

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ENSAIOS SOBRE OS CUSTOS DA MORBIDADE E MORTALIDADE ASSOCIADA  
AO USO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL**

**GABRIEL RODRIGUES MARTINS DE FREITAS**

Porto Alegre, 2017



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ENSAIOS SOBRE OS CUSTOS DA MORBIDADE E MORTALIDADE ASSOCIADA  
AO USO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL**

Tese apresentada por **Gabriel Rodrigues  
Martins de Freitas** para obtenção do  
GRAU DE DOUTOR em Ciências  
Farmacêuticas

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Isabela Heineck

Co-orientador: Prof. Dr. Giacomo Balbinotto

Porto Alegre, 2017

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 29 de agosto de 2017, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dr. Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui  
Universidade Federal Fluminense (UFF)

Profa. Dra. Márcia Regina Godoy  
Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS)

Prof. Dr. Mauro Silveira de Castro  
Universidade Federal do Rio Grande do SUL (UFRGS)

#### CIP - Catalogação na Publicação

Freitas, Gabriel Rodrigues Martins de  
ENSAIOS SOBRE OS CUSTOS DA MORBIDADE E  
MORTALIDADE ASSOCIADA AO USO DE MEDICAMENTOS NO  
BRASIL / Gabriel Rodrigues Martins de Freitas. --  
2017.

195 f.

Orientadora: Isabela Heineck.

Coorientador: Giacomo Balbinotto.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-  
RS, 2017.

1. Morbidade Relacionada a Medicamento. 2.  
Economia da Saúde. 3. Impacto Econômico. 4. Cost of  
Illness. 5. Microcosting. I. Heineck, Isabela,  
orient. II. Balbinotto, Giacomo, coorient. III.

Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no Centro de Informação sobre Medicamentos do Rio Grande do Sul (Faculdade de Farmácia da UFRGS e Conselho Regional de Farmácia do Rio Grande do Sul) e no Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde/HCPA, com financiamento do CNPq.



## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus, por seus planos maiores e sua proteção.

À minha vó, Terezinha, por sempre estar em meus pensamentos e por suas orações por mim.

Aos meus pais, Francisco Hernúzio Freitas Filho e Patrícia Rodrigues Martins de Freitas, que por uma vida de dedicação e trabalho me permitiram realizar sonhos e conquistas.

À minha irmã, Bruna, por sempre torcer por mim, pelas ponderações importantes na minha vida que me fez até aqui e por tentar me ensinar a ser mais compreensivo.

Aos meus tios, tias e toda família que também sempre torceram por mim, me deram força mesmo de longe e suas orações por mim.

A minha orientadora Isabela Heineck, pela oportunidade e confiança depositada em mim, há 8 anos atrás quando vim do Rio de Janeiro pedir uma chance para fazer a prova do mestrado. Sua orientação foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu co-orientador Giacomo Balbinotto, por ser um pesquisador competente e ter me mostrado uma nova área da ciência a ser seguida.

Aos meus amigos do Grupo de Pesquisa e Desenvolvimento em Atenção Farmacêutica da UFRGS, pelos conselhos, carinho, e por compartilharem comigo conhecimento e alegrias. Um agradecimento especial aos amigos Rodrigo Silveira Pinto, Agnes Gossenheimer e Márcia dos Angeles, pela parceria na vida longe de casa e da família e pelos sonhos compartilhados. E ao Professor Mauro de Castro, por sua extrema competência, genialidade, filosofia e ensinamentos.

Aos amigos gaúchos que fiz ao longo da minha estada nesta terra que amenizaram o sofrimento de estar longe de casa, em especial Jonas Mallmann, Vinícius Altnetter e Ariston Frasnelli.

Aos companheiros de luta farmacêutica que fiz durante exercício laboral no Conselho Regional de Farmácia do Rio Grande do Sul. Em especial Roberto Canquerini, Maurício Nin, Renato Vianna, Zelma Padilha, Diego Gnatta. Pela força na luta, obrigado!

Aos amigos e mestres que conheci durante atividades em prol da profissão farmacêutica, através do Conselho Federal de Farmácia e da Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica. Em especial, Professores Tarcisio Palhano e Silvia Storpirtis, Josélia Frade, Angelita Melo, Cassyano Correr, Dayani Galato, Francilene Silva, Marcos Valério, Wellington Barros, Patrick Sousa, Walleri Reis e Thais Teles. Pelos ensinamentos, discussões e risadas, obrigado!

Aos farmacêuticos e graduandos de Farmácia que conheci ao longo do caminho que me mostraram que vale a pena apostar na educação clínica farmacêutica e no seu poder de transformação para a profissão. Em especial Leonel Almeida, Fernanda Pillar, Cris Manoela, Otávio Américo e Camila Muneretto.

A todos que me amam e se importam comigo. MUITÍSSIMO OBRIGADO!





*“It has been said that more mistakes in medicine are made by those who do not care  
than by those who do not know”*

Hepler CD (*apud*) Rakel RE



## RESUMO

**Introdução:** As morbidades e mortalidade relacionadas ao uso de medicamentos (MRM) representam um desafio para a saúde pública e são consequências da utilização não efetiva e insegura dos medicamentos. Estudos internacionais mostram como as MRM afetam pacientes internados no hospital e como podem ser evitadas na maioria dos casos. Entretanto, pouco é conhecido sobre as MRM na prática ambulatorial. Estas pesquisas têm abordado as consequências clínicas negativas para os usuários de medicamentos e sugerem que vultosas somas de recursos financeiros são utilizadas para manejar e resolver estas morbidades ao redor do mundo. Já no Brasil, o conhecimento sobre as MRM é escasso em ambas perspectivas e o seu impacto econômico é desconhecido.

**Objetivo:** O propósito desta Tese foi obter uma estimativa sobre os gastos com morbidade e mortalidade associadas ao uso de medicamentos no Brasil, utilizando modelos farmacoeconômicos (teórico e empírico). **Métodos:** Foram considerados como morbidades relacionadas a medicamentos os novos problemas de saúde advindos da utilização de uma farmacoterapia (por exemplo, reações adversas, dependência a medicamentos e intoxicação por *overdose*) e as falhas terapêuticas (por exemplo, efeito insuficiente dos medicamentos e problemas de saúde não tratados). Foram conduzidos dois estudos utilizando abordagens distintas (*bottom up* e *top down*) na coleta de dados sobre custos. O primeiro estimou, por meio da análise do tipo *microcosting*, os custos para resolução de Morbidades Relacionadas a Medicamentos em casos identificados no serviço de emergência de um hospital universitário. **Resultados:** O custo médio para tratar cada um desses pacientes é de aproximadamente R\$ 2.200. Reações adversas a medicamentos, falta de adesão à farmacoterapia e problemas resultantes da administração de doses incorretas foram as causas mais prevalentes das morbidades. No segundo estudo, um modelo do tipo *cost-of-illness* foi traduzido e adaptado para a realidade brasileira, e então um painel com especialistas (farmacêuticos e médicos) foi realizado para estimar a proporção de pacientes que experimentam uma MRM, a proporção de MRM evitáveis e as consequências clínicas resultantes desta morbidade. A partir disto, o custo das MRM para o sistema de saúde brasileiro foi modelado, baseado em estatísticas nacionais sobre o consumo de serviços de saúde. Os especialistas julgaram as morbidades relacionadas a medicamentos como um evento bastante frequente. De acordo com

esta estimativa central, as MRM seriam responsáveis por um uso considerável de recursos, podendo chegar a 23% do orçamento público anual total destinado à saúde no Brasil. Para cada real gasto com medicamentos, pelo Ministério da Saúde no Brasil, cinco reais seriam gastos para resolver as MRM. Da mesma forma foi verificado que mais da metade dos casos seriam evitáveis. **Conclusão:** As MRM são, de fato, um problema de ordem econômica-orçamentária, clínica e humanística para os usuários de medicamentos e para o sistema de saúde brasileiro, e que é imperiosa a criação de políticas públicas e ações capazes de evitar os danos gerados pelo uso não racional de medicamentos, garantir a segurança dos pacientes, bem como uma melhor alocação de recursos em saúde.

**Palavras chave:** Morbidade relacionada a medicamentos; impacto econômico; *microcosting*; economia da saúde; painel com especialistas; visitas à emergência.

## ABSTRACT

**Introduction:** Drug related morbidities and mortality (DRM) is a challenge to public health due to the consequences of ineffective and unsafe medicines use. It is well known that the DRM are common among hospitalized patients, and are preventable to some extent, but little is known about DRM outside the hospital. In Brazil, the knowledge on the subject is scarce and its economic impact is unknown. However, international studies suggest that DRM result in considerable amounts of financial resources to manage and resolve these morbidities around the world and the negative clinical consequences for those who use medicines. **Aim:** In this thesis, the drug related morbidities include: new medical problems arising from the pharmacotherapy (adverse effects, addiction to drugs and intoxication by overdose) and therapeutic failure (e.g. insufficient drug effect and untreated health problems). **Methods:** Two studies were conducted using different methodologies. The first study was a cross-sectional study, based on a microcosting analysis, where patients admitted to a teaching hospital emergency were identified in order to determine the proportion of people seeking health services due to a DRM, and, consequently, to obtain the cost for manage these patients. **Results:** It was observed that 14.6% of patients visiting an emergency service, do so because of a DRM and the average cost to treat each of these patients is approximately R\$ 2,000. Adverse drug reactions, lack of adherence to pharmacotherapy and problems resulting from the administration of incorrect doses were the most prevalent causes of morbidity. In the second study, a cost-of-illness model was translated to portuguese and adapted, and then a panel of experts (pharmacists and physicians) was conducted to estimate the proportion of patients experiencing DRM, the proportion of preventable DRM, and the negative outcomes resulting from this morbidity. From this, the DRM cost for the Brazilian Health System was modeled, based on national statistics on the consumption of health services. Experts have judged drug-related morbidities to be a fairly frequent event. According to central estimate, the DRM would be responsible for a considerable use of resources, being able to reach 23% of the total annual public health budget in Brazil. For each real (R\$ 1,00) spending on medicines, by the Brazilian Ministry of Health, five reais (R\$ 5,00) would be spent to manage the DRM.

Likewise, in this study it was also verified that more than half of the cases would be avoidable. In the second, a panel of experts (pharmacists and physicians) was performed to estimate the proportion of patients experiencing an DRM, DRM preventable ratio and the clinical consequences of this morbidity. From this, the cost of DRM for the Brazilian health system was modeled, based on national statistics on the consumption of health services. **Conclusion:** Based on these and many other results presented in this thesis, it is concluded that the DRM are indeed, an economic, clinical and humanistic issue for those who use medicines and to the Brazilian health system, and that is overriding the establishment of public policies and actions to prevent the damage caused by the non-rational use of medicines to ensure patient safety and to the best allocation of health resources.

**Key words:** Drug related morbidity; economic impact; micro costing; cost-of-illness; panel of experts; emergency room visits.

## APRESENTAÇÃO

Esta *Tese* é composta por dois ensaios. Em um primeiro momento, realizamos um estudo sobre os custos associados ao manejo dos pacientes que procuraram atendimento de emergência devido a MRM, desde a entrada destes no serviço até a obtenção de alta hospitalar, a partir da perspectiva do hospital.

A segunda abordagem utilizou um modelo desenvolvido por Johnson e Bootman, em 1995, adaptado, que estimou os custos da morbimortalidade associada ao uso de medicamentos no Brasil, a partir da perspectiva do SUS.

A combinação de métodos permitiu retratar de forma mais abrangente a magnitude e as consequências econômicas das morbidades relacionadas com medicamentos na sociedade.





## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1: Modelo conceitual da árvore de decisão para Morbidades Relacionadas a Medicamentos.....64**

### *Capítulo 1*

**Figure 1: Flow of patients in the study on drug-related health problems that led to the emergency department visits.....97**

### *Capítulo 2*

**Figure 1: Conceptual decision-tree model for Drug-related Morbidity.....129**

**Figure 2: Tornado Diagram of DRMs in Brazil .....132**



## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1: Classificação dos PRMs de acordo com Hepler &amp; Segal.....</b>	<b>45</b>
<b>Quadro 2: Classificação dos PRMs de acordo com Cipolle, Strand e Morley &amp; III Consenso de Granada.....</b>	<b>46</b>
<b>Quadro 3: Exemplos de custos em saúde.....</b>	<b>58</b>



## LISTA DE TABELAS

### *Capítulo 1*

Table 1: Cost components, days in hospital, total cost and daily cost of management of DRM .....	98
Table 2: Costs with reference to causes of Drug-related Morbidity detected in E-HCPA .....	99
Table 3: Costs of ADR detected in E - HCPA by therapeutic class.....	100
Table 4: Calculations of sensitivity analyses.....	102

### *Capítulo 2*

Table 1: Place of clinical activities development and professional train.....	127
Table 2: Cost of definition on Drug-related Morbidity in different scenarios .....	131
Table 3: DRMs cost of illness result considering diferente cost scenarios .....	133
Table 4: Impact on the DRMs cost of illness related to the variation of the outcome probabilities.....	133



## LISTA DE ABREVIATURAS

ADE – *Adverse Drug Event*

ADR – *Adverse Drug Reaction*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

COI – *Cost-of-illness*

DALY – *Disability-adjusted life year*

DRM – *Drug Related Morbidity*

DRP – *Drug Related Problem*

EAM – Evento Adverso a Medicamentos

ED – *Emergency Department*

FT – Falha Terapêutica

HCPA – Hospital das Clínicas de Porto Alegre

MRM – Morbidade Relacionada a Medicamentos

NMP – *New medical problem*

NPS – Novo Problema de Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

*PCNE - Pharmaceutical Care Network Europe*

PRF – Problema Relacionado a Farmacoterapia

PRM – Problema Relacionado a Medicamentos

PS – *Pharmaceutical services*

QALY – *Quality-adjusted life year*

RAM - Reação Adversa a Medicamentos

RNM - Resultados Negativos Relacionados a Medicamentos

TF – *Therapeutic failure*





## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	27
2. OBJETIVOS.....	33
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	37
3.1 MORBIDADES RELACIONADAS A MEDICAMENTOS (MRM).....	39
3.2 CUSTOS ASSOCIADOS ÀS MORBIDADES DECORRENTES DO USO DE MEDICAMENTOS .....	49
3.3 INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS E SEU IMPACTO ECONÔMICO .....	53
3.4 ANÁLISE DE CUSTO DA DOENÇA (COST-OF-ILLNESS - COI).....	56
4. METODOLOGIA .....	65
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	73
6. CAPÍTULO 1 – <i>ECONOMIC IMPACT OF EMERGENCY VISITS DUE TO DRUG- RELATED MORBIDITY ON A BRAZILIAN HOSPITAL</i> . PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA NA “ <i>VALUE IN HEALTH REGIONAL ISSUES</i> ” .....	85
7. CAPÍTULO 2 – <i>DRUG RELATED MORBIDITY IN BRAZIL: A COST OF ILLNESS MODEL</i> . ARTIGO SUBMETIDO A REVISTA “ <i>PLOS ONE</i> ” .....	115
8. DISCUSSÃO GERAL.....	145
9. CONCLUSÃO GERAL.....	151
10. ANEXOS.....	155



---

## 1. INTRODUÇÃO

---



Os medicamentos constituem-se num recurso fundamental e crítico dos serviços de saúde na maioria das sociedades e culturas. Quando disponíveis, são frequentemente considerados componentes essenciais de muitos programas de prevenção e tratamento de diversas doenças. Entretanto, o potencial benefício dos medicamentos nem sempre é alcançado, pois há um hiato entre a eficácia comprovada, demonstrada em ensaios clínicos, e a sua real efetividade na prática clínica. Portanto, o uso de medicamentos pode estar associado ao surgimento de morbidade e mortalidade (HEPLER, 2003; OPAS/OMS, 2004; LEITE, 2008; GUERREIRO, 2012).

Resultados negativos decorrentes do uso de medicamentos, repercutem na saúde dos pacientes e geram gastos adicionais de recursos sanitários e sociais e se transformam num importante problema de saúde pública (FERNANDEZ, 2004). Estima-se que o custo dos problemas relacionados com medicamentos (PRM) seja igual ou superior ao custo dos próprios medicamentos (ERNST, 2001). O custo da morbimortalidade relacionada a medicamentos tem aumentado significativamente ao longo dos anos e em 2008 foi estimado em 289 bilhões de dólares nos Estados Unidos, sendo a maior parte deste valor relativo a internações hospitalares (NEHI, 2009).

As causas destas falhas incluem PRM como: a seleção e dosagem dos medicamentos equivocadas, erros na sua administração e falta de adesão dos pacientes ao tratamento prescrito, interações fármaco-fármaco e fármaco-alimento e reações adversas aos medicamentos (RAM) (FIP/OMS, 2010).

O Instituto de Medicina dos EUA no documento *To Err Is Human: Building a Safer Health System* (KOHN et al, 2000), identifica erros de medicação como sendo o tipo mais frequente dentre os erros envolvendo a área da saúde, ocasionando milhares de mortes evitáveis e bilhões de dólares gastos. Mais recentemente, estes dados foram atualizados e colocam os erros médicos e de medicação como a terceira maior causa de morte nos EUA (MAKARY, 2016). No mínimo, 1,5 milhões de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) evitáveis acontecem a cada ano nos EUA e 62,3% das RAMs que levam a internação hospitalar são evitáveis, tendo em vista a sua previsibilidade (MCDONNELL, 2002; ASPDEN, 2007).

Segundo o relatório *Global Burden of Disease*, da Organização Mundial da Saúde (OMS), EAM foram responsáveis por 83.700 mortes em 2010, e

1.090.000 DALY<sup>1</sup> (*Disability-Adjusted Life Years*). O mesmo relatório afirma ainda que EAM está entre as 80 principais causas de anos vividos com incapacidade no mundo (VOS, 2012).

O dano evitável provocado pelo uso de medicamentos é prevalente em vários sistemas de saúde. O custo correspondente para resolver ou indenizar as vítimas por tais danos é significativo e os recursos poderiam ser melhores empregados em sistemas de prevenção (HEPLER, 2010).

Conhecer os custos da morbidade e mortalidade relacionada a medicamentos é de grande relevância para os gestores de sistemas de saúde, para os pacientes e para a sociedade. Através do conhecimento destes custos é possível estruturar ações preventivas e de redução do dano evitável relacionado aos medicamentos a fim de produzir impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, na segurança do sistema de saúde e na eficiência no uso dos recursos (MORRIS, 2002; ALVES, 2012).

Uma das formas de promover a segurança dos pacientes é a provisão de serviços farmacêuticos através do Cuidado Farmacêutico. O farmacêutico se responsabiliza por identificar, prevenir e solucionar problemas relacionados a medicamentos, a fim de resolver morbidades relacionadas a medicamentos (MRM), garantindo melhor efetividade e segurança do tratamento (HEPLER, 2003). Este profissional deve ter uma visão integral do paciente, identificar seu momento entre os ciclos de vida, e prover cuidados em saúde adequados às suas necessidades (CORRER, 2013). O Cuidado Farmacêutico é o modelo de prática que orienta a provisão de diferentes serviços farmacêuticos, ou seja, uma prática clínica centrada na pessoa, família e comunidade, na qual as decisões e as responsabilidades são compartilhadas com o paciente e a equipe de saúde. Alguns estudos mostram que a reconciliação de medicamentos, por exemplo, realizada em hospitais e em serviços de emergência, é uma intervenção custo efetiva para resolver MRM (CHINTHAMMIT, 2012; ETCHELLS, 2012; CFF, 2016). Outra situação importante é a identificação e resolução de PRM em farmácias comunitárias que podem ser realizadas com ou sem contato com o prescritor (WESTERLUND, 1999). Uma meta-análise conclui que o atendimento direto ao paciente realizado pelo farmacêutico

---

<sup>1</sup> *Disability-Adjusted Life Years* (DALY) pode ser definido como uma medida do tempo vivido com incapacidade e do tempo perdido devido à mortalidade prematura (Murray, 1994).

tem efeitos favoráveis em vários aspectos para o paciente, para seus cuidados em saúde e em seus estados da doença (CHISHOLM-BURNS, 2013).

Para uniformizar e estimar os custos dos eventos negativos para o sistema de saúde podem ser realizadas análises farmacoeconômicas. Estas análises fornecem informações para que os tomadores de decisão possam fazer a melhor escolha dentro de parâmetros definidos. Farmacoeconomia é a descrição e a análise dos custos e da terapia, para os sistemas de assistência à saúde e para sociedade. Ela identifica, mede e compara os custos e consequências do uso de produtos e serviços farmacêuticos (RASCATI, 2010).

Embora existam muitos estudos sobre identificação e caracterização de PRM, pouco é conhecido sobre seus reais desfechos clínicos e menos ainda sobre os custos para manejar os desfechos negativos associados ao uso de medicamentos. Estudos brasileiros abordando as morbidades relacionadas a medicamentos e seus custos inexistem e estudos internacionais apontam para um vultuoso gasto dos sistemas de saúde para a resolução de MRM. Pretende-se, assim, com este trabalho, obter estimativas nacionais sobre os gastos da morbimortalidade associada ao uso de medicamentos no Brasil. Para tanto, foi utilizado um modelo teórico analítico e realizado um estudo observacional na emergência de um hospital de Porto Alegre. As estimativas e os cálculos serão apresentados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e do hospital estudado. Com estas estimativas esperamos contribuir com a criação de políticas para minimizar o problema e conseqüentemente, para a promoção do uso seguro e eficaz de medicamentos no Brasil.





---

## 2. OBJETIVOS

---



## 2.1 Objetivo geral

Obter uma estimativa, para o caso do Brasil, sobre os gastos com morbidade e mortalidade associado ao uso de medicamentos utilizando modelos farmacoeconômicos teórico e empírico<sup>2</sup>.

## 2.2 Objetivos específicos

- Estimar, na perspectiva do Sistema Único de Saúde, o custo para resolução das morbidades associadas ao uso de medicamentos no Brasil através de um modelo farmacoeconômico do tipo *cost-of-illness* adaptado;
- Relacionar custos em saúde no Brasil com o custo dos desfechos negativos relacionados ao uso de medicamentos;
- Mensurar custos para tratar pacientes que chegam à emergência com algum tipo de morbidade relacionada a medicamentos, na perspectiva de um hospital universitário.
- Calcular a proporção dos custos relacionados às MRM evitáveis.

---

<sup>2</sup> Modelo farmacoeconômico: No que se diz respeito às avaliações econômicas em saúde, modelo é qualquer estrutura matemática que se propõe representar desfechos em saúde e econômicos de pacientes ou populações em cenários variados (SOAREZ, 2014 apud KUNTZ, 2001). O modelo empírico foi realizado a partir de observação *in loco* e o modelo teórico foi construído através de um painel de especialistas.



---

### **3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

---



### 3.1 MORBIDADES RELACIONADAS A MEDICAMENTOS (MRM)

Medicamentos são utilizados para curar ou tornar mais lento o processo de evolução das doenças, reduzir sintomas e melhorar a qualidade de vida das pessoas. Entretanto, mesmo com muitos esforços para promover seu uso racional, uma série de estudos nacionais e internacionais alertam para os problemas que os medicamentos podem induzir. Dados mostram que danos e mortes, evitáveis, decorrentes do uso de medicamentos são um dos maiores problemas de saúde pública das nações industrializadas. Os custos, humano e financeiro, da morbidade relacionada a estes agentes impacta a sociedade como um todo (HEPLER, 2003; STARK, 2009; ANDREAZZA, 2011).

Estudos de diversos países têm demonstrado a necessidade de uma melhor gestão da farmacoterapia. Isto tornou-se mais claro a partir de pesquisas que mostram alta frequência de prescrição inadequada, falta de monitorização dos resultados, reações adversas e não-adesão ao tratamento. Outros mostram ainda, os resultados adversos da terapia medicamentosa. O dano causado ao paciente devido ao uso de medicamentos é geralmente evitável e dispendioso (HEPLER, 2010).

Atualmente existe uma grande diversidade de termos que têm sido empregados para descrever tais eventos indesejáveis. O termo mais comumente utilizado é “reação adversa a medicamentos” (RAM), que pode ser definido como “qualquer resposta prejudicial (nociva) ou indesejável, não-intencional a um medicamento, que se manifesta após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doença ou para modificação de função fisiológica” (WHO, 2002). Portanto, RAM trata do risco inerente ao uso de medicamentos, mesmo quando usados de forma adequada.

Eventos adversos e erros médicos ou assistenciais são termos relacionados com a segurança de qualquer tratamento (incluindo, por exemplo, cirurgia ou farmacoterapia). Um evento adverso pode ser descrito como um dano causado por um tratamento, enquanto que, um erro assistencial, seria a falha de uma ação planejada ou o uso de um plano errado para alcançar um objetivo (MURF, 2007). Um erro assistencial, que resulta em danos é um evento adverso evitável. No entanto, apenas uma pequena proporção de todos estes erros resulta em eventos

adversos e muitos eventos adversos ocorrem sem um erro assistencial (GYLLESTEN, 2014).

Um evento adverso que resulta de uma farmacoterapia é chamado de evento adverso a medicamentos (EAM), e o termo correspondente, quando queremos abordar “erro”, é erro de medicação (GYLLESTEN, 2014). EAM pode ser conceituado como “qualquer injúria ou dano não intencional causado pelo uso de medicamentos que resulta em alguma incapacidade” ou “dano relacionado ao uso de um medicamento” (LEAPE, 1991; BATES, 1998; KOHN, 2000). Um evento adverso inclui qualquer sinal desfavorável e não intencional, sintomas, ou doença temporariamente associada com o uso do medicamento (NOTIVISA, 2016; OMS/OPAS, 2004). Então, EAM está relacionado a um dano resultante do uso apropriado, ou não, de medicamentos. Geralmente, os estudos que abordam EAM, incluem neste termo, por exemplo, RAM, dependência, intoxicação e efeito subterapêutico da farmacoterapia (COMPTON, 2007; LEENDERTSE, 2010). A *American Society of Healthy-System Pharmacists* define o termo erro de medicação como “qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, pode causar ou levar ao uso inadequado de medicamentos ou dano ao paciente, enquanto o medicamento estiver em poder do profissional de saúde, paciente ou consumidor. Tais eventos podem estar relacionados à prática profissional, como problemas de comunicação, prescrição, preparação, dispensação, distribuição, administração, treinamento, monitoramento e uso de medicamentos e até a problemas nos produtos usados na área de saúde, em seus rótulos, embalagens e nomes” (ASHSP, 1998).

Os conceitos de RAM e EAM se diferenciam por dois importantes aspectos: (a) o EAM pode resultar de “doses não usuais”; e (b) para classificar como EAM não é necessário que haja uma relação causal estabelecida, enquanto que para a RAM esta deve ser pelo menos possível. Portanto, EAM é um termo mais abrangente, pois também está relacionado ao processo de uso dos medicamentos, resultando de erro de medicação e outros tipos de uso inapropriado. Não são classificadas como EAM ou RAM as falhas terapêuticas atribuídas à farmacoterapia inefetiva e os problemas de saúde diagnosticados, porém com farmacoterapia não instituída (HEPLER, 2003).



Os estudos realizados sobre as falhas da farmacoterapia têm se multiplicado desde 1990 quando Hepler e Strand publicaram o trabalho seminal sobre Cuidado Farmacêutico ou Atenção Farmacêutica ("*pharmaceutical care*"), como sendo: "a provisão responsável da farmacoterapia com o objetivo de alcançar resultados satisfatórios (cura de uma doença; eliminação ou redução de sintomas; controle de uma condição crônica de saúde; prevenção de problemas de saúde) que melhorem a qualidade de vida dos pacientes". Desta forma, surge também o conceito de "*drug-related problems*", traduzido para o português como problemas relacionados a medicamentos (PRM). Este é outro termo muito utilizado para abordar resultados negativos da farmacoterapia e pode ser definido como "evento ou circunstância que envolve o tratamento medicamentoso de um paciente e que interfere, real ou potencialmente, na obtenção de um resultado ótimo da farmacoterapia" (HEPLER e STRAND, 1990). O elemento essencial desta definição é o impacto negativo da farmacoterapia no desfecho de saúde. Se não há nenhum impacto real ou potencial, não há PRM (VAN MILL, 2005).

Os PRM foram sistematizados por diversos grupos de pesquisa ao redor do mundo, existindo pelo menos treze definições e sistemas de classificação (VAN MILL, 2004). Não cabendo a presente Tese dissertar sobre todas essas definições, cabe salientar que este grande número de definições e classificações se traduz em uma importante limitação para comparar os resultados de diferentes estudos, já que os termos variam demasiadamente, bem como a metodologia utilizada para identificação dos PRM.

