM é uma reação nociva e não intencional a um medicamento que pode ocorrer dentro ou fora das indicações terapêuticas aprovadas (Diretiva 2010/84/EU).

As RAMs constituem um sério problema de saúde pública e são uma causa importante de morbidade e mortalidade, pelo que o resultado da sua ocorrência motiva o consumo de cuidados de saúde e conseqüentemente o aumento da despesa para os sistemas de saúde (Herdeiro et al., 2012; Gyllenten et al., 2012). Existe também evidência que indica que as RAMs estão associadas a um impacto negativo na qualidade de vida do doente. No estudo de Baiardini et al. (2011) as reações de hipersensibilidade são geralmente acompanhadas de medo, ansiedade e tensão no momento de administração do medicamento. Nos Estados Unidos da América, uma meta-análise realizada em doentes hospitalizados estimou a incidência de RAMs, (WHO, 1972), graves em 6,7% dos casos. As RAMs foram fatais em 0,32% dos casos revistos pelos clínicos, situando as RAMs entre a quarta e a sexta causa de morte (Lazarou et al., 1998). Em Espanha, Carrasco-Garrido et al. (2010) conduziram um estudo retrospectivo, descritivo epidemiológico sobre os doentes hospitalizados com diagnóstico primário ou secundário de RAM. Foram detetados 350.835 casos de RAM, com uma incidência média de 138.93 casos por cada 100.000 doentes. A morte ocorreu em 5,64% dos casos hospitalizados devido a RAM, cerca de 0,1% do número total de hospitalizações ocorridas entre 2001 e 2006.

A notificação espontânea (NE) é o método da farmacovigilância que permite identificar, documentar e avaliar suspeitas de RAMs, com interesse particular para as populações sub-representadas nos ensaios clínicos e para as RAMs graves e/ou de longo tempo de latência (Mendes et al., 2012). No momento da entrada do medicamento no mercado, a informação adjacente à utilização do medicamento é escassa. A fase de desenvolvimento do medicamento, com uma série de estudos clínicos que visam testar a eficácia e segurança do medicamento, é limitada pela especificidade da população

selecionada e pelo horizonte temporal da sua utilização (Lundkvist et al., 2004; Herdeiro et al., 2012; Srba et al., 2012). Por exemplo, nos ensaios clínicos são excluídos os doentes com co-morbilidades, medicação concomitante, ou condições específicas (criança, idosos, etc.). Por outro lado, quando o medicamento entra no mercado é administrado a uma população alargada e heterogénea, sendo a maioria das RAMs efetivamente detetada nesta fase de utilização do medicamento (Herdeiro et al., 2012). As RAMs reportadas por profissionais de saúde e utentes são um contributo insubstituível para o melhor conhecimento da iatrogenia medicamentosa, do perfil de segurança do medicamento e para a monitorização contínua das suas relações (Mendes et al., 2012).

A limitação de um sistema organizado de notificação reside no entanto, na possibilidade de subnotificação (Hazell e Shakir, 2006; Herdeiro et al., 2012). Hazell e Shakir (2006) revelam que apenas 6% de todas as reações adversas são reportadas pelo método da NE. As taxas de notificação variam muito de país para país. Na Europa, em 2009, as taxas de notificação variavam entre 17 por cada milhão de habitantes na Roménia e 886 na Dinamarca (Srba et al., 2012). Desde 1997, a taxa de notificação em Portugal aumentou de 8,3 por cada milhão de habitantes para 189, um valor mais próximo dos limiares estipulados pela OMS (> 200 notificações por milhão de habitante) (Araújo et al., 2009; Herdeiro et al., 2012).

As características pessoais e profissionais dos prestadores de cuidados de saúde bem como os seus conhecimentos e atitudes são as principais razões apontadas para a subnotificação (Lopez-Gonzalez et al., 2009). Inman (1996) resume estas razões nos “sete pecados mortais”: complacência, falta de confiança, indiferença, ignorância, aspetos legais, ambição de compilar ou publicar séries pessoais de casos e incentivos financeiros (Lopez-Gonzalez et al., 2009). Em Portugal, Herdeiro et al. (2006) destacam a complacência, falta de confiança, ignorância e a letargia como os principais motivos para a reduzida taxa de notificação entre os farmacêuticos.

As RAMs são responsáveis pelo aumento do tempo de internamento e pelo agravamento dos custos em saúde (Herdeiro et al., 2012; Miguel et al., 2013). Kongkaew et al. (2008) procuraram, através de uma revisão sistemática, estimar a prevalência de admissões hospitalares associadas com a ocorrência de RAMs (WHO, 1972). Foram revistos os estudos publicados em diferentes bases de dados eletrónicas até agosto de 2007. No total, foram identificados 33 estudos, dos quais 25 responderam positivamente aos critérios de

inclusão estipulados pelos investigadores. No total, 17 estudos haviam sido conduzidos na Europa, 3 na Ásia, 2 na América do Norte e um na América do Sul. Foram estudadas 106.586 admissões hospitalares com 2.143 casos de RAM. A prevalência de RAMs variava entre 0,16% e 15,7%. A média global da prevalência foi de 5,3% (IC95%: 2,7-9,0%). Em Portugal, Miguel et al. (2012) conduziram uma meta-análise para determinar a frequência de RAMs em doentes hospitalizados. Foram revistos 4.139 estudos publicados em diferentes bases de dados eletrónicas até abril de 2010. Entre os 22 estudos validados pelos critérios de inclusão, foram analisadas 18.818 hospitalizações com uma incidência de RAM em 16,88% (IC 95%: 13,56-20,21%) dos casos hospitalizados.

As estimativas de custos de tratamento das RAMs têm sido, geralmente, medidas na perspetiva do hospital. Nos estudos mais recentes, por exemplo, Chan et al. (2008) e Carrasco Garrido et al. (2010) estimaram os custos totais associados ao tratamento de RAMs, com base nas despesas hospitalares e nos Grupos de Diagnósticos Homogéneos (GDHs), respetivamente. Rottenkolber et al. (2012) usaram uma abordagem *bottom-up* para estimar os custos associados ao tratamento de RAMs. Independentemente da metodologia adotada para estimar os custos de tratamento da iatrogenia medicamentosa, a conclusão remete sempre para o crescimento da despesa do Serviço Nacional de Saúde (SNS), com os valores a variar entre 970€ (Rottekolber et al. 2012) e 4.382€ (Carrasco-Garrido, et al. 2010) por cada evento de RAM. Mais recentemente, na Suécia, Gyllensten et al. (2014), avaliaram os custos diretos e indiretos das RAMs, na perspetiva da sociedade, e estimaram um custo total de 6.235,00\$ por caso de RAM, dos quais 2.832,1\$ são referentes ao consumo de recursos no tratamento do doente e 3.404,9\$ devidos a perdas de produtividade.

A extrapolação das estimativas de custos para Portugal pode ser problemática devido às diferenças entre as políticas económicas e sociais dos países que afetam sobretudo o mercado de trabalho (custos indiretos) e a prática clínica (custos diretos).

Em Portugal, não se conhece à data da condução desta dissertação estudos que tivessem como objetivo avaliar os custos de tratamento das RAMs. Assim, o objetivo deste estudo é o de estimar os custos da iatrogenia medicamentosa, da região centro de Portugal, na perspetiva do SNS. Para isso, são consideradas RAMs graves que “provocaram morte”, “colocaram a vida em risco”, “motivaram ou prolongaram a hospitalização”, “motivaram incapacidade temporária e ou definitiva”, “originaram, anomalias médicas” ou necessitaram de intervenção de um profissional de saúde para prevenir a ocorrência de alguma das

situações anteriormente descritas (EMA, 2012). O estudo pretende também: 1) caracterizar as suspeitas de RAMs notificadas à UFC entre 2012 e 2014; 2) caracterizar a população afetada pelas RAMs; 3) identificar tipo de RAMs notificadas quanto à origem, causalidade imputada, gravidade, conhecimento prévio e evolução; 4) identificar os grupos terapêuticos com maior incidência de notificação.

Foi conduzido um estudo de custos da doença para avaliar o impacto económico das RAMs. Os custos foram avaliados numa abordagem de prevalência. Os dados foram recolhidos retrospectivamente e os custos medidos numa aproximação *bottom-up*. Os dados são da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), sediada na Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), que recebe todas as NEs provenientes da área geográfica correspondente à Administração Regional da Saúde do Centro (ARS-C) (Mendes et al. 2012).

A dissertação encontra-se organizada da seguinte forma. O capítulo um refere-se à importância da notificação para o conhecimento do perfil de segurança do medicamento. Apresenta também uma breve descrição dos efeitos da iatrogenia medicamentosa no doente e nas despesas com saúde e os objetivos do estudo. No segundo capítulo faz-se uma breve descrição dos conceitos utilizados na literatura internacional para reportar os custos associados à iatrogenia medicamentosa. O terceiro capítulo inclui uma breve explicação do papel dos estudos de custo da doença no processo de tomada de decisão e as suas principais características metodológicas. O quarto capítulo apresenta a metodologia adotada nesta dissertação. Apresenta ainda a forma como foram selecionados e caracterizados os casos de RAMs graves recebidos na UCF, como foram identificados os tipos e quantidades de recursos consumidos no tratamento das RAMs e os respetivos custos associados. O capítulo cinco apresenta os resultados. Por fim, o sexto capítulo apresenta a discussão metodológica e o sétimo as principais conclusões do estudo.

2. REAÇÕES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS: ASPETOS CONCEPTUAIS

Farmacovigilância pode ser definida como a ciência e as atividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados com os medicamentos (WHO, 2015).

Na literatura distinguem-se três termos usados para avaliar os efeitos negativos do medicamento. Os “problemas de origem medicamentosa” definidos como um evento ou circunstância relacionada com o uso de medicamentos que impede a obtenção de um resultado ótimo (Rodriguez-Monguió et al., 2003). Os EAMs que compreendem qualquer ocorrência não desejável associada ao uso de um medicamento, podendo ou não estar relacionado com este (EMA, 2012). As RAMs, que de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), são acontecimentos esperados que ocorrem nas doses normalmente utilizadas em seres humanos na profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou na modificação de uma função fisiológica (WHO, 1972). A definição foi entretanto alterada pela Diretiva 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro para incluir falhas terapêuticas, envenenamentos acidentais ou intencionais (ex. overdose) e drogas de abuso.

Na literatura existe uma distinção na definição de RAMs antes e depois da Diretiva 2010/84/EU. Os estudos de Suh et al. (2000), Ramesh et al. (2003), Bordet et al. (2001), Wu & Plateo (2003) e Carrasco-Garrido et al. (2010) contemplam RAMs estabelecidas pela definição proposta pela OMS (WHO, 1972). Enquanto os estudos mais recentes de Menéndez-Conde et al. (2011), Palanisamy et al. (2011), Rottenkolber et al. (2011) e Alvarez et al. (2013), incluem custos com acontecimentos inesperados (ex: falhas terapêuticas, envenenamentos acidentais ou intencionais e drogas de abuso) e “com acontecimentos esperados que ocorrem nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para a profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica”. Neste estudo, adotamos a definição de RAM como uma reação nociva e não intencional a um medicamento (Diretiva 2010/84/EU).

3. ESTUDOS DE CUSTOS DA DOENÇA

Os estudos de custo da doença são a forma mais antiga de estudos no setor económico da saúde (Tarricone, 2006). A sua realização é anterior à década de 60 (Malzeberg, 1950), mas foi nesse período que Rice (1967) definiu a metodologia dos estudos de custo da doença (Kishore et al., 2009). As primeiras recomendações/*guidelines* para a condução deste tipo de estudos foram posteriormente publicadas por Hodgson e Meiners na década de 80 (Hodgson e Meiners, 1982).

A escassez de recursos é um problema comum, independentemente do tipo de organização que se analisa. A tomada de decisão em saúde deve por isso, ser feita com base na evidência de que os custos não excedem os benefícios do programa (Shiell et al., 1987). Os estudos de custo da doença têm como objetivo avaliar o impacto económico de uma ou várias condições e estimar as poupanças obtidas com uma possível erradicação da doença (Shiell et al., 1987; Byford et al., 2000). Os estudos de custo são particularmente importantes no debate da saúde pública pelo papel que desempenham, na sociedade ou num setor específico, ao determinar o impacto económico da doença (Shiell et al., 1987; Jo, 2014):

- 1) disponibilizam informação para a alocação de recursos;
- 2) estabelecem projeções para o futuro; e
- 3) comparam despesas a nível internacional (DELSA 2007).

Os agentes responsáveis pela tomada de decisão utilizam os estudos de custos da doença para melhor descrever as despesas com saúde e preencher modelos de estudos de avaliação económica (Clabaugh e Ward, 2008). Adicionalmente, os estudos podem alertar os profissionais de saúde para a importância de doenças específicas e lesões em termos de utilização de cuidados e custos envolvidos (Clabaugh e Ward, 2008). Os estudos de avaliação económica têm, por outro lado, a vantagem de medir as consequências e facilitar desta forma a tomada de decisão em saúde (Drummond et al. 2005).

Os estudos de custos de doença têm evoluído, a nível metodológico e de qualidade de dados, ao longo dos anos e desde sua origem é possível distinguir diferentes tipos. O foco pode ser restrito ou mais alargado na medida em que se pode avaliar mais que uma condição de acordo com os objetivos do estudo (DELSA, 2007). Podem ser estudos de prevalência, quando avaliam os custos da doença num horizonte temporal delimitado ou de incidência

quando medem os custos ao longo da vida do doente (DELSA 2007). Podem incluir três tipos de custos: diretos, indiretos e intangíveis. A abordagem dos custos pode ser de baixo para cima (*bottom-up*) ou de cima para baixo (*top-down*). A escolha da aproximação depende da doença ou dos fatores de risco estudados, bem como do objetivo do estudo (Larg e Moss 2011). Na perspectiva de baixo para cima são identificados os recursos consumidos no tratamento de uma condição. Os recursos são depois multiplicados pelo respetivo preço unitário. Na aproximação de cima para baixo a informação de custos é agregada para condições específicas (Larg e Moss,2011).

O número de publicações de estudos de custo da doença tem aumentado nos últimos anos (Akobundu et al., 2006; DELSA, 2007; Clabaugh e Ward, 2008). Mais do dobro dos estudos indexados à MEDLINE foram publicados nos últimos 10 anos. O aumento do número de estudos reforça a necessidade de analisar a influência das diferentes abordagens e a variabilidade dos métodos nos resultados (Akobundu et al., 2006; Clabaugh e Ward, 2008). Inicialmente os estudos procuravam medir o impacto global da doença, comparando os custos de diversos agregados de doença ou as maiores categorias de custos diretos de doença. Mais recentemente, foi reduzido o foco da doença para avaliar uma condição específica (Akobundu et al., 2006). Os motivos para a possível alteração foram: 1) definição de objetivos específicos como resultado a mudança das fontes de financiamento do público (governo) para o privado (indústria farmacêutica); e 2) interesse público na avaliação dos custos das doenças de alto risco (Koopmanschap, 1998; Akobundu et al., 2006).

3.1. O papel dos estudos de custos da doença no processo de tomada de decisão: Breve síntese

Os estudos de custo da doença têm sido muito discutidos no domínio da economia da saúde. Na década de 80, Shiell et al. (1987) criticavam a utilização de estudos de custos da doença no processo de tomada de decisão. Estavam particularmente preocupados com a circularidade da decisão e com a propagação de decisões erróneas tomadas sem base na evidência. Consideravam no entanto, benéfica a utilização dos estudos de custo da doença na abordagem de problemas de saúde associados ao maior consumo de recursos (Shiell et al., 1987; Koopmanschap, 1998).

Por outro lado, Hodgson (1989) constatou que embora os estudos de custo da doença não tivessem impacto na tomada de decisão, eram relevantes para educar e informar os agentes responsáveis pela tomada de decisão. Mais recentemente, Bloom et al. (2001) salientou que a estimativa de custos associados ao tratamento específico ou a uma determinada condição podem ter interesse académico mas que têm sobretudo influência no processo de tomada de decisão (Bloom et al., 2001). O investigador destaca ainda outras razões para o desenvolvimento de estudos de custo da doença no processo de tomada de decisão:

1) medir as alterações ao longo do tempo, relacionadas com inovação tecnológica e utilização de recursos; e

2) gerar novas hipóteses de investigação (Bloom et al., 2001).

Os estudos de custo são especialmente importantes na discussão do envelhecimento populacional e do aumento das despesas em saúde (DELSA, 2007). Importa por isso, assegurar a reprodutibilidade e validade dos resultados. A variabilidade metodológica dos estudos compromete a sua ampla utilização no processo de tomada de decisão. Não sendo possível determinar os estudos com o mesmo delineamento e custos homogéneos, a incerteza é pois a sua principal limitação (Bloom et al., 2001). As limitações podem estar relacionadas com a própria definição de doença, perspectiva dos estudos, população estudada, fontes e estimativas de despesa e consumo de recursos (Bloom et al., 2001).

