

Eu, José Pedro Lopes Castelo Branco Catré, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010129940 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 9 de junho de 2015.

O Aluno

---

(José Pedro Lopes Castelo Branco Catré)

○ Orientador

---

(Doutor Carlos Miguel Costa Alves )

○ Aluno

---

(José Pedro Lopes Castelo Branco Catré)

## Índice

Abreviaturas.....	4
Resumo .....	4
Introdução.....	4
Materiais e Métodos.....	6
Resultados .....	7
Discussão.....	11
Conclusão.....	12
Bibliografia .....	13

## **Abreviaturas**

Adverse Drug Reactions (ADRs)

Chang Gung Memorial Hospital (CGMH)

Dólar Americano (USD)

Dólar Canadano (CAD)

Hospital de Dia (HD)

Reações Adversas a Medicamentos (RAM's)

Unidades Pediátricas do Hospital Universitário do Estado de Lagos (LASUTH)

## **Resumo**

As Reações Adversas a Medicamentos (RAM's) têm um grande impacto na sociedade atual, sendo responsáveis por elevadas morbidades e mortalidades, o que causa prejuízos a nível económico para os Serviços de Saúde e para a economia de um país. A sua ocorrência é, muitas vezes, imprevisível e inevitável, contudo uma parte dos casos pode ser evitada se houver uma maior atenção aos tratamentos farmacológicos prestados, o que se traduzirá numa maior eficiência terapêutica.

O objetivo do trabalho é identificar estudos que estimem os custos associados à ocorrência de RAM, descrevendo os seus resultados.

## **Abstract**

The Adverse Drug Reactions (ADRs) have a major impact on modern society, not only in causing high morbidities and mortalities but also in the economics of the country and its Health Services. Its occurrence is often unavoidable and unpredictable, but some of it can be avoided if there is a stronger focus on the pharmacological treatments provided, resulting in greater therapeutic effectiveness.

This review is intended to identify studies designed to estimate the costs of ADRs, describing their results.

## **Introdução**

Atualmente, o tratamento farmacológico é a intervenção mais comum nos cuidados de saúde. Os medicamentos comercializados apresentam relações benefício/risco favoráveis no tratamento das patologias para os quais são indicados (Gyllensten et al., 2012) No entanto, existe sempre um risco de desenvolvimento de reações adversas a medicamentos, o que pode levar à diminuição da efetividade da terapêutica (Rottenkolber et al., 2011).

Nos Sistemas de Cuidados de Saúde, a segurança dos doentes é uma das principais preocupações, sendo que as RAM's são uma das principais ameaças em termos de segurança e qualidade dos cuidados médicos (Liao et al., 2013). A sua prevenção é essencial para aumentar a qualidade do tratamento dos doentes (Shamliyan, 2010).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (1969), as RAM's são definidas como uma resposta a um fármaco que é nociva, não intencional e que ocorre em doses usadas normalmente em profilaxia, diagnóstico ou terapia de uma doença.

As causas das RAM's podem ser diversas, entre elas encontram-se: erros de medicação; efeitos secundários; interações entre diferentes fármacos, doenças subjacentes ao doente; erros de prescrição, dispensa, adesão terapêutica ou monitorização. (Stark, John e Leidl, 2011)

As reações adversas associadas à utilização de medicamentos podem ter como consequência a hospitalização (com aumento do tempo de internamento), incapacidade permanente e até mesmo a morte (Maria e Gomes, 2001) (Wu, Bell e Wodchis, 2012). O risco de RAM em subgrupos populacionais, como as crianças, idosos ou grávidas, é superior, uma vez que a maioria dos medicamentos não é estudada em doentes destas faixas etárias (Du et al., 2013)(Routledge, O'Mahony e Woodhouse, 2004)(Wettach et al., 2013).

A iatrogenia medicamentosa é uma das principais causas de morte a nível mundial (Doshi et al., 2012). Nos Estados Unidos da América são a 4ª causa de morte mais frequente, superando as mortes por pneumonias ou complicações da Diabetes Mellitus (Qing-ping et al., 2014)(Doshi et al., 2012). O risco nas crianças é, também, agravado pelo fato de muitos fármacos usados nesta faixa etária nunca terem sido aprovados pela FDA. (Du et al., 2013) uma vez que é difícil a realização de estudos pediátricos.