Cipolle, Morley e Strand utilizaram o termo "problema relacionado à farmacoterapia" (PRF), em vez de PRM. Este conceito refere-se geralmente a uma abordagem do sistema de uso de medicamentos, incluindo problemas em todos os processos da farmacoterapia, a partir da perspectiva do paciente (CIPOLLE, STRAND, MORLEY, 1998). Hepler conceitua PRF como "qualquer circunstância que um profissional competente julgue ser inconsistente com o objetivo terapêutico esperado, mas que por si só não constitui um dano; é um dano observável e latente, ainda não manifestado". Hepler afirma que este termo no original tinha a mesma conotação do termo PRM, porém alguns autores passaram a usá-lo de maneira errada para denotar um desfecho. Essa ambiguidade desfoca uma distinção importante entre PRM (parte do processo da terapia medicamentosa) e MRM (um

resultado da terapia medicamentosa). Por exemplo, um paciente é admitido em um hospital por *overdose* (de um medicamento necessário e prescrito). Classificar *overdose* como uma morbidade seria confundir processo de uso com o desfecho, já que *overdose* é parte do processo e por algum motivo o paciente utilizou o medicamento na dose acima da necessária. Algumas pessoas, após utilizarem um determinado medicamento em doses maiores que as habituais, podem apresentar intoxicação, outras não (HEPLER, 2003; HEPLER, 2010).

Percebemos, portanto, que o conceito do que vem a ser um problema relacionado a medicamentos é bastante controverso na literatura internacional. Vários termos em português são utilizados como sinônimos, entre eles os PRF, “problemas farmacoterapêuticos” ou “resultados negativos da medicação (RNM)”. Este último consiste numa nova abordagem da questão proposta no III Consenso de Granada, que busca diferenciar os problemas ocorridos no processo de uso dos medicamentos das falhas nos resultados da farmacoterapia. É proposta a substituição do termo “Problemas Relacionados com Medicamentos” por “Resultados Negativos da Medicação”, sendo estes entendidos como “resultados de saúde não adequados ao objetivo da farmacoterapia e associados ao uso ou à falha no uso de medicamentos” (CORRER, NOBLAT & CASTRO, 2011).

A Rede Europeia de Atenção Farmacêutica (Pharmaceutical Care Network Europe - PCNE) define problemas relacionados aos medicamentos como “um evento ou circunstância envolvendo a farmacoterapia que interfere realmente ou potencialmente com os resultados de saúde desejados” (PCNE, 2010).

Já o Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica não difere muito deste último e traz a seguinte definição para PRM: “Um problema de saúde, relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do paciente” (IVAMA, 2002).

Como já citado anteriormente, o PRM é real, quando manifestado, ou potencial, quando há risco de sua ocorrência. Pode ter diferentes causas, tais como as relacionadas ao sistema de saúde, ao usuário e seus aspectos biopsicossociais, aos profissionais de saúde e ao medicamento. Segundo o Consenso supracitado, a identificação de PRMs segue os princípios de necessidade, efetividade e segurança, próprios da farmacoterapia. O trabalho pioneiro de Hepler e Strand segue sendo até

hoje o mais difundido sobre o tema. Atualmente, esses autores definem esses problemas como “qualquer evento indesejável vivenciado pelo usuário que envolva a farmacoterapia e que interfere com o alcance das metas terapêuticas do tratamento”.

Um problema do usuário, relacionado à farmacoterapia, sempre possui três componentes principais, a queixa, a farmacoterapia e a relação causal entre estes: 1) um evento indesejável ou o risco de um evento indesejável é vivenciado pelo usuário. O problema pode ter a forma de uma queixa clínica, sinal, sintoma, diagnóstico, doença, agravo, disfunção, exames laboratoriais alterados ou uma síndrome. Esses eventos podem ser resultado de condições fisiopatológicas, psicológicas, socioculturais ou mesmo econômicas. 2) a farmacoterapia (produtos e/ou regime posológico) faz parte do problema. 3) existência de uma relação ou suspeita de relação causal entre o evento e a farmacoterapia. O evento pode ser consequência da farmacoterapia, numa relação direta causa-efeito, e/ou pode requerer a adição ou modificação da farmacoterapia para sua resolução ou prevenção (CORRER, NOBLAT & CASTRO, 2011).

Por outro lado, erros de medicação compreendem erros existentes de fato, enquanto os PRM incluem também experiências indesejáveis resultantes de terapia racional de medicamentos. EAM são evitáveis se causados por erros de medicação, mas nem todos os erros de medicação ou PRM resultam em EAM (GYLLENSTEN, 2014).

Podemos então, pelas definições citadas acima, compreender que a principal diferença entre PRM e PRF é que o primeiro foca no medicamento, enquanto o segundo abrange as etapas envolvidas no processo de uso de medicamentos<sup>3</sup>.

Apesar da ausência de um conceito universalmente aceito para o tema, todas as definições apresentadas são muito semelhantes e partem de problemas de saúde vivenciados pelo usuário, que podem ser causados ou tratados pela farmacoterapia. Além disso, os princípios básicos ligados à farmacoterapia, ao processo de uso de medicamentos e aos seus efeitos terapêuticos sobre o usuário são muito bem

---

<sup>3</sup> Na presente Tese, consideraremos PRM e PRF como sinônimos, porém utilizando o significado mais amplo para definir o termo.

compreendidos e podem ser observados nos Quadros 1 e 2 (CORRER, NOBLAT & CASTRO, 2011).

Hepler propõe ainda que é necessário existir um termo que contenha todos os desfechos adversos da farmacoterapia, incluindo os efeitos indesejáveis graves dos medicamentos e os desfechos da não utilização de uma farmacoterapia válida ou a utilização de uma farmacoterapia inefetiva. PRM poderia ser utilizado, mas tem sido empregado, de forma confusa e ambígua, como citado anteriormente. A definição de EAM poderia ser estendida para incluir falha no tratamento e uma farmacoterapia não instituída para uma indicação válida (HEPLER, 2003). Portanto, este autor cunha o termo morbidade relacionada a medicamentos.

O conceito de MRM é muito mais amplo que o de reações adversas a medicamentos e apenas um pouco mais amplo que o de eventos adversos a medicamentos. Assim como EAM, morbidades relacionadas a medicamentos incluem erros de medicação e problemas associados ao uso dos medicamentos. Adicionalmente, MRM inclui danos causados por farmacoterapia inefetiva ou a não adesão a tratamentos indicados (HEPLER, 2010).

MRM pode ser definido como “um dano não intencional ao paciente (isto é, um resultado clínico grave, perigoso, prejudicial, ou incapacitante que não foi corrigido ou que exigiu assistência médica adicional para sua resolução (por exemplo, tratamento de emergência e hospitalização), que possui uma relação cientificamente plausível (relação válida teórica e cronológica) para um tratamento medicamentoso ou para uma indicação sem tratamento. Portanto, MRM é, essencialmente, um EAM com a adição de danos causados pelo não tratamento com indicação ou falha na farmacoterapia (HEPLER, 2003).

A definição de MRM inclui: falha terapêutica (por exemplo, falha em curar ou controlar uma condição de saúde) e geração de novos problemas de saúde (por exemplo, um efeito adverso ou intoxicação). Assim, a morbidade relacionada com medicamentos pode ser dividida em novos problemas de saúde (NPS) e falhas terapêuticas (FT). NPS são os efeitos além dos desejados, como RAM, dependência e intoxicação. Já FT são efeitos insuficientes dos medicamentos devido a problemas na farmacoterapia, como dose subterapêutica, a não-adesão, a interação ou problema de saúde não tratado (GYLLESTEN, 2014).

As principais causas, citadas por Hepler, para o acontecimento de MRM evitáveis são: prescrição inadequada; não reconhecimento de RAM; não adesão ao tratamento (incluindo se o paciente utiliza mais ou menos do medicamento prescrito); sobredose ou subdose; falta de uma farmacoterapia necessária; monitorização inadequada; e erros na administração dos medicamentos (HEPLER, 2003). Importante salientar que um ou mais PRMs podem ser observados em um determinado paciente após o início da terapia medicamentosa.

### Quadro 1: Classificação dos PRMs de acordo com Hepler & Segal

Classificação dos PRM		
<i>Acesso/Necessidade</i>	<i>Efetividade</i>	<i>Segurança</i>
<p>1. O paciente tem um problema de saúde que requer tratamento com medicamento, mas “não está recebendo”. Causas em potencial:</p> <p>a) O medicamento não foi prescrito</p> <p>b) O paciente não consegue: obter, pagar, aderir, utilizar corretamente o dispositivo de administração</p> <p>2. O paciente está utilizando um medicamento para nenhuma indicação válida (incluindo inadequada duplicação da farmacoterapia).</p>	<p>3. Medicamento errado: o paciente está recebendo um medicamento para sua condição de saúde, porém este é um fármaco inefetivo para sua indicação ou existe uma interação que diminui a eficácia terapêutica.</p> <p>4. Dose errada: O paciente está sendo tratado com uma dose insuficiente do medicamento correto. Causas em potencial:</p> <p>a) Dose prescrita insuficiente para as necessidades atuais do paciente</p> <p>b) Interações medicamento-medicamento ou medicamento-alimento</p> <p>c) Dispensação ou administração inadequadas</p> <p>d) Não adesão</p>	<p>5. Medicamento errado: O paciente está tomando um medicamento contraindicado (absoluta ou relativamente), incluindo RAM, efeitos colaterais ou toxicidade.</p> <p>6. O paciente está experimentando uma RAM utilizando o medicamento correto.</p> <p>7. Dose errada: O paciente está sendo tratado com uma dose maior que a recomendada para sua indicação clínica. Causas em potencial:</p> <p>a) Dose excessiva prescrita</p> <p>b) Interações medicamento-medicamento ou medicamento-alimento</p> <p>c) Dispensação ou administração inadequadas</p>

Fonte: Adaptado de Hepler & Segal, 2003.

**Quadro 2: Classificação dos PRMs de acordo com Cipolle, Strand e Morley & III Consenso de Granada**

<b>Classificação dos PRM</b>	
Classificação de problemas relacionados com medicamentos (PRM), segundo <i>Cipolle, Strand e Morley</i>	Classificação de Resultados Negativos da Medicação (RNM), de acordo com o <i>III Consenso de Granada</i>
<b>INDICAÇÃO</b>	<b>NECESSIDADE</b>
Farmacoterapia desnecessária. Necessidade de farmacoterapia adicional.	Problema de saúde não tratado. Efeito de um medicamento desnecessário
<b>EFETIVIDADE</b>	<b>EFETIVIDADE</b>
Fármaco inefetivo. Dosagem muito baixa.	Inefetividade não quantitativa. Inefetividade quantitativa.
<b>SEGURANÇA</b>	<b>SEGURANÇA</b>
Reação adversa ao fármaco. Dosagem muito alta.	Insegurança não quantitativa. Insegurança quantitativa.
<b>ADESÃO</b>	
Não adesão à terapia.	

Fonte: Correr, Noblat & Castro, 2011

Portanto, PRM e PRF são partes do processo de uso de medicamentos, enquanto RAM, EAM, MRM são desfechos/resultados (HEPLER, 2003).

Desta forma, o uso de medicamentos, mesmo que aprovados por agências regulatórias governamentais, muitas vezes resulta em efeitos adversos. Estes, por sua vez, geram atendimentos de emergência dispendiosos, admissões hospitalares, transferência para cuidados intensivos e mortes. Além disso, ocorrem falhas no tratamento devido ao não uso de medicamentos necessários, tanto pela falta de prescrição do médico, não dispensação pelo farmacêutico, falta de acesso e falta de adesão do paciente (HEPLER, 2003).

Uma revisão sistemática sobre RAM desenvolvida por Lazarou e colaboradores revisou 39 estudos e analisando 62.480 pacientes por um período de 32 anos, identificou as RAMs como a quarta ou sexta maior (melhor ou pior cenário) causa de morte nos Estados Unidos e reações adversas graves representaram 6,7% das internações (LAZAROU, 1998).

Estudo brasileiro afirma que a incidência global de RAM na população admitida em emergências seja de 3,1%. A maior taxa de RAM (75,8%) foi encontrada na faixa etária de 15 a 50 anos, e a menor taxa de RAM foi encontrada

em crianças de 3 a 13 anos (7,4%). A maioria das RAM observadas no estudo tinham gravidade moderada, exigindo, portanto, intervenção (LOBO, 2013).

Revisão realizada por Beijer, em 2002 mostra que as RAMs foram responsáveis por 4,9% das admissões hospitalares, e Muehlberger, em 1997, estimou que este valor seja próximo a 5,8%. Na Inglaterra, a estimativa é que 6,5% das emergências hospitalares e cerca de 38.000 admissões hospitalares anuais ocorram em consequência de RAM (ROUTLEDGE, 2003). Um *guideline* da Associação Médica Britânica, baseado em revisões sistemáticas e metanálises, estimou que a taxa de mortalidade devida a RAM, na população geral, é de cerca de 0,15% (BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, 2006). Já em relação à evitabilidade de RAM, uma meta-análise mostra que as taxas são, entre adultos, a nível ambulatorial, 52% e para pacientes hospitalizados, 45% (HAKKARAINEN, 2012).

Estudos realizados no sul do Brasil mostram que um terço dos pacientes que procuraram atendimento na emergência do hospital pesquisado, o fizeram devido a PRMs (ANDREAZZA, 2007), e sugerem uma ocorrência de 25,9% de RAM em pacientes internados, sendo que em 19,1% a reação foi causa da admissão e 80,8% ocorreu durante a permanência hospitalar (CAMARGO, 2005).

Varallo, em 2014, reportou que a prevalência de admissão hospitalar devido a eventos adversos a medicamentos, em um hospital universitário no estado de São Paulo, pode chegar a 46%. Além disso, cita que os medicamentos mais envolvidos com EAM são aqueles para doenças cardiovasculares e que a polimedicação é um fator de risco para a ocorrência de eventos adversos (VARALLO, 2014).

A estimativa é que aproximadamente cem mil visitas à emergência, e posterior admissão hospitalar, ocorram nos EUA, anualmente, devido a EAM em adultos com mais de 65 anos. A principal causa dessas morbidades é *overdose* não intencional e os medicamentos mais envolvidos neste problema são varfarina, insulina e hipoglicemiantes orais (BUDNITZ, 2011).

A proporção de pacientes hospitalizados que experimentam um EAM está entre 1,6% a 41,4% e as taxas variam de 1,7 a 51,8 eventos/100 internações (CANO, 2009). Além disso, uma revisão sistemática mostra que a taxa de evitabilidade para EAM que acontecem no contexto ambulatorial é de 21%. Medicamentos para o sistema cardiovascular, analgésicos e agentes

hipoglicemiantes somam 86,5% desses casos evitáveis. A falha em prescrever profilaxia para pacientes utilizando anti-inflamatórios não esteroidais ou antiagregantes plaquetários frequentemente causa toxicidade gastrointestinal, enquanto a falta de monitorização dos resultados terapêuticos quando o paciente está utilizando diuréticos, hipoglicemiantes ou anticoagulantes geralmente causam diurese (acima ou abaixo do esperado), hipo ou hiperglicemia e sangramento (THOMSEN, 2007).

A prevalência das morbidades relacionadas a medicamentos varia bastante, devido às diferenças nas definições utilizadas, na população estudada, se o estudo é prospectivo ou retrospectivo e na metodologia de coleta de dados (GYLLENSTEN, 2014).

Estudos envolvendo MRM no contexto ambulatorial encontram uma prevalência de 3 a 35%, já em serviços de emergência, 0,2% a 41% (TACHE, 2011). RAM tem sido reportada como causa entre 0,16% e 15,7% de todas admissões hospitalares (KONGKAEW, 2008). De acordo com estudos observacionais, MRM estão associados a 0,1% a 54% das hospitalizações (LEENDERTSE, 2010).

Em relação aos fatores de risco para admissões hospitalares preveníveis e relacionadas a medicamentos, podemos citar: idade do paciente, número de medicamentos prescritos e o tempo desde que começou a utilizar um novo medicamento (KONGKAEW, 2013).

As MRM preveníveis estão associadas a múltiplos problemas no processo de uso de medicamentos, incluindo prescrição, dispensação e monitoramento do paciente. As principais causas desses problemas são falhas de comunicação (entre profissionais de saúde, cuidadores e pacientes) e falta de conhecimento sobre medicamentos e histórico pregresso do paciente, tanto sobre condições de saúde como de uso de medicamentos (HOWARD, 2003).

As classes de medicamentos mais comumente associadas com MRM no contexto ambulatorial são: anti-infecciosos, analgésicos e medicamentos para o trato respiratório em crianças; medicamentos para o sistema cardiovascular, analgésicos e medicamentos para o sistema nervoso central para adultos; e medicamentos para o sistema cardiovascular, oncológicos e medicamentos para o sistema nervoso central para idosos (TACHE, 2011).



Uma revisão sistemática de estudos observacionais nos traz o panorama das MRM no Brasil. A maior prevalência de EAM foi observada em hospitais, em adultos e idosos, variando de 15,6% a 34,1%. Nas creches, 19,9% das crianças sofreram alguma reação adversa. Em serviços de emergência, 25% dos adultos ou idosos sofreram dano relacionado à falha terapêutica. Medicamentos que atuam no sistema nervoso central foram o principal grupo farmacológico envolvido. Os principais fatores de risco foram idade, presença de comorbidades e a polifarmácia (uso de mais de 5 medicamentos) (SOUZA, 2014).

Atitudes relacionadas à MRM devem mudar de uma perspectiva centrada no profissional para uma perspectiva centrada na pessoa. O paradigma que MRM sejam raramente causados por más prescrições, medicamentos inseguros ou ao acaso, está mudando para uma visão onde MRM são comuns e causadas por falhas no sistema de uso de medicamentos. Alguns MRM evitáveis possuem causas simples, como erros individuais, por exemplo. A maioria, entretanto, possui causas complexas envolvendo tanto o planejamento, quanto a operação do sistema. A maior parte dos danos que acontecem com o paciente hospitalizado resulta de problemas na prescrição. Todavia, problemas na prescrição estão menos relacionados à visita a emergência ou admissão hospitalar por MRM; nesse caso, as RAM, falta de monitorização dos resultados da farmacoterapia e não adesão são os principais problemas. Cada profissional envolvido com o sistema de uso de medicamentos deveria compartilhar responsabilidades para detectar e resolver problemas relacionados à farmacoterapia e teria que ser igualmente responsabilizado por danos ao paciente, juntamente com o profissional que cometeu o erro original (HEPLER, 2003).

### **3.2 CUSTOS ASSOCIADOS ÀS MORBIDADES DECORRENTES DO USO DE MEDICAMENTOS**

O uso de medicamentos é a modalidade terapêutica mais comum empregada em países industrializados. Nos Estados Unidos, dois terços de todas as visitas a consultórios médicos gera a prescrição de um ou mais medicamentos, sendo esta frequência aumentada conforme o aumento da idade (HEPLER, 2003).

Os medicamentos são cada vez mais dispendiosos e o seu custo compromete a capacidade de financiar os cuidados de saúde. Como tal, a gestão da despesa com os medicamentos é fundamental, de forma a proporcionar melhor utilização dos limitados recursos existentes, maximizando os cuidados de saúde para o maior número de pessoas possível (FIP/OMS, 2010).

Qualquer análise de custos envolve questões importantes como, por exemplo, a perspectiva que será adotada na análise. Em avaliações farmacoeconômicas, a perspectiva da sociedade ou do sistema de saúde é preferida desde que se incluam todos os custos relevantes. Custos hospitalares, principalmente associados ao aumento da permanência no hospital, usualmente são utilizados para calcular o custo adicional do manejo de um resultado negativo associado ao uso de medicamentos para as seguradoras e sistemas de saúde (DRUMMOND, 1997; LUNDKVIST, 2004).

Revisando a literatura sobre os custos associados às MRM observamos estudos que utilizaram modelagem farmacoeconômica para descrever os desfechos negativos associados ao uso de medicamentos. Além disso, esses estudos têm em comum o fato de utilizarem opinião de especialistas para estimar as probabilidades de ocorrência de eventos adversos.

Na falta de dados primários ou revisões sistemáticas para fornecer informações suficientes para uma análise econômica, há a possibilidade de se recorrer à opinião de especialistas, que podem utilizar sua experiência prática para gerar dados para as análises. Todavia, o principal problema desta abordagem é que os dados gerados se baseiam em opiniões e não em dados reais. Portanto, é necessário que haja um número considerável de especialistas para que as informações sejam representativas (ALVAREZ, 2012).

Mas também existem estudos que identificam pacientes que visitam serviços de saúde devido a MRM e então estimam o custo das MRM que causam visitas a emergências, admissões hospitalares e ainda, custos das MRM ocorridas durante a hospitalização (GYLLESTEN, 2014).

As MRM geradas em nível ambulatorial produzem consequências como internações e visitas aos serviços de emergência. Pacientes que são hospitalizados devido a MRM permanecem, em média, 1,2 a 3,8 dias a mais no hospital do que

aqueles sem MRM, geram um custo adicional de US\$ 2.284 a 5.640 por paciente. Além disso, as MRM evitáveis constituem cerca de 40% a 80% de todos os resultados adversos associados ao uso de medicamentos que levam a atendimentos de emergência e internações hospitalares, e, portanto, aumentam os custos em saúde (RODRÍGUEZ-MONGUIÓ, 2003).

Estima-se que para cada dólar gasto com medicamentos, 1,33 dólares são consumidos para tratar problemas relacionados a medicamentos (JOHNSON & BOOTMAN, 1995) e que 15% a 20% dos orçamentos hospitalares são utilizados para tratar complicações causadas pelo mau uso de medicamentos (CUNHA, 2012 apud ANVISA, 2006).

Um aumento no tempo de permanência do paciente no hospital decorrente de reações adversas ou PRM está frequentemente associado com um custo adicional devido à necessidade de novos diagnósticos e intervenções, com ou sem uso de fármacos, para o seu manejo. Muitos estudos têm avaliado o custo de RAM em diversos ambientes de cuidados de saúde, desde o nível primário ao terciário. O custo estimado para RAM depende do país onde é estudado bem como do nível de atendimento e ano de realização do estudo. As estimativas dos custos variam de alguns milhões de dólares em nível institucional até bilhões de dólares em nível nacional. Reações adversas a medicamentos representam uma carga significativa para os sistemas de saúde ao redor do mundo em termos de recursos consumidos no manejo e com os custos indiretos associados (RAJAKANNA, 2012).

Um estudo europeu estima que o manejo de uma RAM ocorrida durante a hospitalização ou que leva a uma hospitalização é responsável por um custo médio adicional de €2.800 (BORDET, 2001). Estudos americanos mostram que dependendo da gravidade do efeito adverso, o custo por RAM varia entre US\$ 215 e 35.459 (BATES, 1997; RODRIGUEZ-MONGUIÓ, 2003; FIELD, 2005).

Estudos realizados na Alemanha estimam que 5,3% de todas as admissões hospitalares estejam relacionadas com EAM, com um custo de internação de €400–500 milhões por ano; (GOETTLER, 1997; SCHNEEWEISS, 2002; STAUSBERG, 2010). Outro estudo alemão estima, ainda, que os EAM que levam a emergência são em 97,5% dos casos previsíveis e 62% evitáveis a um custo de €2743 por caso

e a um impacto de €2,4 bilhões por ano para o sistema de saúde alemão (MEIER, 2015).

Johnson e Bootman, em 1995, num estudo amplamente citado, apresentaram um modelo farmacoeconômico sobre “custo da doença” (*cost-of-illness model*), desenvolvido para lidar com a morbi-mortalidade relacionada com medicamentos no contexto da prática ambulatorial nos Estados Unidos. Usando uma estrutura que foi desenvolvida originalmente por Hepler e Strand (1990), estes pesquisadores desenvolveram um modelo de decisão analítica para oito possíveis resultados negativos da terapia medicamentosa (Condição clínica não tratada; Seleção inadequada de medicamentos; Dose subterapêutica; Falha no processo de receber o medicamento; Sobredose; RAMs; Interações medicamentosas; Uso de medicamentos sem indicação).

A partir destes resultados negativos, o modelo incluiu as probabilidades e os custos associados com os seguintes desfechos terapêuticos:

- I. Não é necessário tratamento
- II. Visita ao médico
- III. Tratamento adicional
- IV. Visita à emergência
- V. Internação
- VI. Permanência de longo prazo em unidade de cuidados
- VII. Morte

Com base nos dados obtidos por Johnson e Bootman (1995), através de um painel com especialistas, estimou-se que, em média, 76 bilhões de dólares eram gastos anualmente nos EUA para resolver MRMs, sendo as hospitalizações o principal componente deste custo. Bootman e Cox, em 1998, avaliaram os custos da morbi-mortalidade associados ao uso de medicamentos em enfermarias (*nursing facilities*) que seriam de aproximadamente 7,6 bilhões de dólares, os quais poderiam se reduzidos para quatro bilhões de dólares, caso existisse a prestação de serviços farmacêuticos. Posteriormente, em 2001, Ernst e Grizzle utilizaram o mesmo modelo para atualizar os dados iniciais de Johnson e Bootman e estimaram que o custo teria

subido para 177 bilhões de dólares, sendo as admissões hospitalares e o longo tempo de internação os fatores que mais contribuíram para este valor. O custo da morbimortalidade relacionada a medicamentos tem crescido a cada ano e em 2009 foi atualizado para 289 bilhões de dólares nos Estados Unidos, sendo a maior parte deste valor relativo somente a internações hospitalares (NEHI, 2009).

Em 2011, Stark e colaboradores, se basearam no mesmo modelo para estimar estes gastos para o sistema de saúde da Alemanha. Como resultado encontraram um gasto total de 816 milhões de euros em um ano para tratar EAM. Destes, 58% resultaram dos custos da hospitalização, 11% de visitas à emergência e 21% de tempo de permanência prolongada no hospital. Um ano depois, Gyllensten e Hakkarainen aplicaram este mesmo modelo no contexto do sistema de saúde sueco e fizeram painéis de especialistas com farmacêuticos e médicos. Os resultados indicaram um custo que variou entre € 376 a € 997 por paciente que procura serviços de saúde por uma MRM, contabilizando um gasto anual de mais de seis milhões de euros. Destas MRM, 45% foram consideradas evitáveis (GYLLENSTEN, 2012; HAKKARAINEN, 2012).

O problema das avaliações econômicas dos estudos envolvendo MRM é a grande variação observada no que diz respeito a: desenho do estudo e população estudada; falta de padronização da terminologia e conceito utilizado para MRM; avaliação de causalidade dos casos incluídos; e variação na perspectiva do estudo para avaliação dos custos (GYLLESTEN, 2014).

### **3.3 INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS E SEU IMPACTO ECONÔMICO**

É imprescindível salientar que grande parte destes custos supracitados são evitáveis e diversos estudos têm demonstrado que a atuação clínica do farmacêutico tem um papel preponderante na economia de recursos. No decorrer desta seção, será ilustrado o potencial da atuação do farmacêutico clínico em gerar economia financeira.

Um estudo observacional conduzido nos Estados Unidos, com 573 pacientes com diabetes mellitus, revelou que consultas com farmacêuticos comunitários, destinadas a orientar pacientes sobre o uso de medicamentos e promover o

autocuidado, reduziram em 7,2% os gastos com cuidados de saúde (US\$ 1.079/paciente/ano) (FERA, 2009). Ainda no contexto do diabetes, uma revisão sobre serviços clínicos farmacêuticos estimou que as intervenções farmacêuticas resultam em economia de US\$7-65.000/paciente/ano, além de prover uma melhor qualidade de vida para diabéticos. O custo benefício desses serviços é que para cada dólar investido, há um retorno de 8,5 dólares para o sistema de saúde (WANG, 2015).

Prosseguindo com estudos realizados nos Estados Unidos sobre os resultados econômicos dos serviços clínicos farmacêuticos, foram obtidas evidências para várias condições de saúde diferentes como hipertensão, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, asma e na polifarmácia, como se pode observar a seguir.

Murray e colaboradores avaliaram o impacto da intervenção farmacêutica na melhora da adesão ao tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca, e mostraram que a intervenção farmacêutica reduziu em 19,4% as admissões hospitalares. Além disso, houve redução de US\$2.960 no gasto anual com cuidados de saúde no grupo da intervenção (MURRAY, 2007).

Bunting e colaboradores conduziram um estudo com o objetivo de avaliar os resultados clínicos e econômicos do programa de manejo de medicamentos de pacientes com condições crônicas (hipertensão/dislipidemia) e revelaram que a intervenção farmacêutica reduziu os gastos em eventos cardiovasculares (US\$4.412/evento). Além disso, houve redução de 50% do risco de emergências cardiovasculares (BUNTING, 2008). O mesmo pesquisador também avaliou os resultados clínicos, humanísticos e econômicos de um programa de gestão de medicamentos de pacientes com asma, conduzido por farmacêuticos comunitários. A pesquisa concluiu que a intervenção farmacêutica reduziu os gastos em medicamentos para asma. A economia gerada pelos serviços farmacêuticos foi de US\$ 725/paciente/ano. (BUNTING, 2006).