3.2. Desenho dos estudos de custos da doença

Os estudos de custos podem estimar um de dois tipos de custos: custos totais ou custos incrementais (Akobundu et al., 2006). Os custos totais que avaliam todos os custos associados ao tratamento de um doente com a condição em estudo. Os estudos de custos incrementais avaliam apenas custos associados à condição em estudo com a ponderação das variáveis de confundimento. Assim, a título de exemplo, um estudo de custos incrementais avalia apenas os custos associados ao tratamento das RAMs com controlo das variáveis de confundimento, ao passo que num estudo de custos totais não são ponderadas as variáveis de confundimento.

3.3. Estudos de custos da doença retrospectivos e prospectivos

Os estudos podem ser prospectivos ou retrospectivos dependendo da relação temporal entre o início do estudo e a recolha de dados (Tarricone, 2006).

Nos estudos retrospectivos, todos os eventos relevantes ocorreram antes do início do estudo. Nos estudos prospectivos a informação é recolhida após o início do estudo. Estudos de prevalência e incidência podem ser ambos, prospectivos ou retrospectivos (Tarricone, 2006; Jo, 2014).

A maior vantagem do estudo retrospectivo é o menor consumo de tempo e recursos porque toda a informação relevante já foi previamente registada (Tarricone, 2006; Jo, 2014). Assim, um estudo retrospectivo só pode ser desenvolvido quando existe informação suficiente disponível. O estudo retrospectivo é particularmente eficiente para investigar doenças de longa duração que requerem múltiplos *endpoints* (Tarricone, 2006; Jo, 2014). Por outro lado, nos estudos prospectivos os investigadores decidem o processo de recolha de dados. Os dados da doença e consumo de recursos são recolhidos pelo investigador com base em questionários submetidos a doentes ou cuidadores (Tarricone, 2006; Jo, 2014). Em alternativa podem ser atribuídos diários a doentes para compensar a falta de dados das organizações. Em doenças de longo prazo a condução de um estudo de incidência prospectivo acarreta um elevado consumo de recursos e tempo. Assim, nestes casos, adequa-se antes a aplicação de uma análise retrospectiva (Tarricone, 2006; Jo, 2014).

3.4. Estudos de custos da doença com base na incidência versus prevalência

Nos estudos de incidência, os casos são selecionados e acompanhados até que se deixe de verificar os custos associados à condição em estudo (Byford et al. 2000). Estes estudos mostram a variação dos custos em função da duração da doença e são úteis no planeamento de intervenções em estádios específicos da doença (Larg e Moss 2011). Os estudos de prevalência avaliam custos ao longo de um determinado período de tempo, geralmente um ano. Os estudos de prevalência incluem todos os custos médicos e de morbilidade do doente ao longo do horizonte temporal estudado (Segel 2006; Tarricone 2006; Larg e Moss 2011).

Os estudos de prevalência são mais frequentes porque requerem menos informação/dados e a assunção menos hipóteses que os estudos de incidência (Byford et al.

2000). Os estudos de prevalência usam uma diversidade de dados transversais enquanto os estudos de incidência usam dados ajustados a novos casos da doença ou lesões identificadas e seguidas ao longo de vários anos. Nos estudos de prevalência, os custos ao longo da vida do doente podem depois ser estimados com base nos custos anuais, assumindo que a doença permanece estável quanto à incidência, progressão, sobrevida e tratamento (Larg e Moss, 2011).

Existem diferentes métodos para calcular o custo da doença ao longo da vida do doente a partir dos custos anuais estimados em estudos de prevalência. A aproximação básica consiste no uso do coorte transversal para determinar o custo por idade. Assume-se que no coorte transversal os custos em diferentes idades representam os custos de progressão da doença. O método implica estabelecer o custo para doentes com e sem a doença para diferentes idades. O método determina o custo incremental por doente em cada momento, o que combinado, permite identificar os custos da sobrevivência para cada faixa etária e assim determinar os custos ao longo da vida do doente. Outro método consiste em combinar o custo unitário com a opinião de peritos sobre a progressão da doença. Pode ainda considerar-se a percentagem de custos ao longo do primeiro ano de tratamento de uma condição para determinar os custos ao longo da vida do doente (Segel, 2006).

Além da metodologia, o que distingue as aproximações de incidência ou prevalência é a diferença na estimativa de custos, principalmente no caso de doenças de longa duração. A discrepância entre a prevalência e a incidência aumenta com o aumento da duração da doença.

Considerando uma doença com um novo caso todos os anos, com duração de três anos, foi delineado um estudo com a duração de 3 anos (Segel, 2006). O estudo de prevalência tem em conta os custos incorridos pelos doentes A, B e C que manifestam a doença ao longo dos 3 anos, com um total de 300€ por doente. Os estudos com base na incidência medem apenas a linha de custos associados ao doente C, único a ficar doente no terceiro ano. Assumindo um desconto anual de 3%, o custo de tratamento é de 291,35€ ($100€ + 100€/1,03 + 100€/1,03^2$), ligeiramente inferior ao custo estimado do estudo de prevalência.

Tabela 1. Exemplo de estudos com base na incidência vs. prevalência.

Doente	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
A	100€	100€	100€		
B		100€	100€	100€	
C			100€	100€	100€

Adaptado de Segel J. (2006) “Cost-of-Illness Studies—A Primer. RTI International RTI-UNC” *Center of Excellence in Health Promotion Economics*

Os estudos com base na incidência implicam sempre uma menor estimativa de custos, independentemente uso da metodologia *front-loaded* ou *back-loaded* (Segel, 2006). Os custos *front-loaded* ocorrem sempre que o tratamento de uma doença implica custos mais elevados na fase inicial da doença seguidos de uma redução, como acontece no tratamento de condições agudas. Nos custos *back-loaded*, os custos mais elevados ocorrem numa fase mais avançada da doença, como no caso do tratamento de jovens fumadores.

A Tabela 2 mostra a estimativa de custos *back-loaded* igual a 700€ com base no estudo de prevalência, enquanto se verifica a redução do valor no estudo de incidência com estimativa de 668,39€ ($100€ + 100€/ (1,03) + 500€/ (1,03)^2$). A Tabela 3 mostra um exemplo dos custos *front-loaded*. A estimativa de custos com base num estudo de prevalência é igual ao valor avançado anteriormente, no entanto verifica-se um aumento dos custos com base na incidência. O valor é agora de 691,35€ ($500€ + 100€/ (1,03) + 100€/ (1,03)^2$). Este último exemplo mostra a diferença de custos entre as aproximações *back-loaded* e *front-loaded*, a qual se deve à diminuição do impacto do desconto.

Tabela 2. Custos *back-loaded*

Doente	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
A	100€	100€	500€		
B		100€	100€	500€	
C			100 €	100€	500€

Adaptado de Segel J. (2006) “Cost-of-Illness Studies—A Primer. RTI International RTI-UNC” *Center of Excellence in Health Promotion Economics*

Tabela 3. Custos *front-loaded*

Doente	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
A	500€	100€	100€		
B		500€	100€	100€	
C			500 €	100€	100€

Adaptado de Segel J. (2006) “Cost-of-Illness Studies—A Primer. RTI International RTI-UNC” *Center of Excellence in Health Promotion Economics*

Finalmente, a abordagem de prevalência é particularmente útil quando o estudo tem como objetivo (Jo, 2014):

- 1) influenciar a decisão do agente responsável pela tomada de decisão em condições subestimadas devido às diferenças entre os resultados de prevalência e incidência; e
- 2) planejar políticas de contenção de custos.

O estudo de prevalência fornece aos agentes responsáveis pela tomada de decisão uma imagem global da doença, importante para a contenção de custos de maior impacto. A utilidade das análises de incidência inclui a elaboração de medidas de prevenção e a avaliação do doente desde a origem da doença até à recuperação ou morte do doente. A abordagem de incidência permite a análise do estágio da doença mostrando como ocorre a distribuição de custos. Pode encorajar, por exemplo, o desenvolvimento clínico e terapêutico de *guidelines* para aumentar a efetividade e eficiência do tratamento da doença (Jo, 2014).

3.5. Perspetiva dos estudos de custos da doença

Os estudos de custo da doença podem ser conduzidos sob diferentes perspetivas de acordo com o tipo de custos em análise (Larg e Moss, 2011). As diferentes perspetivas medem custos para a sociedade, sistema de saúde, terceiro pagador, empregador, doente e respetiva família (Segel, 2006; Jo, 2014).

Tabela 4. Identificação dos custos de acordo com a perspetiva do estudo.

Perspetiva	Custos médicos	Custos morbilidade	Custos Mortalidade	Transporte/Custos não médicos	Transfer/Pagamentos
Sociedade	Todos os custos	Todos os custos	Todos os custos	Todos os custos	-
Sistema de saúde	Todos os custos	-	-	-	-
Terceiro pagador	Cobertura	-	Cobertura	-	-
Empregador	Cobertura	Perda de produtividade	Perda de produtividade	-	-
Doentes e famílias	<i>Out-of-pocket</i>	Perdas salariais	Perdas salariais	<i>Out-of-pocket</i>	Montante recebido

Adaptado de Jo C. (2014) “Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods” *Clinical and Molecular Hepatology*. 20(4), 327-337

A perspetiva do estudo é escolhida em função do objetivo do estudo. A perspetiva da sociedade é a mais compreensiva pois inclui custos diretos e indiretos para todos os membros da sociedade (Jo 2014). É por isso, frequentemente usada em detrimento de outras permitindo a posterior desagregação em diferentes perspetivas (DELSA, 2007; Larg e Moss, 2011). A limitação reside na extensa necessidade de informação para a condução da análise.

3.6. Classes de custos dos estudos de custos da doença

Os estudos podem incluir custos diretos e/ou custos indiretos, de acordo com o objetivo de análise (Larg e Moss, 2011). Os custos diretos medem os custos de oportunidade associados ao consumo de recursos gastos no tratamento de uma determinada doença, enquanto os custos indiretos medem as perdas de produtividade devidas à doença (Hodgson e Meiners, 1982). O custo de oportunidade é o valor das alternativas sacrificadas em detrimento de outras. O estudo pode incluir também custos intangíveis relacionados com a dor e sofrimento, normalmente ponderados na medida de qualidade de vida nos estudos de avaliação económica. São custos geralmente excluídos da análise pelas dificuldades sentidas na valorização das condições de saúde em unidades monetárias (Shiell et al., 1987; Larg e Moss, 2011).

As orientações dos estudos de custos da doença recomendam a utilização da perspectiva da sociedade e a avaliação de custos diretos (DELSA, 2007). A seleção dos custos a incluir no estudo depende da estrutura de custos disponível. Os dados sobre os custos médicos diretos são, geralmente, registados pelos prestadores de cuidados e recolhidos pelo Ministério da Saúde ou pela Agência Nacional de Estatística (Segel, 2006). Em Portugal, o perfil de consumo de recursos associados ao tratamento de uma determinada condição dificilmente se encontra disponível na literatura. A consulta de peritos é por isso, o método mais frequentemente utilizado quando se realiza um estudo de avaliação económica. Os custos são, normalmente fundamentados pelas tarifas oficiais determinadas pelas autoridades portuguesas. Para os custos não médicos e indiretos não existe uma fonte de referência, pelo que devem ser calculados a partir de diferentes métodos. Nos estudos de avaliação económica usam-se os custos unitários de referência no mercado para sustentar os custos atribuídos ao consumo de recursos não médicos. Os custos indiretos são, geralmente, fundamentados pelo método do capital humano, e tem a remuneração média das diferentes classes profissionais e a taxa de desemprego no momento à data da realização do estudo.

Os custos diretos compreendem geralmente a medida de custos totais em vez de custos líquidos relacionados com o diagnóstico, tratamento e monitorização da doença (Kishore et al., 2009; Larg e Moss, 2011). Os custos diretos incluem despesas de internamento hospitalar, consultas, serviço de urgência, cuidados de enfermagem, cuidados paliativos, cuidados de reabilitação e de outros profissionais de saúde, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDTs), dispositivos médicos e medicamentos (Rice, 1967; Hodgson e Meiners, 1982). A utilização de preços compreensivos em vez dos recursos unitários dificulta a medição da despesa hospitalar dado que, a sua natureza agregadora não reflete de forma precisa os custos subjacentes ao tratamento de uma condição (Segel, 2006).

A medição dos custos pode seguir uma de duas possíveis aproximações: de baixo para cima (em inglês *bottom-up*) ou de cima para baixo (em inglês *top-down*) (Larg e Moss, 2011). A escolha da aproximação depende da doença ou dos fatores de risco estudados, bem como do objetivo do estudo (Larg e Moss, 2011). Na aproximação de *bottom-up* soma-se o custo unitário de cada um dos componentes que contribuem para a provisão do serviço. Se por exemplo, o serviço for a admissão hospitalar os recursos utilizados devem ser identificados, medidos e avaliados para serem somados individualmente. A aproximação

top-down usa informação de custos agregada para condições específicas (Larg e Moss, 2011). A aproximação *top-down* é um processo simples que pode ser descrito em 4 fases (DELSA, 2007):

1. Seleção do ano para a análise e avaliação das despesas do SNS;
2. Divisão das despesas do SNS em unidades de custo homogêneas (hospitalização, consulta médica, etc.);
3. Construção de um mapa detalhado de probabilidades (todas as combinações de todas as dimensões) com base nos dados de consumo de recursos obtidos através das fontes de dados;
4. Multiplicação de uma unidade homogênea (a partir do passo 2) pelo mapa de probabilidades (passo 3) para estimar o custo da condição de interesse.

O resultado da aproximação de *bottom-up* é a definição do custo real do serviço enquanto a aproximação de *top-down* define a média aproximada de custos. A aproximação de *bottom-up* é mais rigorosa e é considerada o *standard-gold* das avaliações evitando a dupla contagem (DELSA, 2007). Contudo, o tempo e os custos usados devem ser ponderados antes da escolha da aproximação. As perdas de produtividade são normalmente mediadas através da aproximação *bottom-up* uma vez que não estão disponíveis em agregados populacionais (Larg e Moss, 2011). Nos estudos de incidência os custos são estimados com base no doente (*bottom-up*). Por seu lado, os estudos de prevalência podem usar qualquer uma das aproximações.

Os custos indiretos refletem as perdas de produtividade devido à morbidade e mortalidade. A ponderação dos ganhos futuros refletem a contribuição do indivíduo para a economia ou mais precisamente o valor marginal do produto.

Método do Capital Humano

Os princípios básicos da metodologia do capital humano são usados desde o século XVII, mas foi em 1960 que ocorreu o pico do seu desenvolvimento. Os custos da mortalidade são estimados a partir dos ganhos médios por idade e género ajustados à dispensa de trabalho. Os serviços de trabalhadores domésticos são estimados com base no valor de mercado correspondente através da abordagem do valor de substituição (Hodgson e Meiners, 1982). Outra abordagem possível é a do custo de oportunidade. Assume-se que o valor económico de trabalho não remunerado é igual ao de um indivíduo no mercado de trabalho. A hipótese

de que toda a população se encontra empregada não parece realista, mesmo em anos de crescimento económico. A forma de ajustar a hipótese à realidade passa pela aplicação da taxa de desemprego nacional. As perdas de produtividade podem ser estimadas através da fórmula:

$$PLNE = NEP \times a \times (1 - \mu) \times AAW$$

Onde PLNE se refere às perdas de produtividade de desempregados, NEP é o número total de doentes desempregados, a é a percentagem teórica de trabalho aplicada para determinar o trabalho ativo, μ taxa de desemprego nacional e AAW o salário médio nacional (Tarricone, 2006).

Vários economistas têm questionado a fiabilidade da metodologia do capital humano na estimativa da perda de produtividade para a sociedade. A metodologia do capital humano inflaciona os custos indiretos para o grupo de doentes desempregados. Koopmanschap e van Ineveld (1992) afirmam que a metodologia do capital humano estima as perdas de produção por consequência da doença, enquanto a perda da sociedade pode ser muito menor.

Embora a inclusão dos custos indiretos nos estudos de custos da doença seja aceite, a ideia de colocar um preço na vida do doente levanta questões éticas, especialmente relacionadas com o método de valorização. A desvalorização dos custos no caso da população idosa ou desempregada é o principal problema. Abaixo destacam-se as alternativas ao método do capital humano, com as principais vantagens e desvantagens: (Kishore et al., 2009).

Método do Custo de Fricção

O método do custo de fricção avalia as perdas de produtividade enquanto não se encontra um substituto (Kishore et al., 2009). Esta aproximação assume que no longo prazo, as perdas de produtividade podem ser colmatadas por um novo empregado pelo que só valoriza o tempo até encontrar um substituto, conhecido pelo período de fricção (Jo, 2014).

Os defensores do método de custos de fricção criticam o método do capital humano devido à sobrevalorização de custos indiretos, alegando que as perdas de produtividade são colmatadas assim que se substitui um indivíduo. No entanto, o método do custo de fricção é raramente usado face ao custo da sua aplicação (Jo, 2014).