Contudo, as estimativas da prevalência de RAM na literatura variam dependendo da definição de RAM usada, da população do estudo e dos parâmetros do estudo (Perrone et al., 2014).

O objetivo do trabalho é identificar estudos que estimem os custos associados à ocorrência de RAM, descrevendo os seus resultados.

### **Materiais e Métodos**

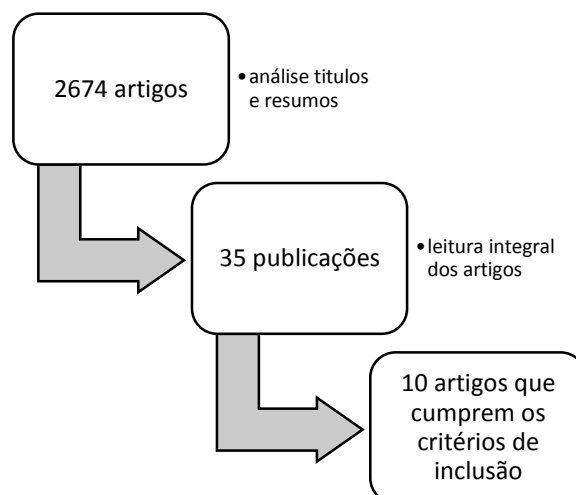
Na realização deste artigo, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica com recurso à base de dados PubMed, com o objetivo de identificar estudos que estimassem os custos associados utilizando as seguintes palavras-chave: ("**Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions**" [Mesh] OR (adverse effect) OR (adverse reaction) OR (adverse drug reaction)) AND ((cost) OR (costs)), com publicação entre as seguintes datas: de 2010/02/03 até 2015/02/03 (data da realização da pesquisa).

Os critérios de inclusão dos estudos foram os seguintes: estudos conduzidos com o objetivo de avaliar custos associados à ocorrência de RAM's, cujos dados tivessem sido recolhidos na prática clínica, através da notificação espontânea ou através da consulta de bases de dados. Só foram considerados estudos redigidos em inglês ou português. Não foram considerados custos de RAM's extraídos a partir de estudos de avaliação económica.

Os dados extraídos foram: tipo de estudo, origem dos casos de iatrogenia medicamentosa [país(es), fonte de informação (notificação espontânea, bases de dados informatizadas de registo de cuidados em saúde)], população avaliada no estudo (idade média ou faixa etária), duração do estudo, tamanho da amostra percentagem de RAM's, custo médio da RAM, percentagem de RAM's evitáveis, gasto previsto devido a estas, na amostra e a nível nacional, e custo nacional de RAM's.

## Resultados

Foram identificados 2674 artigos. Após a análise dos títulos e resumos, foram selecionados 35 publicações para serem avaliadas na íntegra. Destes, 10 artigos verificaram os critérios de inclusão. Sendo que 5 representam uma amostra global da população, sem limite de idade, 2 foram realizados na população pediátrica (com idade inferior a 18 anos) e 1 foi realizado com uma amostra da população com idade igual ou superior a 65 anos. Há, ainda, a acrescentar



1- Fluxograma de decisão na inclusão de artigos

artigos que se referem a tipos específicos de RAM (reações cutâneas) ou a RAM derivadas do uso certas de classes farmacológicas (anticoagulantes).

Na tabela I encontram-se esquematizados os resultados incluídos neste trabalho.

Os estudos apresentados foram realizados na Itália, Alemanha, Suécia, Estados Unidos da América, Nigéria e Canadá. Sendo que, aquele que apresenta uma maior amostra foi realizado em Itália, durante um período de 2 anos, onde foram contabilizadas todas as visitas às Urgências de 32 hospitais da região da Lombardia, num total de 2 561 400 (Perrone *et al.*, 2014). Em contraponto, o estudo realizado no Michigan, para uma Unidade de Cuidados Intensivos Pediátrica durante 7 meses, teve uma amostra de 697 crianças (Du *et al.*, 2013), a menor amostra dos estudos selecionados.