Moffet e colaboradores avaliaram a intervenção farmacêutica, no ajuste de dose de medicamentos de pacientes pediátricos com insuficiência renal. O estudo concluiu que a intervenção farmacêutica, gerou uma economia US\$ 12.000 em três meses. Além disso, a consulta com farmacêutico pode melhorar a adequação da dosagem de medicamentos e reduzir custos (MOFFET, 2008).

Com relação à polifarmácia, uso de múltiplos medicamentos, Zarowitz e colaboradores demonstram que os custos com prescrições/paciente/mês foram

reduzidos em 49,1%, e os gastos com medicamentos da instituição foram reduzidos em US\$4,8 milhões por ano, através de intervenções farmacêuticas (ZAROWITZ, 2005). Adicionalmente, Christensen e colaboradores tiveram como resultado uma economia com gastos em medicamentos de US\$30/paciente/mês (CHRISTENSEN, 2004).

Um trabalho sobre programas de cessação tabágica orientada por farmacêuticos em farmácias comunitárias mostra que, em média, estes resultam em uma economia de US\$ 500 a 614, por paciente, para o sistema de saúde (EKPU, 2015).

Já no contexto da saúde suplementar americana, de 1998 a 2008, 15.000 pacientes, do *Fairview Health Services*, apresentaram melhoria expressiva dos parâmetros clínicos (indicando o controle dos problemas de saúde) e demonstraram a economia para o plano de saúde, na medida em que, para cada dólar investido neste serviço, o sistema recebe entre 2,5 e 12 dólares de retorno (OLIVEIRA, 2010).

Ainda, na atenção primária, Lee e colaboradores demonstraram os benefícios econômicos da intervenção clínica de farmacêuticos. Houve uma economia de US\$700, por recomendação; a média total de gastos evitados com 600 recomendações foi US\$ 420.155 (LEE, 2002).

E na prática ambulatorial, a evidência é de que os serviços farmacêuticos possuam uma taxa de custo-benefício de 2:1, ou seja, para cada dólar investido, o benefício financeiro é o dobro. (STRAND, 2004).

Estudos europeus sobre o tema também são numerosos, como os citados a seguir. Uma pesquisa realizada na Alemanha avaliou o impacto econômico da implementação de diretrizes práticas para o uso de antifúngicos por farmacêuticos clínicos. Foram comparados os gastos com os agentes antifúngicos durante um período de 18 meses antes e depois da intervenção farmacêutica. Os gastos com agentes antifúngicos reduziram pela metade após a intervenção farmacêutica (SWOBODA, 2009).

Na Espanha foi avaliado o impacto da educação de pacientes com insuficiência cardíaca, por farmacêuticos. Houve uma redução de 32% nas readmissões hospitalares no grupo da intervenção e uma economia de 578 euros por paciente (LOPEZ, 2006).

Estudo observacional prospectivo realizado em um hospital terciário na Suíça com 1.444 pacientes concluiu que as intervenções farmacêuticas economizaram em

média 1.158 euros/paciente/ano. Além disso, as intervenções evitaram o gasto de 10.731 euros, sem contabilizar a redução da permanência do paciente no hospital e a redução das reações adversas a medicamentos (LAMPERT, 2008).

Outro estudo realizado em Portugal mostrou que os farmacêuticos realizam mais de 120 milhões de intervenções por ano, abrangendo cerca de 4,2 milhões de pacientes. Esses serviços aumentam a qualidade de vida dos pacientes, correspondendo a um benefício total de mais de 260 mil anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)<sup>4</sup>. A economia global gerada para a sociedade, devido à redução de consultas médicas, internações e emergências hospitalares, bem como a redução do desperdício de medicamentos e outros programas, totalizam em 879,6 milhões de euros. Isto equivale a uma diminuição de 5,6% dos gastos totais com saúde e cerca de 0,5% do PIB português (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS DE PORTUGAL, 2015).

Os trabalhos supracitados apontam para o potencial da atuação clínica do farmacêutico em reduzir gastos para os sistemas de saúde. Gastos esses que estão relacionados ao processo de uso de medicamentos e seus possíveis resultados negativos. No item anterior, observamos que estes recursos desperdiçados são em grande parte evitáveis. Sendo assim, o farmacêutico se apresenta como um profissional que pode cooperar com uma alocação mais efetiva dos recursos financeiros empregados na saúde.

### **3.4 ANÁLISE DE CUSTO DA DOENÇA (*COST-OF-ILLNESS - COI*)**

A importância dos estudos na área de economia da saúde, não ocorre através de justificativas acadêmicas ou políticas, mas da constatação de que os gastos com saúde vêm crescendo em ritmo acelerado no mundo inteiro, preocupando usuários, governos e sociedade (FOLLAND, 1997).

O objetivo dos responsáveis pela tomada de decisões em políticas de saúde deve ser melhorar o estado de saúde da sociedade. Dados de pesquisas de

---

<sup>4</sup> *Quality-adjusted life-year* (QALY) é uma medição universal de resultado de saúde aplicável a todos os indivíduos e todas as doenças, habilitando, deste modo, a comparações entre doenças e programas. Um QALY combina, em uma única medição, ganhos ou perdas em ambos, quantidade de vida (mortalidade) e qualidade de vida (morbidade) (Drummond, 1997).



vigilância em saúde pública (por exemplo, estudos epidemiológicos e farmacoeconômicos) servem para determinar o perfil de saúde do país, e a eficácia das tecnologias disponíveis para resolução destes problemas.

As análises farmacoeconômicas são úteis justamente para fornecer informações para que os tomadores de decisão possam fazer a melhor escolha dentro dos parâmetros definidos. Farmacoeconomia é a descrição e a análise dos custos da terapia, para os sistemas de assistência à saúde e para sociedade. Ela identifica, mede e compara os custos e consequências de produtos e serviços farmacêuticos (DRUMMOND, 1997; RASCATI, 2010).

Existem vários tipos de avaliações farmacoeconômicas e cada uma das quais é útil em circunstâncias diferentes (ARENAS-GUZMAN, 2005; NITA, 2010; SANCHEZ, 2011; ALVAREZ, 2012):

- I. *Análises de custo de doença* (COI) são a primeira forma de avaliação econômica no setor saúde. Seu objetivo é avaliar os custos ou a carga econômica que uma doença impõe sobre a sociedade em termos de consumo de recursos de cuidados de saúde e perda de produção.
- II. As *análises de custo-minimização* têm objetivo de comparar os custos das intervenções que fornecem o mesmo resultado clínico ou humanístico, com o objetivo último de identificar a opção mais barata.
- III. As *análises de custo-efetividade* envolvem a comparação de custo por unidade de eficácia padronizada para duas ou mais intervenções que fornecem resultados variados.
- IV. As *análises de custo-utilidade* têm por objetivo comparar o custo por anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) de duas ou mais intervenções que proporcionem resultados variados.
- V. E as *análises de custo-benefício* comparam os custos e benefícios de duas ou mais intervenções que proporcionem resultados variados, onde o resultado é medido em termos monetários.

A combinação de informações epidemiológicas e dados econômicos sobre o impacto de problemas de saúde é chamado *cost-of-illness (COI) study* (estudos de custo-da-doença) (SINGLE, 2003). O objetivo fundamental de um COI é avaliar o impacto econômico que uma condição de saúde impõe a sociedade de maneira

geral. Trata-se de um estudo descritivo que: discrimina, valora e soma os custos, direto e indiretos de um problema particular com o objetivo de dar uma ideia de sua carga econômica (JEFFERSON, 2000; ALVAREZ, 2012).

Para fazer escolhas das intervenções de forma segura para lidar com os problemas de saúde, precisa-se saber o ônus econômico imposto pelos vários problemas de saúde. A análise de custo da doença fornece uma estimativa monetária deste ônus. Este método de avaliação geralmente é referenciado como impacto econômico de uma doença (*burden of illness*) e envolve medidas de custos diretos e indiretos atribuídos a uma doença específica (ALVAREZ, 2012; SANCHEZ, 2011), apresentados no Quadro 3.

### Quadro 3 – Exemplos de custos em saúde

Categorias de custos	Custos
<i>Custos diretos médicos</i>	Medicamentos Materiais médicos Testes laboratoriais Tempo dos profissionais de saúde Hospitalização
<i>Custos diretos não-médicos</i>	Transporte Alimentação Cuidado familiar Tempo Cuidadores/Acompanhantes
<i>Custos indiretos</i>	Perdas salariais (morbidade) Perda de rendimentos devido à morte prematura (mortalidade)
<i>Custos intangíveis</i>	Dor Sofrimento Inconveniência Pesar, tristeza
<i>Custos de oportunidade</i>	Perda de oportunidade Perda de receita

Fonte: Rascati, 2010; Sanchez, 2011; Alvarez, 2012.

Os componentes básicos de qualquer tipo de estudo farmacoeconômico são os custos e os desfechos de cada alternativa terapêutica, os quais devem estar

identificados. Em geral, os custos, representam o valor monetário a ser empregado. Existem basicamente cinco categorias de custos, são eles (BRASIL, 2014):

a) Custos diretos médicos que envolvem os insumos médicos utilizados diretamente para prestar o tratamento;

b) Custos diretos não médicos que são os custos dos pacientes e das famílias que estão diretamente associados ao tratamento, mas que não são de natureza médica;

c) Custos indiretos que resultam da perda de produtividade em virtude de doenças ou morte;

d) Custos intangíveis que incluem custos de dores, sofrimento, ansiedade ou fadiga que ocorrem devido a uma doença ou tratamento de uma doença;

e) Custos de oportunidade que se refere à alocação de recursos para uma determinada alternativa impedindo que os mesmos sejam empregados em outras opções diferentes da escolhida.

A partir da identificação dos custos é possível partir para as análises. Os resultados das análises COI são essenciais e ajudam a formular e priorizar as políticas de saúde e intervenções e, eventualmente, alocar recursos de cuidados de saúde de acordo com as restrições orçamentais, a fim de alcançar a eficiência das ações em saúde (JO, 2014).

Este tipo de estudo é importante para a) identificar, mensurar e atribuir valor aos recursos utilizados para o tratamento de uma condição de saúde específica, programas de prevenção ou profilaxia; b) mensurar a importância de uma doença (incidência, prevalência, custo para o setor de saúde); c) associar dados de prevalência, incidência, morbidade e mortalidade; d) fornecer informações para estudos de custo-efetividade e custo-benefício. Portanto, descreve os níveis correntes de uma doença, os custos resultantes dela, e conseqüentemente quais ações devem ser tomadas. Uma COI não é usada para comparar alternativas competitivas de tratamento, mas para fornecer uma estimativa do fardo financeiro de

uma doença. Assim, o valor da prevenção e estratégias de tratamento pode ser medida contra estes custos (SANCHEZ, 2011).

Os estudos COI podem ser realizados tanto na forma prospectiva ou retrospectiva, dependendo da relação entre o início do estudo e a coleta de dados. Em uma abordagem retrospectiva, todos os eventos relevantes já aconteceram quando o estudo começa, e apenas é necessário coletar os dados previamente registrados. A vantagem aqui é que como os eventos já ocorreram, o estudo torna-se menos custoso (tanto de recursos financeiros como tempo). Por outro lado, em uma abordagem prospectiva os eventos pertinentes ainda não ocorreram no início do estudo, o que significa que a coleta de dados deve ser realizada a partir do *follow-up* dos pacientes ao longo do tempo. Portanto, nessa abordagem, os pesquisadores devem ser capazes de projetar sistemas de coleta de dados que reúnam informações sobre o problema de saúde e os recursos consumidos para manejá-lo (TARRICONE, 2006).

Os estudos *Cost-of-illness* também podem ser descritos com abordagens baseadas na incidência ou prevalência das condições de saúde. Estudos baseados na incidência incluem todos os custos das futuras morbidades durante o período da pesquisa. Já estudos baseados na prevalência irão incluir todos os custos das morbidades já existentes, desde o início até o desaparecimento (cura ou morte) também durante o período desejado (SEGEL, 2006). Por exemplo, estudos baseados na prevalência podem estimar o número de casos de morte e hospitalizações atribuíveis às MRM em um determinado ano e, em seguida, estimar os custos que decorrem dessas mortes e internações. Por outro lado, estudos baseados na incidência estimariam o número de novos casos de morte ou hospitalização em um determinado ano e aplicariam uma estimativa de custo para estes novos casos (JO, 2014).

As análises econômicas que utilizam a metodologia COI são criticadas por não medir os custos marginais poupados pela prevenção de uma doença e por não medir os custos alternativos (como custos indiretos), mas apenas os custos diretos e pela grande diferença metodológica entre os estudos (SHIELL, 1987). Por outro lado, pesquisadores que defendem este tipo de análise afirmam que se o estudo for bem conduzido, os resultados são úteis para os tomadores de decisão, mas que é importante não confundir-los com as avaliações econômicas completas, como a

análise de custo-benefício ou custo-efetividade, e utilizar os dados da COI para alocar recursos apenas quando há falta de informação de outros estudos econômicos (GYLLENSTEN, 2014; TARRICONE, 2006).

Avaliar os custos e consequências (o valor de um produto farmacêutico ou serviço) depende muito do ponto de vista da avaliação. Perspectivas comuns incluem: do doente, prestador, pagador, e da sociedade. A análise farmacoeconômica pode avaliar o valor de um produto ou serviço a partir de perspectivas únicas ou múltiplas. No entanto, a definição da perspectiva é fundamental, porque os resultados de uma avaliação farmacoeconômica dependem fortemente da perspectiva escolhida. A partir da escolha da perspectiva, podemos determinar quais custos e consequências entrarão na pesquisa (RASCATI, 2010; SANCHEZ, 2011; ALVAREZ, 2012).

As estimativas de custos devem ser apresentadas para um determinado período de tempo. A preocupação com as análises econômicas feitas para o Brasil deve ser a de adequar os estudos à realidade brasileira, de modo a não simplesmente importar dados que não sejam consistentes. As análises de custos sugerem a seguinte sequência estruturada (BRASIL, 2014):

(a) definir a perspectiva do estudo. Somente os custos incorridos pelo tomador de decisão escolhido como orientador do ponto de vista adotado na avaliação econômica devem ser incluídos no estudo;

(b) definir o método para a coleta de dados de custos, o qual pode ser baseado na abordagem *bottom-up* ou microcusteio (técnica denominada “de baixo para cima” ou “*microcosting*”), (por exemplo, utilização de prontuários, questionários) ou *top-down* ou macrocusteio (técnica “de cima para baixo”, em português) (por exemplo, DATASUS, registros);

(c) descrever os componentes de custos incluídos na avaliação econômica, separando-os pelo tipo de custos (diretos médico-hospitalares, diretos não médico-hospitalares, indiretos e intangíveis). Sempre que possível, deve-se apresentar os dados de custos em tabelas, para dar transparência e reprodutibilidade aos dados utilizados;

(d) verificar se a valoração dos custos é representativa para a perspectiva do estudo. Os custos devem estar de acordo com o valor pago/desembolsado pelo

tomador de decisão. Eventuais diferenças entre o valor desembolsado e o custo de oportunidade devem ser levantados e utilizados na análise de sensibilidade;

(e) estimar, além dos custos para o caso-base, intervalos de confiança para os custos incluídos no estudo, os quais devem ser utilizados na análise de sensibilidade, que permitirá uma ideia da situação em cenários diferentes (pior e melhor).

Recentemente estão sendo usados modelos econômicos de apoio à decisão para comparar custos e desfechos clínicos de diferentes alternativas terapêuticas. Um modelo serve em primeiro lugar para tentar simular o mundo real. Estes têm contribuído para uma análise mais quantitativa sobre o tratamento desses pacientes.

Os modelos de decisão devem tentar representar a complexidade do mundo real de forma inteligível, simplificando a análise de problemas complexos sem modificá-los nos seus atributos essenciais. Precisam, ainda, dividir o problema em componentes menores sem, no entanto, perder a visão do todo; mapear os dados mais importantes, a relação entre eles e a relação com os "outputs" do modelo, e o impacto que estes componentes menores podem ter na decisão final (SOAREZ, 2014 apud THORNTON, 1992). Soares afirma que um modelo será sempre uma representação simplificada da realidade, não podendo ser reconhecido como uma "verdade" inquestionável, por ter sido produzido pelo método científico (SOAREZ, 2014).

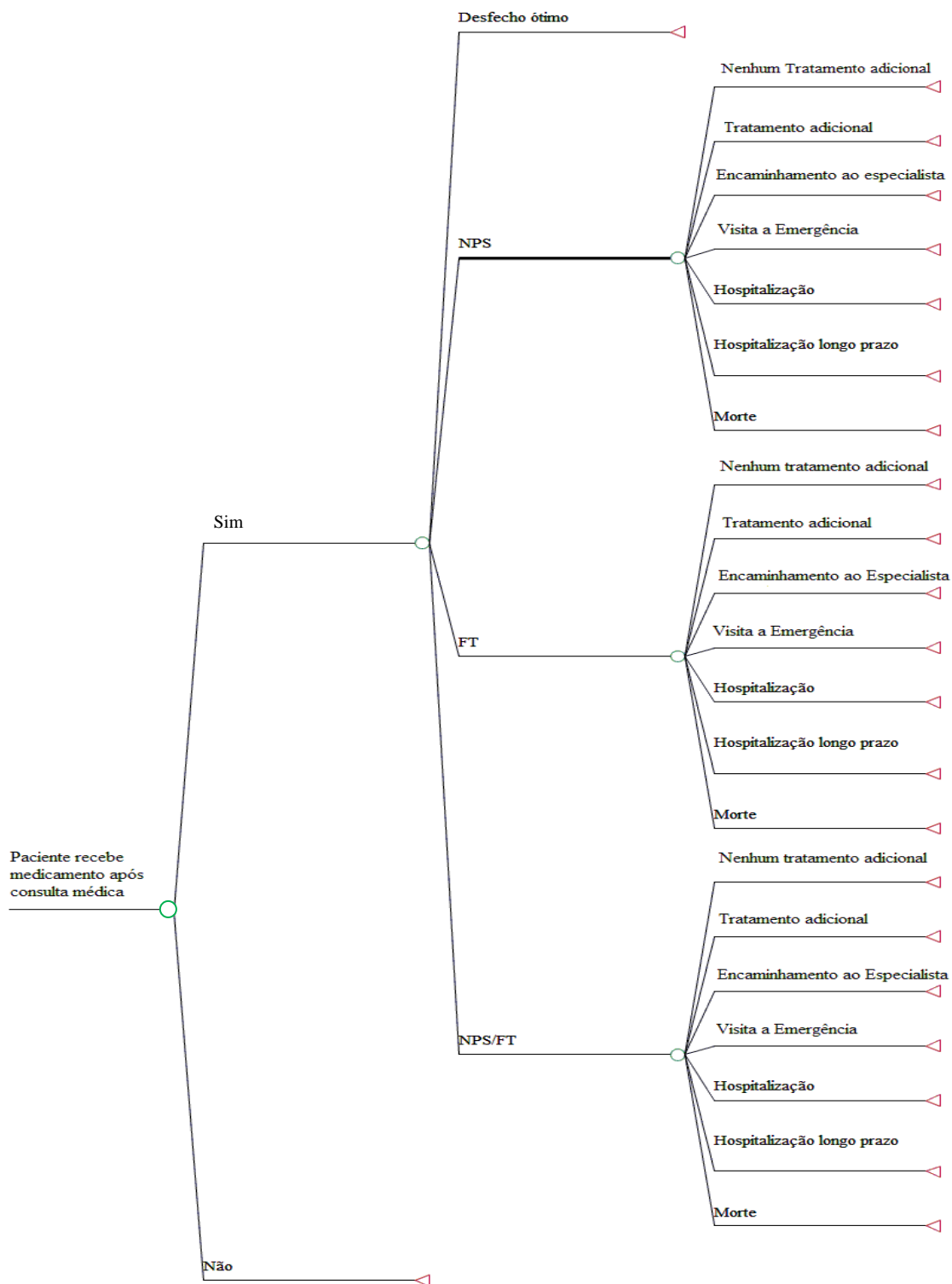
Os modelos de análise de decisão clínica são elaborados pela sequência cronológica de identificação do problema; estruturação do problema (por exemplo, árvore de decisão e modelo de Markov); parametrização do modelo de decisão (probabilidades de ocorrências dos desfechos, de acordo com análise crítica da literatura); análise do modelo (estimativa dos custos, desfechos e riscos) e análise de sensibilidade (HUNINK, 2001).

A representação esquemática de uma árvore de decisão (Figura 1) envolve: escolha de estratégias (rotas); sequência de eventos que podem suceder ao acaso (representado por círculo na intersecção da árvore); uma escolha a ser tomada pelo gestor ou profissional de saúde (representada por um quadrado quando o modelo envolve tomada de decisão); probabilidades de cada evento; e o resultado do estado

associado com cada possível trajetória, que indica um ponto onde ocorre um desfecho final (representado por um triângulo) (BRASIL, 2008).

Pode-se observar a sequência de eventos descritos da esquerda para a direita, terminando no desfecho de interesse, bem como as probabilidades de cada evento e os custos associados a cada etapa. Já o cálculo global estimado, será realizado utilizando a técnica do *folding back*, da direita para a esquerda.

O valor esperado é um dos princípios utilizados para tomar uma decisão que leva em consideração tanto os desfechos possíveis para cada alternativa de decisão como a probabilidade de ocorrência de cada um. Para tanto, utilizamos o *folding back*, que gerará o valor esperado. Nesse processo, os cálculos são iniciados à direita, e no, respectivo ramo, à esquerda. De maneira que, para um nó de probabilidade, o valor de um ramo é calculado pela multiplicação de cada desfecho possível pela sua probabilidade, somam-se os resultados para produzir o valor esperado. O resultado final é uma estimativa da probabilidade do desfecho esperado para cada uma das diferentes alternativas consideradas. Além do fluxo de eventos em saúde com alternativas representando estados de saúde e eventos considerados relevantes, também a possibilidade de representar valores monetários (custos) no modelo associados a cada um desses fluxos de eventos (NITA, 2010).



**Figura 1 – Modelo conceitual da árvore de decisão para Morbidades Relacionadas a Medicamentos**

*NPS: Novo Problema de Saúde; FT: Falha Terapêutica; NPS/FT: combinação entre Falha Terapêutica e Novo Problema de Saúde.*



---

## **4. METODOLOGIA**

---



#### **4.1 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA**

As pesquisas envolvendo humanos, precisam, necessariamente, preservar a confidencialidade dos resultados encontrados bem como preocupar-se com o bem-estar dos indivíduos envolvidos, conservando a privacidade, minimizando riscos e desconfortos, buscando benefícios e garantindo a não discriminação dos voluntários. Desta forma, para o primeiro estudo utilizou-se o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO 1) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (ANEXO 2 e 3) para convidar, informar e assegurar proteção ao colaborador na pesquisa, certificando os aspectos metodológicos e éticos mais adequados. No segundo estudo, foi elaborado um convite enviado através do correio eletrônico descrevendo o painel e informava que ao responder ao questionário o especialista consentia em participar do estudo também foi garantido, aos indivíduos que participaram desta pesquisa, o anonimato.

Os dados sobre custos foram extraídos de bases de dados de livre acesso, como o DATASUS (ANEXO 4), no modelo teórico. Já para condução do modelo empírico, a partir de pacientes identificados por Tramontina (2014), foram coletados dados sobre os custos de atendimento em planilhas fornecidas pelo Setor de Faturamento do HCPA.

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA), sob o n° 14-0200 (ANEXO 2 e 3). As cópias dos documentos fornecidos pelos comitês, TCLE e convite (ANEXO 5) estão em anexo.

#### **4.2 METODOLOGIA**

O estudo foi dividido em duas partes: 1) uma abordagem sobre os custos associados ao manejo dos pacientes que procuraram atendimento de emergência devido a MRMs, desde a entrada destes no serviço até a obtenção de alta hospitalar, a partir da perspectiva de um hospital universitário; 2) uma abordagem utilizando o modelo desenvolvido por Johnson e Bootman (1995), adaptado, que estima, de maneira teórica, os custos da morbi-mortalidade associada ao uso de medicamentos no Brasil, a partir da perspectiva do SUS.

A combinação de métodos foi considerada necessária para explorar a magnitude e as consequências das morbidades relacionadas com medicamentos na sociedade.

O painel de especialistas foi utilizado para reproduzir o estudo americano supracitado, que nunca antes havia sido aplicado na América Latina. Este método permite identificar quão frequente os profissionais de saúde percebem as MRM, e estimar os seus custos a partir de possíveis consequências clínicas negativas do uso de medicamentos. O estudo observacional auxilia no entendimento sobre o impacto econômico das MRM que serão resolvidas nas emergências ou internação hospitalar.

A seguir, uma explicação geral sobre as metodologias utilizadas. O detalhamento será apresentado nos capítulos que apresentam os artigos desenvolvidos nesta Tese.

#### **4.2.1 Modelo empírico**

Foi realizado um estudo prospectivo e descritivo conduzido na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de outubro de 2013 a março de 2014. A coleta de dados para identificar pacientes que buscavam atendimento na emergência do HCPA devido a MRM fez parte de um projeto de mestrado responsável por identificar a frequência desses eventos. A parte que diz respeito a esta Tese de Doutorado é referente à coleta de dados sobre os custos do manejo dessas MRM. Portanto, será descrito brevemente abaixo como foi realizada a identificação destes pacientes. Para aprofundar o conhecimento sobre esta metodologia, sugerimos a leitura da Dissertação de mestrado pertinente<sup>5</sup>.

Os dados sócio-demográficos dos pacientes, diagnóstico de admissão, comorbidades, fatores de risco, medicamentos utilizados antes do início da MRM e descrição da MRM, informações sobre o motivo da busca ao serviço de emergência

---

<sup>5</sup> Tramontina, MY. Frequência e causas de morbidades relacionadas a medicamentos detectadas em serviço de emergência hospitalar no sul do Brasil. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa em Pós Graduação em Assistência Farmacêutica. Porto Alegre, BR, 2014.

foram coletados no serviço de emergência do HCPA, através de um questionário, utilizado também por outro autor (ANDREAZZA, 2011), e dos prontuários dos pacientes.

Este questionário forneceu dados referentes à história clínica e farmacoterapêutica dos pacientes e aos seus hábitos de vida. A entrevista foi realizada após os processos de triagem pela equipe de enfermagem e a marcação da consulta médica, durante o período em que o paciente aguardava pelo atendimento médico. Após a avaliação médica dos pacientes, foi consultado o boletim de atendimento a fim de verificar qual o diagnóstico, a conduta em relação ao paciente no que diz respeito à permanência no hospital (liberação, em observação ou internação) e às medidas não farmacológicas e farmacológicas sugeridas e adotadas.

Os PRM geradores de MRM foram identificados com base na classificação de Hepler (2003) e as RAM através do algoritmo de Naranjo<sup>6</sup>, caso por caso.

Para o cálculo da amostra, foram considerados estudos nacionais e internacionais que observaram a frequência da procura do serviço de emergência hospitalar devido morbididades relacionadas a medicamentos (AL-OLAH, 2008; ANDREAZZA, 2011; GUERREIRO, 2012).

Em relação aos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, capazes de se comunicar; que aceitaram participar da pesquisa e que não desistiram da consulta médica. Quando o paciente estava sem condições de se comunicar ou participar da entrevista, seu cuidador o fez após ter aceitado participar da pesquisa. Foram excluídos os pacientes: incapazes de se comunicar que estavam sem um cuidador capaz de participar da pesquisa. Os pacientes que não aceitaram fazer parte da pesquisa ou que desistiram da pesquisa no meio da entrevista ou que desistiram da consulta médica foram considerados perda.

Os custos analisados foram custos diretos médicos, que são aqueles diretamente resultantes das intervenções. Os custos diretos médicos analisados foram: medicamentos utilizados, exames complementares, cirurgias e honorários dos profissionais de saúde. Medicamentos cuja prescrição constava “se necessário” não foram contabilizados. A perspectiva adotada para análise dos custos foi a do

---

<sup>6</sup> Algoritmo comumente utilizado para a determinação da causalidade de um evento adverso.

hospital. Os valores monetários de medicamentos, exames e honorários foram fornecidos pelo Setor de Faturamento do HCPA.

Neste estudo, utilizamos a abordagem “*bottom-up*” (*microcosting*) para estimar os custos reais dos serviços prestados. A análise *microcosting* especifica cada um dos recursos consumidos devido à provisão dos serviços de saúde e atribui custos unitários para estes. Portanto, os custos relevantes foram determinados e o custo total foi calculado somando os custos unitários diretos, citados anteriormente, de todos os pacientes.