Método da disponibilidade a pagar

Esta metodologia mede o que um doente estaria disposto a pagar para reduzir a probabilidade de doença e mortalidade (Hodgson e Meiners, 1982; Kishore et al., 2009). Os métodos para medir a disponibilidade a pagar de um doente incluem questionários (Kishore et al., 2009; Jo 2014), avaliação do aumento de salários em empregos de alto risco, avaliação da procura de produtos mais eficazes ou seguros, entre outros métodos (Jo 2014).

O método da disponibilidade a pagar usa estimativas mais elevadas em comparação com método do capital humano. A sua aplicação é difícil nos estudos de custo da doença. São necessários questionários extensivos com situações hipotéticas sobre a preferência dos indivíduos para condições específicas. No caso das doenças contagiosas, os questionários não captam o custo total da doença devido a externalidades. O indivíduo apenas valoriza os custos individuais, sem contabilizar os malefícios para a sociedade decorrentes do contágio (Jo, 2014).

3.7. Taxa de atualização

A taxa de atualização é um método usado na economia que captura a preferência temporal dos indivíduos pelo presente (Jo, 2014). O capital investido no presente valoriza no futuro. Por exemplo, uma taxa de interesse de 3% para um pagamento de 100€, tem um valor acrescido quando recebido no presente devido ao ganho de 3%. A taxa de atualização permite-nos calcular no presente o valor do rendimento/custos incorridos no futuro. O pagamento recebido após n anos com uma taxa de atualização r é dado pela fórmula: $PV = \text{Pagamento} / (1+r)^n$ (Jo, 2014).

A taxa de atualização é importante na valorização de custos incorridos após o primeiro ano do estudo. Podem ser usadas diferentes taxas de atualização, sendo que cada uma representa ligeiras alterações. A taxa de atualização pode variar entre 0 e 10% (Jo, 2014). Gold et al. (1996) recomendam a utilização de uma taxa de 3%, pelo que é o valor mais utilizado internacionalmente. Em Portugal, as orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos recomendam uma taxa de atualização de 5% (Infarmed, 1998).

4. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo de custos da doença é uma análise descritiva que avalia o impacto económico de uma doença na população geral. Tradicionalmente, considera os custos diretos relacionados com o tratamento do doente, as perdas de produtividade devidas à morbilidade e mortalidade e os custos intangíveis associados à perda de qualidade de vida (Larg e Moss, 2011). As RAMs são uma reação nociva e não intencional a um medicamento e podem traduzir-se num conjunto variado de sintomas (Diretiva 2010/84/EU). Consideram-se graves quando “provocam morte”, “colocam a vida em risco”, “motivam ou prolongam a hospitalização”, “motivam incapacidade temporária e ou definitiva”, “originam, anomalias médicas” ou necessitam de intervenção de um profissional de saúde para prevenir a ocorrência de alguma das situações anteriormente descritas (EMA, 2012). Assim, tal como para outras condições de saúde pode ser estimado o impacto económico da sua ocorrência no SNS.

No caso particular desta dissertação, optámos por conduzir um estudo de prevalência onde medimos apenas os custos na perspetiva do terceiro pagador, SNS. Os dados foram recolhidos retrospectivamente, tendo sido considerados os cuidados usados no tratamento das RAMs graves recebidas através da NE, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2014, na UFC, sediada na AIBILI.

Cada NE refere-se a um único caso (doente), mas pode incluir uma ou mais RAMs associadas a um ou mais medicamentos suspeitos (Mendes et al. 2012).¹ Na análise foram incluídos os casos de RAMs graves, com uma relação pelo menos possível com o medicamento suspeito, que verificaram os critérios de validação primária, nomeadamente a identificação do doente, RAM, gravidade, medicamento suspeito e tratamento. Não foram incluídos casos não graves, dada a reversão da condição sem necessidade de intervenção clínica. Foram também excluídos casos de falência terapêutica e casos incompletos.

A UFC dispõe de uma base de dados, onde é armazenada informação relativa à NE proveniente dos distritos de Aveiro, Coimbra, Castelo Branco, Guarda, Leiria e Viseu (Macedo, 2004). Entre os principais campos da base de dados destacam-se:

¹ Cada caso pode ter diferentes sintomas, o que dificulta a tarefa de atribuição de custos a um único sintoma. Nem sempre foi possível determinar o diagnóstico principal e indexar custos a uma condição. Os casos foram por isso, classificados com base na terminologia SOC. Todavia, existem casos indexados a diferentes SOCs para os quais não foi possível estimar o custo médio. O mesmo acontece com os medicamentos, os casos com mais de um medicamento suspeito indexados a diferentes grupos terapêuticos também não foram incluídos no cálculo do custo médio por grupo terapêutico.

- a) origem da notificação;
- b) caracterização do doente;
- c) caracterização das RAMs;
- d) gravidade e os critérios que determinaram a classificação do nível de gravidade;
- e) conhecimento prévio;
- f) causalidade;
- g) evolução da RAM;
- h) identificação qualitativa e quantitativa dos medicamentos suspeitos; e
- i) terapêutica concomitante.

Para a condução do estudo, a ficha da NE de cada caso grave foi analisada para adicionar os campos relativos à caracterização temporal da RAM (intervalo de tempo entre a toma do medicamento e o aparecimento da RAM e duração da RAM) e ao consumo de recursos usados no tratamento das RAMs à base de dados da UFC. O rigor da informação depende do detalhe que os notificadores (profissionais de saúde ou utentes) colocaram na ficha de NE. Adicionalmente, foram incluídas colunas de custos para cada um dos recursos consumidos no tratamento das RAMs. A estimativa de custos incide única e exclusivamente sobre a informação descrita na ficha de NE.

Os doentes foram caracterizados demograficamente quanto ao género, idade e medicação concomitante. As diferentes suspeitas de RAM foram isoladas e codificadas de acordo com o dicionário MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), versão 17.1 (setembro de 2014), no Termo do Nível Mais Baixo (LLT), no Termo preferido (PT) e no Sistema de Classificação de Órgãos Primários (SOC), os dois últimos foram adicionados para a condução do estudo (Alves et al., 2012, Mendes et al., 2013, Mendes et al., 2014). A codificação MedDRA é a terminologia internacional médica desenvolvida pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH), para facilitar a partilha de informação entre as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica sobre a regulação de produtos médicos (medicamentos e dispositivos médicos) utilizados por seres humanos (MedDra, 2014).

As RAMs são consideradas conhecidas quando descritas no Resumo das Características do Medicamento (RCM). Sempre que um caso inclui pelo menos uma RAM não descrita foi classificado como desconhecido.

O nível de imputação de causalidade entre a RAM e a exposição ao medicamento suspeito foi classificado mediante os critérios da OMS, pelo método de introspeção global

(IG). O método de IG é um processo em que um conjunto de peritos avalia a relação causal entre a exposição a um medicamento e a ocorrência de uma RAM, com base na informação descrita na NE. A definição de causalidade tem em conta os critérios de Bradford Hill: força, consistência, especificidade, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade, coerência, evidência experimental e analogia (Hill, 1965). O grau de probabilidade estabelecido pode ser definitivo, provável, possível, improvável, condicional/não classificado ou não acessível/não classificável (Mendes et al., 2012). Este método é um processo simples, de fácil aplicação, que se assemelha ao processo de diagnóstico clínico e que depende dos conhecimentos e experiência dos peritos (Agbabiaka et al., 2008). O grupo de peritos da UFC é composto por nove elementos, entre os quais médicos e farmacêuticos com especialização em farmacologia, farmacologia clínica, farmacovigilância, farmacoepidemiologia, medicina clínica, farmácia clínica e regulamentação farmacêutica do medicamento (Mendes et al., 2012).

A gravidade das suspeitas de RAM foi estabelecida segundo os critérios da OMS pelo grupo de peritos da UFC. Foram considerados graves os eventos adversos que “causaram a morte”, “colocaram a vida em perigo”, “motivaram ou prologaram a hospitalização”, “conduziram à incapacidade temporária ou definitiva” ou “originaram anomalias congénitas” (EMA, 2012). “Outras” RAMs consideram casos que não colocaram a vida do doente em risco ou não motivaram a sua hospitalização, mas que no entanto são classificadas graves por necessitarem de intervenção clínica para reverter a situação (ICH Harmonized Tripartite Guideline, 1994).

Os medicamentos suspeitos foram classificados para a condução deste estudo de acordo com a Classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*) no primeiro (grupo anatómico principal), segundo (subgrupo terapêutico) e quinto nível (substância ativa). De acordo com esta classificação da OMS, as substâncias ativas são divididas em grupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas (ATC/DDD Index 2014).

O perfil de consumo de recursos foi dividido de acordo com o local de prestação de cuidados (serviço de urgência, consulta médica, serviço de atendimento permanente (SAP) e hospitalização) e o tipo de tratamento aplicado (MCDTs e medicamentos administrados quer em ambiente hospitalar quer em ambulatório). Para cada caso, o perfil de consumo de

recursos foi fundamentado de acordo com a informação disponibilizada pelo notificador na ficha de notificação.

Assumimos o consumo de uma consulta médica no hospital sempre que o doente necessitou de cuidados em regime de hospital de dia. Em doentes hospitalizados no momento de manifestação da RAM, o custo de internamento não foi associado ao custo de hospitalização. Nestes casos o diagnóstico principal não é a RAM, pelo que não devem ser associados aos custos da hospitalização devidos à RAM. Sempre que se verificou a necessidade de hospitalizar um doente devido à RAM usamos o custo compreensivo do GDH correspondente. Nos episódios de internamento em que a admissão tenha ocorrido através do serviço de urgência ou em hospital de dia, não há lugar ao pagamento do episódio de urgência/hospital de dia, sendo a data de admissão, para efeitos de contagem de tempo de internamento a da sua apresentação no serviço de serviço de urgência/hospital de dia (Portaria n.º 20/2014 de 29 de janeiro).

A medição dos custos seguiu abordagem *bottom up*. A estimativa dos custos foi obtida fazendo o produto das quantidades de recursos consumidos no tratamento das RAMs, identificados na ficha de notificação, pelo correspondente preço unitário (Tarricone, 2006).

Os custos unitários foram estabelecidos pela Portaria n.º 20/2014 de 29 de janeiro. As tabelas de preços praticadas pelo SNS publicadas na Portaria n.º 20/2014 de 29 de janeiro são utilizadas para efeitos do cálculo do índice de *case-mix* e de doentes equivalentes no regime de Parcerias Público Privadas. O preço das consultas médicas, da consulta SAP, dos atendimentos no serviço de urgência, MCDTs e hospitalização foram fundamentados com base nesta informação.

Para determinar os custos associados à hospitalização usámos os preços compreensivos dos GDH. Foi possível associar cada RAM a um GDH com a colaboração de médicos peritos na codificação². No âmbito da realização do estudo foram necessárias várias reuniões com os colaboradores da ARS-C para codificar os casos hospitalizados para receber tratamento. Os casos de RAM foram indexados à codificação ICD-9-CM (*The International Classification of Diseases. Ninth Revision. Clinical Modification*), posteriormente convertida para GDH. O ICD-9-CM é o sistema oficial de codificação de diagnósticos e procedimentos associados ao uso de medicamentos (Macedo, 2014). Os códigos são compostos por 3 a 5 números, sendo sempre favorecida a seleção da categoria

² Dr. António Mota (ARS-C); Dra. Patrícia Dias (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

mais específica. Os três primeiros dígitos identificam a condição, o quarto representa o local da sua manifestação e o quinto o tratamento alocado. A codificação de 001.0 a V91.99 identifica o diagnóstico, os sintomas, as condições os problemas, enquanto a codificação 001.0 a 999.9 representa a razão da admissão (infecções, neoplasmas, sintomas, sinais) (ICD-9-CM Official Guidelines, 2011). O preço do GDH compreende todos os serviços prestados no internamento, quer em regime de enfermaria quer em unidades de cuidados intensivos, incluído todos os cuidados médicos, hotelaria e MCDTs. Se o doente tiver alta ao fim de 24h de internamento, não há lugar ao pagamento de episódio decorrido em GDH, faturando-se apenas o valor correspondente aos cuidados prestados em hospital de dia. Os cuidados prestados em hospital de dia são valorizados de acordo com os termos contantes nas tabelas do Anexo III, exceto para os procedimentos que integram o Anexo II, que dão lugar à faturação em GDH.

A dosagem, a via e a frequência de administração dos medicamentos foram definidas para cada caso pelos notificadores na ficha de notificação. O Anexo I lista os medicamentos usados para tratar as RAMs, a respetiva dosagem e via de administração. O preço dos medicamentos de uso hospitalar foi obtido no Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde da responsabilidade da Direção de Serviços de Aprovisionamento da Administração Central do Sistema de Saúde. Para qualquer medicamento foi selecionado o preço correspondente ao valor mais baixo de cada unidade, sem IVA. O preço dos medicamentos sujeitos a receita médica foi retirado da base de dados do medicamento – Infomed. Foi selecionado o preço correspondente ao valor mais baixo de cada embalagem, sem IVA. Relativamente ao preço dos medicamentos não sujeitos a receita médica, estes foram obtidos através da farmácia comunitária, foram usados preços sem IVA.

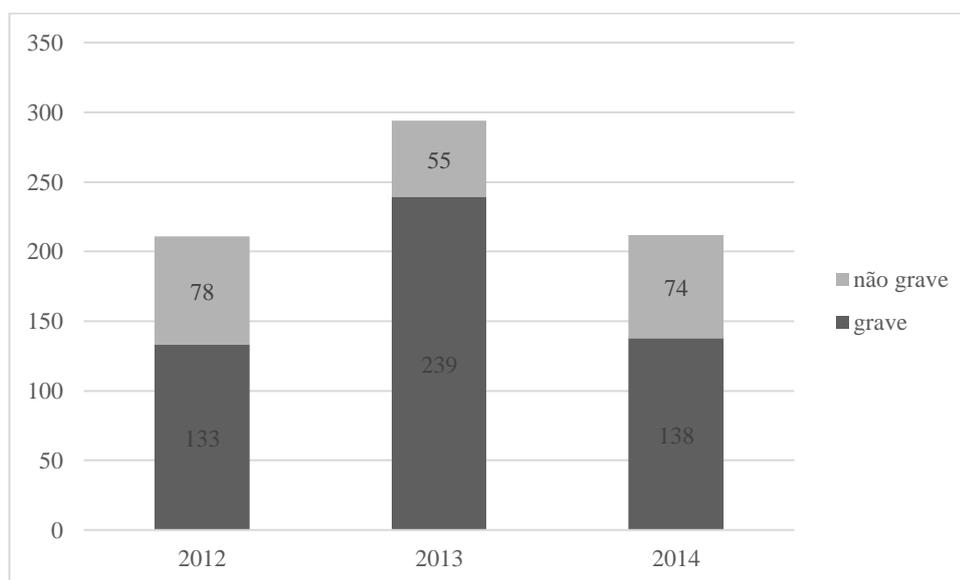
As variáveis em estudo foram expressas em tabela de frequência, média e desvio padrão utilizando estatística descritiva e teste de hipóteses. Para o tratamento de dados foi construída uma base de dados utilizando o *software* Microsoft® Excel® 2013. O valor médio dos custos foi calculado na versão 12.1 do STATA.

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização da amostra

Entre janeiro de 2012 e dezembro de 2014 a UFC recebeu 717 NEs de RAMs. A distribuição anual do número de NEs foi de 211 (29,43%), 294 (41,00%) e 212 (29,57%) para 2012, 2013 e 2014, respetivamente. No período de tempo considerado a população residente na zona Centro era de 2.810.164 indivíduos (INE, 2015). Assim, a taxa de notificação foi de 75, 105 e 75 por milhão de habitantes em 2012, 2013 e 2014, respetivamente, abaixo das 200 notificações por milhão de habitante, recomendadas pela OMS (Herdeiro et al. 2012). No total 510 (71,13%) NEs foram consideradas graves (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição anual dos casos de RAMs notificados por gravidade.