O estudo mais longo teve a duração de 5 anos e foi realizado no Canadá (Wu, Bell e Wodchis, 2012), enquanto que o mais curto foi realizado num período de 3 meses, em Östergötland, na Suécia (Gyllensten *et al.*, 2014).

No estudo realizado por Perrone (2014), a prevalência de RAM's foi a mais baixa entre todos os estudos, com 3.5 RAM's por 1000 visitas às urgências. O custo médio por doente afetado por RAM's foi de 585 ± 2 149 €, sendo que o custo das RAM's graves por doente foi de 1 166 ± 3 054 €. Este autor refere ainda que as RAM's consideradas evitáveis representam 42 % de todas as reações adversas observadas, e a sua eliminação representaria uma poupança de 3 003 800 €.

<i>Autor/ Data de publicação</i>	(Perrone et al., 2014)	(Rottenkolber et al., 2011)	(Gyllensten et al., 2014)	(Doshi et al., 2012)	(Qing-ping et al., 2014)	(Du et al., 2013)	(Oshikoya et al., 2011)	(Wu, Bell e Wodchis, 2012)
<b>País (região)</b>	Itália (Lombardia)	Alemanha	Suécia (Östergötland County)	Índia	China (Bengbu)	Estados Unidos da América (Michigan)	Nigéria (Lagos)	Canadá (Ontário)
<b>Amostra (n)</b>	2 561 400	Cerca de 57 000	4970	6601	337 175	697	2 004 crianças	Doentes com + de 65 anos
<b>Duração do estudo</b>	2 anos	2 anos	3 meses	18 meses	4 anos	7 meses	18 meses	5 anos
<b>Origem dos dados</b>	Todas as visitas a 32 Serviços de Urgências	Rede de Centros de Farmacovigilância regional	Todas as visitas médicas constantes da base de dados Care Data Warehouse	Todos os internamentos de 2 unidades médicas	Notificações Espontâneas durante o período de internamento de 1 hospital	UCI pediátrica de 1 hospital	Todas as admissões LASUTH	Servido de Urgência de todos os hospitais de Ontário
<b>% de RAM's</b>	3.5%	3.25%	12%	2.12 %	0.81 %	13.1%	1.8%	0.75%
<b>Idade média ± DP</b>	55.9 ± 24.3 anos	71 ± 14.7 anos	-	-	-	4 anos	8.9 ± 3.4 anos	-
<b>Custo médio ± DP</b>	585 ± 2,149 €, por doente (1 166 ± 3 054 € para RAM's graves)	2250 €, por RAM	444.9 USD 2008, por doente (310.05 €)	1070 Rupias (15.17 €) por doente	298.4 Yuan (44.08 €)	62 616.7 ± 9 309 USD (56 693.16 ± 8 428.37 €) por internamento (mais 50756,7 USD [45 955.12 €] do que internamentos normais)	309.86 ± 31.09 USD (281.79 ± 28.15 €) - RAM's moderadas 1 988.19 ± 414.76 USD (1 800.11 ± 375.52 €) - RAM's graves	333 CAD 2008 (205.22 €) por visita à urgência 7528 CAD (4639.47 €) 2008 por internamento
<b>Custo devido a RAM's evitáveis</b>	3 003 800€	-	-	96 310 Rupias (1 365.44 €)	-	-	-	-
<b>% RAM's evitáveis</b>	42%	20.1%	-	37 %	-	-	-	-
<b>Custos nacionais devido a RAM's, por ano</b>	-	434 000 000 €	21 milhões USD 2008 (14 635 229 €) por 100 000 habitantes	-	-	-	-	35 700 000 dólares canadenses 2008 (21.9 milhões €)
<b>Potencial poupança a nível nacional</b>	-	87 000 000€	-	-	-	-	-	-

Taxa de conversão: 1 USD 2008 = 0.6969 € / 1 CAD 2008 = 0.6162 € / 1 USD = 0.9054 € / 1 Rupia = 0.0141 € / 1 Yuan = 0.1477 €

\*(-) não aplicável

\*(LASUTH) Unidades Pediátricas do Hospital Universitário do Estado de Lagos

Tabela 1: Estudos de prevalência e de custos de RAM's.