#### **4.2.2 Modelo teórico analítico**

O modelo teórico aqui desenvolvido mostrou desfechos e custos associados à MRM a partir da perspectiva do SUS, onde foram excluídas as situações que se originaram através de uso ilícito de medicamentos ou drogas. Neste modelo as MRM foram divididas em três eixos de eventos sequenciais mutuamente exclusivos: 1) falha do tratamento (FT); 2) novo problema de saúde (NPS); e 3) combinação entre falha no tratamento e novo problema de saúde (FT/NPS). Uma árvore de decisão foi utilizada para organizar custos, probabilidades e desfechos. Esta estrutura está apresentada na Figura 1.

Para que o modelo pudesse ser representativo, foi necessário obter os seguintes dados:

- I. Custos iniciais do tratamento, como os de uma visita ao médico e dos medicamentos prescritos;
- II. Custos dos resultados terapêuticos negativos, tais como consultas médicas adicionais, mais medicamentos, visitas à emergência e internações de longo prazo;
- III. Custos das falhas no tratamento ou o surgimento de um novo problema;
- IV. A probabilidade de cada evento supracitado ocorrer.

Os custos associados ao tratamento das MRM foram extraídos do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS), do DATASUS (Departamento de Informática do SUS) e da literatura brasileira acerca do tema (ANEXO 4).

As probabilidades dos resultados negativos foram coletadas a partir da realização de um painel com especialistas, da mesma forma que estudos anteriores (JOHNSON e BOOTMAN, 1995; ERNST, 2001 e STARK, 2011) (ANEXO 5 e 6).

Embora a principal função de uma árvore de decisão seja contrapor alternativas, neste estudo não houve comparações. A árvore foi utilizada para apresentar e organizar os resultados negativos associados ao uso/não uso de medicamentos, bem como seus custos e probabilidades a fim de estimar o custo total destes eventos, pelo período de um ano. Os cálculos realizados, para análise principal deste estudo, através da árvore de decisão estão apresentados no Anexo 7.

Neste modelo, os desfechos terapêuticos são mutuamente exclusivos<sup>7</sup>, por exemplo, se o paciente está hospitalizado, custos prévios com consultas médicas não foram considerados ou no caso de cuidados de longo prazo, nenhuma hospitalização ou consultas prévias foram consideradas. No caso de morte, custos prévios de hospitalização foram considerados.

O viés de redução sistemática dos custos para o sistema de saúde que esta medida/decisão proporciona foi minimizado pela análise de sensibilidade realizada. Esta análise testa a robustez de uma avaliação econômica examinando alterações nos resultados a partir de alterações feitas nas variáveis do modelo. Pode ser realizada variando-se uma variável de cada vez, constituindo análises univariadas, ou ainda, idealmente, podem também ser realizadas análises multivariadas, em que inúmeras variáveis do modelo são modificadas simultaneamente (BRASIL, 2008; RASCATI, 2010; SANCHEZ, 2011).

Neste estudo, a perspectiva adotada foi a do pagador, ou seja, do Sistema Único de Saúde (SUS). A partir desta perspectiva, os custos representam os encargos de saúde dos produtos e serviços disponibilizados ou reembolsados pelo

---

<sup>7</sup> Mutuamente exclusivos, isto é, os pacientes só podem estar em um estado a cada momento do tempo (BRASIL, 2014).

SUS. O custo primário para um pagador é de natureza direta. Os custos indiretos, tais como dias de trabalho perdidos (absenteísmo); estar no trabalho, mas não estar se sentindo bem e, portanto, ter menor produtividade, também podem contribuir para o custo total dos cuidados de saúde para o pagador, mas não serão utilizados nesta pesquisa.

#### **4.2.3 Organização e análise dos dados**

O banco de dados foi desenvolvido no programa SPSS® 19.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) e no EXCEL® (Microsoft EXCEL v2007: Microsoft Corporation, Redmond, Wash.). Probabilidades, custos e análises de sensibilidade foram calculadas utilizando o software para análise de decisão TreeAge® (TreeAge DATA v3.5 for Healthcare, student version: TreeAge Software, Inc., Boston, Mass.)

As variáveis qualitativas estão expressas em porcentagem, e as variáveis quantitativas em mediana (intervalo interquartil) ou média (desvio padrão).



---

## **5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---



- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos. *Saúde Pública*, v. 40, p.191-4, 2006.
- Al Olah YH, Al Thiab KM. Admission through the emergency department due to drug related problems. *Ann. Saudi Med*; 28(6):426–429, 2008.
- Alvarez, JS. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. Springer SBM Spain, S.A.U., 2012.
- Alves C, Batel-Marques F, Macedo, AF. Data sources on drug safety evaluation: A review of recent published meta-analyses. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2012, v. 21, p.21-33.
- American Society of Healthy-System Pharmacists. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *American Journal of Health-System Pharmacy* January 1, 1998 vol. 55 no. 2 165-166
- Andreazza RS, Castro MS, Heineck I. Causes of drug-related problems in the emergency room of a hospital in southern Brazil. *Gac Sanit.* 2011;25(6):501–506.
- Arenas-Guzman R, Tosti A, Hay R, Haneke E. Pharmacoeconomics – an aid to better decision-making. *JEADV.* 2005. 19 (Suppl. 1), 34–39.
- Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, Cronenwett LR. Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series. Washington (DC). The National Academies Press, 2007. 463.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events: Implications for Prevention. *JAMA.* 1995;274(1):29-34.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA.* 1997;277:307-311.
- Beijer HJ, de Blaey CJ: Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002; 24:46-54.
- Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;56:935-941.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação econômica em saúde : desafios para gestão no Sistema Único de Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

British Medical Association. Reporting adverse drug reactions: a guide for healthcare professionals. 2006; London: BMA Board of Science.

Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365:2002-2012

Bunting BA, Cranor CW. The Asheville Project: long-term clinical, humanistic, and economic outcomes of a community based medication therapy management program for asthma. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2006;46:133–47

Bunting BA, Smith BH, Sutherland SE. The Asheville Project: clinical and economic outcomes of a community-based longterm medication therapy management program for hypertension and dyslipidemia. *J Am Pharm Assoc* 2008; 48: 23–31

Camargo AL, Ferreira MBC, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;62(2):143-149.

Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saude Publica* 2009;25(Suppl 3):60-72.

Chinthammit C, Armstrong EP, Warholak TL. A cost-effectiveness evaluation of hospital discharge counseling by pharmacists. *J Pharm Pract* 2012;25(2):201-208.

Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, Graff Zivin J, Abraham I, Palmer J, Martin JR, Kramer SS, Wunz T. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care*. 2010 Oct;48(10):923-33.

Christensen D, Trygstad T, Sullivan R, Garmise J, Wegner SE. A pharmacy management intervention for optimizing drug therapy for nursing home patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:248–56

Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 78-9.

Comité del Consenso. Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. *Ars Pharm.*, v.43, n.3-4, p.175-184, 2002.

Compton WM, Thomas YF, Stinson FS, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM - IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(5):566-576.

Conselho Federal de Farmácia. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual / Conselho Federal de Farmácia. – Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016.

Correr CJ; Otuki MF. A prática farmacêutica na farmácia comunitária. Porto Alegre: Artmed, 2013. 454 p.

Correr, CJ; Noblat, L; Castro, MS. UNA-SUS. Gestão da Assistência Farmacêutica. Especialização à distância. Unidade 3 – Modelos de seguimento farmacoterapêutico. Universidade Federal de Santa Catarina, 2011. Disponível em: [https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwic7bu\\_5sLLAhVLIpAKHbkUCIAQFggcMAA&url=https%3A%2F%2Fares.unasus.gov.br%2Facervo%2Fbitstream%2Fhandle%2FARES%2F615%2FModulo\\_Optativo\\_unidade\\_3\\_revisado.pdf%3Fsequence%3D1&usq=AFQjCNGIhyG0ovR96l2kV0rdUd-767ATsA&sig2=7eXXiHyiJVPL2niE8zrw-w&bvm=bv.116636494,d.Y2l](https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwic7bu_5sLLAhVLIpAKHbkUCIAQFggcMAA&url=https%3A%2F%2Fares.unasus.gov.br%2Facervo%2Fbitstream%2Fhandle%2FARES%2F615%2FModulo_Optativo_unidade_3_revisado.pdf%3Fsequence%3D1&usq=AFQjCNGIhyG0ovR96l2kV0rdUd-767ATsA&sig2=7eXXiHyiJVPL2niE8zrw-w&bvm=bv.116636494,d.Y2l)

Cunha, KOA. Representações sobre uso racional de medicamentos em equipes da Estratégia Saúde da Família. Rev. esc. enferm. USP, São Paulo, v. 46, n. 6, p. 1431-1437, Dec. 2012.

Ramalho, DO; Brummel, A; Miller, D. Medication Therapy Management: 10 Years of Experience in a Large Integrated Health Care System. Journal of Managed Care Pharmacy 16, no. 3: 185–95; 2010.

Drummond, MF; O'Brien, B; Stoddart, GL; Torrance, GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Oxford Medical Publications, Oxford University Press, 2.ed, Oxford, 1997.

Ekpu VU, Brown AK. The Economic Impact of Smoking and of Reducing Smoking Prevalence: Review of Evidence. Tobacco Use Insights. 2015;8:1-35

Ernst FR, Grizzle AJ: Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. J Am Pharm Assoc (Wash) 2001, 41:192-199.

Etchells E, Koo M, Daneman N, et al. Comparative economic analyses of patient safety improvement strategies in acute care: a systematic review. BMJ Qual Saf 2012;21(6):448-456.

Federação Internacional dos Farmacêuticos/Organização Mundial da Saúde. Normas conjuntas FIP/OMS para as boas práticas de farmácia: diretrizes para a qualidade dos serviços farmacêuticos. Versão aprovada pelo *Council Meeting* da FIP, 2010. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/articleFile640.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile640.pdf)

Fera T, Bluml BM, Ellis WM. Diabetes Ten City Challenge: final economic and clinical results. J Am Pharm Assoc. 2009; 49:383–91

Field TS, Gilman BH, Subramanian S, Fuller JC, Bates DW, Gurwitz JH. The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *Med Care*. 2005;43:1171-1176.

Folland S, Goodman A, Stano M. *The economics of health and health care*. 1997. Prentice-Hall Incorporation, Upper Sadle River.

Foppe van Mil. Drug-related problems: a cornerstone for pharmaceutical care. *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice*. Issue 10, 2005.

Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations. Part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6(Suppl 3): S79–S90.

Guerreiro, MP; Martins, AP.; Cantrill, JA. Preventable drug-related morbidity in community pharmacy: commentary on the implications for practice and policy of a novel intervention. *Int J Clin Pharm*, v. 34, p.682-5, 2012.

Gyllensten, H. Economic impact of drug-related morbidity in Sweden - Estimated using experts' opinion, medical records and self-reports. Department of Public Health and Community Medicine, Institute of Medicine Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Göteborg, Sweden, 2014.

Gyllensten H, Hakkarainen KM, Jönsson AK, Sundell KA, Hägg S, Rehnberg C, Carlsten A. Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of pharmacists'. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2012, Volume 34, Number 4, Page 538

Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, et al. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions - a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(3):e33236

Hakkarainen KM, Alström D, Hägg S, Carlsten A, Gyllensten H. Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of physicians. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2012, Volume 68, Number 9, Page 1309

Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47(3):533-543.

Hepler CD, Segal R. *Preventing medication errors and improving drug therapy outcomes: a management systems approach*. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2003.

Hepler, CD. *Improving the Quality of Medications Use: The Case for Medication Management Systems*. The University of Florida. Rev March, 2010. Disponível em: <http://file.cop.ufl.edu/pop/hepler/apha/MedUseSystemsPaper-2.pdf>

Hunink MGM, Glasziou PP. *Decision Making in Health and Medicine. Integrating the Evidence and Values*. London:Cambridge University Press; 2001.

- Ivama, A. M. et al. Proposta – Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 24 p.
- Jefferson T, Demicheli V, Mugford M. Cost-of-illness studies, elementary economic evaluation in health care. 2nd Ed. London: BMJ Publishing Group; 2000. pp. 17–29.
- Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2014;20(4):327-337. doi:10.3350/cmh.2014.20.4.327.
- Johnson JA, Bootman JL: Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995, 155:1949-1956.
- Jönsson AK, Spigset O, Tjäderborn M. Fatal drug poisonings in a Swedish general population. *BMC Clin Pharmacol* 2009;9:7.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson M, eds. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Committee on Quality of Health Care in America. Institute of Medicine; 2000.
- Kongkaew C, Hann M, Mandal J. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. *Pharmacotherapy* 2013;33(8):827 - 837.
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008;42(7):1017-1025
- Kuntz KM, Weinstein MC. Modelling in economic evaluation. In: Drummond MF, McGuire A, editors. *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 141-171.
- Lampert ML, Kraehenbuehl S, Hug BL. Drug-related problems: evaluation of a classification system in the daily practice of a Swiss University Hospital. *Pharm World Sci* 2008;30:768–76
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jr Am Med Assoc* 1998; 279:1200-5.
- Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991;324:377-384.
- Lee AJ, Boro MS, Knapp KK, Meier JL, Korman NE. Clinical and economic outcomes of pharmacist recommendations in a Veterans Affairs medical center. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:2070–7
- Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication - related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf* 2010;33(3):233-244

Leite, SN; Vieira, M.; Veber, AP. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 13, p.793-802, 2008.

Lobo MGA de A, Pinheiro SMB, Castro JGD, Momenté VG, Pranchevicius M-CS. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacology & Toxicology*. 2013;14:5. doi:10.1186/2050-6511-14-5.

Lopez Cabezas C, Falces Salvador C, Cubi Quadrada D, et al. Randomized clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs regular follow-up in patients with heart failure. *Fam Hosp* 2006;30:328–42

Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18:275-280.

Makary MA; Michael D. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016 May 3;353:i2139. doi: 10.1136/bmj.i2139.

McDonnel PJ, Jacobs MR. Hospital Admissions Resulting from Preventable Adverse Drug Reactions. *Annals of Pharmacotherapy*. 2002. 36:1331-6.

Meier, F, Maas R, Sonst A, Patapovas A, Müller, F, Plank-Kiegele B, Pfistermeister B, Schöffski O, Bürkle T, Dormann H. Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 24, 176–186, 2015.

Moffett BS, Mott AR, Nelson DP, Gurwitch KD. Medication dosing and renal insufficiency in a pediatric cardiac intensive care unit: impact of pharmacist consultation. *Pediatr Cardiol* 2008;29:744–8

Morris C. Preventing drug-related morbidity-determining valid indicators. *International Journal for Quality in Health Care* 2002, v. 14, p.183-98.

Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J: Adverse drug reaction monitoring cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*.1997; 6(Suppl 3):S71-77.

Murff HJ. Medication errors in hospital care: Incidence and reduction strategies. *J Pharm Financ Econ Policy* 2007;15(4):5-71.

Murray CL. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ* 1994; 72: 429-45.

Murray MD, Young J, Hoke S, et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:714–25



New England Healthcare Institute (NEHI). Thinking Outside the Pillbox: A Systemwide Approach to Improving Patient Medication Adherence for Chronic Disease. 2009. Available in: [http://www.nehi.net/writable/publication\\_files/file/pa\\_issue\\_brief\\_final.pdf](http://www.nehi.net/writable/publication_files/file/pa_issue_brief_final.pdf) Acessado em: julho, 2016.

Nita, M. E. Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: Artmed, 2010. 600 p.

NOTIVISA, Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância. Manual do usuário. Formulário para Notificação de Eventos Adversos à Medicamento – Profissional da Saúde. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/manual/ea\\_medicamento\\_profissional.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/manual/ea_medicamento_profissional.pdf) Acessado em: 13/01/2016

Ordem dos Farmacêuticos. Valor social e econômico das intervenções em saúde pública dos farmacêuticos nas farmácias de Portugal, 2015

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) / Organização Mundial da Saúde (OMS). Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília: OPAS/OMS 2004.

Pharmaceutical Care Network Europe. PCNE Classification for Drug related problems. The PCNE Classification V 6.2, 2010. Disponível em: [http://www.pcne.org/upload/files/11\\_PCNE\\_classification\\_V6-2.pdf](http://www.pcne.org/upload/files/11_PCNE_classification_V6-2.pdf)

Rajakana T *et al.* Cost of Adverse Drug Reactions in a South Indian Tertiary Care Teaching Hospital. *Journal of Clinical Pharmacology*, 52:559-565, 2012.

Rascati KL. Essentials of Pharmacoeconomics. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics*; 21(9):623-650; 2003.

Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 57(2):121-6.

Sanchez LA. Pharmacoeconomics: principles. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.

Schneeweiss S, Hasford J, Hoffmann A, Riethling A, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*; 58:285–291; 2002.

Segel JE. Cost-of-Illness Studies-A Primer. RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics, p.1 – 39; 2006.

- Shiell A, Gerard K, Donaldson C. Cost of illness studies: an aid to decision - making? *Health Policy* 1987;8(3):317-323
- Soarez PC, Soares M, Novaes HMD. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Ciênc. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 10, p. 4209-4222, Oct. 2014 .
- Souza TT, Godoy RR, Rotta I, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F, Correr CJ. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2014;35(4):519-532.
- Stausberg J, Hasford J. Identification of adverse drug events: the use of ICD-10 coded diagnoses in routine hospital data. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:23–29.
- Stark RG, John J, Leidl R. Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: a modelling approach. *BMC Health Serv Res.* 2011;13;11:9.
- Strand LM, Cipolle RJ, Morley PC, Frakes MJ. The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in the ambulatory practice setting: twenty-five years of experience *Curr Pharm Des* 2004;10:3987–4001
- Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2011;45(7-8):977-989.
- Tarricone R. Cost-of-illness: what room in health economics? *Health Policy.* 2006;77:51–63.
- Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;41(9):1411-1426
- Tramontina, MY. Frequência e causas de morbidades relacionadas a medicamentos detectadas em serviço de emergência hospitalar no sul do Brasil. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa em Pós Graduação em Assistência Farmacêutica. Porto Alegre, BR, 2014.
- van Mil JWF, Westerlund LOT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-Related Problem Classification Systems. *Ann.Pharmacother.* 2004;38:859-67.
- van Mil F. Drug-related problems: a cornerstone for pharmaceutical care. *J Malta College Pharm Pract.* 2005, 10: 5-8.
- Varallo, FR. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. *Clinics*, São Paulo, v. 69, n. 3, p. 163-167, Mar. 2014 .
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2163-2196.

Wang Y, Yeo QQ, Ko Y. Economic evaluations of pharmacist-managed services in people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med.* 2015

Westerlund T, Almarsdóttir AB, Melander A. Drug-related problems and pharmacy interventions in community practice. *Int J Pharm Pract* 1999;7(1):40- 50.

World Health Organization. *The Importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products.* Geneva: World Health Organization, 2002.

Zarowitz BJ, Stebelsky LA, Muma BK, Romain TM, Peterson EL. Reduction of high-risk polypharmacy drug combinations in patients in a managed care setting. *Pharmacotherapy* 2005;25:1636–45

ECONOMIC IMPACT OF EMERGENCY VISITS DUE TO DRUG-RELATED MORBIDITY ON A BRAZILIAN HOSPITAL

---

---

**6. CAPÍTULO 1 – *Economic Impact of Emergency Visits due to Drug-Related Morbidity on a Brazilian Hospital.***  
Publicação científica na “*Value in Health Regional Issues*” -

---

ECONOMIC IMPACT OF EMERGENCY VISITS DUE TO DRUG-  
RELATED MORBIDITY ON A BRAZILIAN HOSPITAL

---

## Impacto econômico das visitas a um serviço de emergência de um hospital brasileiro devido à Morbidades Relacionadas a Medicamentos

Gabriel Rodrigues Martins de Freitas\*<sup>1</sup>, Mariana Younes Tramontina<sup>1</sup>, Giacomo Balbinotto<sup>2</sup>, Dyfrig Hughes<sup>3</sup>, Isabela Heineck<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup> Faculdade de Ciências Econômicas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>3</sup> Centre for Health Economics and Medicines – Bangor University

VALUE IN HEALTH REGIONAL ISSUES 14 C (2017) 1-8



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vhri](http://www.elsevier.com/locate/vhri)



### Economic Impact of Emergency Visits due to Drug-Related Morbidity on a Brazilian Hospital



Gabriel Rodrigues Martins de Freitas, MSc<sup>1,\*</sup>, Mariana Younes Tramontina, MSc<sup>1</sup>,  
Giacomo Balbinotto, MSc, PhD<sup>2</sup>, Dyfrig Arwyn Hughes, MSc, PhD<sup>3</sup>, Isabela Heineck, MSc, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; <sup>2</sup>Faculty of Economics Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; <sup>3</sup>Centre for Health Economics and Medicines Evaluation, Bangor University, Bangor, Wales, UK

## Economic Impact of Emergency Visits due to Drug-Related Morbidity on a Brazilian Hospital

### ABSTRACT

**Study objective:** To estimate the cost of managing drug-related morbidity (DRM) that lead to visits to the emergency department (ED) of a Brazilian hospital. **Methods:** This is a cost-of-illness study based on a retrospective cross-sectional analysis of patients' medical records. A questionnaire and analysis of medical records were used to identify patients who were being admitted in ED due to DRM. The direct medical costs of patient management were estimated using a microcosting analysis, and a sensitivity analysis was conducted using the ED visits rates due to DRM reported in the literature. **Results:** 14.6% patients sought emergency care due to DRM and 58.9% were considered preventable. Mean treatment costs were US\$ 900 per patient (SD 1,569; range US\$18-10,847). An extrapolation based on all emergency visits in the last year resulted in annual total treatment costs of US\$7.5 million (US\$1.1 million to US\$1.4 million). 39.3% of the total cost of DRM were attributed to adverse drug reactions (ADR); 36.9% because of non-adherence to treatment; and 16.9% resulting from incorrect dosages. **Conclusion:** ADR and the non-adherence to treatment are important causes of morbidity and cost to the health service. Much of this resource is spent to treat preventable cases of DRM, which represents a great waste of resources.

**Keywords:** *drug-related morbidity, costs, microcosting, emergency visits.*



## RESUMO

**Objetivo do estudo:** Estimar o custo do manejo das morbidades relacionadas a medicamentos (MRM) que levam a visitas ao serviço de emergência (SE) de um hospital. **Métodos:** Este é um estudo de *Custo da Doença* que foi feito por análise transversal e retrospectiva dos prontuários de pacientes, e um questionário para identificar os pacientes que estavam sendo admitidos por MRM. Os custos médicos diretos foram estimados, e uma análise de sensibilidade foi feita usando taxas de visitas a SE devido a MRM da literatura. **Resultados:** 14,6% dos pacientes procuraram SE devido ao MRM e 58,9% foram considerados evitáveis. Custo médio do manejo foi de US\$900 por paciente (US\$18-10,847). Uma extrapolação com base em todas visitas a SE no último ano resultou em custo anual de US\$7,5 milhões (US\$ 1,1 milhões a US\$14,4 milhões). Ao dividir a despesa total pelas causas de MRM, temos: 39,3% deveu-se uma reação adversa a medicamento (RAM); 36,9% gasto em pacientes sem adesão ao tratamento; e 16,9% foram utilizados para tratar morbidades resultantes da utilização de dosagem incorreta. **Conclusão:** RAM e não-adesão ao tratamento são importantes causas de morbidade e custos para o serviço de saúde. Grande parte deste recurso é gasto para tratar os casos evitáveis de MRM, o que representa um grande desperdício de recursos.

**Palavras-chave:** morbidade relacionada a medicamentos, “microcosting”, visitas a emergência, custo da doença.

## INTRODUCTION

Drug-related morbidity and mortality (DRM) remains highly prevalent and burdensome to patients and healthcare systems. A recent systematic review estimated that 5% to 25% of all hospitalizations and over 12% of visits to emergency services are drug-related, of which 50% to 70% are preventable<sup>1</sup>. A systematic review with data from eight retrospective and four prospective studies indicated that problems involving pharmacotherapy are implicated in 28% of emergency cases, of which 24% result in hospital admission<sup>2</sup>. Almost four in ten emergency visits due to adverse drug events are not attributed to medication-related problems by emergency physicians, and these patients are wrongly treated<sup>3</sup>.

Another systematic review<sup>4</sup> of 39 studies, involving 62,480 patients showed that adverse drug reactions (ADRs) are ranked between the fourth and sixth leading cause of death and serious adverse reactions result in 6.7 % of all hospital admissions. Comparable figures are evident in England, where an estimated 6.5% of hospital admissions result from ADRs, which would lead to about 38,000 annual hospital admissions nationally<sup>5</sup>. A prospective survey indicated that adverse drug events (ADE) account for up to 12% of visits to the emergency department in a tertiary hospital in Canada<sup>6</sup>.

A study in Brazil<sup>7</sup> showed that one third of patients who sought care in the emergency department of the researched hospital did so because of drug-related problems (DRPs). Another Brazilian study<sup>8</sup> identified ADRs to occur in 25.9% of patients admitted to a tertiary hospital, with 19.2% of the ADR occurring before admission and 80.8% occurring during the hospital stay.

Baena and colleagues al<sup>9</sup>, conducting a study involving nine Spanish hospitals and 4611 patients. Service sought due to problems with pharmacotherapy was observed to range between 17.9% and 41.2%, averaging 30.7%.

Drug-related morbidity is expensive to manage. Estimates have shown that for every dollar spent on drugs, US\$ 1.33 is consumed to treat drug-related problems<sup>10</sup>. European studies have estimated that the management of ADRs leading to, or occurring during hospitalization, are responsible for an additional average cost of between €2,250 and €2,800<sup>11,12</sup>. Studies from Germany

estimated that the total annual cost of managing ADRs is €432 million, of which €87 million could be saved because 20% of the cases were considered preventable<sup>12</sup>. US studies have shown that depending on the severity of adverse effects, the cost of ADE varies between US\$215 and US\$35,459 per ADE<sup>13,14,15</sup>.

The cost of drug-related morbidity and mortality has grown every year and in 2008 was estimated at US\$289 billion in the United States<sup>16</sup>.

However we are unaware of any studies in a Brazilian healthcare setting, and aim in the present study, to estimate the cost of management of drug-related health problems that lead to visits to the emergency department of a hospital in southern Brazil. The estimates and calculations are presented from the perspective of the hospital studied, due to the greater practicality and reliability of the data.

## **METHODS**

### *Study setting and design*

This is a cost-of-illness study that was made by a retrospective cross-sectional analysis of patients' medical records, using a microcosting approach. Medical chart and billing data obtained from the hospital were collected to determine the resources used. The study was conducted in the Emergency Service of Porto Alegre Clinical Hospital (E-HCPA), located in the city of Porto Alegre, southern Brazil. The HCPA is a university hospital with 850 beds and serves about 50,000 patients a year through the emergency department.

The participation of patients in the study occurred on a voluntary basis by signing the Term of Free and Informed Consent, which was read and explained to the volunteers to ensure that it was fully understood. This study was approved by the Ethics Committee of the Porto Alegre Clinical Hospital under the identification number 14-0200.

### *Data collection*

Data were collected during the months of October 2013 to March 2014. For inclusion in the study, individuals had to meet the following criteria: (i) adult aged over 18 years, (ii) waiting for medical care after the screening process and risk rating - Manchester Protocol - conducted by nursing staff; (iii) verbal communication skills and presence of a companion - family or caregiver - to demonstrate knowledge of the drugs used by the patient; (iv) agreement with the signing of the Informed Consent; (v) undergoing the medical examination in the emergency department. Patients who sought treatment due to alcohol or drug abuse were excluded.

Each individual was included in the study only once, irrespective of the number of times the individual sought the service during the period of the interviews.

### *Classification of DRM*

Problems involving pharmacotherapy are frequently discussed in the literature and described with different terms: adverse drug events (ADEs), drug related problems (DRP), adverse drug reactions (ADRs) and drug-related morbidity (DRM)<sup>17</sup>.

Hepler and Strand<sup>18</sup> classified DRPs into eight general categories, which include: a) indication untreated; b) treatment without indication; c) improper selection of the product; d) sub-therapeutic dose; e) supra-therapeutic dose; f) non-adherence to treatment; g) ADR; and h) drug interactions.

This study made a distinction between the injury, ADE, and the resulting illness, DRM. ADEs, just as DRPs, define unfavorable outcomes related to the use and misuse of medications<sup>19</sup>.

The concept of DRM used here was the same appointed by Hepler and Strand, "the phenomenon of therapeutic malfunction or miscarriage (the failure of a therapeutic agent to produce the intended therapeutic outcome and the manifestation of unresolved drug-related problems"<sup>18</sup>. It is an undesirable clinical outcome (actual damage) arising from the use of drug therapy or the absence thereof, including adverse effects and treatment failures<sup>20</sup>.