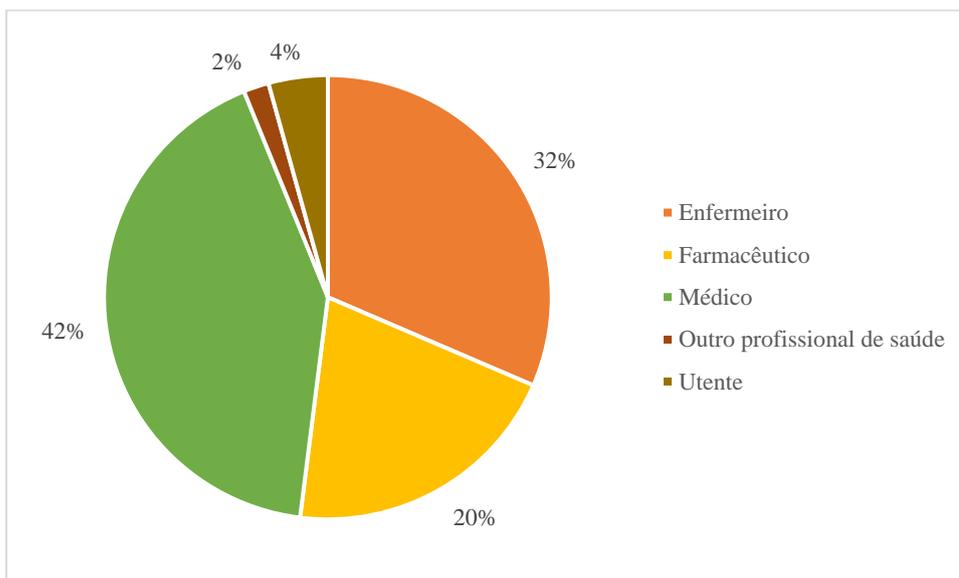


Tendo em conta os critérios de exclusão, foram excluídas 183 NEs, das quais 141 casos de falência vacinal, 23 casos de ineficácia do medicamento, 16 casos em que a causalidade foi considerada improvável ou não classificável e 3 casos sem informação suficiente para estimar os custos associados ao tratamento das RAMs. Os critérios de exclusão limitaram o tamanho da amostra a um total de 327 NEs. Na amostra final, a distribuição anual é mais homogénea com 109 (33,33%) casos em 2012, 100 (30,58%) em 2013 e 118 (36,09%) em 2014.

5.2. Caracterização da origem das RAMs

Os médicos, os enfermeiros e os farmacêuticos notificaram mais de 90% dos casos de RAM. Os médicos foram os principais notificadores no período em análise, responsáveis por 137 (41.90%) NEs (Gráfico 2).

Gráfico 2. Distribuição das notificações de RAM por notificador.



5.3. Caracterização demográfica dos doentes

A amostra é constituída por 217 (66.36%) mulheres e 110 (33.64%) homens, com idades compreendidas entre os 2 meses e os 98 anos. A média de idades é de 54 ($\pm 20,22$) anos e a moda é de 63 anos. A Tabela 5 apresenta a distribuição dos casos de RAMs pelos intervalos de idades.

Tabela 5. Distribuição da idade dos casos notificados.

Intervalo de idades	NE
[0;10[4,31%
[10;20[2,77%
[20;30[3,69%
[30;40[12,62%
[40;50[13,54%
[50;60[16,62%
[60;70[23,69%
[70;80[15,69%
[80;90[6,15%
[90;100[0,92%
	100,00%

A Tabela 6 representa a distribuição por grupo etário e por género dos casos suspeitos de RAM. O género feminino foi o mais afetado com exceção do grupo etário entre os 0 e os 14 anos.

Tabela 6. Distribuição por grupo etário e género dos casos de RAM notificados

Grupo etário	Feminino	Masculino	Total
[0;15[2,46%	3,38%	5,85%
[15;65[42,77%	16,92%	59,69%
[65;100[20,92%	13,54%	34,46%
Total	66,15%	33,85%	100,00%

No total os doentes tomavam 710 medicamentos concomitantes, uma média de 2 ($\pm 2,47$) medicamentos administrados por doente. O número de medicamentos concomitantes aumenta com a idade dos doentes, sendo que os doentes com idades inferiores a 15 tomam em média 0,37 ($\pm 0,68$) medicamentos, com idades entre os 15 e os 65 anos tomam em média 2 ($\pm 1,77$) e 1,66 ($\pm 3,077$) no caso dos doentes com mais de 65 anos de idade.

5.4. Caracterização do tipo de RAMs

No conjunto dos 327 casos de RAM considerados para análise foram detetadas 970 RAMs, com uma média de 2,97 ($\pm 2,07$) RAMs por NE. Os valores mínimos e máximos

foram respetivamente 1 e 14 RAMs. Apenas 29% das NEs continham apenas uma RAM. A Tabela 7 lista as RAMs recebidas na UFC de acordo com as terminologias SOC e PT.

Tabela 7. RAMs mais reportadas e respetivos SOC ($\geq 0,5\%$).

RAM (MedDRA)	n	%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	216	22,27%
Angiedema	5	0,52%
Eritema	52	5,36%
Eritema generalizado	10	1,03%
Hiperidrose	8	0,83%
Pápula	6	0,62%
Prurido	27	2,78%
Prurido generalizado	13	1,34%
Erupção cutânea	17	1,75%
Erupção cutânea generalizada	15	1,55%
Erupção máculopapulosa	6	0,62%
Erupção papulosa	7	0,72%
Urticária	12	1,24%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	134	13,81%
Mal-estar torácico	8	0,82%
Edema facial	7	0,72%
Sensação de calor	17	1,75%
Eritema no local de injeção	9	0,93%
Dor no local de injeção	5	0,52%
Mal-estar geral	13	1,34%
Pirexia	15	1,55%
Doenças gastrointestinais	110	11,34%
Dor abdominal	8	0,82%
Dor abdominal alta	9	0,93%
Diarreia	8	0,82%
Edema labial	5	0,52%
Náusea	18	1,86%
Vómitos	12	1,24%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	98	10,00%
Broncospasmo	7	0,72%
Tosse	8	0,82%

RAM (MedDRA)	n	%
Dispneia	30	3,09%
Embolia pulmonar	5	0,52%
Aperto da garganta	11	1,13%
Doenças do sistema nervoso	76	7,85%
Tonturas	13	1,34%
Cefaleias	7	0,72%
Pré-síncope	5	0,52%
Tremor	7	0,72%
Doenças do sistema imunitário	68	7,01%
Reação anafilática	48	4,96%
Choque anafilático	10	1,03%
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	50	5,15%
Dorsalgia	26	2,68%
Fraqueza muscular	5	0,52%
Vasculopatias	42	4,33%
Afrontamento	13	1,34%
Hipertensão	5	0,52%
Hipotensão	14	1,44%
Doenças do sangue e do sistema linfático	39	4,02%
Leucopenia	10	1,03%
Neutropenia	10	1,03%
Trombocitopenia	6	0,62%
Perturbações do foro psiquiátrico	24	2,47%
Estado confusional	5	0,52%
Afeções oculares	21	2,16%
Edema periorbitário	5	0,52%
Doenças cardíacas	19	1,96%
Taquicardia	8	0,82%
Outros SOC	73	7,53%
	970	100%

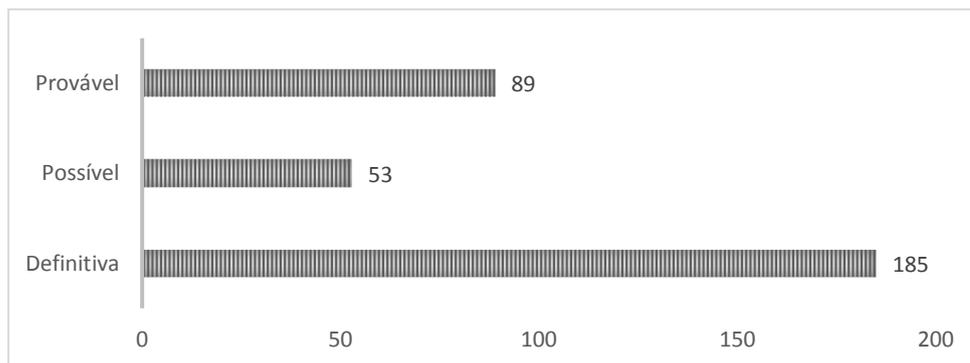
5.5. Caracterização do conhecimento das RAMs

A definição das RAMs quanto ao conhecimento foi estabelecida para cada caso recebido na UFC. No período de tempo selecionado, 236 (72,17%) casos notificados estavam descritos no RCM enquanto os restantes 91 (27,83%) foram considerados desconhecidos.

5.6. Caracterização da causalidade das RAMs

Os níveis de causalidade de acordo com as categorias da OMS foram determinados pelo painel de peritos. Entre 327 casos de RAMs recebidos na UFC 56,57% foram classificados como definitivos, 27,22% prováveis e 16,21% possíveis. O número de notificações para cada critério de causalidade apresenta-se no Gráfico 3.

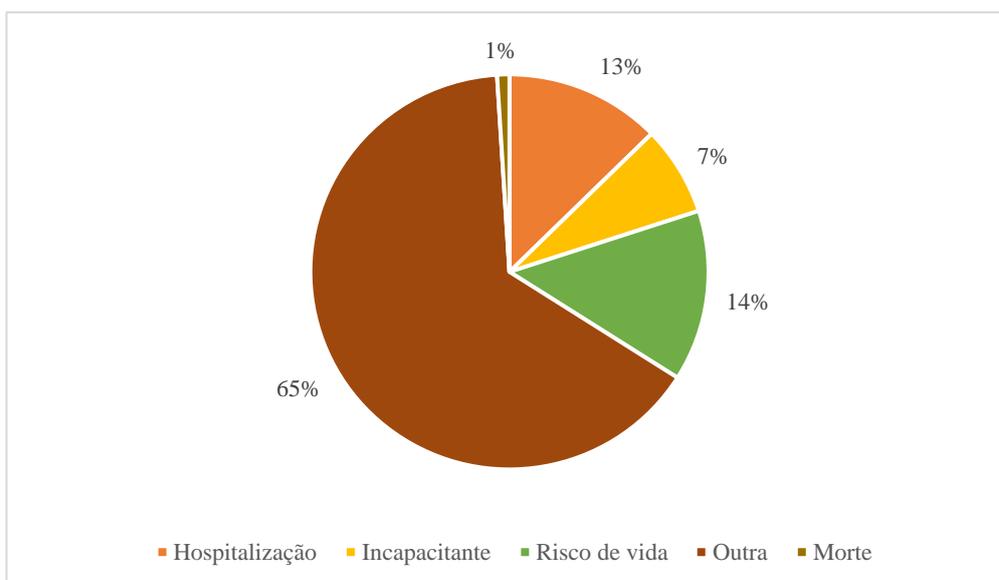
Gráfico 3. Caracterização das RAMs quanto ao critério de causalidade.



5.7. Caracterização do critério de gravidade

Das RAMs recebidas na UFC, 300 foram indexadas a um critério de gravidade. Outra (n=194) foi o critério mais amplamente atribuído pelos peritos da UFC, seguido de risco de vida (n=43) e hospitalização (n=38). A incapacidade ocorreu em 22 casos e a morte em três. O Gráfico 4 apresenta a distribuição dos casos com um critério de gravidade.

Gráfico 4. Critérios de gravidade das RAMs recebidas na UFC.



Dos restantes casos com dois ou mais critério de gravidade, outra foi atribuída a três casos, hospitalização a 24, risco de vida a 23, incapacidade a quatro e morte a quatro casos. No total, foram contabilizados 7 casos de morte.

5.8. Caracterização da evolução das RAMs

A Tabela 8 mostra a distribuição dos casos suspeitos de RAMs em função da sua evolução. Alertamos para o facto da evolução da RAM ser referida em apenas 307 casos, sendo desconhecida em 20 (6.12%) dos casos.

Tabela 8. Distribuição dos casos suspeitos de RAM em função da sua evolução

Critério	n	%
Cura	246	80,13%
Em recuperação	44	14,33%
Persiste sem recuperação	8	2,61%
Morte	7	2,28%
Cura com sequelas	2	0,65%
	307	100,00%

A maioria dos casos suspeitos de RAM, 246 (80.13%), evolui rapidamente para a cura sem sequelas. No entanto, 0,65% deixaram sequelas, 2,28% determinaram a morte do doente e 2,61% persiste sem recuperação.

5.9. Caracterização do grupo terapêutico do medicamento

Entre as 327 NEs recebidas na UFC foram identificados 337 medicamentos, listados de acordo com a classificação ATC do primeiro e segundo nível na Tabela 9.

Tabela 9. Medicamentos suspeitos mais notificados por grupo terapêutico ($\geq 0,5\%$).

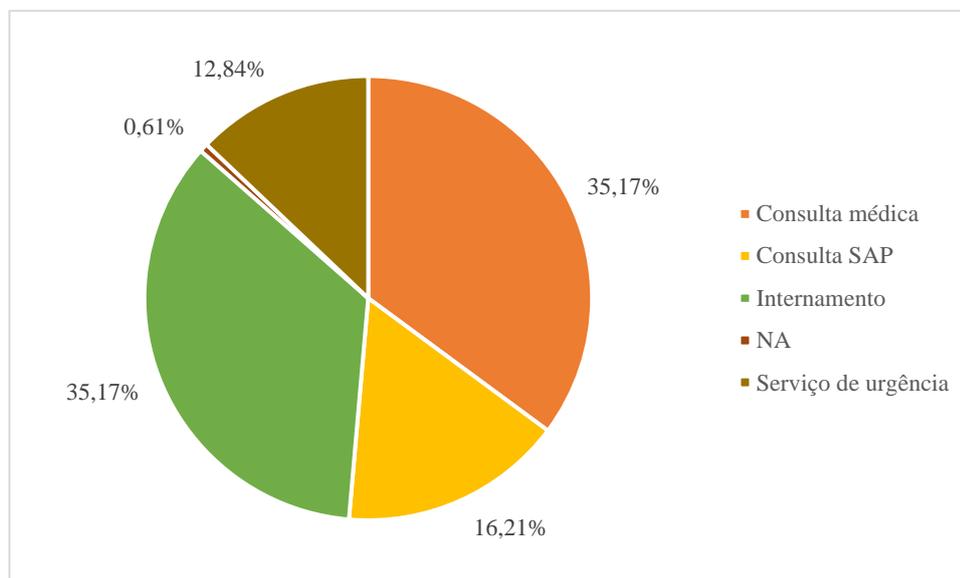
ATC do primeiro e segundo nível com frequência $\geq 0,5\%$	n	%
L Agentes antineoplásico e imunomoduladores	124	36,80%
L01 Agentes antineoplásicos	103	30,56%
L02 Terapia endócrina	6	1,78%
L03 Imunoestimulantes	3	0,89%
L04 Agentes imunossuppressores	12	3,56%
J Anti-infecciosos gerais para uso sistémico	77	22,85%
J01 Antibacterianos para uso sistémico	46	13,65%

ATC do primeiro e segundo nível com frequência ≥ 0,5%	n	%
J04 Antimicobacterianos	2	0,59%
J07 Vacinas	27	8,01%
M Sistema músculo-esquelético	25	7,42%
M01 Anti-inflamatórios e antirreumáticos	12	3,56%
M04 Preparados antigotosos	5	1,48%
M05 Medicamentos para tratamento de doenças ósseas	6	1,78%
N Sistema nervoso	25	7,42%
N02 Analgésicos	12	3,56%
N03 Antiepiléticos	4	1,19%
N05 Psicolépticos	4	1,19%
N06 Psicoanalépticos	4	1,19%
B Sangue e órgãos hematopoéticos	21	6,23%
B01 Medicamentos antituberculosos	15	4,45%
B02 Anti-hemorragicos	2	0,59%
B03 Preparados antianémicos	3	0,89%
V Vários	18	5,34%
V08 Meios de contraste	17	5,04%
C Aparelho cardiovascular	15	4,45%
C03 Diuréticos	3	0,89%
C09 Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina	4	1,19%
C10 Hipolipemiantes	7	2,08%
A Aparelho digestivo e metabolismo	13	3,86%
A02 Antiácidos, medicamentos para o tratamento da úlcera péptica e da flatulência	2	0,59%
A03 Agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos	3	0,89%
A06 Laxativos	2	0,59%
A10 Medicamentos usados na diabetes	5	1,48%
G Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais	13	3,86%
G02 Outros preparados ginecológicos	3	0,89%
G03 Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital	7	2,08%
G04 Medicamentos urológicos	3	0,89%
S Órgãos sensitivos	3	0,89%
S01 Produtos oftalmológicos	3	0,89%
OUTROS	3	0,89%
TOTAL	337	100,00%

5.10. Caracterização dos recursos consumidos no tratamento das RAMs

O Gráfico 5 mostra a distribuição dos cuidados médicos consumidos no tratamento da iatrogenia medicamentosa.

Gráfico 5. Cuidados de saúde apurados nas 327 NEs recebidas na UFC.



De acordo com a distribuição dos casos apresentados, o número de doentes que necessitou de consultas médicas e o número de doentes tratados em regime de internamento foi idêntico (n=115). No entanto, apenas 94 doentes foram internados devido à ocorrência de RAMs. Os restantes casos encontravam-se internados no momento da reação.

O Anexo 1 apresenta a lista de medicamentos consumidos no tratamento dos doentes. Entre os medicamentos mais utilizados, destaca-se o uso da metilprednisolona e da clemastina no tratamento das RAMs. A lista de MCDTs, descritos nas narrativas, está discriminada no Anexo 2. A oxigenoterpia foi utilizada no tratamento com maior número de doentes (n=10).