Rottenkolber (2011) concluiu no seu estudo, com duração de 2 anos, que de todos os internamentos, 3.25 % foram devidos a RAM's, com 20.1 % destas a serem consideradas evitáveis. A idade média dos doentes foi de  $71 \pm 14.7$  anos e os custos diretos devidos a RAM foram em média 2250 €. Extrapolando os resultados para níveis nacionais, na Alemanha, representa um gasto anual de 434 milhões de euros, sendo que destes 87 milhões são devido a RAM's evitáveis.

Na Suécia, no município de Östergötland, para todas as visitas médicas da amostra, no espaço de 3 meses, a taxa de RAM's foi de 12 %, com um custo médio de 444.9 USD de 2008 (310.05 €), o que se traduz num custo por 100 000 habitantes de 21 milhões de dólares americanos de 2008 (14.6 milhões de euros) (Gyllensten *et al.*, 2014).

Doshi (2012), no seu estudo realizado na Índia, para uma amostra de 6601 doentes em duas unidades médicas, concluiu que as RAM's afetaram 2.1 % dos doentes, sendo que 37% destas seriam evitáveis. O custo por doentes foi de 1070 rupias (15.17 €), sendo que o gasto devido a RAM's evitáveis foi de 96 310 rupias (1 365.44 €).

Para finalizar os estudos desenvolvidos para toda a população, Qing-ping (2014), para um total de 337 175 internamentos, calculou a percentagem de RAM's utilizando apenas notificações espontâneas, assim a incidência foi de 0.81 % o custo por RAM foi de 298.4 yuan (44.08 €).

Num dos estudos realizados em pediatria, em Michigan (Estados Unidos da América), com a duração de 7 meses, numa Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, a prevalência de crianças que sofreu, pelo menos, uma RAM foi de 13.1 %. Os custos nestes internamentos foram de  $62\,616.7 \pm 9\,309$  USD ( $56\,69316 \pm 8\,428.37$  €), mais 50 756.7 USD (45 955 €) do que nos outros internamentos (Du *et al.*, 2013).

No estudo que avaliou crianças, conduzido em Lagos, Nigéria, que decorreu nas Unidades Pediátricas do Hospital Universitário do Estado de Lagos (LASUTH), durante 18 meses, foram detetadas RAM's em 1.8 % dos doentes (0.6 % foram admitidos devido a RAM's enquanto que os restantes as desenvolveram durante o internamento). Os custos relativos a RAM's moderadas foram de  $309.86 \pm 31.09$  USD ( $281.79 \pm 28.15$  €), enquanto as RAM's graves implicaram um custo de  $1\,988.19 \pm 414.76$  UDS ( $1\,800.11 \pm 375.52$  €) (Oshikoya *et al.*, 2011).

Em Ontário, Canadá, o estudo para doentes com mais de 65 anos, com a duração de 5 anos, que recorreram ao Serviço de Urgência, detetou presença de RAM's em 0.75 % dos

doentes, com um custo médio de 333 CAD 2008 (205.22 €) por visita relacionada com RAM's e 7528 CAD 2008 (4639.47 €) por internamento devido a RAM's. O custo para todo o país foi estimado em 35.7 milhões de dólares canadianos (21.9 milhões de euros) (Wu, Bell e Wodchis, 2012).

### Estudos Realizados para RAM's a Grupos Farmacológicos (Anticoagulantes) ou para tipo de RAM's específicas (RAM's cutâneas)

No estudo realizado por Piazza (2011), onde o objetivo foi a avaliação das RAM's devido ao uso de anticoagulantes, numa amostra de 250 725 admissões foram determinadas 463 RAM's devidas ao seu uso, sendo que 70 % delas seriam potencialmente evitáveis. Após a deteção da reação, os custos médios referentes aos cuidados de enfermagem foram de 33 189 USD (30.002 €) e os referentes a cuidados farmacêuticos foram de 7 451 USD (6 735.5 €) (Piazza et al., 2011).

No outro estudo selecionado, foi avaliado o custo de reações adversas cutâneas, no Chang Gung Memorial

Hospital (CGMH), em Taiwan. A incidência de RAM's foi de 0.287 % com cerca de metade destas (50.2 %) a corresponderem a reações cutâneas. O custo atribuído a RAM's cutâneas definitivas - 916 USD (829 €) - foi mais de 2.5 vezes superior do que nos internamentos onde não se registou nenhuma reação (Liao et al., 2013).