### *DRM identification*

Data were collected by administering a questionnaire to patients seeking treatment and by analysing electronic medical records. The questionnaire was used to identify: patients who were being admitted due to DRM, age, gender, race, educational level, search reason of care, symptoms and detailed information about the medicines used in the last ten days (name, dosage, date of beginning and end of drug's use). The questionnaire also allowed adherence to treatment to be assessed. From patients' medical records, additional items of interest were selected, including symptoms, comorbidities, diagnosis, need for hospitalization and resources consumed by patients during their hospital stay.

Databases, books and clinical protocols were consulted for details of medications (dosage, route of administration, possible adverse reactions and interactions) and disease (symptoms, diagnosis and treatment) presented by the patients<sup>21-24</sup>. Thus, it was possible to determine whether an adverse event was a case of DRM and its possible cause. A trained pharmacist analyzed all data obtained from questionnaires and medical records.

One of the researchers assessed each case in order to identify emergency visits that were due to DRM and to assign a possible cause. When DRM was suspected, the clinical situation and possible cause of DRM were evaluated by one physician and two more trained pharmacists.

The DRM classification adopted in this study was adapted from the DRP classification presented by Hepler and Strand<sup>18</sup>. In other words DRP were the considered the possible causes of DRM.

As one of the existing DRPs in this classification is adverse drug reactions, the Naranjo algorithm<sup>25</sup> was applied to verify the causal relationship between the suspected drug and the clinical manifestation. When a possible case of DRP was considered, the adverse reactions were classified according to the ratings "definite (certain)", "probable" and "possible".

### *Determination of costs*

Confirmation of hospitalization was provided by the presence of Authorization form for Hospitalization (AIH) in electronic medical records.

The cost perspective of the hospital was adopted, with direct medical costs, which are those resulting from interventions, estimated from: drugs, laboratory tests, surgeries and remuneration of health professionals<sup>26,27</sup>. Any subsequent outpatient costs were not considered; neither were the costs of prescription medicines with directions to be taken "if necessary". The monetary values of medicines, examinations and fees were provided by the HCPA Accounting Sector.

In this study, we used the "bottom-up" approach (microcosting) to estimate the actual costs of the services provided. Microcosting analysis assigns unit costs to each of the resources consumed as a result of providing health services. Total cost was thereby calculated by adding the above-mentioned direct unit costs with respect to all patients<sup>26, 27</sup>.

All monetary values presented in this study were converted into USD\$ in 2014. Due to the volatility of the exchange rate between USD\$ and Brazilian R\$ (Reais) during the study period, an average value was calculated considering the daily variations between 07/31/2014 and 12/31/2014 provided by the Brazilian Central Bank (USD\$1.00=R\$2.44). Accessed at <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>).

#### *Calculation of fees for health professionals*

In the absence of precise and specific protocols, or data on the effective time of care of patients provided by health professionals in Brazil, a plausible value of one hour assistance by physicians, nurses, pharmacists and nutritionists was assumed for every 24 hours that the patient remained in the hospital. Nursing assistants (unlicensed nursing staff member trained in basic nursing techniques) were assumed to provide two hours of care per patient per 24 hours.

For patients who visit the emergency department but discharged without being admitted to the hospital, the corresponding assumed times were 15 minutes of care by doctors and nurses, and 30 minutes by nursing assistant. Doval and colleagues<sup>28</sup> provide evidence supporting 15 to 30 minutes for medical consultations.

### *Extrapolation of data*

Data were extrapolated to obtain an estimate of annual expenditure for HCPA management of patients seeking care in its emergency department due to a Drug-Related Morbidity.

Annual costs were estimates as: [number of patients seen per year in E-HCPA] x [% patients with DRM] x [average cost per patient].

### *Preventability of DRM*

In order to determine whether the DRP, and consequently DRM were avoidable, a questionnaire developed by Baena<sup>29</sup> was used. It contains 13 questions about situations with an affirmative answer to any of the questions indicating that it was a preventable DRP or DRM.

### *Data Analysis*

The data collected were organized in a database and analyzed using SPSS version 18.0 (SPSS® Inc released in 2009 - Statistics for Windows Chicago: SPSS Inc.). Calculations and descriptive analyses included frequency, mean, median, standard deviation, parametric and non-parametric tests, where applicable.

This work is nested with another cross-sectional study<sup>30</sup> and the cost analysis was made from the data of patients identified with MRM by Tramontina (2014)<sup>30</sup>.

### *Sensitivity analysis*

Sensitivity analyses were carried out to test the robustness of the analysis. These involved: a) multiplying minimum and maximum values of the individual expenditures of patients by the average cost per patient; b) varying the calculation of salaries of health professionals according to the time of

patient care; c) using literature-reported rates of emergency room visits due to adverse drug events.

## RESULTS

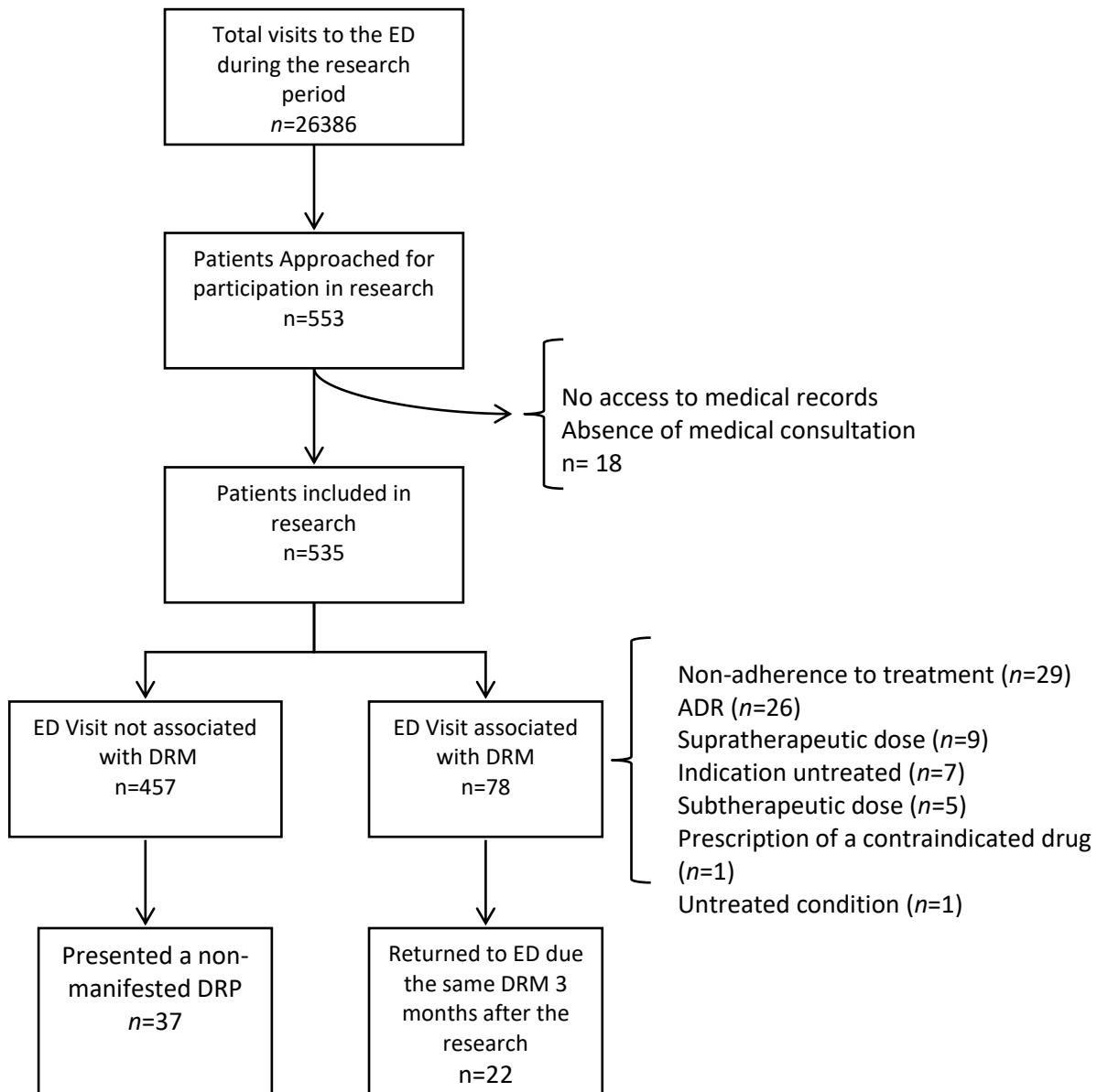
Data collection lasted six months and 553 users of the HCPA emergency service were interviewed, of whom 18 were excluded due to their medical records not being accessible, or because the patient did not have a medical consultation (Figure 1).

### *Drug-Related Morbidity*

Of the 535 patients interviewed, 78 (14.6%) patients sought emergency care due to DRM. Of those, 45 patients required hospitalization, corresponding to 58% of the population with DRM and 8% of the total population. Of these cases, 24 (53%) were considered preventable. Whereas, considering the total number of patients with DRM, the proportion of avoidable cases rises to 46 (59%). Of the 78 patients identified with DRM in this study, 22 (28%) returned to seek care at E-HCPA due to the same DRM at least once in a period of three months after the end of data collection.

After checking the possible causes of DRMs, 29 (37%) patients were non-adherent, 26 (33%) patients had experienced an ADR and 14 (18%) were taking drugs at the wrong dose - either by inappropriate prescription or by mistake. Nine patients had other problems, including untreated health conditions, administration of contraindicated medication and the need for additional medication (Figure 1).





**Figure 1: Flow of patients in the study on drug-related health problems that led to the emergency department visits. ED = Emergency Department; DRM = Drug-Related Morbidity; ADR = Adverse Drug Reaction.**

*Demographic data*

The profile of patients with DRM is similar to the group's profile as a whole: most patients interviewed were women, Caucasian, low level of education, with at least one chronic disease and with a mean age of 49.7 years

(± 18.4). Further information about the characteristics of patients enrolled in this study are presented elsewhere<sup>30</sup>.

### *Cost of managing DRM*

The cost components are presented in Table 1. The health professionals' fees accounted for 64.4% of spending, followed by laboratory and imaging tests (21.7%), drugs (13.2%) and minor procedures (0.6%). A total of 613 drugs were prescribed, 867 tests were performed and about 1,800 hours of health professional's work were consumed.

The average total expenditure for the management of patients with DRM was US\$ 900 (SD 1,569). The average spending per day in the hospital was US\$ 128 (SD 59) (Table 1).

**Table 1: Cost components, days in hospital, total cost and daily cost of management of DRM.**

	Cost of the professionals' fees (US\$)	Medication cost (US\$)	Clinical test costs (US\$)	Total cost (US\$)	Days in the hospital	Cost per day in the hospital (US\$)
Mean (SD)	580 (± 947)	119 (± 401)	196 (± 306)	900 (± 1,569)	5.7 (± 8.4)	128 (± 59)
Median	188	15	114	342	2.0	136
(min – max)	(18 – 5,381)	(0 – 3,261)	(0 – 2,246)	(18 – 10,847)	(1 - 43)	(18 - 262)
Percentiles						
25	22	2	36	98	1.0	98
75	770	167	215	1,075	7.0	163
Total	45,214	9,626	15,259	70,177	448.0	-

Considering patients who were admitted or not in hospital, the average length of stay in the hospital was 5.7 (SD 8.4) days. The length of stay of those treated exclusively by emergency services was 1.4 (SD 0.9) days, generating a mean expenditure of US\$ 150 (SD 164).

Those who were admitted to the hospital stayed for 8.9 ± 9.9 days, costing on average US\$ 1,450 (SD 1,883). The management of patients who were admitted to hospital represents 92.3% of total expenditure.

Given the preventable cases, we estimate a waste of US\$ 50,901, which accounts for 72.5% of total expenditure.

By dividing the total cost by each cause of DRM, we observe that: 39.3% of expenditure was on patients who had an ADR; 36.9% spent on patients who are non-adherent to treatment; and 16.9% spent to treat morbidities resulting from the use of incorrect doses of medication (Table 2).

Among non-adherent patients, costs were highest in diabetics (US\$ 1,263 per patient) and living with AIDS (US\$ 1,049 per patient). The cost for managing DRM in these patients accounted for 26.4% of the total.

**Table 2: Costs with reference to causes of Drug-related Morbidity detected in E-HCPA**

The pharmacological classes involved in adverse drug reactions and

Cause of DRM	Cost (US\$) (%)	Mean cost/patient (US\$)	Mean cost/day (US\$)	(%) Total Cost
<b>Adverse Drug Reactions</b>				
ADR involving patient safety	21,816 (79.2)	1,364	130	31.1
ADR involving therapy effectiveness	5,746 (20.8)	575	115	8.2
Total	27,562 (100)	1,060	124	39.3
<b>Non-adherence</b>				
Diabetes	10,109 (39.1)	1,263	149	14.4
Antiretroviral therapy	8,395 (32.5)	1,049	135	12.0
Asthma and COPD	3,562 (13.8)	890	157	5.1
Hypertension and Heart Failure	3,203 (12.4)	457	126	4.6
Others	579 (2.2)	290	120	0.8
Total	25,848 (100)	891	139	36.9
<b>Dosage error</b>				
High dosage	8,788 (74.1)	976	155	12.5
Low dosage	3,070 (25.9)	614	106	4.4
Total	11,858	847	137	16.9
<b>Other causes</b>				
	4,909 (100)	545	71	6,9
Total	70,177	900	128	100.0

representing the highest costs were antiretroviral agents (15.9%) and anticoagulants (6.6%) (Table 3). With the exception of antihypertensive agents, all others are considered high-alert drugs or narrow therapeutic index medications.

In addition to the 78 patients who sought the hospital emergency department due to a DRM, 37 patients had a DRP revealed during the interview, and was not the reason why they sought care. Considering the average cost per patient, we could have an increase of US\$ 33,289, or 47%, in total expenditure, since these patients may return to the emergency department manifesting a DRM because of their DRP, which is often not detected or solved by health professionals involved in patient care.

**Table 3: Costs of ADR detected in E-HCPA by therapeutic class**

ADR cost per therapeutic class	Total cost (US\$)	Mean cost/patient (US\$)	Mean cost/day (US\$)	% ADR group cost	% Total Cost
Antiretroviral therapy	11,147	5,573	191	40.4	15.9
Anticoagulants (Warfarin)	4,622	770	113	16.8	6.6
Antihypertensive Agents	3,130	783	115	11.4	4.5
Central Nervous System Agents	2,525	1,263	159	9.2	3.6
Chemotherapeutic Agents	1,341	335	129	4.9	1.9
Digitalis (digoxin)	1,149	575	89	4.2	1.6
Other	3,646	608	115	13.1	5.2

#### *Extrapolation of data*

During the period from October 2013 to October 2014, 57,106 patients were treated in the HCPA emergency Department. Extrapolating the data over a year suggests a total cost of around US\$ 7,503,728 for HCPA to manage patients who seek emergency care with DRM. Since 72.5% of the expenditure could be preventable, US\$ 5,440,202 may have been otherwise saved.

### *Sensitivity analysis*

The first sensitivity analysis was performed using the maximum and minimum cost per patient (Table 4). Assuming all the study patients cost the minimum value of US\$ 18, the total cost would be US\$ 1,404. Whereas, if all patients were assumed to have cost the maximum amount of US\$ 10,847, the total cost would be US\$ 846,066. When we extrapolate these figures to a period of one year, overall costs would be US\$ 1,027,908 and US\$ 619,428,782, respectively.

The second sensitivity analysis (Table 4) considered different hospital expenditures in terms of the average time of care provided to patients by physicians, nurses, pharmacists and nutritionists, and nursing assistant. If we assumed reduced times for all patients, to 15 minutes and 30 minutes, respectively, total expenditure would equal US\$ 36,810, and the average of US\$ 472 spent per patient. This corresponds to an annual cost of US\$3.5 million to treat patients with DRM, who went to the E-HCPA.

In the third sensitivity analysis (Table 4), we take into account the systematic review of Rodriguez-Monguió<sup>14</sup>, which showed a variation of 2 - 28% in the proportion of medication-related visits to the emergency department. In this case, the annual economic impact on the HCPA would range from US\$ 1.1 million to US\$ 14.4 million.

**Table 4. Calculations of sensitivity analyses**

		Used formula	Results (US\$)
<b>Sensitivity analysis 1</b>			
	Expenditure (US\$)	[Number of patients assisted per year at E-HCPA] x [Minimum or maximum amount spent per patient]	
Minimum expenditure per patient	18	[57,106] x [18]	1,027,908
Maximum expenditure per patient	10,847	[57,106] x [10,847]	619,428,782
<b>Sensitivity analysis 2</b>			
	Mean expenditure per patient (US\$)	[Number of patients assisted per year at E-HCPA] x [% patients with DRM] x [Mean cost per patient]	
Healthcare Professional's time used in the study	900	[57,106] x [14,6%] x [900]	7,503,728
Reduced Healthcare Professional's time	472	[57,106] x [14,6%] x [472]	3,935,289
<b>Sensitivity analysis 3</b>			
		[Number of patients assisted per year at E-HCPA] x [% patients with DRM] x [Mean cost per patient]	
% of patients that look for emergency service because of DRM*	Best case scenario (2.25%)	[57,106] x [2.25%] x [900]	1,156,396
*Rodriguez-Monguió <sup>14</sup>	Worst case scenario (28.1%)	[57,106] x [28.1%] x [900]	14,442,107

## DISCUSSION

This is the first study to analyze the economic impact of emergency department visits due to Drug-Related Morbidity in Brazil. DRM corresponded to a significant proportion of visits to the emergency department (14%). Consequently, the management of affected patients represents a considerable economic impact, particularly as the majority are preventable cases (59%). These results are consistent with previous studies reported in the literature. Zed and colleagues<sup>31</sup> observed that 12% of visits were related to adverse drug events, with the most common adverse events were associated with ADR (39%) and non-adherence to the treatment (27%). A systematic review<sup>14</sup> pointed out that of the visits to emergency departments and hospital admissions involving adverse drug events, between 43% and 80% were preventable.

Admissions caused by preventable medication-related adverse events are associated with adherence problems (33%); prescription (30%); and monitoring of the patient (22%)<sup>32-34</sup>.

We estimate the annual economic impact on the hospital to treat these patients is around US\$ 7.5 million and the avoidable portion of this expenditure, US\$ 5.4 million. These funds could be invested in many other ways, such as in human resources and infrastructure; increasing the number of beds; acquisition of new technologies in health, treatment of other patients. Our sensitivity analysis showed that even in the optimistic scenarios, the economic impact would still be considerable.

In this study, lack of adherence to treatment accounted for 36% of the total cost. Olshaker and colleagues<sup>35</sup> reported a corresponding figure of 22%, with an average treatment cost of US \$ 576 for patients who only visited the emergency and US \$ 4,834 for those who were admitted in the hospital. Our data suggest an average ED charge of US\$ 891 per non-adherent patient.

These morbidities and costs could be avoided or minimized if health professionals, particularly physician and pharmacists, and the health system itself, paid more attention to issues involving difficulty in medication adherence, by taking a holistic outlook and providing comprehensive care.

Adverse drug reactions were another contributing source of major economic impact in this study, representing 39% of the total cost, with an average cost of US\$ 1,060 per patient. Other studies point to a large variation between average costs for treating patients who seek emergency services, or are admitted to hospitals due to adverse drug events. The average cost ranges from US\$ 272 – US\$ 2,900<sup>12, 36-42</sup> and US\$ 6,158 per hospitalization<sup>36</sup>.

Pattanaik<sup>43</sup> and Yee<sup>44</sup> similarly found that in India and the United States respectively, non-adherence and adverse reactions were major drug-related causes of visits to the emergency department.

Brazilian studies<sup>45,46</sup> show that adverse drug events constitute an important reason for patients to seek health services, especially in emergencies and in hospitals. The frequency of these events in patients hospitalized is also significant and the proportion of preventable events is high<sup>47</sup>. Other studies, conducted in China<sup>48,49</sup> and India,<sup>40,50</sup> also show that adverse drug reactions leading to hospitalization, or extending the hospital stay, are frequent and constitute a significant economic burden.

Among the drugs that caused adverse reactions and contributed to the considerable economic impact observed in this study, were warfarin and antiretroviral drugs. Some studies also cite warfarin as one of the drugs most associated with adverse events that lead to patients seeking emergency services<sup>38-40,51</sup>. Warfarin and other medicines involved in ADR presented here are considered “high-alert” drugs, which require careful prescribing and close patient monitoring.

The antiretroviral drugs are part of an important class of drugs in regard to problems with ADR and adherence. A Brazilian study has shown that in the period of twelve months, 30% of patients abandoned antiretroviral therapy<sup>52</sup>. Non-adherence, and premature discontinuation are linked to factors such as discomfort with treatment regimens and adverse reactions, low education and socioeconomic status, psychological stress and use of licit and illicit drugs<sup>53,54</sup>. Non-adherence has consequences such as viral resistance, opportunistic infections and repeatedly seeking medical care. Therefore, it is necessary to



provide patients with individual counseling, social support and information on AIDS and pharmacotherapy.

Brazil has several public policies that guarantee the population access to essential medicines, such as for tuberculosis and leprosy, and to other programs for treating chronic diseases, such as hypertension, diabetes, asthma, COPD, dyslipidemia. The public policy on sexually transmitted diseases (STD / AIDS) is centered around promotion, prevention and treatment<sup>55-57</sup>. However, the effectiveness of treatment is not only about ensuring access. Data from our study indicate that considerable investment to support the management of DRM caused by non-adherence to treatment should be added to the resources used to purchase antiretroviral drugs by the Ministry of Health<sup>58-60</sup>. Policies and practices that ensure good adherence to treatment, and measures to evaluate the safe and effective use of medicines are essential for a more rational use of public resources.

Prospective studies have also shown that 38 to 65% of DRM cases are not detected by the medical staff as being caused by drugs<sup>3,61</sup>. This does not allow the drug-related problems to be identified and addressed, increases the probability of patients with DRM seeking potentially unnecessary emergency care or being admitted to hospital, and leads to increased healthcare costs which are avoidable.

This study showed that more than a quarter (22) of patients who sought emergency care due to a DRM, sought care again for the same problem, within a short time. These would potentially increase the total costs by about 28%. Important to consider that patients who seek emergency by DRM is due, at first glance, the health system has not been able to prevent these DRM. However, these patients admitted to the hospital, which then discharged and return to seek emergency for the same reason, it is observed a failure of the hospital to avoid costs for itself.

We also expect that patients who had an unidentified DRP, which was not resolved by the healthcare team, were increased hospital costs by up to 47%, as these DRP are likely to manifest a DRM that will lead to patients seeking healthcare services.

The findings from other studies conducted internationally showed great variation with regards to both emergency hospital admissions and visits, and the cost of these due to DRM, ADR or ADE. These divergences result from

methodological differences used to estimate both visits and in the calculation of costs due to DRM or DRP.

Drug-Related Problems are a widely studied topic, but is a concept that is not well understood by all health professionals, and consequently not routinely assessed in clinical practice until harm is already done. The focus of this study is on the morbidities caused by DRP that lead to users seeking emergency care. If we had chosen to assess DRPs, the impact on the demand for healthcare and economic impact would have been higher.

Our study has some limitations inherent to research that uses information obtained from questionnaires and medical records. These include recall bias, voluntary bias and underreporting of information, which must be considered. Amounts spent vary according to hospital and cannot be generalized directly. However, we also presented the proportion of expenditure that DRM represent, which has broader relevance than absolute costs. By opting for the hospital perspective, we analyzed only direct medical costs, and consequently the total monetary value spent to treat these patients may have been underestimated. Our analysis, for instance, did not consider fixed hospital costs such as electricity and water; non-medical direct costs, such as expenditure on transportation and food; indirect costs such as lost productivity due to morbidity, from approaches such as human-capital or friction-cost method; and opportunity costs, how to treat another patient or otherwise allocate the resource. By including only patients who could communicate, we excluded a significant patient population at high-risk of very morbid adverse drug events (e.g. those with delirium and dementia). The difficulty in obtaining hospital costs data hinder a more complete estimate. Therefore, the costs presented here could be underestimated.

In summary, this study shows that DRM that leads to patients seeking emergency services and causing hospital admission are frequent and generate a significant economic impact on hospitals. The estimated annual cost for treating these patients, from the hospital perspective, is around US\$ 7.5 million,

ranging from US\$ 1.1 million to US\$ 14.4 million, depending on the percentage of patients seeking the service due to DRM. A large portion of these resources are spent to treat preventable cases of DRM, arising from Adverse Drug Reactions and non-adherence to treatment.

Educating patients about the correct use of their medications, showing the importance of adherence to treatment, taking health decisions together with the patient and negotiating therapeutic strategies, teaching them how to identify possible adverse events and to monitor therapeutic outcomes could reduce pressures on emergency services, hospitalizations, absenteeism, and consequently costs to the hospital, the health system and society. Professionals and the health care system has a responsibility to ensure the safety and effective use of medicines for patients.

The economic approach to DRM is still incipient, especially in Brazil, and its implications have not been fully exploited for formulation of public policies for the rational use of medicines.

## REFERENCES

1. Zed PJ, Haughn C, Black KJ, Fitzpatrick EA, Ackroyd-Stolarz S, Murphy NG, MacKinnon NJ, Curran JA, Sinclair D. Medication-related emergency department visits and hospital admissions in pediatric patients: a qualitative systematic review. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163(2):477-83.
2. Patel P, Zed PJ. Drug-Related Visits to the Emergency Department: How Big Is the Problem? *Pharmacotherapy*. 2012;22: 915–923.
3. Hohl CM et al. Do emergency physicians attribute drug-related emergency department visits to medication-related problems? *Annals of Emergency Medicine*. 2010;55:493-502.
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jr Am Med Assoc* 1998; 279:1200-5.
5. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 57(2):121-6.

6. Hohl CM, Nosyk B, Kuramoto L, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, Sheps SB, Sobolev B. Outcomes of Patients With Adverse Drug Events. *Annals of Emergency Medicine*. 2011;58(3):270-279.

7. Andrezza RS, Castro MS, Heineck I. Causes of drug-related problems in the emergency room of a hospital in southern Brazil. *Gac Sanit*. 2011;25(6):501–506.

8. Camargo AL, Ferreira MBC, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;62(2):143-149.

9. Baena MI et al. Negative clinical outcomes of medication resulting in emergency department visits. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70(1):79-87.

10. Johnson JA, Bootman JL: Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995, 155:1949-1956.

11. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;56:935-941.

12. Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Saljé K, Mueller S, Hippus M, Thuermann PA, Hasford J. Net of Regional Pharmacovigilance Centers: Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidem. Drug Safe*. 2001;20: 626–634

13. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997;277:307-311.

14. Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(9):623-50.

15. Field TS, Gilman BH, Subramanian S, Fuller JC, Bates DW, Gurwitz JH. The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *Med Care*. 2005;43:1171-1176.

16. New England Healthcare Institute (NEHI). Thinking Outside the Pillbox: A Systemwide Approach to Improving Patient Medication Adherence for Chronic Disease. 2009. Available in:

[http://www.nehi.net/writable/publication\\_files/file/pa\\_issue\\_brief\\_final.pdf](http://www.nehi.net/writable/publication_files/file/pa_issue_brief_final.pdf)

Accessed in: 2014, november.

17. Fernández-Llimós F, Tuneu L, Baena MI, García-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drugrelated problems. *Curr Pharm Desing*. 2004; 10: 3947-67.

18. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-543.

19. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med* 2004;140:795-801.

20. Hepler CD. Preventing medication errors and improving drug therapy outcomes. New York: CRC Press LLC, 2003.

21. Mcevoy GK (Ed.) AHFS Drug Information. Bethesda: ASPH, 2014.

22. Tatro DS (Ed.). Drug Interaction Facts 2013: the authority on drug interactions. St. Louis: Facts & Comparisons, 2013

23. Sweetamn S. (Ed), Martindale: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colorado: Truven Health Analytics. The Healthcare Business of Thomson Reuters. Available in: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Accessed in: March, 2014.

24. DRUG-REAX® System. MICROMEDEX® Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Accessed in: March, 2014.

25. Naranjo CA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.

26. Rascati KL. Essentials of Pharmacoeconomics, 2010. USA: Lippincott Williams & Wilkins.

27. Alvarez JS. Evaluacion económica de medicamentos y tecnologías sanitárias, 2012. Spain: Springer SBM.

28. Doval HC, Borracci RA, Darú VD, Giorgi MA, Samarelli M. Perception of consultation length in cardiology and its ethical implications. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;24(1):31–5.