5.11. Estimativa dos custos associados ao tratamento das RAMs

No período de análise, o custo total associado ao tratamento das RAMs reportadas à UFC foi estimado em 321.387,97€. O valor representa um limite inferior para o verdadeiro valor. Dois argumentos podem ser usados: 1) Em alguns casos não foi possível apurar, de forma rigorosa, o consumo total de recursos associados ao tratamento da RAM; 2) Devido à subnotificação das RAMs.

Foram identificados 2 casos com custos superiores a 15.000,00€ pelo que foram retirados das análises sucedâneas, apesar de estarem incluídas no valor total do custo das RAMs reportadas à UFC. Os custos são apresentados por doente. Assim, os casos foram todos agrupados com recurso à terminologia SOC e ao primeiro nível da classificação ATC para facilitar a atribuição de custos por categoria de RAM e medicamento. Os custos apresentados nesta secção foram fundamentados pela Portaria n.º 20/2014 de 29 de janeiro, com exceção do peço dos medicamentos.

A média de custos por ano de receção da NE apresenta-se na Tabela 10.

Tabela 10. Custos por ano de receção da NE.

Variável	N	Média (€)	Desvio Padrão (€)	Min (€)	Max (€)
2012	109	594,13	868,31	0	5.120,26
2013	100	431,61	623,49	0	2.801,1
2014	115	533,99	945,91	0	4.804,34

A Tabela 11 apresenta os custos médios das RAMs notificadas por diferentes profissionais de saúde.

Tabela 11. Custos por notificador.

Variável	n	Média (€)	Desvio Padrão (€)	Min (€)	Max (€)
Médico	134	795,11	922,63	0	4.804,34
Enfermeiro	103	188,68	466,69	0	2.649,40
Farmacêutico	67	445,15	832,79	0	5.120,26
Utente	14	863,90	1.167,07	5,82	2.815,10
Outro profissional de saúde	6	238,56	300,02	36	728,74

O custo médio por género foi de 499,12€ (95% IC 415,15; 724,10) nas mulheres e de 569,63€ (95% IC 386,07; 612,18) nos homens. A média de custos por grupo etário foi superior em doentes com mais de 65 anos (Tabela 12), dado o maior número de comorbilidades, geralmente, apresentado por estes doentes.

Tabela 12. Custos por grupo etário.

Variável	N	Média (€)	Desvio Padrão (€)	Min (€)	Max (€)
Idade < 15	21	427,26	618,98	0	1.833,62
15 ≤ Idade < 65	195	438,61	815,24	0	5.120,26
Idade ≥ 65	108	692,85	875,52	0	4.804,34

Os medicamentos foram agrupados no primeiro nível da classificação ATC e apresentam-se na Tabela 13. Entre os 324 casos, dois foram indexados a diferentes grupos terapêuticos. A apresenta a média de custos por grupo farmacológico para os 322 casos associados a um grupo. Os “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” (n=123) e os “anti-infecciosos gerais para uso sistémico” (n=69) foram os mais notificados, com custo médio de 276,95€ e 744,51€, respetivamente. O grupo doenças do “sangue e órgãos hematopoiéticos” (n=18) está associado à média de custos mais elevada, 1.475,47€.

Tabela 13. Custos para os níveis da classificação ATC com 5 ou mais observações.

Variável	n	Média (€)	Desvio Padrão (€)	Min (€)	Max (€)
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	123	276,95	526,71	0	2.649,40
Anti-infecciosos gerais para uso sistémico	169	744,51	1.016,29	0	5.120,26
Sistema músculo-esquelético	24	615,93	864,76	5,82	2.815,1
Sistema nervoso	23	712,40	756,88	0	2.815,1
Sangue e órgãos hematopoéticos	18	1.475,46	1.110,35	39,9	4.804,34
Vários	18	59,39	23,03	35,62	1.31,17
Aparelho cardiovascular	16	353,20	639,35	36	1.870,72
Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais	13	683,35	1.207,49	31	280,10
Aparelho digestivo e metabolismo	12	285,03	479,72	36	1.538,48

Entre “os agentes antineoplásicos e imunomoduladores” o docetaxel (n= 33) foi o principal responsável pelo aparecimento de RAMs. A média de custos por caso foi de 83,00€ ($\pm 202,01$). No mesmo grupo destaca-se ainda a gentamicina, paclitaxel, oxiplatina, carboplatina e o cetuximab. A média de custos das reações causadas por estes medicamentos apresenta-se na Tabela 14.

Tabela 14. Custos associados ao tratamento com “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” (n \geq 5).

Variável	n	Média (€)	Desvio Padrão (€)	Min (€)	Max (€)
Docetaxel	33	83,00	202,01	39,61	1.207,29
Oxiplatina	15	276,03	562,33	31	2.147,84
Gentamicina	11	201,12	418,73	31	1.303,55
Paclitaxel	10	49,64	6,67	39,09	63,61
Carboplatina	6	56,18	14,09	39,09	75,93
Cetuximab	6	362,49	341,54	45,44	674,25

Os “anti-infecciosos gerais para uso sistêmico” são o segundo grupo terapêutico com o maior número de notificações. A ciprofloxacina, a vacina contra a difteria, tétano e tosse e a amoxicilina + ácido clavulânico são os medicamentos com o maior número de observações. Para cada um destes medicamentos a Tabela 15 apresenta a média de custos associados ao tratamento da RAM.

Tabela 15. Custos associados ao tratamento com “anti-infecciosos gerais para uso sistêmico” (n \geq 5).

Variável	n	Média (€)	Desvio Padrão (€)	Min (€)	Max (€)
Ciprofloxacina	7	696,40	926,01	31	2.236,05
Vacina contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa e a poliomielite	6	360,65	722,36	36	1.833,62
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	5	110,92	51,57	43,40	186,91

Destaque ainda para os “meios de contraste” com um total de 18 casos entre os quais se salientam os casos devidos à administração de iopromida e gadobutrol expressos na Tabela 16.

Tabela 16. Custos associados ao tratamento com “meios de contraste” (n \geq 5).

Variável	n	Média (€)	Desvio Padrão (€)	Min (€)	Max (€)
Iopromida	8	56,98	16,32	35,62	79,32
Gadobutrol	6	56,55	14,33	36,82	74,97

A cada caso de RAM foi atribuída a classificação por SOC. No total, apenas 218 casos foram indexados a um único grupo. Assim, a média de custos apresentados por SOC refletem apenas uma aproximação da realidade. A Tabela 17 apresenta a média de custos por SOC com 5 ou mais observações.

Tabela 17. Custos por SOC (n ≥ 5).

Variável	n	Média (€)	Desvio Padrão (€)	Min (€)	Max (€)
Doenças do sistema imunitário	67	246,38	437,27	31	2.282,48
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	66	420,89	610,99	5,82	2.476,49
Doenças do sangue e do sistema linfático	25	674,20	645,87	31	1.938,15
Perturbações gerais e alterações no local de administração	22	401,35	753,85	0	2.815,10
Doenças gastrointestinais	18	504,20	684,30	0	1.764,71
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	14	1.016,89	1.148,60	31	2.801,10
Doenças do sistema nervoso	11	1.810,27	1.799,40	36	4.804,34
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	10	766,84	958,40	36	2.231,81
Afeções hepatobiliares	6	915,49	1.031,31	45,3	2.453,38
Doenças renais e urinárias	6	1.058,54	1.058,79	31	2.147,84
Doenças do metabolismo e da nutrição	5	295,19	408,47	53,16	1.021,13

Dos 324 casos em análise, 296 foram associados a um único critério de gravidade. Na Tabela 18 apresentam-se os custos médios de cada um.

Tabela 18. Custos ajustada ao critério de gravidade.

Variável	n	Média (€)	Desvio Padrão (€)	Min (€)	Max (€)
Outra	194	235,33	481,14	0	2.236,05
Risco de vida	43	441,82	671,98	31	2.282,48
Hospitalização	37	1.448,32	856,78	0	4.804,34
Incapacidade	22	548,81	1.237,16	13,69	4.804,34

A morte ocorreu em 7 casos, destes apenas um não foi hospitalizado para receber tratamento. Nestes casos o custo médio por doente aproxima-se dos valores associados à

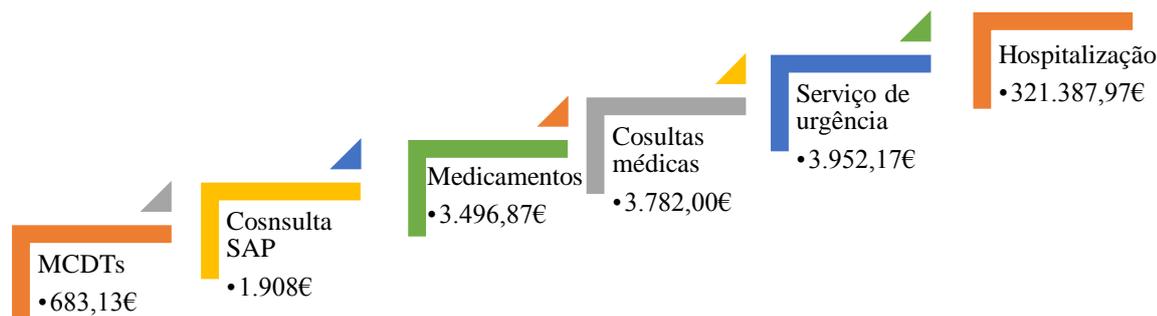
hospitalização. No total, 94 casos foram hospitalizados devido à ocorrência de RAMs. A diferença entre a média de custos associada a doentes com e sem internamento devido a RAM é estatisticamente significativa e apresenta-se na Tabela 19.

Tabela 19. Custos associados a casos com e sem necessidade de internamento devido à ocorrência de RAMs.

	n	Média (€)	Erro padrão (€)	Desvio padrão (€)	95% Intervalo de Confiança	
Ambulatório	230	132,27	22,47	340,72	88,00	176,54
Hospitalização	94	1.477,74	93,20	903,57	1.292,67	1.662,81

Se considerarmos os custos totais associados à ocorrência de RAMs, 321.387,97€, cerca de 96% devem-se aos gastos com doentes hospitalizados. A Tabela 20 representa o esquema de custos gastos no tratamento do conjunto de casos de RAMs recebidos na UFC.

Tabela 20. Esquema de custos por recursos consumidos no tratamento de doentes com RAMs.



6. DISCUSSÃO

Ao longo dos 3 anos analisados retrospectivamente, o custo total associado ao tratamento dos casos de iatrogenia medicamentosa, recebidos na UFC, foi estimado em 321.387,97€. O valor representa um limite inferior porque em alguns casos não foi possível apurar, de forma rigorosa, consumo total de recursos mas sobretudo devido à subnotificação. Não é fácil estabelecer uma comparação entre os resultados obtidos neste estudo e os dados publicados recentemente na literatura internacional, se tivermos em conta as diferenças metodológicas e as dimensões da amostra.

Em Espanha, Carrasco-Garrido et al. (2010) conduziram um estudo retrospectivo entre 2001 e 2006 para determinar os casos de RAM. Durante o período de estudo, foram colhidos os casos de RAM registados no *Minimum Basic Data Set* correspondentes aos códigos ICD-9 E930-E49. No total 350.835 doentes foram hospitalizados com RAM no diagnóstico principal, ou seja 1,9% das admissões hospitalares. O custo total anual associado ao tratamento das RAMs foi de 226.128.029€ em 2001 e 272.971.610€ em 2006. Mais tarde em 2011, Menendez-Conte et al. (2011) publicaram um estudo com os casos de RAM admitidos no serviço de urgência. Ao longo de 12 meses, delinearam um estudo prospetivo para identificar os casos de RAM admitidos no serviço de urgência de um hospital. As suspeitas de RAM foram avaliadas por um médico e por um farmacêutico. Durante o período do estudo, 16.566 doentes foram selecionados com 252 casos de RAM. Assumindo uma incidência de 19,4%, a estimativa de custos anuais relacionados com o tratamento das RAMs admitidas no serviço de urgência foi de 15.568.952€. Note-se que o valor estimado para tratar a 252 RAMs, 237.377€, é o que mais se aproxima do valor estimado neste estudo com os dados da UFC. Na Holanda, Hoonhout et al. (2010) realizaram um estudo retrospectivo para analisar os casos de RAM ocorridos em ambiente hospitalar. Uma amostra randomizada de 7.926 doentes foi colhida em 21 de 101 hospitais. Os casos de RAM foram analisados por médicos e enfermeiros ao longo de três fases. Foram revistos 744 eventos adversos. A extrapolação dos custos para o nível nacional estimou um total anual aproximado de 30€ milhões. Leendertse et al. (2011) conduziram um estudo caso-controlo, multicêntrico, prospetivo para identificar os casos relacionados com problemas de origem medicamentosa. Foram analisados 12.793 registos de doentes em 21 hospitais holandeses. No total, foram identificados 714 (5.6%) problemas de origem medicamentosa dos quais 331 (46%) poderiam ter sido evitados. Os 331 casos foram associados a um custo global de 1.486.999€.

O custo total anual associado aos problemas de origem medicamentosa foi estimado em 94.411.925€. Na Alemanha, Rottenkolber et al. (2011) realizaram um estudo com o objetivo de quantificar e valorizar as RAMs que levam à hospitalização de doentes no departamento de medicina interna. Os dados foram recolhidos prospectivamente e analisados por uma equipa de farmacologistas e farmacêuticos. Entre janeiro de 2006 e dezembro de 2007 foram colhidas as suspeitas de RAM que deram entrada em 4 hospitais. Cerca de 57.000 doentes foram admitidos durante o período do estudo. No total 1.852 (3.25%) apresentavam RAMs no momento da visita. Assumindo uma incidência de 3,25% estimaram um custo total de 434€ milhões, associado ao tratamento de 196.000 RAMs. Em 2012, Rottenkolber et al. (2012) conduziram um novo estudo com o objetivo de estimar os custos associados aos casos de eventos adversos em ambiente hospitalar e compara-los com controlos. Entre janeiro e dezembro de 2008, delinearam um estudo retrospectivo para identificar uma amostra em 3 hospitais de Berlim, com um total de 1.208 camas. Os casos de RAM foram identificados através de um algoritmo criado por dois autores o estudo. Os custos foram estimados sob a perspetiva do hospital com base numa metodologia *bottom-up*. No total, os investigadores estimaram um custo anual de 1.058€ biliões a nível nacional.

Na região Centro, habita um total de 2.810.164 de indivíduos, que representam cerca de 22% da população residente em todo o país. A população é maioritariamente feminina, os homens representam cerca de 39% da população. A pirâmide etária tem uma tendência invertida, com a diminuição da população mais jovem e o aumento da população idosa, 13% e 23% para os indivíduos entre os 0-14 anos e indivíduos com mais de 65 anos, respetivamente (INE, 2015). Entre 2012 e 2014 a UFC recebeu um total de 717 NEs, com 211 em 2012, 294 em 2013 e 212 em 2014. A taxa de notificação foi de 75, 105 e 75 por milhão de habitantes, abaixo das 200 notificações por milhão de habitante, recomendadas pela OMS (Herdeiro et al., 2012).

Hazell e Shakir (2006) realizaram uma meta-análise para estimar a extensão da subnotificação, os investigadores concluíram que apenas 6% das RAMs são notificadas. A subnotificação pode variar entre os medicamentos colocados há mais tempo no mercado, cuja subnotificação incide sobretudo sobre as RAMs não graves e nos novos medicamentos com menor destaque das RAMs graves. A taxa de notificação pode igualmente variar ao longo do tempo e ser influenciada por vários fatores como por exemplo a atenção dos media (Hazzel e Shakir, 2006).

A identificação do conhecimento e atitudes relacionadas com os notificadores é uma questão fundamental quando se pretende estudar as causas da subnotificação (Araújo, 2009). Entre 2009 e 2011 foram analisados os casos de suspeitas de RAMs registadas na base de dados SVIG (Sistema Português de Farmacovigilância). Durante o período de estudo foram recebidas 6.622 notificações, com destaque favorável para o aumento das notificações recebidas entre 2009 e 2011, 1.953 e 2.559, respetivamente. Cerca de 46,9% das notificações foram recebidas através da indústria farmacêutica e as restantes 53,1% diretamente de profissionais de saúde e outros. Entre os profissionais de saúde os farmacêuticos foram os principais responsáveis pela notificação (23,3%). A participação dos médicos foi ligeiramente inferior (20,6%), enquanto a notificação pelos enfermeiros foi muito menos frequente (8,6%).

A Região Centro contribuiu com apenas 558 (15,9%) notificações. Os médicos (50,77%), farmacêuticos (22,52%) e enfermeiros (20,42%) foram os que mais contribuíram para a notificação na zona Centro (Cabrita da Silva et al. 2012). Neste estudo, os médicos foram igualmente responsáveis pela maioria das notificações (42%), seguidos dos enfermeiros (32%) e dos farmacêuticos (20%). Ao contrário da tendência do país, os médicos da região Centro são os principais responsáveis pela notificação, o que pode estar relacionado com aumento do conhecimento e melhoria das atitudes associadas à subnotificação. O investimento na formação dos profissionais de saúde também parece estar a sair efeito a julgar pelo aumento da notificação na região Centro desde de 2008.