Autor/ Data de publicação (Piazza et al., 2011) (Liao et al., 2013)

<b>País (região)</b>	Estados Unidos da América (Boston)	Taiwan
<b>Amostra (n)</b>	250 725	473 446
<b>Duração do estudo</b>	5 anos	3 anos
<b>Origem dos dados</b>	RAM's associadas ao uso de anticoagulantes em todos os internamentos de I hospital	Internamentos no CGMH
<b>% de RAM's</b>	463 RAM's devido a anticoagulantes	0.287 % (50.2 % reações cutâneas)
<b>Idade média ± DP</b>	62	
<b>Custo médio ± DP</b>	-	916 USD (829 €) RAM's definitivas
<b>Custo devido a RAM's evitáveis</b>	-	
<b>% RAM's evitáveis</b>	70 %	
<b>Custos nacionais devido a RAM's, por ano</b>	-	
<b>Potencial poupança a nível nacional</b>	-	

Tabela 2 –Estudos de RAM's devido a anticoagulantes e a RAM's cutâneas.

Taxa de conversão: 1 USD =0.9054 €

\*(-) não aplicável

\* (CGMH) Chang Gung Memorial Hospital

## **Discussão**

Tendo em conta a utilização de diversas definições de RAM's e populações, e até mesmo, o fato de os próprios locais/bases de dados utilizados na aquisição dos dados serem muito diferentes, conduz a que os resultados sejam discrepantes.

No estudo realizado por Perrone (2014), tendo em conta o fato de terem sido consideradas apenas as idas ao Serviço de Urgência, onde se pressupõe que as pessoas recorram, apenas, em situações graves, pode ser uma justificação da baixa prevalência, uma vez que as RAM's não graves não necessitam de intervenção médica para reverter.

Como pode ser observado pelos resultados apresentados, os custos em populações mais jovens ou mais idosas são tendencialmente superiores aos apresentados para uma amostra representativa de toda a população, pois esta população exige cuidados e tratamentos mais específicos, o que aumenta o seu custo. Adicionalmente, verifica-se que as RAM's que levam ao internamento hospitalar são mais dispendiosas do que as restantes.

No estudo realizado em Michigan, o custo por internamento é muito superior aos restantes (Du et al., 2013), Isto pode dever-se ao facto de os casos de iatrogenia terem origem numa Unidade de Cuidados Intensivos onde as RAM's poderiam ser de maior gravidade face aos outros locais de prestação de cuidados de saúde.

Há ainda a realçar que, alguns estudos foram realizados em países com cuidados de saúde e com economias diferentes, em alguns aspetos, comparativamente aos utilizados nos países Ocidentais, como é o caso da China (Doshi et al., 2012) e da Índia (Qing-ping et al., 2014). Isto pode explicar, em parte, o fato de os valores relativos ao tratamento de RAM's serem muito inferiores aos restantes.

Quanto à possibilidade de que, quando ocorrem reações adversas estas pudessem ser evitadas, todos os estudos onde este valor foi calculado indicam valores acima dos 20 %, o que se pode considerar um valor bastante significativo.

Os custos de RAM's a nível nacional, foi previsto para países desenvolvidos, sendo estes valores bastante elevados (434 milhões (Rottenkolber et al., 2011) na Alemanha e cerca de 14 milhões por 100 mil habitantes na Suécia (1.4 mil milhões para todo o país - considerando uma população de 9.6 milhões de pessoas))(Gyllensten et al., 2014).

## **Conclusão**

Tendo em conta as características diversas dos estudos encontrados, não sendo possível extrapolar os dados para a realidade portuguesa, será necessária a realização de um estudo a nível nacional para que se possam chegar a mais conclusões.

Como é possível observar, os custos relacionados com RAM's são elevados, sendo que as reações mais graves são tendencialmente mais caras e originam consequências mais nocivas para os doentes.

Contudo, é possível afirmar que a ocorrência de reações adversas é imprevisível e inevitável, até certo ponto, o que faz com que os custos associados às RAM's para os sistemas de saúde sejam elevados. Apesar de tudo, é possível evitar uma parte destas reações adversas o que se traduziria numa poupança considerável para todos os envolvidos.