29. Baena MI et al. Nuevos criterios para determinar la evitabilidad de los problemas relacionados con los medicamentos. Una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2.558 personas. *Pharmaceutical Care España*. 2002; 4: 3.

30. Tramontina, MY. Frequência e causas de morbidades relacionadas a medicamentos detectadas em serviço de emergência hospitalar no sul do Brasil. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa em Pós Graduação em Assistência Farmacêutica. Porto Alegre, BR, 2014.

31. Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR, Wilbur K, Wiens MO, Samoy LJ, Lacaria K, Pursell RA. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ*. 2008;3;178(12):1563-9.

32. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*. 2007;41(9):1411-26.

33. Atiqi R. et al. Meta-analysis of recent studies on patients admitted to hospital due to adverse drug effects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2009;47:549-55.

34. Stark RG, John J, Leidl R. Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: a modelling approach. *BMC Health Serv Res*. 2011;13;11:9.

35. Olshaker JS, Barish RA, Naradzay JF, Jerrard DA, Safir E, Campbell L. Prescription noncompliance: contribution to emergency department visits and cost. *J Emerg Med*. 1999;17(5):909-12.

36. Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug Saf*. 2012;1;35(9):769-81.

37. Vallano FA, Agustí EA, Pedrós XC, Arnau BJM. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit*. 2012;26(3): 277-283.

38. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Internal Medicine Journal*. 2001; 31: 199–205.

39. Pirmohamed Munir, James Sally, Meakin Shaun, Green Chris, Scott Andrew K, Walley Thomas J et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329 :15

40. Patel KJ, Kedia MS, Bajpai D, Mehta SS, Kshirsagar NA, Gogtay NJ. Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;28:7-8.

41. Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martinez-Olmos J, Cabrera A, Fernandez-Llimos F, Martinez-Martinez F, Jiménez J, Zarzuelo A. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(5):387-93.

42. Menéndez-Conde BT, Vicedo DE, Silveira CE. Adverse drug reactions which provoke hospital admission. *Farm. Hosp.*, 35 (2011), pp. 236–243.

43. Pattanaik S, Dhamija P, Malhotra S, Sharma N, Pandhi P. Evaluation of cost of treatment of drug-related events in a tertiary care public sector hospital in Northern India: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(3):363-9.

44. Yee JL, Hasson NK, Schreiber DH. Drug-related emergency department visits in an elderly veteran population. *Ann Pharmacother.* 2005;39(12):1990-5.

45. Rozenfeld S. Drug adverse events in hospitals in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Saude Publica.* 2007;41(1):108-15.

46. Varallo, FR. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. *Clinics.* 2014;69 (3): 163-167.

47. Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. *Int J Qual Health Care.* 2009; 21(4):279-84.

48. Chan AL, Lee HY, Ho CH, Cham TM, Lin SJ. Cost evaluation of adverse drug reactions in hospitalized patients in Taiwan: A prospective, descriptive, observational study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2008;69(2):118-29.

49. Qing-ping S, Xiao-dong J, Feng D, Yan L, Mei-ling Y, Jin-xiu Z, Shu-qiang Z. Consequences, measurement, and evaluation of the costs associated

with adverse drug reactions among hospitalized patients in China. *BMC Health Serv Res.* 2014;17;14:73.

50. Rajakannan T, Mallayasamy S, Guddattu V, Kamath A, Vilakkthala R, Rao PG, Bairy LK. Cost of adverse drug reactions in a South Indian tertiary care teaching hospital. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(4):559-65.

51. Hafner JW Jr, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse drug events in emergency department patients. *Annals of Emergency Medicine.* 2002;39(3):258-67.

52. Gomes RRFM, Machado CJ, Acurcio FA, Guimaraes MDC. Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não-adesão à terapia anti-retroviral em indivíduos infectados pelo HIV. *Caderno de Saúde Pública.* 2009;25(3):495-506.

53. Heath KV, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG, Hogg RS. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002;31:211-217.

54. Bonolo PF, Gomes RRFM, Guimarães, MDC. Adherence to Antiretroviral Therapy (HIV/AIDS): Factors Associated and Adherence Strategies. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2007;16(4):261-278.

55. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Coordenação Nacional de DST e Aids. Políticas e diretrizes de prevenção das DST/aids entre mulheres/Secretaria Executiva, Coordenação Nacional de DST e Aids. - Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

56. Berkman A, Garcia J, Muñoz-Laboy M, Paiva V, Parker R. A critical analysis of the Brazilian response to HIV/AIDS: lessons learned for controlling and mitigating the epidemic in developing countries. *Am J Public Health.* 2005;95(7):1162-72.

57. Parker RG. Civil society, political mobilization, and the impact of HIV scale-up on health systems in Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52 Suppl 1:S49-51.

58. Vieira FS. Ministry of Health's spending on drugs: program trends from 2002 to 2007. *Rev. Saúde Pública.* 2009;43(4):674-681.

59. Vieira FS. Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;27(2): 149-56.



60. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev. Saúde Pública*. 2011;45(2);233-240.

61. Roulet L. et al. Assessment of adverse drug event recognition by emergency physicians in a French teaching hospital. *Emerg Med J*. 2013;30(1):63-7.



---

**7. CAPÍTULO 2 – *Drug Related Morbidity in Brazil: A Cost of Illness Model*. Artigo submetido a revista “*PlosOne*”**

---



## Drug-related Morbidity in Brazil: A Cost of Illness Model

DRM in Brazil: A COI Model

Gabriel Rodrigues Martins de Freitas<sup>1\*,¶</sup>, Jeruza Lavanholi Neyeloff<sup>2,&</sup>,  
Giacomo Balbinotto<sup>3,&</sup>, Isabela Heineck<sup>1,¶</sup>.

<sup>1</sup> Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Graduate Program,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio  
Grande do Sul (RS), Brazil.

<sup>2</sup> Institute for Health Technology Assessment (IATS), Porto Alegre Clinical  
Hospital (HCPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), Brazil.

<sup>3</sup> Faculty of Economics Sciences, UFRGS, Porto Alegre, Rio Grande do  
Sul (RS), Brazil.

\* Corresponding author

E-mail: [grmf.pharma@gmail.com](mailto:grmf.pharma@gmail.com)

¶ These authors contributed equally to this work.

& These authors also contributed equally to this work.

## ABSTRACT

**Objective:** To estimate the proportion of patients with drug-related morbidity (DRMs), their preventability, and the cost-of-illness (COI) of the DRMs in Brazil. **Method:** We employed the decision-analytic model initially developed by Johnson and Bootman (1995), adapted to the reality of the present study. A hypothetical ambulatory cohort of patients was simulated using a decision-tree model considering the perspective of the Brazilian public health system (SUS). The costs related to health care were obtained from the national databases and the probability of occurrence of DRMs established by a panel of clinical experts. We used the sensitivity analyzes to test the results obtained. The COI analysis included direct costs considering SUS perspective. **Results:** An estimative of  $59 \pm 14\%$  of all patients assisted by the health system suffer some DRM. Given these cases,  $53 \pm 18\%$  were considered preventable. The average cost of managing a patient with any DRM was US\$ 155. The COI of the DRMs in Brazil would account for nearly USD 18 billion (USD 8.9 – 26.9 billion) annually. This amount is five times higher than that the Ministry of Health spends to guarantee the free access to medicines in Brazil. Hospitalizations and long-term stay in hospital correspond to 75% of this cost. The sensitivity analysis showed that the model is sensitive to variations in these two outcomes. **Conclusion:** According to the model, a large proportion of patients experience DRM and the economic impact to solve these problems is substantial for the health system. Considering that more than half of these cases are preventable, it could be possible to achieve an enormous saving of resources through actions that improve the process of medication use.

**Key words:** Drug-related morbidity; Delphi method; cost of illness; preventability; health economics.

## **Morbidades Relacionadas a Medicamentos no Brasil: um Modelo de Custo da Doença**

### **RESUMO**

**Objetivo:** Estimar a proporção de pacientes com morbidades relacionadas a medicamentos (MRM), sua evitabilidade e o custo da doença (*cost-of-illness* - COI) das MRM no Brasil. **Método:** Foi utilizado o modelo analítico de decisão desenvolvido inicialmente por Johnson e Bootman (1995), adaptado para a realidade do presente estudo. Uma coorte hipotética de pacientes ambulatoriais foi simulada em um modelo de árvore de decisão, sob a perspectiva do SUS. Os custos relacionados com os atendimentos em saúde foram obtidos de bases de dados nacionais e as probabilidades de ocorrência das MRM, estabelecidas por um painel com especialistas. Análises de sensibilidade foram utilizadas para testar os resultados obtidos. A análise COI incluiu custos diretos a partir da perspectiva do sistema de saúde brasileiro. **Resultados:** Estimou-se que  $59 \pm 14\%$  de todos pacientes atendidos pelo sistema de saúde sofrem alguma MRM. Desses casos,  $53 \pm 18\%$  foram considerados evitáveis. O custo médio do manejo de um paciente com qualquer MRM foi de R\$ 533,74. O COI das MRM no Brasil, seria de aproximadamente R\$ 62 bilhões (R\$ 31 – 93 bilhões), anualmente. Hospitalizações e permanência prolongada no hospital correspondem a 75% deste custo. A análise de sensibilidade mostrou que o modelo é sensível a variações nestes dois desfechos. **Conclusão:** De acordo com o modelo, uma grande proporção de pacientes experimenta MRM e este impacto econômico é substancial para o sistema de saúde, sendo que mais da metade destes casos são evitáveis, o que resultaria em uma vultuosa economia de recursos se ações fossem tomadas para melhorar o processo de uso de medicamentos e evitar o surgimento de novas MRM.

**Palavras-chave:** Morbidades relacionadas a medicamentos; painel com especialistas; custo da doença; *cost-of-illness*; evitabilidade.

## INTRODUCTION

The provision of medication is not only to heal and delay illness progressions but also to reduce symptoms and improve quality of life [1]. However, not all treatments achieve the expected goals and, in some cases, the drugs contribute to the appearance of harmful effects for the patient. These failures or undesirable situations can be called Drug-Related Problems (DRP). These problems may or may not occur. When they do, they are called Drug-Related Morbidity (DRM) [2].

DRM can be defined as "unintentional damage to the patient, that has not been corrected or there was the need of an additional medical care to correct it (e.g., emergency treatment and hospitalization), and that has a scientifically plausible relation (valid theoretical and chronological relationship) to a drug treatment or to an untreated indication for drug therapy ". DRM include errors and other problems in drug use. In addition, DRM include injuries caused by the ineffective use or non-use of indicated drugs [2].

There are reports in the scientific literature that show a significant proportion of patients experiencing drug-related problems [3-9]. However, the observational studies have different methodologies, contexts and definitions of DRPs, which can generate quite different prevalences of these problems.

The lack of effectiveness and safety of pharmacological treatments represent a great challenge due to the consequences they generate for the health system, such as drug-related morbidities. In addition, it is also necessary to consider the economic impact resulting from the management of these problems.

Johnson and Bootman (1995) structured a pharmacoeconomic "cost-of-illness" model developed to deal with drug-related morbidity and mortality in ambulatory care setting in the United States. Based on the data obtained, they estimated that, on average, 76 billion dollars were spent annually in the US to solve DRMs, with hospitalizations being the largest component of this cost [10]. In 2001, Ernst and Grizzle used the same model to update these data and estimated an increase in cost to 177 billion, with hospital admissions and long-term hospital stay contributing the most to this value [10,11].



In 2009, a new estimate updated this cost to \$ 289 billion per year. The major component of this value was related to hospital admissions once more. [12]. Two years later, Stark and collaborators (2011) based their calculations on the same model to achieve the expenses for adverse drug events (ADE) for the German health system. They found a total expenditure of 816 million Euros in one year, of which 58% resulted from hospitalization costs, 11% from emergency visits and 21% from hospital stay [13].

Following the same methodology, Gyllensten and collaborators applied the model in the perspective of the Swedish health system, obtaining an expenditure of 6.6 billion euros to manage drug-related morbidities in 2012 [14].

Considering the relevant economic impact found through the application of this model in European countries and in the United States, the objective of the present study was to apply the cost model of drug-related morbidity considering the perspective of the Brazilian health system (SUS), estimating the proportion of patients with DRM, its preventability and the cost-of-illness (COI) of the DRMs in Brazil.

## **METHODOLOGY**

### *Conceptual Model*

The study carried out the conceptual model, developed by Johnson and Bootman (1995) [10] was used in previous studies, based on a decision-tree model representative of the possible clinical outcomes for the use of drugs and the direct costs associated with DRM, called Cost-of-illness (COI).

This conceptual model was translated to Portuguese and adapted to the context of the SUS. The model also presents an item related to DRM preventability.

Although the main function of a decision-tree model is to contrast alternatives, there were no comparisons in this study. Presenting and organizing the possible outcomes related to a drug treatment was the objective of using the decision tree. For each outcome, there was an estimative of cost and probability of occurrence, and based on this data, we obtained the total cost related to DRMs.

The perspective adopted was from the SUS and only the direct costs were accounted. Considering this perspective, costs represent the health expenses with products and services made available or reimbursed by SUS. The primary cost to a payer has a direct nature. Indirect costs, such as lost workdays (absenteeism), being at work but not feeling well, therefore resulting in lower productivity may also contribute to the total cost of health care for the payer but we did not use them in this research.

Using a structured model originally developed by Hepler and Strand (1990) [1], this decision-analytic model encompasses morbidities occasioned by eight possible problems related to drug therapy: a) untreated clinical condition; b) improper drug selection; c) subtherapeutic dosage; d) failure to receive drugs; e) overdosage; f) adverse drug reactions (ADR); g) drug interactions; h) drug use without a valid indication [10,11].

Based on these problems related to drug therapy, the model included the probabilities and costs associated with the following therapeutic outcomes: a) no additional treatment necessary; b) additional treatment; c) physician visit (referral to a specialist doctor); d) emergency department visit – staying in hospital less than 24 hours; e) hospital admission or hospitalization – staying more than 24 hours in hospital); f) long-term care admission or advanced hospitalization – minimum stay of 30 days in the hospital or hospitalization in an intensive care unit (ICU); g) death.

This conceptual model is composed of three parts. The first part presents a branch for "optimal outcome" and the DRMs were divided into three axes of mutually exclusive sequential negative events: 1) treatment failure (TF); 2) a new medical problem (NMP); and 3) a combination of treatment failure and new medical problem (TF/NMP). A NMP is the effects beyond those desired with pharmacotherapy (or unwanted effects of pharmacotherapy), including: adverse drug reactions (ADRs); dependence and overdose intoxication. A TF, on the other hand, includes insufficient therapy effects due to wrong choice of treatment or doses; interactions between drug-drug and drug-food; morbidity due to indication not treated; errors in drug administration; unnecessary use of medications; lack of medication compliance. These four outcomes are the result of the use of at least one drug prescribed after a physician visit.

The second part of the decision-tree model estimates the preventable proportion of the DRMs. Morbidity was considered preventable when effective measures foreseen in guidelines or directives were not adopted or when some intervention that could prevent drug-related morbidity was not put into practice. The third part consists of the clinical negative outcomes resulting from the previous DRMs (NMP, TF or NMP / TF).

The branches of the tree are mutually excluding, therefore the estimative should represent the worst possible outcome for the patient. For example, a patient who is hospitalized due to a DRM probably had adjustments in treatment and previous meetings with health professionals, however, this patient should be allocated among those who have been “hospitalized” and should not be counted in the other branches (“Additional treatment” or “referral to the specialist”) [11,14].

#### *Panel of clinical experts*

Five pharmacists tested the conceptual model, after its translation and adaptation, in order to ensure that it was understandable, unequivocal and presented the most relevant outcomes related to the use of drugs. The researcher guided each participant on how to complete the model and each one completed it individually. The final model was adjusted according to the participants' suggestions.

After the test and subsequent adjustments, a panel of clinical experts using a two-round Delphi method was performed in order to determine the probabilities of clinical outcomes because of medication use. In the first round, the model was presented to the participants and they estimated the probabilities of the aforementioned outcomes according to their practical and clinical experiences. In the second round, they revised the estimates set in the first round taking into account the estimative made by the entire group of experts in order to try to establish a consensus.

The sample was defined for convenience and comprised pharmacists and physicians. Pharmacists linked to Clinical Pharmacy research groups of Brazilian Universities, who have direct contact with patients through teaching, research or extension projects (providing services to the community) and

worked at different levels of care. Pharmaceutical professors also took part in the sample. The physicians who participated in the study had an affinity with the theme researched in this study. There was exclusion of those who had less than 6 months of clinical assignments or did not possess a “*stricto sensu*” or “*lato sensu*” post-graduate course.

All contacts with the experts were through electronic mail. The first contact was not only to formalize the invitation, request the signing of the Informed Consent Form (ICF) but also to inform about the accomplishment of the two-stage study.

Even if the participant did not take part in the second round, the estimates of the first round would be used. The study had the approval of the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre under the identification number 14-0200.

#### *Collection of cost-related data*

The present study is a prevalence-based data, which measured the costs generated by a health condition in a group of patients for the period of a year.

In order to measure the costs we used the top-down approach. This technique uses the aggregated costs. It is based on a global value, national statistics or a large database, where different categories of costs are attributed (hospitalization, medication, emergency visit, medical consultations) [15].

The composition of the costs associated with the treatment of DRMs, both the main analysis and the minimum and maximum estimates, was accomplished grounded on national statistics, based on the data from SIGTAP (Management System of the Table of Procedures, Medications, Orthotics, Prostheses and Materials of SUS) and DATASUS (Department of Informatics of SUS)<sup>8</sup>. In addition, the Brazilian literature was consulted on the subject. Due to the volatility of the exchange rate between USD (US dollar) and Brazilian R\$ (Reais) during the study period, an average value was calculated considering

---

<sup>8</sup> (Available from: <http://datasus.saude.gov.br/>)

the monthly variations between 01/31/2016 and 12/31/2016 provided by the Brazilian Central Bank (USD\$1.00=R\$3.45).<sup>9</sup>

### *Data Analyses*

Probabilities, costs, and sensitivity analyzes were calculated and performed using Microsoft Office Excel® 2007 software (Microsoft Corporation, Redmond, Wash.) and TreeAge Pro Excel® 2009 (TreeAge Software, Inc., Boston, Mass.).

In order to determine the estimated probabilities for each category of negative drug outcomes (NMP; TF; NMP / TF), the folding back technique was applied where calculations are performed from right to left in the model. The cost of each category of clinical outcomes was multiplied by its probability. The values were summed and the result added to the previous probability node. To determine the total cost related to DRM (cost-of-illness), the average cost of each result was multiplied by the total number of events occurrences.

The costs calculation considered a hypothetical cohort of patients in the total of 145,248,000 corresponding to the number of Brazilian residents (71.2%) who reported having consulted the doctor at least once in the last 12 months [16].

### *DRM Preventability*

Additionally to estimate DRM and clinical outcomes probabilities, the participants were asked to respond about the proportion of preventable events (NMP, TF, and NMP/TF). In this work, it was considered as preventable events the effective measures that prevented the occurrence of certain DRM. The average proportion of avoidable DRMs were estimated through the probabilities established by the experts.

---

<sup>9</sup> (Available from: <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>).

### *Sensitivity analyzes*

It was carried out the sensitivity analysis by varying the probabilities ( $\pm$  10%) of drug-related morbidities (NMP, TF, NMP/TF). This value was arbitrated in order to represent the average of the variations between the first and third quartiles of the participants' estimative.

In another sensitivity analysis, the investigation of the clinical results with highest degree of uncertainty in the COI analysis was through the Tornado diagram, in which the determined cost components vary between a minimum and a maximum cost. These variations were accomplished by using a one-way sensitivity analysis, which predicts the variation of one variable at a time.

## **RESULTS**

The sample consisted of 48 experts, 44 of whom were clinical pharmacists from different regions of Brazil and four physicians. Thirty-four professionals (70.8%) were female. The average age of participants was  $30.6 \pm 5.3$  years old (24-48) and the average time of clinical experience was  $76.33 \pm 57.7$  months (6-240).

Participants worked in places where there were different levels of health care, and all of them had a *stricto senso* or *lato senso* post-graduate degree, as can be seen in Table 1.

Table 1 - Place of clinical activities development and professional training of experts included in the panel.

<b>Place of activity</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Hospital	15	31,2
Ambulatory	13	27,1
Basic care	11	23,0
Community Pharmacy	08	16,6
Clinical analysis	01	2,1
<b>Post-graduation</b>		
Master degree	32	66,7
Doctoral degree	13	27,1
Specialization course*	02	4,3
Medical residency**	01	2,1

\* 15 professionals had specialization courses in addition to the master degrees and / or doctorate; \*\* 11 professionals had medical residency in addition to masters and / or doctorate.

*Panel of clinical experts*

Figure 1 shows the costs and the average probabilities of clinical drug-related outcomes in Brazil, identified by the panel of clinical experts as well as the illustration of the decision-tree model used to calculate the COI of the DRMs through the folding back technique, the average values of the resulting costs of the NMPs, TFs and the combination between NMP/TF.

*Drug-related morbidities and their preventability*

The panel of clinical experts estimated that  $59 \pm 14\%$  of people residing in Brazil who have at least one medical appointment and receive the prescription of at least one drug annually have experienced a DRM (Figure 1). This represents approximately 36% of the Brazilian population. The experts estimated that among these people,  $19 \pm 6\%$ ,  $26 \pm 9\%$  and  $13 \pm 5\%$  develop NMP, TF and a combination between NMP and TF, respectively. Of all these patients, 10% would not need any additional treatment after experiencing a DRM. However, based on this model, there was an estimative that after a DRM,

16% of patients would use emergency services, 11% would need hospitalization and 5% would be in hospital for a long period. Most patients (36%) would have to undergo an additional treatment to manage the morbidity resulting from the drug-related problem.

The proportion of patients with preventable NMP, TF and NMP/TF was estimated at  $46.9 \pm 18.1\%$ ,  $60.9 \pm 19.8\%$  and  $53.4 \pm 18.7\%$ , respectively. Therefore, the average proportion of preventable cases of DRM was  $53.7 \pm 18.8\%$ .



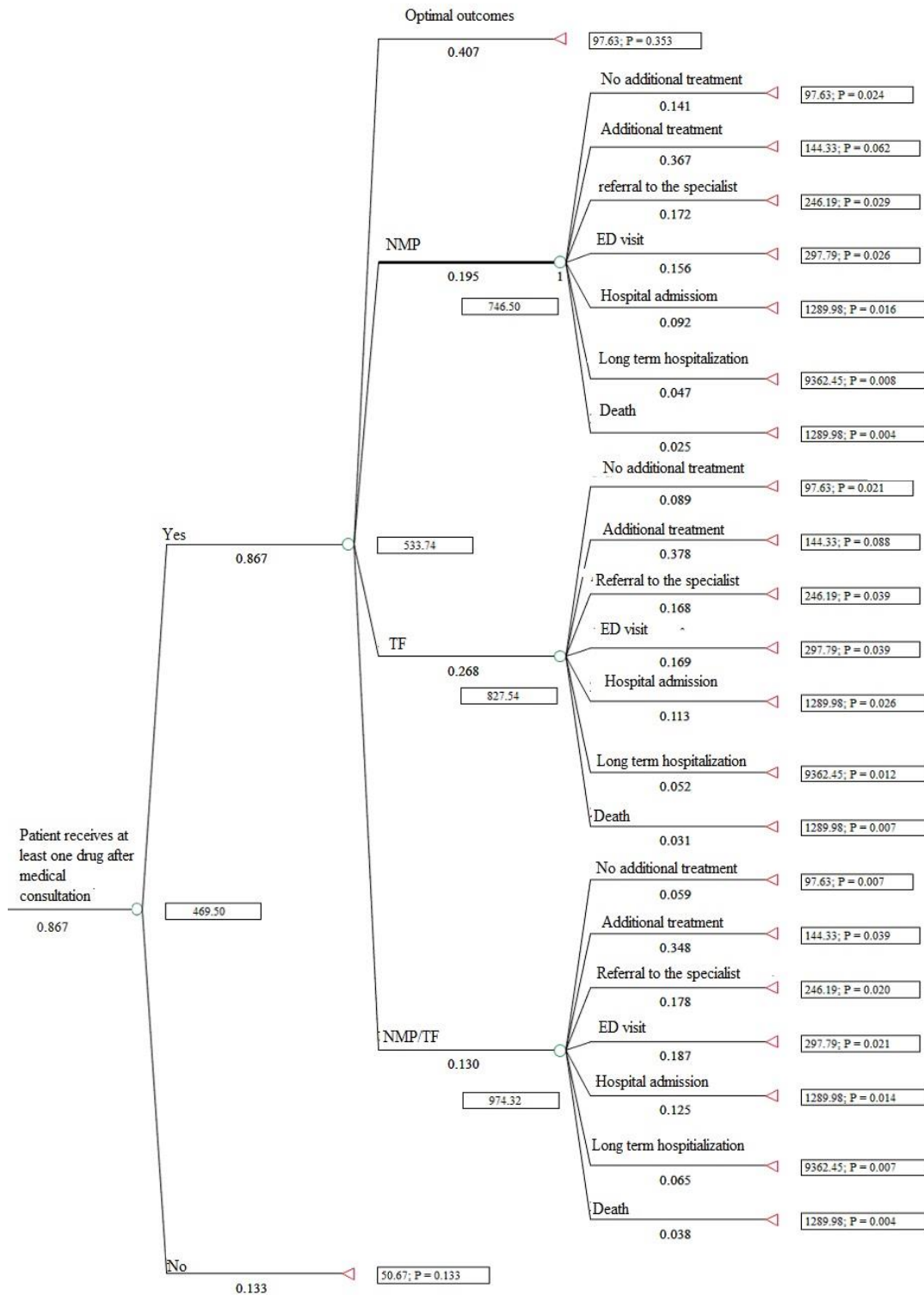


Figure 1 - Conceptual decision-tree model for Drug-Related Morbidities

NMP: New Medical Problem; TF: Therapeutic Failure; NMP/TF: combination between Therapeutic Failure and New Medical Problem. \* Monetary values in 2016 Brazilian Reais (R\$).

*Drug-Related Morbidities Cost of Illness*

Based on the proportions of the clinical outcomes reported by the experts and through the folding back technique of the decision-tree model, the expected average cost per patient experiencing a NMP, TF or NMP/TF would be USD 216, USD 240 and USD 282, respectively. However, the expected average cost to manage a patient with any DRM is USD 155. It was estimated that the cost-of-illness to manage the DRMs, per year, in Brazil, would be about USD 18 billion (USD 8.9 – 26.9 billion). Of this total cost, USD 3 billion would be spent on hospitalizations and USD 10.8 billion on long-term hospitalizations, which were the main contributors to total expenditure. Additional visits to the physician and to the emergency department would result in a cost of USD 2 billion and USD 900 million, respectively.

Based on the proportion of patients with preventable DRM reported by the panel, the avoidable COI would be USD 9.5 billion.

The unit costs of health care and medicines are related to national statistics based on health care services and use of medicines in Brazil. Table 2 shows the unit costs used in this study, both in the main analysis and in the more and less conservative estimates, as well.