As RAMs graves constituem cerca de 70,33% das NEs registadas na UFC. Este resultado é consistente com a proporção da iatrogenia grave em Portugal (Cabrita da Silva et al., 2009; Marques et al., 2014), e também com os resultados de estudos que avaliaram sistemas de farmacovigilância em outros países Europeus (Kopečná et al., 2011). Embora todas as RAMs devam ser notificadas às autoridades reguladoras, pode suspeitar-se que os profissionais de saúde estão particularmente instruídos a reportar apenas RAMs graves pelo maior fator de impacto sobre a qualidade de vida do doente (Marques et al., 2014).

Tendo em conta os critérios de exclusão, no nosso estudo foram excluídas 183 NEs, entre as quais 141 casos de falência vacinal, 23 casos de ineficácia do medicamento, 16 casos em que a causalidade foi considerada improvável ou não classificável e 3 casos sem informação suficiente para estimar os custos associados ao tratamento das RAMs. Os critérios de exclusão limitaram o tamanho da amostra a um total de 327 notificações. Por

definição as RAMs graves são acontecimentos que necessitam de cuidados de saúde e como tal a maioria das RAMs foi notificada a partir do hospital (n=199), tendo os médicos sido responsáveis pela notificação de 90 (27,52%) suspeitas de RAM seguidos dos enfermeiros com 75 (22,94%).

Os enfermeiros foram os principais pela notificação de suspeitas de RAM relacionadas com “agentes antineoplásico e imunomoduladores” (20.80%), “vacinas” (3.67%) e “meios de diagnóstico” (3.67%). Estes profissionais têm um contacto muito próximo do doente e ocupam uma posição privilegiada na identificação das RAMs (Mendes et al., 2014). Apesar da nova legislação permitir a notificação de suspeitas de RAMs pelos utentes, a sua contribuição tem sido residual. A contribuição dos utentes para a identificação da iatrogenia é considerada valiosa, pois permite a deteção de RAMs desconhecidas (Blenkinsopp et al., 2007; de Langen et al., 2008).

Tal como na maioria dos estudos identificados na literatura (Cabrita da Silva et al., 2009; Rottenkolber et al., 2011; Gyllensten et al., 2014) a amostra selecionada é constituída por uma maioria feminina, com exceção dos casos entre os 0 e os 14 anos. A maior longevidade da população feminina e a sua maior representatividade na região Centro pode estar na origem deste diferencial (Wu et al., 2003; Menéndez-Conde et al., 2011; INE, 2015). Neste estudo, a média de idades dos doentes que sofreram pelo menos uma RAM é de 54 ($\pm 20,22$) anos, no entanto a faixa etária mais afetada tem entre 60 e 70 anos. A população idosa é mais suscetível ao aparecimento de RAMs, quer pela apresentação de estádios de doença mais debilitados quer pelo aumento do número de medicamentos concomitantes que potenciam o aparecimento de RAMs (Hafner et al., 2002). O número de medicamentos concomitantes aumenta com a idade dos doentes. Neste estudo, os doentes com idades inferiores a 15 anos tomam em média 0,37 ($\pm 0,68$) medicamentos em comparação com 2 ($\pm 1,77$) nas idades entre os 15 e os 65 anos e os 1,66 ($\pm 3,077$) em doentes com mais de 65 anos. Apesar do número médio de medicamentos administrados diminuir ligeiramente nos doentes com mais de 65 anos, o desvio padrão indica a crescente variação em torno do valor médio.

Cada uma das notificações corresponde a um único caso (doente), mas pode incluir uma ou mais RAMs associadas a um ou mais medicamentos suspeitos (Mendes et al., 2012). Os medicamentos mais frequentemente notificados, a par dos resultados obtidos por Cabrita da Silva et al. (2009) e Carrasco-Garrido et al. (2010), são os “agentes antineoplásicos e

imunomoduladores” (35.41%) e “anti-infecciosos gerais para uso sistémico” (22.85%), onde se incluem os “antibacterianos para uso sistémico” (n=46) os “antimicobacterianos” (n=2) e as “vacinas” (n=27). As crianças foram as mais afetadas pelas RAMs associadas à administração de vacinas, tal como nos resultados do meta-análise de Kongkaew et al. (2008). O diferencial entre o número de reações associada à utilização de vacinas em relação a publicações da UFC (Mendes et al., 2012) está relacionado com os critérios de exclusão onde foram extraídos 141 casos associados à utilização de vacinas. Realçamos no entanto, que a exclusão destes casos não altera de forma significativa o perfil das notificações pois são casos associados a um surto de parótide epidémica que se registou na região Centro (Ferreira et al., 2013). Os medicamentos incluídos nestes grupos terapêuticos são os mais utilizados e vigiados no momento da administração pelo que se justifica a prevalência destes medicamentos nos casos recebidos na UFC (Alves et al., 2013).

Entre os “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” o docetaxel (n=33), oxaliplatina (n=15) e a gemtacinina (n=12) compreendem o maior número de casos recebidos na UFC. A relação benefício/risco destes medicamentos beneficia da falta de terapêuticas mais efetivas no tratamento de patologias mais graves, tais como o cancro ou as doenças autoimunes. Os medicamentos envolvidos no aparecimento de RAMs estão muitas vezes relacionados com o tratamento de doenças crónicas (Wu et al., 2003), resultado de uma população cada vez mais envelhecida e com co-morbilidades.

No período de estudo foram recebidas na UFC 327 casos suspeitos de RAM correspondentes a 970 RAMs com uma média de 2,97 acontecimentos por doente. A média foi visivelmente superior ao valor encontrado no estudo de Cabrita da Silva et al. (2012) com uma média de 1,9 RAMs por cada caso. A classificação das RAMs na terminologia SOC revelou um claro predomínio das “afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” (22,51%), “perturbações gerais e alterações no local da administração” (13,43%), “doenças gastrointestinais” (11,36%) e “doenças respiratórias, torácicas e do mediastino” (10,12%). A prevalência dos efeitos dermatológicos é de certa forma expectável dada a maior facilidade do clínico e do utente na identificação destes casos (n=30). As “reações anafiláticas” (n=48) foram as mais frequentes entre os casos reportados à UFC. Destas 41 estiveram implicadas em casos de “agentes antineoplásicos e imunomoduladores”. Apesar da existência e da aplicação de procedimentos que visam prevenir a ocorrência de RAMs associados à terapêutica antineoplásica, incluído o pré-tratamento com corticoides e anti-histamínicos, as

reações tipo anafilático continuam a ser muito frequentes em doentes oncológicos (Barata et al. 2013). A neutropenia e a leucopenia surgem em 9 e 8 casos, respetivamente, de RAMs associados à utilização de medicamentos antineoplásicos. Sintomas como as náuseas, os vómitos, a sensação de calor, o mal-estar geral, a pirexia, a dorsalgia e as tonturas são acontecimentos frequentemente descritos no RCM dos medicamentos pelo que se justifica a sua maior prevalência nos casos de suspeitas de RAM reportados à UFC.

A maioria das RAMs estava descrita no RCM, apenas 91 (27,83%) casos notificados à UFC eram desconhecidos. Destes 40 (12,23%) teve uma causalidade definitiva. Entre os casos descritos, 44,34% teve um critério de causalidade definitivo, 19,57% provável e 8,26% possível. Os “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” (n=27) e os medicamentos “anti-infecciosos gerais para uso sistémico” (n=20) foram os medicamentos que tiveram um maior número de RAMs desconhecidas associadas. Esta informação é consistente com a constituição da amostra do estudo e com os grupos terapêuticos mais implicados em RAMs conhecidas. As “doenças gastrointestinais” (5,66%) e as “afeções cutâneas e subcutâneas” (5,16%) tiveram maior prevalência entre os grupos de RAMs desconhecidas.

Na amostra selecionada, a maioria das RAMs (56,27%) teve uma associação definitiva com a administração do medicamento suspeito. Os medicamentos mais implicados na medida de causalidade provável (27,22%) foram os “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” (n=28), os “anti-infecciosos gerais para uso sistémico” (n=17) e os medicamentos utilizados no sistema nervoso (n=11). Os medicamentos “anti-infecciosos gerais para uso sistémico” (n=15) e os “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” (n=11) tiveram o maior número de RAMs associadas com uma causalidade possível (16,21%). Definitivo ou provável, são os dois níveis com uma maior força de associação entre a exposição ao medicamento e a ocorrência de RAMs.

Outra (n=194) foi o critério de gravidade mais largamente utilizado, inclui casos que não colocaram a vida do doente em risco ou não motivaram a sua hospitalização, mas que no entanto necessitaram de intervenção clínica para reverter a situação (*ICH Harmonized Tripartite Guideline*, 1994). Todos os doentes incluídos no critério de gravidade relativo à hospitalização (n=62) prolongaram ou motivaram a hospitalização. Nos casos em que o risco de vida não foi associado à hospitalização (n=46), 22 consumiram consultas médicas, 2 recorreram ao serviço de urgência, 21 prolongaram ou motivaram o internamento

e um foi atendido no centro de saúde. A incapacidade ocorreu em 7% (n=22) dos casos de suspeitas de RAM notificados, deste 8 recorreram ao serviço de atendimento permanente, 4 consumiram consultas médicas, 6 deslocaram-se ao serviço de urgência e 4 motivaram ou prolongaram o internamento. A morte ocorreu em 1% dos casos de suspeitas de RAM notificados. Apenas um caso não necessitou de receber atendimento médico. No total 115 casos foram tratados em regime de internamento, 115 necessitaram de atendimento médico no hospital, 53 foram atendidos no centro de saúde e 42 recorreram ao serviço de urgência.

É difícil comparar os resultados deste estudo com os resultados reportados na literatura. À luz do conhecimento atual, este é o primeiro estudo a usar dados de uma Unidade de Farmacovigilância Regional para estimar os custos da iatrogenia medicamentosa e a combinar simultaneamente tratamentos de RAMs em regime de ambulatório e hospitalização. O tratamento em regime de ambulatório implica atendimento médico sem que haja necessidade de hospitalizar o doente, seja através do atendimento no serviço de urgência, consulta médica ou consulta SAP. Consulta médica é todo o ato de assistência prestado por um médico a um indivíduo, podendo consistir em observação clínica, diagnóstico, prescrição terapêutica, aconselhamento ou verificação da evolução do seu estado de saúde (Portaria n.º 20/2014 de 29 de janeiro). Ocorre hospitalização sempre que o doente é admitido num estabelecimento de saúde com internamento, num determinado período, que ocupe cama (ou berço de neonatologia ou pediatria), para diagnóstico ou tratamento, com permanência de, pelo menos, 24 horas, excetuando-se os casos em que os doentes venham a falecer, saiam contra parecer médico ou sejam transferidos para outro estabelecimento, não chegando a permanecer durante 24 horas nesse estabelecimento de saúde (Portaria n.º 20/2014 de 29 de janeiro).

Os custos unitários foram obtidos na Portaria n.º 20/2014 de 29 de janeiro, que inclui as tabelas de preços praticadas pelo SNS. Foi ponderada a possibilidade de usar a portaria em vigor no respetivo ano de notificação das RAMs, no entanto as diferenças entre os custos unitários, pouco significativas, não justificavam o esforço adicional para determinar a estimativa de custos associados ao tratamento dos doentes.

O custo da hospitalização associado ao tratamento das RAMs foi estimado em 307.565,81€. No serviço de urgência o custo foi de 3.952,17€. Às consultas médicas foi atribuído o mesmo preço independentemente de terem sido internas ou externas. O custo total foi de 3.782,00€. Foi também considerado uso de medicamentos em e a realização de

MCDTs (683.13€). Os medicamentos usados em regime hospitalar totalizaram 2.166,58€ em comparação com os 1.330,29€ gastos com o uso de medicamentos em regime de ambulatório.

Stark et al. (2011) desenvolveram, na Alemanha, um estudo para determinar a frequência e os custos associados à ocorrência de EAMs em regime de ambulatório. Adaptaram um modelo de custos de doença previamente desenvolvido por Johnson e Bootman (1995), para determinar os custos associados ao tratamento dos doentes na perspectiva do terceiro pagador. Resumidamente, o modelo usa probabilidades estimadas por peritos para dividir os doentes em quatro estádios associados à toma de medicamentos: a) resultado ótimo; b) falência terapêutica; c) novo problema médico e d) uma associação da alínea b) com a alínea c). Cada estágio pode depois evoluir para um de oito eventos: hospitalização, serviço de urgência, consulta de urgência, consultas médicas, cuidados de longa duração, prescrição de medicamentos, morte e sem cuidados adicionais. O custo total anual associado ao tratamento dos EAMs foi de 816€ milhões. Tal como em estudos anteriores (Johnson e Bootman, 1995; Bootman et al., 1997), Stark et al. (2011) encontraram que a maior fatia de custos (58%) está relacionada com a hospitalização, seguida dos cuidados de longa duração (21%) e do atendimento no serviço de urgência (11%). Com exceção dos cuidados de longa duração, por se tratar de um estudo de prevalência este estudo usa o mesmo perfil de recursos utilizados no modelo de Johnson e Bootman (1995). Assim como nos exemplos anteriores, a hospitalização potenciou o maior consumo de recursos, cerca de 96% do total de custos estimados ao longo dos 3 anos.

Todos os resultados reportados a seguir estão associados ao caso. Salientamos também que por exclusão dos casos com um custo superior a 15.000€, os resultados se referem apenas 324 casos de RAM.

Para os 3 anos considerados, o custo médio por caso de RAM foi de 594,13€ ($\pm 868,31$), 431,61€ ($\pm 623,49$) e 533,99€ ($\pm 944,91$) para 2012, 2013 e 2014, respetivamente. Os médicos foram os principais responsáveis pela notificação (n=134) de casos de RAM. A média de custos por caso foi de 795,11€ ($\pm 922,63$), muito superior se compararmos com a média de custos dos casos reportados pelos enfermeiros (n=103), classe que mais notificou a seguir aos médicos. Os médicos são responsáveis pela maioria das RAMs detetadas em ambiente hospitalar (n=90), seguidos da classe dos enfermeiros (n=75). No entanto, apenas um caso detetado pelos enfermeiros foi associado à hospitalização, em contraste com os 46

casos detetados pelos médicos. A posição privilegiada dos enfermeiros na identificação das RAMs pode justificar a rapidez da ação no tratamento e o menor consumo de recursos (Mendes et al. 2014). A notificação dos farmacêuticos (n=67) divide-se entre o ambulatório e o hospital, no entanto apenas uma minoria dos casos foi associada ao critério de “hospitalização”. Outros profissionais de saúde são responsáveis pela menor fatia dos casos de RAMs recebidos na UFC (n=6), apenas 2 casos foram hospitalizados sendo que os restantes tiveram “outro” como critério de gravidade. Os utentes foram responsáveis por 14 casos de RAMs recebidos na UFC com um custo médio de 863,89€ ($\pm 1167,07$). Aproximadamente metade dos casos foi associada ao critério de hospitalização pelo que se compreende o valor médio dos custos.

Os casos de doentes do género feminino foram associados a uma média de custos superior (569,63€ vs. 499,12€). A amostra selecionada pode estar na origem da diferença, apesar de não ser estatisticamente significativa. A idade dos doentes pode estar relacionada com a variação dos custos médios de tratamento, principalmente se tivermos em conta que a classe com idades superiores a 65 anos está sujeita à presença de co-morbilidades (Wu et al. 2003; Menéndez-Conde et al. 2011) que podem agravar a condição do doente e consequentemente aumentar o consumo de recursos associados ao tratamento das RAMs. A média de custos de casos de doentes com mais de 65 anos é igual a 692,85€ ($\pm 875,52$).

Os “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” e “vários” são os grupos terapêuticos associados ao mais baixo valor médio de custos, 276,94€ ($\pm 526,71$) e 59,39€ ($\pm 23,03$), respetivamente. Nos “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” o docetaxel obteve o maior número de notificações com um custo médio de 83,00€ ($\pm 202,01$) por cada caso. Dos medicamentos utilizados nos “meios de contraste”, a iopromida e o gadobutrol obtiveram o maior número de observações com uma média de custos aproximada, 56,97€ ($\pm 16,32$) e 56,55€ ($\pm 14,33$), respetivamente. Os medicamentos incluídos nestes grupos são dos mais vigiados no momento da administração (Alves et al. 2013) pelo que a rápida intervenção dos profissionais diminui o consumo de recursos associados ao tratamento das RAMs. Por outro lado, os “anti-infecciosos gerais para uso sistémico” estão associados a elevados custos médios (744,51€ $\pm 1.016,29$). Os “antibacterianos para uso sistémico” (n=46) estão entre as principais causas de RAM. Na literatura, este grupo de medicamentos está relacionado com a toxicidade, nefrotoxicidade e ototoxicidade. No estudo de Eisenberg et al. (1987) a nefrotoxicidade teve um custo de 2.501 US\$ (valores de 1985). Os medicamentos

“antitrombóticos” (n=15) são a principal causa de hemorragias (White et al., 1999). O custo médio associado ao grupo terapêutico do “sangue e órgão hematopoiéticos”, onde se inserem os medicamentos “antitrombóticos”, foi de 1475,47€ ($\pm 1110,35$).