## Bibliografia

- DOSHI, Maulik S. *et al.* - Intensive monitoring of adverse drug reactions in hospitalized patients of two medical units at a tertiary care teaching hospital. **Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics**. . ISSN 0976-500X. 3:4 (2012) 308–13. doi: 10.4103/0976-500X.103687.
- DU, Wei *et al.* - Incidence and costs of adverse drug reactions in a tertiary care pediatric intensive care unit. **Journal of Clinical Pharmacology**. . ISSN 00912700. 53:5 (2013) 567–573. doi: 10.1002/jcph.75.
- GYLLENSTEN, Hanna *et al.* - Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of pharmacists'. **International Journal of Clinical Pharmacy**. . ISSN 22107703. 34:4 (2012) 538–546. doi: 10.1007/s11096-012-9641-3.
- GYLLENSTEN, Hanna *et al.* - Economic Impact of Adverse Drug Events – A Retrospective Population-Based Cohort Study of 4970 Adults. **PLoS ONE**. . ISSN 1932-6203. 9:3 (2014) e92061. doi: 10.1371/journal.pone.0092061.
- LIAO, P. J. *et al.* - The cutaneous adverse drug reactions: risk factors, prognosis and economic impacts. **International journal of clinical practice**. . ISSN 1742-1241. 67:6 (2013) 576–84. doi: 10.1111/ijcp.12097.
- MARIA, Sílvia; GOMES, E. Mota - Notificação de reacções adversas medicamentosas : sua relevância para a saúde pública. 19:2001) 5–14.
- OSHIKOYA, Kazeem Adeola *et al.* - Incidence and cost estimate of treating pediatric adverse drug reactions in Lagos, Nigeria. **Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina**. . ISSN 1806-9460. 129:3 (2011) 153–164. doi: 10.1590/S1516-31802011000300006.
- PERRONE, Valentina *et al.* - Seriousness , preventability , and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments : a retrospective 2-year characterization. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**. 6:2014) 505–514.
- PIAZZA, Gregory *et al.* - Anticoagulation-associated Adverse Drug Events. **The American Journal of Medicine**. . ISSN 00029343. 124:12 (2011) 1136–1142. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.06.009.
- QING-PING, Shi *et al.* - Consequences, measurement, and evaluation of the costs associated with adverse drug reactions among hospitalized patients in China. **BMC Health Services Research**. . ISSN 1472-6963. 14:1 (2014) 73. doi: 10.1186/1472-6963-14-73.
- ROTTENKOLBER, Dominik *et al.* - Adverse drug reactions in Germany: Direct costs of internal medicine hospitalizations. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. 20:6 (2011) 626–634.
- ROUTLEDGE, P. A.; O'MAHONY, M. S.; WOODHOUSE, K. W. - Adverse drug reactions in elderly patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**. . ISSN 03065251. 57:2 (2004) 121–126. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01875.x.

SHAMLIYAN, Tatyana - Adverse drug effects in hospitalized elderly: Data from the healthcare cost and utilization project. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**. . ISSN 11791438. 2:1 (2010) 41–63. doi: 10.2147/CPAA.S8779.

STARK, Renee G.; JOHN, Jürgen; LEIDL, Reiner - Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: a modelling approach. **BMC health services research**. . ISSN 1472-6963. 11:1 (2011) 9. doi: 10.1186/1472-6963-11-9.

WETTACH, Carmen *et al.* - Pharmacovigilance in pregnancy: Adverse drug reactions associated with fetal disorders. **Journal of Perinatal Medicine**. . ISSN 03005577. 41:3 (2013) 301–307. doi: 10.1515/jpm-2012-0091.

WHO. **International Drug Monitoring: The Role of Hospital**. WHO: Geneva, 1969

WU, Chen; BELL, Chaim M.; WODCHIS, Walter P. - Incidence and Economic Burden of Adverse Drug Reactions among Elderly Patients in Ontario Emergency Departments. **Drug Safety**. . ISSN 0114-5916. 35:9 (2012) 769–781. doi: 10.2165/11599540-000000000-00000.