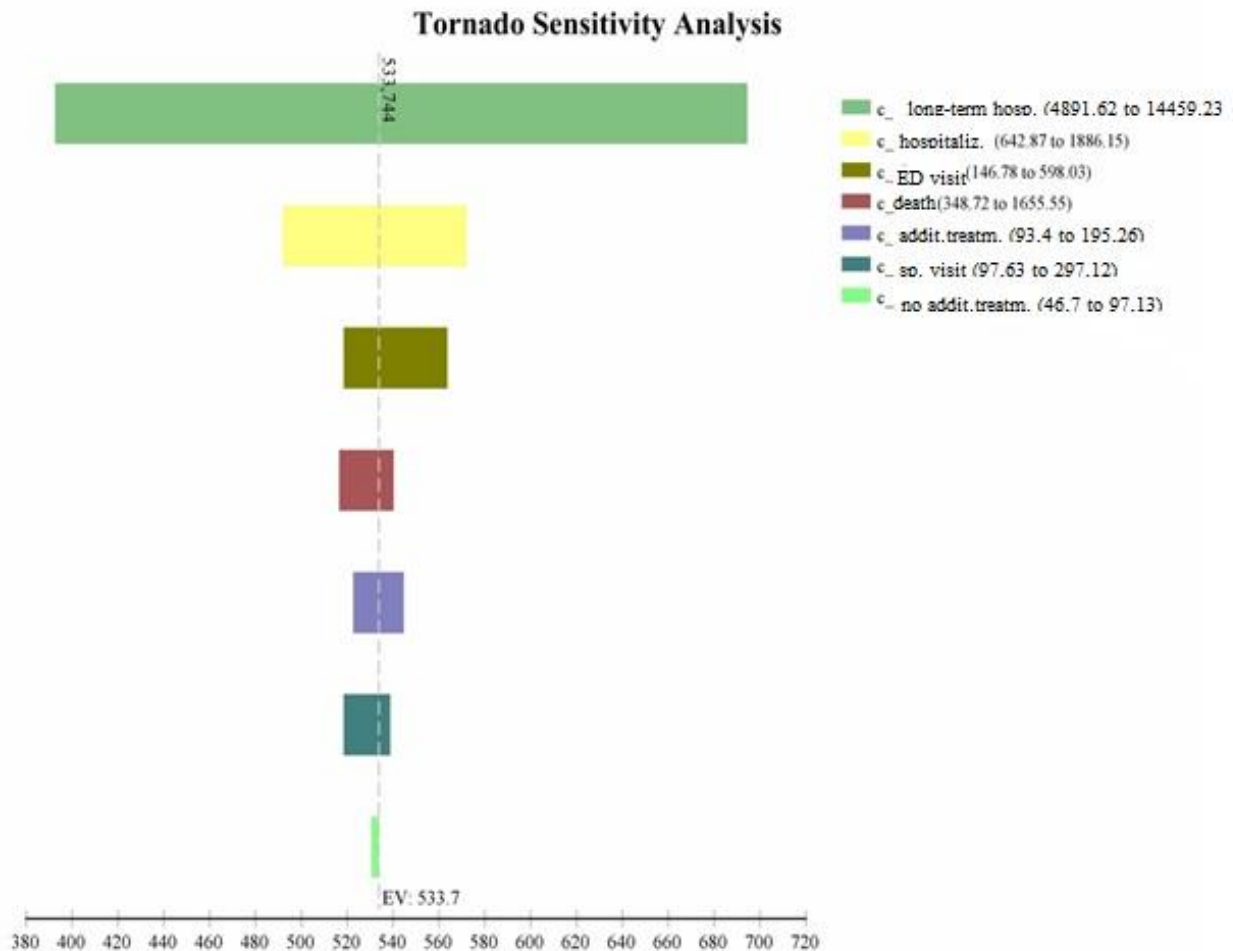
Table 2 - Cost Definition of Drug-related Morbidity in different scenarios

Outcomes	Main Analysis		Estimate in the best scenario		Estimate in the worst scenario	
	Cost Components	Cost (USD)*	Cost Components	Cost (USD)*	Cost Components	Cost (USD)*
No additional treatment	Physician visit and initial drug prescription **	28	Initial drug prescription**	13	Physician visit and initial drug prescription **	28
Additional treatment	Physician visit and initial drug prescription ** + New drug**	42	Initial drug prescription + Additional drug**	27	Physician visit and initial drug prescription + Physician visit again + New drug**	57
Referral to a clinical specialist	Physician visit and initial drug prescription ** + Visit to a specialist + New drug**	71	Physician visit and initial drug prescription **	28	Visit to the specialist physician and initial drug prescription ** + Visit to the specialist physician again + New drug**	86
Emergency Department visit	Physician visit and initial drug prescription ** + 2 days in hospital	86	Physician visit and initial drug prescription ** + 1 day in the emergency department	43	Physician visit and initial drug prescription ** + 5 days in hospital	173
Hospital admission or hospitalization	Physician visit and initial drug prescription ** + 6 days in hospital	374	Physician visit and initial drug prescription ** + 3 days in hospital	186	Physician visit and initial drug prescription ** + 9 days in hospital	547
Long-term stay	Physician visit and initial drug prescription ** + 30 days in hospital	2,715	Physician visit and initial drug prescription ** + 10 days in ICU	1,418	Physician visit and initial drug prescription ** + 30 days in ICU	4,191
Death	Physician visit and initial drug prescription ** + 6 days in hospital	374	Physician visit and initial drug prescription ** + 2 visits to the specialist physician+ 2 days in hospital	101	Physician visit and initial drug prescription ** + 6 days in hospital + 2 days in ICU	480

. \* Cost calculation based on the data from DATASUS and SIGTAP, 2016; \*\*Average calculated by Boing et al, 2011<sup>17</sup>

*Sensitivity analysis*

Considering the variations of the different scenarios presented and according to the Tornado Diagram, the COI of the DRM per patient who after a medical consultation receives medication was mostly sensitive to the cost resulting from a long-term hospitalization. When the cost of a long-term hospitalization varies between USD 1,418 – 4,191, it was expected a DRM management cost per patient ranged from USD 114 to 201. Additionally, varying only the cost of a normal hospitalization (USD 186 – 547) would result in an expected cost per patient ranged from USD 142 to 166.



*EV: expected average cost to manage a patient with DRM*

\* Monetary values in 2016 Brazilian Reais (R\$).

Figure 2. Tornado Diagram of DRMs in Brazil

As a result of the variations presented in Table 2, different results of maximum and minimum costs considering the main analysis in different scenarios are shown, as can be seen in Table 3.

Table 3 – DRMs cost of illness result considering different cost scenarios

	Main Analysis (R\$)*	Estimate in the best scenario (R\$)*	Estimate in the worst scenario (R\$)*
NMP Cost	18.331,31	9.290,15	27.609,19
TF Cost	27.928,84	14.123,72	42.180,48
Cost NMP/TF	15.953,77	8.048,75	24.179,16
<b>Total Cost</b>	<b>62.213,93</b>	<b>31.462,63</b>	<b>93.968,84</b>

\*Amounts presented in millions of Reais

NMP: New Medical Problem; TF: Therapeutic Failure; NMP/TF: combination between Therapeutic Failure and New Medical Problem.

On the other hand, performing a univariate sensitivity analysis, changing only the probability of outcomes (NMP, TF and NMP / TF) by  $\pm 10\%$ , there is an impact on the Cost of Illness central estimative of DRMs (R\$ 62 billion or USD18 billion), as can be seen in Table 4.

Table 4 - Impact on the DRMs Cost of Illness related to the variation of the outcome probabilities

	- 10% (R\$)*	+ 10% (R\$)*
Total cost ( $\pm 10\%$ NMP)‡	54.039,66	70.381,60
Total cost ( $\pm 10\%$ TF)‡	53.018,37	71.401,63
Total cost ( $\pm 10\%$ TF/NMP)‡	51.169,72	73.250,29

\* Amounts presented in millions of Reais

‡ The average change in interquartile deviations (Q1 and Q3) was  $\pm 10\%$ .

NMP: New Medical Problem; TF: Therapeutic Failure; NMP/TF: combination between Therapeutic Failure and New Medical Problem.

## DISCUSSION

The present study used a theoretical probabilistic model to estimate the frequency and costs associated with drug-related morbidities originated in ambulatory practice, in Brazil, during a one-year period.

With the assistance of the panel of clinical experts it was estimated that more than half (59%) of patients experience a DRM when using at least one drug after a medical visit. This estimate is similar to the one performed by Gyllenstein [14] and higher than the estimates performed by Johnson [10] / Ernst [11] and Hakkarainen [18], which indicated that approximately 61%, 40% and 51%, respectively, of patients who attended the health services experienced a DRM. A Brazilian observational study suggested that almost half of hospital admissions were related to a potential adverse drug event [19].

According to the panel of specialists, 86% of medical consultation results in the prescription of at least one drug. This estimate is compatible with other Brazilian and worldwide data that indicate that 50-86% of consultations lead to drug prescription [20-23].

The results indicate that patients assisted in ambulatories received at least one medication, 19.5%, 26.8% and 13% will have respectively a NMP, TF and a combination of NMP and TF. These data are comparable to other studies [10,11,13,14,18] that adopted the same methodology (NMP: 10.3 - 28.7%, TF: 16.0 - 23.4%, NMP/TF: 6.5 - 14.0%).

The explanation for the causes of the aforementioned problems is the failures related to treatment monitoring, difficulties involving therapeutic adherence or drug administration as well as issues related to drug selection or prescription. According to the results of the pharmaceutical care implantation project in a municipality in the south of Brazil, in charge of the Ministry of Health, these causes were found in 89%, 82% and 61% of the cases treated in primary care, respectively. It was also possible to observe that 47% of the users underwent some pharmacological treatment that was not being effective and 22% showed some adverse drug reactions [24].

Some of these causes can be imputable to the health system itself. Hepler states that pharmacotherapy can improve by qualifying drug dispensing, especially by creating not only safe medication use systems but also evaluating their

performance regularly. These systems should be patient-centered, cooperative and interprofessional. Besides, since the beginning, in order to develop these systems there should be a collaboration between community pharmacies and other levels of health care [25,26].

The expected mean cost per patient with DRM (USD 155) was lower than in other studies that made use of the COI model [10, 11,14,18]. This may be due to the present great devaluation of the Brazilian Real against currencies such as the US Dollar and Euro. Another important fact is the price gap of health services provided by Brazilian Health System [27-29]. Some studies that did not use this COI model estimate that the average cost to treat patients with DRM is much higher and ranges from \$ 445 to \$ 3,489 to ambulatory patients admitted to health services [30-33] and from \$2,284 to \$5,640 to inpatients [34]. Hakkarainen and colleagues [35] state that this difference is due to the fact that these studies generally focus on higher average costs, such as emergency visits, hospitalizations and long-term stay in health services. Studies using COI models also incorporate lower costs, such as additional treatment or no additional treatment and visit to the physician. This provides a decrease in the average cost of DRM patients. In a systematic review on how DRM costs are measured, Gyllensten and colleagues [36] state that the data sources and perspectives of this type of study are very heterogeneous. In addition, they suggest that costs are underestimated, since researchers calculate, most of the time, only direct costs associated with a hospital visit, for example.

The total annual expense to manage DRMs estimated by the model was R\$ 62 billion (or USD 18 billion). This amount represents about 23% of the total annual public health budget in Brazil [37]. It is worth noticing that the results produced by the model depend on the probabilities of the outcomes estimated by the specialists. These probabilities are close and comparable to those found in studies that used the same methodology [10,11,13,14,18].

In the present study, the estimated avoidance of these cases was 53%. The only studies that used this methodology, which also estimated the avoidance of DRMs, calculated rates between 24 and 55%<sup>14,18</sup> [14,18]. As the results show, preventing drug-related morbidities has a potential to save about R\$ 30 billion (or USD 9 billion) for the Brazilian health system.

Pharmacists in the United States estimated that 53 to 60% of NMP and TF could be avoided if ambulatory patients received pharmaceutical care services [38].

A recent systematic review reported that pharmaceutical services (PS) in community pharmacy are cost-effectiveness and decision makers are encouraged to consider the feasibility of implementing PS [39]. The TF avoidance estimates were higher than NMPs, which makes sense since NMPs represent mainly adverse reactions, while TFs may arise from several situations such as lack of adherence to treatment or prescription problems.

Studies that use other methodologies estimate the rates of drug-related morbidities preventability between 14 and 73% [6, 35, 40-44].

Many preventable DRM originate at the time of prescription and are usually dose-dependent. Inappropriate prescriptions and lack of patient monitoring are the most common causes of preventable DRM [42]. Avoidable drug-related hospital admissions are also linked to prescription and monitoring problems and the main causes are communication failures (among patients, caregivers and health professionals), unsatisfactory adherence to treatment and lack of knowledge about medications, dosages as well as previous medical history of patients [43]. Health professionals and managers should focus on these priority situations in order to reduce significantly the general frequency of DRM and consequently the costs and social harms arising from this problem. Therefore, there is a need for an evaluation of the safety of the prescribed pharmacotherapy at different levels of health care in addition to a pharmacotherapeutic follow-up of patients, so that it would be possible to have an early recognition of drug-related problems.

In the first analysis, the model was more sensitive to the variation in the probability of the combined occurrence of NMP and TF resulting from drug use. On the other hand, altering the costs of the final stage of the model, it was observed a high sensitivity to the variation in costs of a hospitalization or long-term stay in the hospital as can be seen in the Tornado Diagram. There were also similar results in other studies that made use of the same methodology, and the model is sensitive to changes in costs of hospitalizations or long-term hospitalizations [10,11,14,18].

An evaluation using different scenarios, altering the costs of clinical outcomes, allowed to perform simulations around the central estimate of R\$ 62 billion (R\$ 31-70 billion). This central estimate is at least five times higher than the Ministry of Health spends to ensure free access to medicines in Brazil [45]. For each dollar (US\$) spent on medicines in Brazil, US\$ 5 would be spent to solve the morbidities related to the use (correct or incorrect) of these products.



Some limitations of the study are inherent to the decision-tree model used, that attempts to simplify reality in an abstract way. Clearly, this model, like any other one, cannot reproduce all scenarios and possible outcomes. Another limitation concerns the panel of clinical experts performed with the Delphi technique in two rounds, in which the probabilities are estimated through the participants perception and therefore the data must be carefully evaluated. However, there are no data on the proportion of patients with DRM or preventable DRM in the Brazilian health context. In these situations, the recommendation is the use of empirical estimates obtained by means of this technique [18,46].

It is usual to observe the use of the Delphi methodology with multiple rounds. In the case of the present study, it was used only two rounds with the objective to follow the original methodology [10]. Moreover, as in other studies [14,18], there was no significant difference in the probabilities estimated between the two rounds. However, if there were more rounds held, the consensus reached among the experts could have been better. One positive aspect to point out is that the standard deviation was lower at all probabilities in the second round, as in the study conducted by Gyllensten and colleagues [14]. Therefore, it is difficult to believe that the number of rounds has critically influenced the result. Certainly, the results were influenced by previous experiences and scenarios of the professionals comprised in the panel.

This study took into account only the direct costs considering the perspective of the health system and as a consequence do not represent the full economic impact of the DRMs. Indirect costs were not considered, for instance loss of productivity due to drug-related morbidities or direct non-medical costs, such as funds spent outside the hospital. Accordingly, the cost presented here may be underestimated and studies using broader perspectives should be conducted. It is worth mentioning the great difficulty in obtaining values of health services costs in Brazil from the official government sources.

It is important to emphasize that the results presented herein should not replace in any way future observational data regarding DRM in Brazil. Nevertheless, they can be appropriate to make professionals involved in the drug use process aware of the problem and lead them to think about the economic and social impact of drug-related morbidities that, at least for more than three decades, have been considered a public health problem [47]. The COI related to DRMs presented in this and other similar studies reinforce the perception that drug-related morbidity and

mortality constitute a challenge to public health throughout the world because of the clinical, economic and humanistic consequences of the unsafe use and/or ineffective use of medications.

## **CONCLUSION**

There is a large proportion of patients in Brazil, who experience DRM and preventable DRM. In the absence of observational studies on the economic impact of drug-related morbidities from a Brazilian health perspective, the current study contributes to the perception of health professionals about the subject. DRM, in addition to being prevalent and preventable, in at least half of the cases, they also represent a costly problem for the health system and society with sums that reach five times the amount invested by the Ministry of Health to guarantee free medicines to the Brazilian Health System. It is necessary to direct more attention towards the development of solutions that can reduce avoidable DRM and consequently, its cost. Observational studies, that use broader perspectives taking into account indirect costs such as non-medical direct cost, need to be conducted in the future to evaluate and ponder the results presented here. In the future, determining the Cost of Illness of the DRM will allow us to calculate the size of the benefit generated by a strategy to solve this public health problem.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We would like to thank CNPQ (Brazilian Ministry of Education) for financial support, to the IATS (Institute of Technology Assessment in Health) for the infrastructure provided and to all the professionals and research groups that participated in the Delphi panel.

## **REFERENCES**

1. Hepler CD, Strand LM: Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990, 47:533-543.

2. Hepler CD, Segal R. Preventing medication errors and improving drug therapy outcomes: a management systems approach. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2003.
3. Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy.*, 2002 Jul;22(7):915-23.
4. Paulino EI, Bouvy ML, Gastelurrutia MA, Guerreiro M, Buurma H. Drug related problems identified by European community pharmacists in patients discharged from hospital. *Pharm World Sci.* 2004, 26(6):353-60.
5. Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, van den Bemt PM. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf.* 2010, 1;33(3):233-44. doi: 10.2165/11319030-000000000-00000.
6. Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Prevalence and perceived preventability of self-reported adverse drug events--a population-based survey of 7099 adults. *PLoS One.* 2013; 4;8(9):e73166. doi: 10.1371/journal.pone.0073166.
7. Eickhoff C, Hämmerlein A, Griese N, Schulz M. Nature and frequency of drug-related problems in self-medication (over-the-counter drugs) in daily community pharmacy practice in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(3):254-60. doi: 10.1002/pds.2241.
8. Huysmans K, De Wulf I, Foulon V, De Loof H, Steurbaut S, Boussery K, De Vriese C, Lacour V, Van Hees T, De Meyer GR. Drug related problems in Belgian community pharmacies. *J Pharm Belg.* 2014;(1):4-15.
9. Nivya K, Sri Sai Kiran V, Ragoo N, Jayaprakash B, Sonal Sekhar M. Systemic review on drug related hospital admissions - A pubmed based search. *Saudi Pharm J.* 2015 Jan;23(1):1-8. doi: 10.1016/j.jsps.2013.05.006.
10. Johnson JA, Bootman JL: Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995, 155:1949-1956.
11. Ernst FR, Grizzle AJ: Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001, 41:192-199.
12. New England Healthcare Institute (NEHI). Thinking Outside the Pillbox: A Systemwide Approach to Improving Patient Medication Adherence for Chronic Disease. 2009. Available from: [http://www.nehi.net/writable/publication\\_files/file/pa\\_issue\\_brief\\_final.pdf](http://www.nehi.net/writable/publication_files/file/pa_issue_brief_final.pdf)

13. Stark RG, John J, Leidl R. Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: a modelling approach. *BMC Health Serv Res*, 2011, 11:9, doi: 10.1186/1472-6963-11-9.
14. Gyllensten H, Hakkarainen KM, Jönsson AK, Andersson Sundell K, Hägg S, Rehnberg C, Carlsten A. Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of pharmacists'. *Int J Clin Pharm*. 2012 Aug;34(4):538-46. doi: 10.1007/s11096-012-9641-3.
15. Álvarez JS, Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias, DOI: 10.1007/978-84-940346-6-4\_5, Springer Healthcare Iberica, S.L. 2012
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde: 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências: Brasil, grandes regiões e unidades da federação/IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. – Rio de Janeiro: IBGE, 2015. Available from: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>
17. Boing AC, Bertoldi AD, Peres KG. Desigualdades socioeconômicas nos gastos e comprometimento da renda com medicamentos no Sul do Brasil. *Rev Saúde Pública* 2011; 45:897-905.
18. Hakkarainen, KM, Ahlström, D, Hägg, S, Carlsten, A, Gyllensten, H. Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of physicians. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(9): 1309-19.
19. Varallo FR, Capucho HC, Planeta C, Carvalho MP. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. *Clinics [online]*. 2014, 69(3): 163-167.
20. World Health Organization. Global partnerships for health. *WHO drug information* 1999;13(2):61-64
21. Portela AS. Medical prescriptions: adequate orientation to medicine use?. *Ciênc. saúde coletiva [online]*. 2010, 15(3): 3523-3528.
22. Oenning D, Oliveira BV, Blatt, CR. Patient awareness about drugs prescribed after medical appointment and prescription. *Ciênc. saúde coletiva [online]*, 2011, 16(7): 3277-3283.
23. Portela AS. Prescription indicators and patient-care in public primary care in the municipality of Esperança, Paraíba, 2007. *Epidemiol. Serv. Saúde [online]*, 2012, 21(2), 341-350. <https://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742012000200017>.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica Insumos Estratégicos. Resultados do projeto de implantação do cuidado farmacêutico

- no Município de Curitiba/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Available from:  
[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/resultado\\_projeto\\_implantacao\\_cuidados\\_farmaceuticos.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/resultado_projeto_implantacao_cuidados_farmaceuticos.pdf)
25. Hepler, C. D. Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Care, and the Quality of Drug Therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2004; 24: 1491–1498.
26. Hepler, CD. Improving the Quality of Medications Use: The Case for Medication Management Systems. The University of Florida. Rev March, 2010. Available from:  
<http://file.cop.ufl.edu/pop/hepler/apha/MedUseSystemsPaper-2.pdf>
27. Santos NR. Desenvolvimento do SUS, rumos estratégicos e estratégias para visualização dos rumos. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, 2007; 12(2):429-435.
28. Mendes Á. The long battle for SUS funding. *Saúde & Soc.*, São Paulo, 2013; 22(4):987-993.
29. Mendes EV. 25 anos do Sistema Único de Saúde: resultados e desafios. *Estudos Avançados*, São Paulo, 2013;27(78):27-34.  
<https://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142013000200003>.
30. Burton MM, Hope C, Murray MD, Hui S, Overhage JM. The Cost of Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *AMIA Annual Symposium Proceedings*. 2007:90–3.
31. Chan ALF, Lee HY, Ho C, Chain TM, Lin, SJ. Cost Evaluation of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients in Taiwan: A Prospective, Descriptive, Observational Study. *Current Therapeutic Research* 2008; 69(2):118-29.
32. Gyllensten H, Hakkarainen KM, Hägg S, et al. Economic Impact of Adverse Drug Events – A Retrospective Population-Based Cohort Study of 4970 Adults. *PLoS ONE*. 2014; 9 (3): e92061. doi:10.1371/journal.pone.0092061.
33. Meier, F., Maas R., Sonst A., Patapovas A., Müller, F., Plank-Kiegele B., Pfistermeister B., Schöffski O., Bürkle T., and Dormann H. Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015;24, 176–186.

34. Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics*, 2003; 21: 623–650.
35. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, et al. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions - a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(3):e33236
36. Gyllensten H, Jönsson AK, Rehnberg C, Carlsten A. How are the Costs of Drug-Related Morbidity Measured? *Drug Safety*, 2012; 35(3):207.
37. Brasil. Ministério da Fazenda. Tesouro Nacional. Balanço do Setor Público Nacional. Exercício 2014. Brasília, 2015. Available from: [http://www.tesouro.fazenda.gov.br/documents/10180/383803/CPU\\_BSPN\\_2014/4743914f-45bb-468f-8eae-89154f241824](http://www.tesouro.fazenda.gov.br/documents/10180/383803/CPU_BSPN_2014/4743914f-45bb-468f-8eae-89154f241824)
38. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. *Am J Health Syst Pharm*, 1997; 54(5):554–558.
39. Malet-Larrea A, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Benrimoj SI, Calvo B, Goyenechea E. Cost-effectiveness of professional pharmacy services in community pharmacy: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16(6):747-758.
40. Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring—cost and benefit considerations. Part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 1997; 3(6 Suppl): S79–S90.
41. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*, 2002; 36(7– 8):1238–1248.
42. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm*, 2003; 60: 1750–1759.
43. Howard RL, Avery AJ, Howard PD, et al. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care* 2003;12:280–5.
44. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*, 2007; 41(9):1411–1426

45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/excepcionalidade\\_linhas\\_cuidado\\_ceaf.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/excepcionalidade_linhas_cuidado_ceaf.pdf)
46. Simoens S. Using the Delphi technique in economic evaluation: time to revisit the oracle? *J Clin Pharm Ther*, 2006;31 (6):519–522.
47. Manasse HR, Jr. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy part 1. *Am J Hosp Pharm*, 1989;45:929-944.





---

## **8. DISCUSSÃO GERAL**

---



A presente *Tese* investigou a magnitude e as consequências das morbidades relacionadas com medicamentos gerando dados inéditos para o Brasil e para a América Latina. O estudo é pioneiro por analisar o impacto econômico das morbidades relacionadas aos medicamentos, tomando por base informações de atendimentos em serviço de emergência e estimativas de desfechos negativos decorrentes do uso ambulatorial de medicamentos, através de um painel de especialistas e estatísticas nacionais.

As MRM correspondem a uma onerosa proporção de visitas ao serviço de emergência (14%) e, segundo os especialistas, mais da metade (59%) dos pacientes experimentam uma MRM a partir do uso de pelo menos um medicamento prescrito após uma consulta médica.

Foi também estimado que, dos pacientes ambulatoriais que receberam pelo menos um medicamento, 19%, 26% e 13% tem potencial de desenvolver um NPS, apresentar FT ou uma combinação entre NPS e FT, respectivamente. Corroboram com estas estimativas os percentuais observados de não adesão ao tratamento (37%), reação adversa (33%) e uso de dose errada - por prescrição inadequada ou por erro na administração (18%), sendo estes as principais causas das MRM, também calculadas nesta *Tese*.

O custo médio esperado por paciente ambulatorial que desenvolve uma MRM foi estimado em aproximadamente R\$ 530. Já pacientes que procuram atendimento hospitalar devido a uma MRM, custam em média R\$ 2.200.

O gasto total anual para manejar as MRM foi estimado utilizando-se duas abordagens distintas. Levando em consideração um único hospital o gasto é de aproximadamente R\$ 18 milhões por ano (para inferir quaisquer extrapolações futuras, é necessário ter em mente que o estudo foi realizado em um hospital universitário com cerca de 850 leitos, com aproximadamente 50 mil atendimentos no serviço de emergência anualmente). Por outro lado, analisando o impacto econômico das MRM para o sistema de saúde como um todo, foi estimado pelo modelo um gasto anual de R\$ 62 bilhões, montante que representa cerca de 23% do orçamento público anual total destinado à Saúde no Brasil.

É evidente que alguma proporção de morbidade relacionada aos medicamentos seja inevitável e sua ocorrência deva ser aceita como parte do risco-benefício inerente ao uso de fármacos. No entanto, a conscientização sobre estes resultados clínicos negativos precisa fazer parte da formação e da vida profissional dos trabalhadores da área da saúde.

Em média, metade dos casos foram considerados evitáveis, em ambos estudos. Os recursos financeiros, gastos com casos evitáveis, poderiam ser investidos de muitas outras formas como, por exemplo, em recursos humanos, em infraestrutura e em novas tecnologias de saúde com melhores evidências de segurança e efetividade.

As análises de sensibilidade calculadas e apresentadas neste trabalho mostraram que, mesmo nos cenários otimistas, o impacto econômico ainda seria significativo e excessivo. Os estudos internacionais sobre o tema apontam para a mesma direção, com somas de recursos financeiros vultuosas sendo despendidas com as MRM. Considerando que em ambos estudos, apenas custos diretos médicos foram levados em conta, o custo real ou o impacto econômico real das morbidades relacionadas a medicamentos deve ser ainda maior caso custos diretos não médicos, custos indiretos e custos intangíveis fossem levados em consideração.

Outra questão tornaria ainda mais considerável os custos aqui apresentados. Nas abordagens utilizadas, foi considerado que os pacientes visitaram apenas uma vez o serviço de saúde, desta forma seu custo foi contabilizado de maneira única. Entretanto, na realidade, a mesma pessoa sofrendo uma MRM pode retornar a buscar serviços de saúde pelo mesmo MRM. Como foi demonstrado no primeiro artigo, 28% voltaram a buscar cuidados na emergência do hospital pelo mesmo motivo, pelo menos uma vez em um período de três meses após o término da coleta de dados. Este retorno pode não ser compreendido como uma MRM, gerando mais custos e sem resolver o problema, prolonga a MRM e origina novos problemas.

Para evitar estes resultados negativos associados ao uso de medicamentos e conseqüentemente seus custos, os profissionais de saúde devem centrar o cuidado com base nas necessidades de saúde e valores do paciente, onde o cuidado deve ser personalizado. O conhecimento deve ser compartilhado e informações comunicadas entre todos os responsáveis, com transparência e eficiência. A tomada de decisões deve ser baseada nas melhores evidências em saúde disponíveis. Desta forma, os desperdícios de recursos seriam continuamente reduzidos. Como

discutido no *item 3.3* desta *Tese*, o farmacêutico, enquanto profissional de saúde, tem um enorme potencial para identificar e prevenir as morbidades relacionadas aos medicamentos, bem como seus custos inerentes, sejam eles diretos, indiretos ou de oportunidade. Mais estudos bem delineados que mostrem o potencial deste profissional em otimizar recursos financeiros para o sistema de saúde, principalmente na realidade brasileira, são necessários e imperiosos.

Entretanto, ao considerar os gastos com MRM aqui apresentados, não é cabível deixar de lado as ineficiências do sistema de saúde. O baixo investimento em saúde no Brasil (menos de 4% do Produto Interno Bruto) resulta em falta de profissionais e deficiências na infraestrutura e na organização do sistema, o que afeta a qualidade e capacidade dos atendimentos. Além disso, irá refletir no baixo nível de desenvolvimento dos profissionais, que por muitas vezes não tem acesso à educação continuada e possuem longas e exaustivas jornadas de trabalho. Essas características, inerentes ao sistema, contribuem com o gasto aqui apresentado.