As “doenças do sistema imunitário” e as “afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” são os acontecimentos mais frequentemente reportados à UFC. Os custos médios são respetivamente, 246,38€ ($\pm 437,28$) e 420,89 ($\pm 610,99$) para “doenças do sistema imunitário” e as “afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”. As “doenças do sistema imunitário” (n=69) estão na sua maioria associadas à administração de “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” (n=53), medicamentos particularmente vigiados no momento da administração. Rottenkolber et al. (2011) estimaram o custo médio associado ao tratamento das RAMs de acordo com a classificação ICD, pelo que se torna difícil comparar os resultados entre os estudos. No entanto, tal como na publicação de Rottenkolber et al. (2011) as doenças do sistema nervoso e as doenças do sistema respiratório foram as que conduziram ao maior aumento de custos associados ao tratamento das RAMs.

Tal como seria de esperar, os casos associados ao critério de gravidade “hospitalização” são aqueles que apresentam a maior média de custos por caso (1.448,32€ $\pm 856,78$), seguidos de “incapacidade” (548,81€ $\pm 1.237,16$). Este é um estudo de prevalência, pelo que não são contabilizados os custos incorridos ao longo da vida do doente.

Os custos médios associados ao tratamento das RAMs foram distinguidos entre os casos que motivaram ou prolongaram a hospitalização e casos sem efeito no tempo de internamento. A diferença entre os custos foi estatisticamente significativa com clara vantagem para os casos hospitalizados devidos à RAM. O custo médio dos casos hospitalizados devido a RAMs foi de 1477,74 € (95% IC 1.290,67; 1.662,81). Este valor aproxima-se dos resultados obtidos por Rottenkolber et al. (2012), cujo custo médio por caso por RAM foi de 1.978€ ± 2.036 € mais 970€ que no caso dos controlos. Por outro lado, o custo de tratamento das RAMs que não motivaram ou prolongaram hospitalização foi estimado em 132,27€ (IC 95% 88,00; 176,54). Este valor pode, no entanto, ter sido inflacionado por um conjunto reduzido de casos com RAMs detetadas durante o período de hospitalização e por isso valorizados de acordo com o GDH de internamento.

O estudo oferece uma estimativa de custos dos casos de iatrogenia medicamentosa recebida na UFC, entre 2012 e 2014. Está por isso, naturalmente condicionado pela subnotificação e conseqüentemente apresenta uma subestimativa dos custos associados ao

tratamento das RAMs. Todos os casos de RAM foram revistos retrospectivamente pelo investigador principal, por forma a identificar os casos de RAM grave e os parâmetros selecionados para análise. Os dados apresentados estão dependentes do detalhe que os notificadores incluíram na ficha de notificação. A secção relativa ao tratamento da reação adversa, na ficha de notificação, nem sempre se mostrou completa pelo que nem sempre foi possível retirar o perfil completo de recursos associados ao tratamento dos doentes. De acordo com o perfil de recursos identificados, os casos foram posteriormente revistos por um médico perito na codificação. O processo de codificação dos casos que necessitaram de hospitalização foi um processo moroso mas que não seria possível se não fosse pela contribuição da ARS-C, em especial pela colaboração do Dr. António Mota e da Dra. Catarina Órfão. Em função da revisão do perito, há uma discordância entre os casos associados ao critério de gravidade da “hospitalização” e o número de casos que foram internados para tratar as RAMs.

A seleção da fonte de custos é outra das principais limitações apontadas ao estudo, os resultados foram no entanto sustentados pela Portaria n.º 20/2014 de 29 de janeiro. Em alternativa poderíamos também recorrer ao Contrato-Programa 2014 para sustentar os custos unitários relacionados com o consumo de cuidados em saúde. O Contrato-Programa define preços, fixa objetivos e os princípios orientadores do processo contratual a desenvolver pelas Administrações Regionais de Saúde, respetivos Hospitais e Unidades Locais de Saúde, no que respeita a atividades, objetivos e resultados a alcançar a cada ano (UOFC, 2011). O processo existe desde 2007 e desde essa data que a cada ano são introduzidas melhorias e ajustamentos ao modelo de financiamento em função das alterações ocorridas no universo das instituições do SNS, incluído orientações políticas e técnicas a que o modelo tenha de dar resposta, atualização de linhas de produção, de preços, do índice de *case-mix* das instituições (DPS, 2013). A utilização de diferentes fontes de custos unitários deve ser feita com especial cuidado quando se pretende estimar os custos associados à hospitalização devido às diferenças entre os custos associados a diferentes diagnósticos na Portaria n.º 20/2014 de 29 de janeiro. A literatura portuguesa não é clara quanto à fonte de custos unitários que deve ser usada em estudos avaliação económica (Drummond et al. 2005), podem por isso surgir discrepâncias entre os custos estimados. Cabe às autoridades reguladoras a implementação de medidas objetivas capazes de limitar as diferenças metodológicas dos estudos.

Relativamente ao preço dos medicamentos, o Infomed é útil para a obtenção do preço de medicamentos sujeitos a receita médica utilizados em regime de ambulatório. O preço dos medicamentos de uso hospitalar foi disponibilizado pela Dra. Marisa Costa e pela Direção da Farmácia Hospitalar do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Mais uma vez destaco a morosidade do processo, e da relevância que pode ter na condução de estudos de avaliação económica. O preço dos medicamentos não sujeitos a receita médica foi obtido na farmácia de ambulatório pelo que se desconhece a variabilidade destes preços.

7. CONCLUSÃO

A subnotificação é o principal problema ao nível da identificação dos casos de RAM ocorridos na população. Os médicos são os profissionais de saúde que mais casos reportam à UFC seguidos de perto pela classe dos enfermeiros. Os enfermeiros são responsáveis pelo maior número de suspeitas de RAM associadas à administração de “agentes antineoplásicos”, “vacinas” e “meios de diagnóstico”.

A população idosa é mais suscetível ao aparecimento de RAMs, devido à existência de mais co-morbidades e à utilização de um maior número de medicamentos concomitantes. Os medicamentos mais frequentemente notificados são os “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” (35,41%) e os “anti-infecciosos gerais para uso sistémico” (22,85%). O docetaxel (n=33) reúne o maior número de notificações graves recebidas na UFC durante o período de estudo. As “afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” (22,51%), as “perturbações no local da administração” (13,43%), as “doenças gastrointestinais” (11,36%) e das “doenças respiratórias, torácicas e do mediastino” (10,12%) são os acontecimentos mais frequentes entre os casos de suspeitas de RAM recebidos na UFC. As “reações anafiláticas” reúnem o maior número de notificações e estão maioritariamente relacionadas com a utilização de “agentes antineoplásicos e imunomoduladores”. “Outra” (n=194) foi o critério mais largamente utilizado para classificar os casos de RAM recebidos na UFC, inclui casos que não colocaram a vida do doente em risco ou não motivaram a sua hospitalização, mas que no entanto precisaram de intervenção clínica para reverter a situação. Os casos foram na sua maioria (n= 2012) tratados em regime de ambulatório.

No total, a análise retrospectiva dos 327 casos de RAMs graves recebidos na UFC estimam um custo total de 321.387,97€. Os recursos consumidos durante a hospitalização são o principal promotor dos custos associados ao tratamento das RAMs. O custo médio associados a doentes hospitalizados para tratar a RAM foi de 1.477,74€ (95% IC 1.290,67; 1.662,81). O custo das RAMs que não prolongaram ou motivaram hospitalização foi estimado em 132,27€ (95% IV 88,00; 176,54). As “agentes antineoplásicos e imunomoduladores” e “vários” são os grupos terapêuticos associados ao menor custo médio por RAM, 276,94€ (\pm 526,71) e 59,39€ (\pm 23,03), respetivamente. O grupo terapêutico do “sangue e órgãos hematopoiéticos” está associado ao maior custo médio por caso, 1475,47€

(±1110,35). As “doenças do sistema imunitário” e as “afeções do tecido cutâneo” têm um custo médio de 246,38€ (±437,28) e 420,89€ (±610,99), respetivamente.

Em suma, com este estudo foi possível estimar os custos da iatrogenia medicamentosa, identificar falhas no acesso a informação de custos e despertar o interesse dos investigadores para futuras instigações sobre o custo da iatrogenia medicamentosa.

8. LISTA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agbabiaka TB.; Savović J.; Ernst E. (2008) “Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review” *Drug Saf.* 31(1), 21-37.
2. Akobundo E.; Ju J.; Blatt L.; Mullins D. (2006) “Cost-of-Illness Studies. A Review of Current Methods”. *Pharmacoeconomics.* 24(9), 869-890
3. Alvarez P.; Bril F.; Castro V.; Meiville I.; Gonzalez C.; Centurion I.; Pareja G.; Riera C.; Saubidet C.; Girolamo G.; Keller G. (2013) “Adverse drug reactions as a reason for admission to an internal medicine ward in Argentina” *International Journal of Risk & Safety in Medicine.* 25(3), 185–192
4. Alves C.; Batel-Marques F.; Macedo AF. (2012) “Data sources on drug safety evaluation: a review of recent published meta-analyses” *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 21(1), 21-33.
5. Alves C, Macedo AF, Marques FB. (2013) “Sources of information used by regulatory agencies on the generation of drug safety alerts” *Eur J Clin Pharmacol.* 69(12), 2083-2094.
6. Araújo D. (2009) *Sub-notificação de Reações Adversas Medicamentosas. Um problema com solução? Contribuição para o conhecimento da sub-notificação de RAMs em Portugal e implementação de medidas minimizadoras do impacte.* Dissertação do X Curso de Mestrado em Saúde Pública 2006/2008. Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade Nova de Lisboa. <http://run.unl.pt/handle/10362/5671> [28 de setembro de 2009]
7. Baiardin I.; Braido F.; Fassio O.; Calia R.; Canonica G.; Romano A.; DrHy-PROs Research Italian Group (2011) “Development and validation of the Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire” *Annals Of Allergy, Asthma & Immunology.* 106(4), 330-5
8. Barata I.; Alves C.; Mendes D.; Fontes Ribeiro C.; Batel Marques F. (2013) “The preventability of adverse drug reactions occurring with antineoplastic drugs – an evaluation of spontaneously reported cases” *Drug Saf.* 36:831
9. Blenkinsopp A.; Wilkie P.; Wang M.; Routledge PA. (2007) “Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience” *Br J Clin Pharmacol.* 63(2), 148-156.
10. Bloom B.; Bruno D.; Maman D.; Jayadevappa R. (2001) “Usefulness of US Cost-of-Illness Studies in Healthcare Decision Making” *Pharmacoeconomics.* 19(2), 207-213
11. Bootman J.; Harrison LTC.; Cox E. (1997) “The Health Care Cost of Drug-Related Morbidity and Mortality in Nursing Facilities” *Arch Intern Med.* 157(18), 2089-2096
12. Bordet R.; Gautier S.; Le Louet H.; Dupuis B.; Caron J. (2001) “Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients”. *Eur J Clin Pharmacol.* 56(12), 935-41.
13. Byford S.; Torgerson D.; Raftery J. (2000) “Cost of illness studies” *BMJ.* 320:1335
14. Cabrita da Silva J.; Soares MA.; Martins SO. (2012) “Reações Adversas a Medicamentos: Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG) 2009-2011” Relatório Final. [consultado 2015 Jan 10]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/Relatorio_analise_dados_SVIG_2009_2011.pdf.

15. Carrasco-Garrido P.; de Andrés LA.; Barrera VH.; de Miguel GA.; Jiménez-García R. (2010) "Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006)". *BMC Health Serv Res.* 10:287
16. Chan A.; Lee H.; Ho C.; Cham TM.; Lin S (2008) "Cost evaluation of adverse drug reactions in hospitalized patients in Taiwan: a prospective, descriptive, observational study" *Curr Ther Res Clin Exp.* 69(2), 118-29
17. Clabaugh G.; Ward M (2008) "Cost-of-Illness Studies in the United States: A Systematic Review of Methodologies Used for Direct Cost" *Value in Health.* 11(1), 13-21
18. de Langen J.; van Hunsel F.; Passier A.; de Jong-van den Berg L.; van Grootheest K. (2008) "Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience" *Drug Saf.* 31:515-524.
19. DELSA (2007). Stobbe LCJ.; Heijink R.; Polder JJ. "Draft guidelines for estimating expenditure by disease, age and gender under the System of Health Accounts (SHA) framework" RIVM, National Institute for Public Health and the Environment, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, PO Box 1, 3721 MA Bilthoven. The Netherlands (JJ Polder also from the Tilburg University, TRANZO Department, Warandelaan 2, PO Box 90153 5000 LE Tilburg. 2007
20. Directiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010 Que altera, no que diz respeito à farmacovigilância, a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Jornal Oficial da União Europeia. (2010).
21. DPS. Contrato-Programa 2014. Metodologia para definição de preços e fixação de objetivos. Administração Central do Sistema de Saúde. Dezembro de 2013
22. Drummond, M. F., M. J. Sculpher, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford University Press. 2005
23. Eisenberg JM.; Koffer H.; Glick HA.; Connell ML.; Loss LE.; Talbot GH.; Shusterman NH.; Strom BL. (1987) "What is the cost of nephrotoxicity associated with aminoglycosides?" *Ann Intern.* 107(6): 900-9
24. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Annex I - Definitions. (2012).
25. Ferreira M.; Rodrigues F.; Brown K.; Palminha P.; Cordeiro E. (2013) "Surto de parotidite epidémica em população com elevada taxa de vacinação: 2012-2013" *Acta Pediátrica Portuguesa.* 44:S39
26. Gold MR.; Siegel JE.; Russell LB.; and Weinstein MC (1996) "Cost Effectiveness in Health and Medicine" *Oxford University Press: New York.*
27. Gyllensten H.; Hakkarainen KM.; Hägg S.; Carlsten A.; Petzold M.; Rehnberg C.; Jönsson AK (2014) "Economic impact of adverse drug events--a retrospective population-based cohort study of 4970 adults." *PLoS One.* 9(3), e92061
28. Gyllensten H.; Hakkarainen KM.; Jönsson AK.; Andersson Sundell K.; Hägg S.; Rehnberg C.; Carlsten A. (2012) "Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of pharmacists" *Int J Clin Pharm.* 34(4), 538-46
29. Hafner JW Jr.; Belknap SM.; Squillante MD.; Bucheit KA (2002). "Adverse drug events in emergency department patients". *Ann Emerg Med.* 39(3), 258-67.
30. Hazell L, Shakir SA (2006). "Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review" *Drug Saf.* 29(5):385-96

31. Herdeiro M.; Ferreira M.; Ribeiro-Vaz I.; Polónia J.; Costa-Pereira A. (2012) “O Sistema Português de Farmacovigilância” *Acta Med Port.* 25(4), 241-249
32. Herdeiro MT.; Figueiras A.; Polónia J.; Gestal-Otero JJ. (2006) “Influence of pharmacists’ attitudes on adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal” *Drug Saf.* 29 (4), 331-40
33. Hill BA. (1965) “The environment and disease: Association or causation?” *Proc R Soc Med.* 58: 295-300.
34. Hodgson T.; Meiners M. (1982) “Cost-of-Illness Methodology: A Guide to Current Practices and Procedures” *Health and Society.* 60(3), 429-462
35. Hodgson T. (1989) “Cost of illness studies: no aid to decision making? Comments on the Second Opinion by Shiell et al. (Health Policy, 8 (1987) 317-323)” *Health Policy* 11, 57-60
36. Hohl CM.; Nosyk B.; Kuramoto L.; Zed PJ.; Brubacher JR.; Abu-Laban RB.; Sheps SB.; Sobolev B. (2011) “Outcomes of emergency department patients presenting with adverse drug events” *Ann Emerg Med.* 58 (3), 270-9
37. Hoonhout L.; Brujind M.; Wagner C.; Asscheman H.; van der Wal G.; Tulder M. (2010) “Nature Occurrence and Consequences of Medication-Related Adverse Events During Hospitalization. A Retrospective Chart Review in the Netherlands” *Drug Saf.* 33 (10), 853-86
38. ICD-9-CM Official Guidelines for Coding and Reporting. Effective October 1, 2011. [consultado em 2015 Jan 12] Disponível em: http://www.cdc.gov/nchs/data/icd/icd9cm_guidelines_2011.pdf
39. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 1994; [consultado 2015 Mar 23]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf.
40. INFARMED (1998). Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos. INFARMED: Portugal.
41. Infomed - Base de dados de medicamentos. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>. Acessado em dezembro de 2014
42. Inman WHW (1996) “Attitudes to adverse drug reaction reporting” *Br J Clin Pharmacol.* 41(5), 434-5
43. Instituto Nacional de Estatística. Anuário As pessoas 2013. (2015); [consultado 2015 Jan 23]. Disponível em: http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=224900506&PUBLICACOESTema=55538&PUBLICACOESmodo=2
44. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA); [consultado 2014 Dez 22]. Disponível em: <http://www.ich.org/products/meddra.html>.
45. Jo C. (2014) “Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods” *Clinical and Molecular Hepatology.* 20(4), 327-337
46. Johnson J.; Bootman J. (1995) “Drug-Related Morbidity and Mortality: A Cost-of-Illness Model” *Arch Intern Med.* 155(18), 1949-1956

47. Kishore S.; Kuriachan MA.; Subash P. (2009) "Pharmacoeconomics: Cost of Illness Studies" *HYGEIA* 1(1): 46-49
48. Kongkaew C.; Noyce P.; Ashcroft DM. (2008) "Hospital Admissions Associated with Adverse Drug Reactions: A Systematic Review of Prospective Observational Studies" *Ann Pharmacother.* 42(7):1017-1025
49. Koopmanschap MA.; van Ineveld BM. (1992) "Towards a New Approach for Estimating Indirect Costs of Disease" *Social Science and Medicine.* 34(9), 1005-1010.
50. Koopmanschap MA. (1998) "Cost-of-illness studies. Useful for health policy?" *Pharmacoeconomics.* 14(2), 143-8.
51. Kopečná E.; Deščíková V.; Vlček J.; Mladá J. (2011) "Adverse drug reaction reporting in the Czech Republic 2005-2009" *Int J Clin Pharm.* 33:683-689.
52. Larg A.; Moss J. (2011). "Cost-of-Illness Studies. A Guide to Critical Evaluation" *Pharmacoeconomics* 29(8): 653-671
53. Lazarou J.; Pomeranz BH.; Corey PN (1998) "Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies" *Journal of American Medical Association.* 279 (15), 1200-1205.
54. Leendertse A.; Van Den Bemt P.; Poolman J.; Stoker L.; Egberts A.; Postma M. (2011) "Preventable hospital admissions related to medication (HARM): Cost analysis of the HARM study" *Value in Health.* 14: 34-40
55. Lopez-Gonzalez E.; Herdeiro M.; Figueiras A. (2009) "Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions" *Drug Safety.* 32(1), 19-31
56. Lundkvist J.; Jönsson B. (2004) "Pharmacoeconomics of adverse drug reactions." *Fundam Clin Pharmacol.* 18(3):275-80
57. Macedo A (2004). Desenvolvimento E validação De Um Instrumento De avaliação Da imputabilidade De medicamentos A reacções adversas. Trabalho De Investigação Com Vista À Obtenção Do Grau De Doutor Em farmácia clínica. Universidade de Coimbra
58. Malzberg B. (1950) "Mental Illness and the Economic Value of Man" *Mental Hygiene.* 34:582-591.
59. Marques J.; Ribeiro-Vaz I.; Pereira AC.; Polónia J. (2014) "A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal" *Int J Pharm Pract.* 2014; 22:275-82.
60. Mendes D.; Alves C.; Batel Marques F. (2012) "Iatrogenia grave desconhecida, notificações e notificadores: resultados da actividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro" *Rev Port Med Geral Fam.* 28:34-40
61. Mendes D.; Alves C.; Batel Marques F. (2014) "Nurses' spontaneous reporting of adverse drug reactions: expert review of routine reports" *J Nurs Manag.* 22, 322-330.
62. Mendes D.; Alves C.; Batel Marques F. (2013) "Safety of biologics approved for treating rheumatoid arthritis: analysis of spontaneous reports of adverse events" *Clin Rheumatol.* 32, 1207-1214.
63. Mendes D.; Alves C.; Batel-Marques F. (2014) "Safety profiles of adalimumab, etanercept and infliximab: a pharmacovigilance study using a measure of disproportionality in a database of spontaneously reported adverse events" *J Clin Pharm Ther.* 39:307-313.

64. Menéndez-Conde C.; Vicedo T.; Silveira D.; Accame E. (2011). Adverse Drug Reactions Which Provoke Hospital Admission. *Farm Hosp.* 35(5), 236-243
65. Miguel A.; Azevedo F.; Araújo M.; Pereira A. (2012) “Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis” *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 21(11), 1139-54
66. Miguel A.; Marques B.; Freitas A.; Lopes F.; Azevedo L.; Pereira A. (2013) “Detection of adverse drug reactions using hospital databases - a nationwide study in Portugal” *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 22(8), 907-13
67. Palanisamy S.; Kumaran K.; Rajasekaran A. (2011) “A study on assessment, monitoring and reporting of adverse drug reactions in indian hospital” *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 4 (3): 112-116
68. Pérez Menéndez-Conde C.; Bermejo Vicedo T.; Delgado Silveira E.; Carretero Accame E. (2011) “Adverse drug reactions which provoke hospital admission.” *Farm Hosp.* 35(5), 236-43.
69. Portaria n.º 20/2014 de 29 de janeiro. Diário da República n.º 20 - 1.ª série. Ministério da Saúde
70. Ramesh M.; Pandit J.; Parthasarathi G. (2003) “Adverse drug reactions in a South Indian hospital—their severity and cost involved” *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 12(8), 687–692
71. Rice D. (1967) “Estimating the cost of illness” *Cost of illness.* 57(3), 424–440
72. Rodríguez-Monguió R.; Otero MJ, Rovira J. (2003) “Assessing the economic impact of adverse drug effects” *Pharmacoeconomics.* 21(9), 623-50
73. Rottenkolber D.; Hasford J.; Stausberg J. (2012) “Costs of adverse drug events in German hospitals—a microcosting study” *Value Health.* 15(6), 868-75
74. Rottenkolber D.; Schmiedl S.; Rottenkolber M.; Farker K.; Salje K.; Mueller S.; Hippus M.; Thuermann PA.; Hasford J.; Net of Regional Pharmacovigilance Centers (2011) “Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations.” *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 20(6), 626-34
75. Segel J. (2006) “Cost-of-Illness Studies—A Primer. RTI International RTI-UNC” *Center of Excellence in Health Promotion Economics.*
76. Shiell A.; Gerad K.; Donaldson C. (1987) “Cost of illness studies: an aid to decision making?” *Health Policy.* 8:317-323
77. Srba J.; Descikova V.; Vlcek J. (2012) “Adverse drug reactions: Analysis of spontaneous reporting system in Europe in 2007–2009” *Eur J Clin Pharmacol.* 68:1057–1063
78. Stark R.; John J.; Laidl E. (2011) “Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: A modelling approach” *BMC Health Services Research.* 11:9
79. Steel K, Gertman P, Crescenzi C, Anderson J (2004). Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *Qual Saf Health Care* 2004;13:76-80
80. Suh DC.; Woodall BS.; Shin SK.; Hermes-De Santis ER. (2000) “Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients.” *Ann Pharmacother.* 34(12), 1373-9.
81. Tarricone R. (2006) “Cost-of-illness analysis. What room in health economics?” *Health Policy.* 77, 51–63

82. UOFC (2011). Manual do processo de contratualização – Hospitais e ULS. Administração Central do Sistema de Saúde, IP
83. White J.; Arakelian A.; Rho J. (1999) “Counting the Costs of Drug-Related Adverse Events” *Pharmacoeconomics*. 15 (5), 445-458
84. WHO (1972) “International drug monitoring: the role of national centres” *Tech Rep Ser WHO* 1972. 498
85. WHO (2015) Essential medicines and health products. Pharmacovigilance. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
86. WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2014; [consultado 2015 Jan 14]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
87. Wu WK.; Pantaleo N. (2003) “Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization” *Am J Health Syst Pharm*. 60 (3): 253-9

LISTA DE ANEXOS

Anexo I - Lista de medicamentos, descritos nas narrativas da UFC, usados no tratamento da iatrogenia medicamentosa

Anexo II - Lista de MCDTs, descritos nas narrativas da UFC, usados no tratamento da iatrogenia medicamentosa

Anexo I - Lista de medicamentos, descritos nas narrativas da UFC, usados no tratamento da iatrogenia medicamentosa

DCI	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via	Unidades
Aceponato de metilprednisolona	1mg/g	Creme	Tópica	1
Acetazolamida	250mg	Comprimido	Oral	60
Aciclovir	800mg	Comprimido	Oral	35
Ácido acetilsalicílico	150mg	Comprimido	Oral	30
Ácido aminocapróico	3000mg	Pó para solução oral	Oral	20
Ácido fusídico +betametasona	15mg	Creme	Tópica	1
Adrenalina	1mg/1ml	Solução injetável	Intramuscular/ Intravenosa/Subcutânea	1
Alprazolam	0,5mg	Comprimidos de liberação modificada	Oral	60
Amiodarona	150mg/3ml	Solução injetável	Intravenosa	6
Amoxicilina	1000mg	Comprimido	Oral	16
Amoxicilina +Ácido clavulâmico	875+125mg	Comprimido	Oral	16
Anti-fator de crescimento endotelial vascular	10mg/ml	Solução injetável	Intravítrea	1
ATL creme	100mg	Creme	Tópica	1
Atropina	0,5mg/1ml	Solução injetável	Intramuscular/ Intravenosa/Subcutânea	1
Azitromicina	500mg	Pó para solução para perfusão	Intravenosa	10
Betametasona	1mg/g	Creme	Tópica	1
Betametasona	14mg/2ml	Suspensão injetável	Intramuscular	1
Brometo de ipratrópio	0,25mg/2 ml	Solução para inalação por nebulização	Inalatória	20
Bupropiom	300mg	Comprimidos de liberação modificada	Oral	30
Butilescopolamina	20mg/1ml	Solução injetável	Intramuscular/ Intravenosa/Subcutânea	6
Captopril	25mg	Comprimido	Sublingual	60
Ceftriaxona	1000mg	Pó para solução injetável ou para perfusão	Intravenosa	25
Cetirizina	10mg	Comprimido revestido por película	Oral	20
Ciclopirox	10mg/g	Creme	Tópica	1
Ciclosporina	100mg	Cápsula mole	Oral	50
Clemastina	1mg	Comprimido	Oral	10
Clemastina	2mg	Solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	1

DCI	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via	Unidades
Clobetasol	0,5mg/g	Creme	Tópica	1
Cloreto de sódio	9mg/ml	Solução injetável	Intravenosa	1
Deflazacorte	30mg	Comprimido	Oral	20
Desloratadina	5mg	Comprimido orodispersível	Oral	20
Dexametasona	5mg/ml	Solução injetável	Intravenosa	10
Diazepam	10mg/2ml	Solução injetável	Intramuscular	1
Diazepam	5mg	Comprimido	Oral	60
Diclofenac	0,74mg/ml	Solução bucal	Oral	1
Diclofenac	100mg	Comprimido de liberação prolongada	Oral	30
Difenidramina	20mg/g	Gel	Tópica	1
Digoxina	0,25mg/ml	Solução injetável	Intravenosa	30
Dimetindeno	1mg/g	Gel	Tópica	1
Domperidona	10mg	Comprimido	Oral	60
Dopamina	200mg/5 ml	Solução para perfusão	Intravenosa	1
Ebastina	10mg	Comprimido revestido por película	Oral	20
Enoxaparina sódica	40mg/0,4ml	Solução injetável	Subcutânea	6
Esomeprazol	40mg	Pó para solução injetável ou para perfusão	Intravenosa	1
Esomeprazol	20mg	Comprimido gastroresistente	Oral	56
Etoricoxib	120mg	Comprimido revestido por película	Oral	
Fenitoina	100mg	Comprimido revestido	Oral	60
Filgrastim	30 M.U.I./0.5 ml	Solução injetável	Subcutânea	1
Flucloxacilina	500mg	Cápsula	Oral	24
Fluconazol	150mg	Cápsula	Oral	1
Furosemida	20mg/2 ml	Solução injetável	Intravenosa	5
Gabapentina	300mg	Cápsula	Oral	60
Haloperidol	5mg/1 ml	Solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	5
Heliocare Ultra D		Cápsula	Oral	1
Hidrocortisona	100mg	Pó para solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	1
Hidrocotiazida + Amilorida	50mg+5mg	Comprimido	Oral	60
Hidroxicloroquina	400mg	Comprimido	Oral	10
Hidroxietilamido + Cloreto de sódio	60mg/ml+9mg/ml	Solução para perfusão	Intravenosa	1
Hidroxizina	100mg/2 ml	Solução injetável	Intravenosa	1
Hidroxizina	25mg	Comprimido revestido por película	Oral	60
Ibuprofeno	600mg	Comprimido revestido por película	Oral	60

DCI	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via	Unidades
Insulina Humana (soluvel)	100 U.I./ml	Solução injetável	Subcutânea	5
Iodopovidona	10mg/ml	Solução bucal	Tópica	1
Iopromida	499mg/ml	Solução injetável	Intra-arterial	1
Irbesartan	150mg	Comprimido	Oral	28
Lactulose	10g/15ml	Xarope	Oral	20
Levetiracetam	1000mh	Comprimido revestido por película	Oral	60
Levocetirizina	5mg	Comprimido revestido por película	Oral	21
Loperamida	2mg	Comprimido	Oral	20
Loratadina			Oral	20
Lorazepam	1mg	Comprimido	Oral	60
Metamizol magnésio	2000mg/5 ml	Solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	5
Metformina + Sitagliptina	850mg + 50mg	Comprimido revestido por película	Oral	56
Metilprednisolona	125mg/2ml	Pó e solvente para solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	1
Metilprednisolona	500mg/7,8 ml	Pó e solvente para solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	1
Metilprednisolona	1000mg/15,6ml	Pó e solvente para solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	1
Metilprednisolona	4mg	Comprimido	Oral	50
Metilprednisolona	16mg	Comprimido	Oral	50
Metiprednisolona	80mg/2ml	Suspensão injetável	Intramuscular	1
Metoclopramida	10mg/2 ml	Solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	6
Metronidazol	5mg/ml	Solução para perfusão	Intravenosa	1
Metronidazol	250mg	Comprimido revestido	Oral	40
Morfina	10mg/ml	Solução injetável	Intravenosa/Subcutânea	1
Nifedipina	60mg	Comprimidos de liberação prolongada	Oral	28
Ondansetrom	8mg/4ml	Solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	50
Oseltamivir	30mg	Cápsula	Oral	10
Paracetamol	1000mg	Comprimido	Oral	18
Paracetamol	1000mg	Comprimido efervescente	Oral	20
Paracetamol	1000mg	Solução injetável	Intravenosa	100
Paracetamol +Tiocolquicosido	500mg + 2 mg	Comprimido	Oral	60
Paracetamol +Codeína	1000mg +60 mg	Comprido	Oral	18
Penciclovir	10mg/g	Creme	Tópica	1
Piperacilina +Tazobactam	4000mg + 500mg	Pó para solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	1
Poligelina	35mg/ml	Solução para perfusão	Intravenosa	1

DCI	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via	Unidades
Prednisolona	20mg	Comprimido	Oral	60
Prednisolona	250mg/2ml	Pó e solvente para solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	1
Ranitidina	50mg/2ml	Solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	5
Ranitidina	150mg	Comprimido revestido	Oral	60
Salbutamol	5mg/ml	Solução para inalação por nebulização	Inalatória	1
Sertralina	50mg	Comprimido revestido por película	Oral	60
Silimarina	140mg	Cápsula	Oral	60
Sucralfato	1000mg/5ml	Suspensão oral	Oral	60
Tiocolquicosido	4mg/2ml	Solução injetável	Intramuscular	6
Tiocolquicosido	4mg	Comprimido	Oral	20
Topiramato	25mg	Comprimido revestido por película	Oral	60
Tramadol	100mg/2ml	Solução injetável	Intramuscular/Intravenosa	5
Tramadol	100mg	Comprimido	Oral	20
Trimetazidina	35mg	Comprimidos de liberação modificada	Oral	60
Trolamina	6,7mg/g	Emulsão cutânea	Tópica	1
Uriage Depiderm, SPF	30ml	Creme	Tópica	1
Varfarina	5mg	Comprimido	Oral	60
Venlafaxina	75mg	Comprimidos de liberação prolongada	Oral	30

Anexo II – Lista de MCDTs, descritos nas narrativas da UFC, usados no tratamento da iatrogenia medicamentosa

Acupunctura
Administração de fármacos em perfusão (acresce o custo do fármaco)
Administração de soros (inclui vigilância)
Algaliação
Aminotransferase da alanina (ALT),s
Aminotransferase de aspartato (AST), s
Bilirrubinas
Creatinaquinase (CK), s
Determinação de glicémia capilar
ECG simples de 12 variações
Endoscopia alta
Fosfatase alcalina, s
Hemograma
Injeção IM
Injeção IV
Injeção subcutânea
LDH
Oxigenoterapia
Penso simples
Provas fotoepitaneas
Teste rápido da urina multi-parâmetros
Transferase de gamaglutamil (gama GT)