Estes ensaios apresentam algumas limitações características de pesquisas que utilizam informações obtidas a partir de questionários e registros médicos. Estes incluem o viés de memória, o viés de participação, o viés do entrevistador, viés de desejabilidade social e a subnotificação de informações, que devem ser consideradas. Os gastos variam de acordo com o hospital e não podem ser generalizados diretamente. Contudo, a dimensão do impacto econômico gerado pelas MRM pode facilmente ser extrapolada para outros hospitais e serviços de saúde no país. Outras limitações vêm do modelo de árvore de decisão utilizado neste estudo, já que tenta simplificar de forma abstrata a realidade. Evidentemente, este modelo, como qualquer outro, não consegue reproduzir todos os cenários e desfechos das MRM ou da vida real, mas pode ser útil para entender problemas e propor soluções. O painel de especialistas foi realizado com a técnica Delphi em duas rodadas, onde as probabilidades são estimadas através da percepção dos participantes e, portanto, devem ser compreendidas com cuidado. Todavia, a técnica Delphi é apropriada quando não há dados empíricos robustos disponíveis, que era exatamente o “*estado da arte*” sobre as MRM e seus custos para o sistema de saúde brasileiro no momento anterior a elaboração desta *Tese*. Uma última limitação a ser salientada é o uso apenas de custos diretos médicos em detrimento de outros tipos de custos, já discutidos neste *capítulo*.

É imprescindível cautela para generalização dos resultados aqui apresentados. Entretanto, não há como negar o excessivo e preocupante impacto econômico que as MRM geram para o orçamento do sistema de saúde. Este impacto não se reflete apenas nos cofres públicos, mas também estão diretamente relacionados ao orçamento familiar, já que além do custo direto implicado às MRM, temos custos indiretos como a menor produtividade laboral ou custos de oportunidade que irão afetar a sociedade como um todo. Se levarmos em conta o sofrimento humano, de experimentar MRM, ainda seriam contabilizados custos intangíveis neste cálculo. Os dados revelados nesta *Tese* são similarmente comparáveis com dados internacionais, mostrados nos artigos já aludidos aqui, o que tornam robustas as conclusões advindas deste trabalho.

Sendo um trabalho original, esta *Tese* poderá contribuir, com a condução de novas pesquisas nesta área, principalmente no Brasil e na América Latina.

---

## **9. CONCLUSÃO GERAL**

---





A abordagem econômica sobre os custos, consequências e implicações da morbidade e mortalidade associada ao uso de medicamentos no Brasil ainda se encontra incipiente, não tendo sido completamente explorada em termos teóricos e empíricos.

Contudo, esta *Tese* e os ensaios que a compõe constituem-se em uma original contribuição para o debate e pesquisas sobre o tema, e um ponto de partida para a formulação de políticas públicas baseadas em evidências a fim de solucionar ou minimizar os impactos causados pelas morbidades relacionadas a medicamentos no sistema de saúde brasileiro.

As estimativas apresentadas nesta *Tese* (o comprometimento de cerca de R\$ 60 bilhões do orçamento público da saúde, anualmente, com as morbidades relacionadas a medicamentos e aproximadamente R\$ 2.200 como custo médio para manejar um paciente com MRM que procura um serviço de emergência) mostram que é urgente um novo modo de observar e agir com relação às morbidades relacionadas a medicamentos devido ao considerável impacto econômico para o sistema de saúde e potencial de evitabilidade ou preventabilidade, que é estimado em 50%.

Estas morbidades são causadas principalmente por reações adversas, problemas de adesão ao tratamento e nas doses (administradas e/ou prescritas). Para evitá-las são necessárias mudanças na prática profissional. Esta mudança pode ser entendida como um novo paradigma para a prática clínica. Deve-se levar em consideração a complexidade do processo de uso da farmacoterapia, da atenção primária aos atendimentos mais especializados, reconhecendo que MRM resultam geralmente de falhas do sistema de saúde, dos procedimentos e das pessoas envolvidas neste processo. Portanto, todos os profissionais envolvidos no *Cuidado à Saúde* precisam estar atentos para identificação, resolução e prevenção destes problemas, e nas morbidades deles decorrentes. Já o sistema de saúde precisa estar organizado para corrigir e evitar falhas, prezando pela segurança do paciente e pela otimização dos resultados da farmacoterapia.

Estudos que tragam mais evidências sobre como resolver ou minimizar as MRM são necessários para formulação de políticas públicas que otimizem o processo de uso de medicamentos e que promovam o seu uso racional.



---

**10. ANEXOS**

---



**ANEXO 1 – CARTA INFORMATIVA AOS CONVIDADOS A  
PARTICIPAR DO ESTUDO**



## CARTA INFORMATIVA AOS CONVIDADOS A PARTICIPAR DO ESTUDO

Estudo: "IMPACTO ECONÔMICO DA MORBIDADE RELACIONADA A MEDICAMENTOS NO BRASIL."

Você está sendo convidado a participar de um estudo que tem por objetivo avaliar o impacto econômico, na perspectiva do sistema de saúde brasileiro, das morbidades relacionadas a medicamentos. Se você aceitar participar do estudo será convidado a responder a um questionário que contém um modelo teórico conceitual sobre o tema já utilizado em pesquisas internacionais prévias.

A sua participação na pesquisa não é obrigatória, sua liberdade em participar está assegurada, sem quaisquer prejuízos com seu vínculo institucional. Neste modelo teórico, será apresentada uma árvore de decisão sobre morbidade relacionada a medicamentos, onde você irá estimar as probabilidades de cada evento acontecer. O tempo necessário para respondê-lo é em torno de trinta e cinco minutos. Após a primeira rodada de respostas, o pesquisador analisará as porcentagens estimadas e enviará novamente para os entrevistados as médias e os intervalos interquartis para uma reestimativa das probabilidades. Além de estimar as probabilidades deste modelo, você será convidado a responder uma pergunta sobre qual a maior dificuldade para o farmacêutico exercer atividades clínicas no Brasil.

As informações obtidas a partir deste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica e de forma anônima, mantendo a privacidade dos entrevistados. Ou seja, você não será identificado, pois os resultados do estudo serão divulgados de maneira agrupada, sem que o nome dos participantes apareça. Será garantido o anonimato de suas respostas.

Você não terá custos nem será remunerado ao participar do estudo. Não são conhecidos riscos pela participação no estudo, mas, poderá haver desconforto pelo tempo necessário para responder ao questionário. Não estão previstos benefícios diretos pela participação no estudo, mas, você estará contribuindo para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado.

A pesquisadora responsável pela pesquisa é Prof.ª Isabela Heineck. Qualquer dúvida poderá ser esclarecida com a pesquisadora responsável ou com o pesquisador Gabriel Rodrigues Martins de Freitas, através do telefone (51)33085281. Você poderá contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA pelo telefone (51) 3359-7640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Ao responder o questionário, você estará consentindo em participar do estudo.





**ANEXO 2 – ACEITE DE COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Ensaio sobre os custos da morbidade e mortalidade associada ao uso de medicamentos no Brasil

**Pesquisador:** Isabela Heineck

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 25853314.2.0000.5327

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 610.557

**Data da Relatoria:** 09/04/2014

**Apresentação do Projeto:**

Projeto de Tese de Doutorado. Os pesquisadores pretendem obter estimativas nacionais sobre os gastos da morbimortalidade associados ao uso de medicamentos no Brasil. Para tanto, será utilizado um modelo teórico analítico e realizado um estudo observacional no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O projeto será realizado em três partes:

- 1) Realização de uma revisão sistemática sobre os gastos com Problemas Relacionados com Medicamentos (PRMs), resumindo informações acerca dos custos para tratar PRMs;
- 2) Utilização do modelo desenvolvido por JONHSON e BOOTMAN que irá estimar, de maneira teórica, os custos da morbi-mortalidade associada ao uso de medicamentos no Brasil;
- 3) Investigação dos custos associados ao manejo dos pacientes que procuraram atendimento de emergência com PRMs, desde a entrada destes no serviço até a saída do hospital. Os medicamentos prescritos adquiridos pelo SUS, após a alta hospitalar, também serão contabilizados como gastos pro sistema de saúde. As estimativas e os cálculos serão apresentados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Com estas estimativas os pesquisadores buscam contribuir com a criação de políticas para minimizar o problema e, consequentemente, contribuir para o uso racional de medicamentos no Brasil. Embora existam muitos estudos sobre identificação e caracterização de PRMs, pouco é conhecido sobre seus

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (513)359-7640 **Fax:** (513)359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 610.557

custos. Estudos brasileiros sobre o tema inexistem e estudos internacionais apontam para um significativo gasto dos sistemas de saúde para a resolução de PRMs.

**Hipótese:** Que os gastos para tratar pacientes que chegam na emergência do serviço de saúde no Brasil com algum tipo de Problema Relacionado a Medicamento sejam tão significantes quanto em outros países.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Obter uma estimativa brasileira sobre os gastos com morbi-mortalidade associado ao uso de medicamentos utilizando modelos teóricos e práticos.

**Objetivo Secundário:**

- Realizar uma revisão sistemática sobre custos da morbi-mortalidade associado ao uso de medicamentos;
- Estimar gastos da morbi-mortalidade associado ao uso de medicamentos no Brasil através de um modelo teórico;
- Identificar principais PRMs que levam os pacientes a procurar atendimento em emergências;
- Calcular custos para tratar pacientes que chegam à emergência com algum tipo de PRM.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Não são conhecidos riscos pela participação no estudo, mas, poderá haver desconforto ao responder as perguntas sobre os medicamentos utilizados ou ao telefonema posterior, para verificar onde foram obtidos os medicamentos prescritos no momento da alta hospitalar. Além disso, serão consultadas algumas informações sobre o atendimento registradas no prontuário, porém com autorização do paciente. Caso o participante se sinta prejudicado com qualquer desconforto que esta pesquisa lhe possa proporcionar, este terá total liberdade em se retirar da pesquisa.

**Benefícios:**

As estimativas e os cálculos serão apresentados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Com estas estimativas o estudo poderá contribuir com a criação de políticas para minimizar o problema e conseqüentemente, para o uso racional de medicamentos no Brasil.

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)359-7640 **Fax:** (51)359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Página 02 de 06

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 610.557

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- Os pesquisadores têm o apoio de Serviço de Emergência do HCPA?

- Metodologia proposta:

Algumas informações relacionadas à coleta de dados da parte 3 do projeto não estão claras:

\* As entrevistas serão realizadas dentro da Emergência?

\* Como será consultado o boletim de atendimento?

\* Serão consultados outros dados do prontuário do paciente?

\* Os custos referentes ao tratamento na Emergência serão obtidos junto a qual setor/profissional do HCPA?

\* Qual é o item 3.2 da ficha de coleta de dados dos pacientes?

- Critérios de Inclusão:

Não fica claro se os participantes do estudo serão somente pacientes maiores de idade.

- Critérios de exclusão: Os critérios de exclusão levam a entender que pacientes incapazes de se comunicar e que estiverem com um cuidador podem participar do estudo.

Outro fator de confusão envolvendo os critérios de inclusão e de exclusão é que nos critérios de inclusão está mencionado que se o paciente não lembrar de algum dado durante a entrevista, os pesquisadores tentarão obter a informação por telefone, porém um critério de exclusão é não responder a todas as perguntas.

- Riscos: Os pesquisadores informaram que o projeto não apresenta riscos, porém poderão ocorrer desconfortos para os pacientes ao responder o questionário (que levará cerca de 15 minutos durante a espera pelo atendimento médico na emergência) e ao responder perguntas por telefone.

As pendências foram atendidas conforme esclarecimentos descritos no campo conclusões e lista de pendências ou inadequações.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os pesquisadores apresentam nova versão do TCLE, entretanto ainda são necessárias alterações para adequação às normas e diretrizes vigentes.

Com a finalidade de agilizar a tramitação, convidamos os pesquisadores a realizar consultoria com a UARP/GPPG para adequação do TCLE.

RESPOSTA PESQUISADORES: Foi realizada consultoria a UARP/GPPG e redigido novo TCLE.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)359-7640 Fax: (51)359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Página 03 de 06

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 610.557

PENDÊNCIA ATENDIDA.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

1- Informar se a chefia do Serviço de Emergência está ciente da realização do estudo na Emergência, incluindo documento de ciência ou efetivando a concordância através do Sistema WebGPPG.

Resposta dos pesquisadores: Este projeto de pesquisa está atrelado ao projeto de pesquisa WebGPPG: 13-0340 que já está em andamento. Este projeto também prevê entrevistas com os pacientes que estão visitando a emergência do HCPA devido a um PRM. Portanto, os pesquisadores contam com o apoio do Serviço de Emergência do HCPA para coleta de dados.

NOVO COMETÁRIO DO CEP: Por se tratar de um novo projeto, o mesmo deverá ser cadastrado no Sistema WebGPPG.

PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

NOVA RESPOSTA PESQUISADORES: Informamos que o projeto foi submetido ao WebGPPG.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

2- Responder os questionamentos sobre a coleta de dados da parte 3 do projeto.

Resposta dos pesquisadores: As entrevistas serão realizadas dentro do Serviço de Emergência. O boletim de atendimento, que é online, será acessado através de um dos computadores da instituição. O objetivo de consultá-lo é ver a evolução do paciente até a sua alta. O prontuário será acessado apenas para coleta de dados previstos no projeto. Os custos referentes ao tratamento na Emergência serão obtidos junto ao Setor de Custos do HCPA.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

3- Rever os critérios de inclusão e os critérios de exclusão.

Resposta dos pesquisadores: Foi incluído no projeto que apenas pacientes maiores de 18 anos participarão da pesquisa. O paciente que estiver sem condições de se comunicar ou participar da entrevista e que tenha um cuidador capaz de responder ao questionário e aceite participar da pesquisa, será incluído no estudo. A única informação requisitada por telefone serão as informações sobre onde foram adquiridos os medicamentos prescritos após a alta hospitalar.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)359-7640

Fax: (51)359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 610.557

4- Rever os riscos.

**Resposta dos pesquisadores:** Tendo em vista que os pacientes serão abordados apenas quando estiverem na fila esperando atendimento médico e se eles forem chamados durante a entrevista, a mesma será interrompida, consideramos que o presente estudo não apresenta risco para os pacientes. Porém, poderá haver algum desconforto quando os mesmos estiverem respondendo ao questionário, ou se forem contatados por telefone. Assim sendo, qualquer participante que se sinta desconfortável com a situação e queira abandonar a pesquisa será excluído.

**NOVO COMENTÁRIO DO CEP:** Considerar os potenciais desconfortos da pesquisa. De acordo com a Resolução 466/12 toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados.

**PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

**NOVA RESPOSTA PESQUISADORES:** Reiteramos que relatamos sobre os desconfortos associados ao questionário e ao telefonema. Todavia, reescrevemos esta parte do TCLE e ficou da seguinte forma: "Não são conhecidos riscos pela participação no estudo, mas, poderá haver desconforto ao responder as perguntas sobre os medicamentos que você usa ou ao telefonema posterior, para verificar onde você obteve os medicamentos prescritos no momento da alta hospitalar. Além disso, gostaríamos de sua autorização para consultar algumas informações sobre o seu atendimento registradas em seu prontuário."

Caso o participante se sinta prejudicado com qualquer desconforto que esta pesquisa lhe possa proporcionar, este terá total liberdade em se retirar da pesquisa.

**PENDÊNCIA ATENDIDA.**

5- Reformular o TCLE, considerando os comentários acima.

O TCLE ainda necessita de adequações.

**PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

**NOVA RESPOSTA PESQUISADORES:** Foi elaborado novo TCLE, o qual segue em anexo na Plataforma Brasil e no WEBGPPG.

**PENDÊNCIA ATENDIDA.**

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (513)359-7640 Fax: (513)359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 610.557

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto 06/03/2014, TCLE de 02/04/2014 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deve estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

Os autores deverão preencher o documento de Delegação de Funções para atividades do presente projeto (disponível na página da internet do HCPA - Pesquisa - GPPG - Formulários - Formulário de Delegação de funções para membros de equipe de pesquisa). Uma vez preenchido, o documento deverá ser enviado ao CEP como Notificação, através da Plataforma Brasil.

A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

PORTO ALEGRE, 09 de Abril de 2014

Assinador por:  
José Roberto Goldim  
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)359-7640 Fax: (51)359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Página 06 de 06



**ANEXO 3 – ACEITE DE COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE -  
EMENDA**



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Ensaio sobre os custos da morbidade e mortalidade associada ao uso de medicamentos no Brasil

**Pesquisador:** Isabela Heineck

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 25853314.2.0000.5327

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.230.738

**Apresentação do Projeto:**

Emenda 1 submetida para apreciação do CEP, visando incluir um grupo de especialistas para completar o estudo.

**Objetivo da Pesquisa:**

Incluir um grupo de especialistas para completar o estudo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não altera a avaliação inicial.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Uma parte desta pesquisa se propõe a analisar um modelo teórico-analítico que já foi utilizado em estudos prévios para estimar o impacto econômico das morbidades relacionadas a medicamentos no sistema de saúde brasileiro.

Será necessário para a construção deste modelo, a realização de um painel com especialistas que estimem as probabilidades dos desfechos clínicos relacionados com o uso de medicamentos acontecerem. Trata-se de um questionário que será enviado para os participantes da pesquisa por e-mail.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Uma vez que o questionário será enviado por email, será utilizada uma carta informativa aos

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.230.738

participantes que serão convidados para o estudo ao invés de um TCLE. Desta forma, o participante que responder o questionário por e-mail, automaticamente aceita participar da pesquisa.

**Recomendações:**

Nada a recomendar.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não apresenta pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda 1 aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto doutorado gabriel_final.pdf	05/12/2013 17:38:10		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	05/12/2013 17:38:21		Aceito
Outros	utilização de dados.pdf	05/12/2013 17:41:14		Aceito
Outros	Microsoft Word - CARTA AO CEP.pdf	06/03/2014 12:31:49		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE novo.pdf	06/03/2014 12:35:20		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Microsoft Word - projeto final.pdf	06/03/2014 12:35:41		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.pdf	10/03/2014 14:35:59		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE - Gabriel revisado.pdf	02/04/2014 14:21:54		Aceito
Outros	Microsoft Word - CARTA AO CEP 2.pdf	02/04/2014 14:22:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE novo.pdf	10/08/2015 15:09:41		Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

Página 02 de 03

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.230.738

Justificativa de Ausência	TCLE novo.pdf	10/08/2015 15:09:41		Aceito
Outros	CARTA AO CEP 3.pdf	10/08/2015 15:10:51		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CARTA_INFORMATIVA_AOS_PARTICIPANTES.pdf	01/09/2015 10:11:54	GABRIEL RODRIGUES MARTINS DE FREITAS	Aceito
Outros	carta_ao_CEP_4.pdf	01/09/2015 10:12:21	GABRIEL RODRIGUES MARTINS DE FREITAS	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_567960 E1.pdf	01/09/2015 10:16:54		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 16 de Setembro de 2015

Assinado por:  
Marcia Mocêllin Raymundo  
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br



**ANEXO 4 – INFORMAÇÕES RETIRADAS DO DATASUS**





tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def

Ministério da Saúde

INFORMAÇÕES DE SAÚDE

AJUDA

DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS

NOTAS TÉCNICAS

DATASUS

PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS - POR LOCAL DE INTERNAÇÃO - BRASIL

AIH aprovadas, Internações, Valor total, Valor serviços hospitalares, Valor serviços profissionais, Valor médio AIH, Valor médio intern, Dias permanência, Média permanência segundo Forma organização

Grupo procedimento: 03 Procedimentos clínicos

Forma organização: 030313 Tratamento de pacientes sob cuidados prolongados, 030107 Atendimento/acompanhamento em reabilitação física, mental, visual e múltiplas deficiências

Período: Mar/2014-Mar/2015

Forma organização	AIH aprovadas	Internações	Valor total	Valor serviços hospitalares	Valor serviços profissionais	Valor médio AIH	Valor médio intern	Dias permanência	Média permanência
TOTAL	94.826	20.890	193.541.990,83	179.380.912,61	14.161.078,22	2.041,02	9.264,82	2.532.599	121,2
030313 Tratamento de pacientes sob cuidados prolongados	94.826	20.890	193.541.990,83	179.380.912,61	14.161.078,22	2.041,02	9.264,82	2.532.599	121,2

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Notas:

1. Situação da base de dados nacional em 30/03/2015.
2. Dados de janeiro de 2014 até fevereiro de 2015 sujeitos a retificação.
3. A partir do processamento de junho de 2012, houve mudança na classificação da natureza e esfera/regime dos estabelecimentos. Até maio de 2012 estas informações estão disponíveis como "Natureza" e "Regime". A partir de junho de 2012, estão como "Natureza Jurídica" e "Esfera Jurídica".

COPIA COMO .CSV

COPIA PARA TABWIN

MOSTRA COMO GRÁFICO

tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def

Ministério da Saúde

INFORMAÇÕES DE SAÚDE

AJUDA

DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS

NOTAS TÉCNICAS

DATASUS

PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS - POR LOCAL DE INTERNAÇÃO - BRASIL

AIH aprovadas, Internações, Valor total, Valor serviços hospitalares, Val serv hosp - compl federal, Val serv hosp - compl gestor, Valor serviços profissionais, Valor médio AIH, Valor médio intern, Dias permanência, Média permanência segundo Complexidade

Complexidade: Atenção Básica, Média complexidade, Alta complexidade

Período: Fev/2014-Mar/2015

Complexidade	AIH aprovadas	Internações	Valor total	Valor serviços hospitalares	Val serv hosp - compl federal	Val serv hosp - compl gestor	Valor serviços profissionais	Valor médio AIH	Valor médio intern	Dias permanência	Média permanência
TOTAL	13.327.718	12.994.192	15.493.621.076,12	12.239.192.433,54	81.738.778,23	-	3.097.546.072,65	1.162,51	1.192,35	73.467.910	5,7
Média complexidade	12.446.303	12.112.777	10.810.528.265,53	8.514.742.204,45	78.684.995,96	-	2.143.201.199,81	868,57	892,49	67.977.205	5,6
Alta complexidade	881.415	881.415	4.683.092.810,59	3.724.450.229,09	3.053.782,27	-	954.344.872,84	5.313,15	5.313,15	5.490.705	6,2

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Notas:

1. Situação da base de dados nacional em 30/03/2015.
2. Dados de janeiro de 2014 até fevereiro de 2015 sujeitos a retificação.
3. A partir do processamento de junho de 2012, houve mudança na classificação da natureza e esfera/regime dos estabelecimentos. Até maio de 2012 estas informações estão disponíveis como "Natureza" e "Regime". A partir de junho de 2012, estão como "Natureza Jurídica" e "Esfera Jurídica".

Legenda:

- - Dado numérico igual a 0 não resultante de arredondamento.

0; 0,0 - Dado numérico igual a 0 resultante de arredondamento de um dado originalmente positivo.

COPIA COMO .CSV

COPIA PARA TABWIN

MOSTRA COMO GRÁFICO

tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def

Ministério da Saúde

INFORMAÇÕES DE SAÚDE

AJUDA

DATASUS

NOTAS TÉCNICAS

PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS - POR LOCAL DE INTERNAÇÃO - BRASIL

AIH aprovadas, Internações, Valor total, Valor serviços hospitalares, Val serv hosp - compl federal, Val serv hosp - compl gestor, Valor serviços profissionais, Val serv prof - compl federal, Val serv prof - compl gestor, Valor médio AIH, Valor médio intern, Dias permanência, Média permanência, Óbitos, Taxa mortalidade segundo Forma organização

Procedimento: 0301060010 DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA PEDIATRICA, 0301060070 DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA CIRURGICA, 0301060088 DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA MEDICA, 0303170018 DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM PSIQUIATRIA

Grupo procedimento: 03 Procedimentos clínicos

Forma organização: 030106 Consulta/Atendimento às urgências (em geral)

Período: Mai/2014-Abr/2015

Forma organização	AIH aprovadas	Internações	Valor total	Valor serviços hospitalares	Val serv hosp - compl federal	Val serv hosp - compl gestor	Valor serviços profissionais	Val serv prof - compl federal	Val serv prof - compl gestor	Valor médio AIH	Valor médio intern	Dias permanência	Média permanência	Óbitos	Taxa mortalidade
<b>TOTAL</b>	<b>343.386</b>	<b>343.386</b>	<b>34.364.536,68</b>	<b>29.173.870,75</b>	-	-	<b>5.190.665,93</b>	-	-	<b>100,08</b>	<b>100,08</b>	<b>508.001</b>	<b>1,5</b>	<b>8.983</b>	<b>2,62</b>
030106 Consulta/Atendimento às urgências (em geral)	343.386	343.386	34.364.536,68	29.173.870,75	-	-	5.190.665,93	-	-	100,08	100,08	508.001	1,5	8.983	2,62

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Notas:

- Situação da base de dados nacional em 29/05/2015.
- Dados de janeiro de 2014 até abril de 2015 sujeitos a retificação.
- A partir do processamento de junho de 2012, houve mudança na classificação da natureza e esfera/regime dos estabelecimentos. Até maio de 2012 estas informações estão disponíveis como "Natureza" e "Regime". A partir de junho de 2012, estão como "Natureza Jurídica" e "Esfera Jurídica".

Legenda:

- - Dado numérico igual a 0 não resultante de arredondamento.

0; 0,0 - Dado numérico igual a 0 resultante de arredondamento de um dado originalmente positivo.



**ANEXO 5 - INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DO MODELO  
CONCEITUAL SOBRE MORBIDADES RELACIONADAS A MEDICAMENTOS**



*Prezados farmacêuticos, este é o manual para preenchimento da árvore de decisão (modelo conceitual) sobre as morbidades relacionadas a medicamentos no Brasil. Qualquer dúvida, podem me contatar por email.*

Problemas associados com o uso de medicamentos abrangem um amplo conjunto de situações clínicas e podem resultar em morbidades e mortalidade relacionada a medicamentos (MRM).

JOHNSON e BOOTMAN (1995), num estudo amplamente citado, apresentaram um modelo farmacoeconômico sobre "custo da doença" (*cost-of-illness Model*), desenvolvido para lidar com a morbidade relacionada com medicamentos no contexto da prática ambulatorial nos Estados Unidos. Usando uma estrutura que foi desenvolvida originalmente por Hepler e Strand, estes pesquisadores desenvolveram um modelo de decisão analítica para oito possíveis resultados negativos da terapia medicamentosa:

1. Condição clínica não tratada;
2. Seleção inadequada de medicamentos;
3. Dose subterapêutica;
4. Falha no processo de receber o medicamento;
5. Superdosagem;
6. RAM;
7. Interações medicamentosas;
8. Uso de medicamentos sem indicação.

A partir destes resultados negativos, o modelo inclui as probabilidades e os custos associados com os seguintes desfechos terapêuticos:

- Não é necessário tratamento adicional
- Tratamento adicional
- Visita ao médico (encaminhamento ao especialista)
- Visita a emergência – menos de 24 horas no hospital
- Internação ou hospitalização – mais que 24 horas no hospital
- Permanência de longo prazo – no mínimo 30 dias no hospital - em unidade de cuidados ou internação em UTI ("*hospitalização avançada*")
- Morte <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-312.htm>

Neste estudo, vamos trabalhar com este mesmo modelo que foi traduzido e adaptado e está representado na Figura 1. Este modelo conceitual apresenta três seções. A Seção 1 apresenta um ramo para "desfecho ótimo" e três possíveis desfechos negativos da farmacoterapia:

- Novo Problema de Saúde (NPS);
- Falha Terapêutica (FT);
- Combinação entre NPS e FT.

A Seção 2 da árvore de decisão estima qual proporção dos desfechos negativos seria prevenível. E a Seção 3 consiste nos desfechos clínicos resultantes dos desfechos negativos anteriores.

Para ficar mais fácil o entendimento, vou dividir por partes esta explicação:

#### PARTE 1:

A primeira estimativa a ser feita será qual proporção de pacientes que, ao visitarem um profissional de saúde, saem deste encontro com pelo menos um medicamento prescrito. Por exemplo, se de 100 pacientes 70 recebem medicamentos, preencher com 0,7. Caso seja 7 pacientes, preencher 0,07.

#### PARTE 2

Após preencher a PARTE 1, vocês devem estimar, com base nos seus saberes e experiências, qual a proporção de pacientes experimentaria cada um dos eventos mencionados anteriormente. A soma das probabilidades da seção 1 deve ser igual a um ou 100%.

#### PARTE 3

Preencha, para cada desfecho clínicos negativos citados na parte 2 (NPS, FT e NPS/FT), qual proporção de pacientes que experimentaram tal desfecho poderia ter sido evitada. Por exemplo, vocês estimaram que X% dos pacientes sofrem FT. Qual a porcentagem desses casos poderia ter sido evitada?

Consideramos evento prevenível aqueles em que *guidelines*-diretrizes não tenham sido seguidos ou que possuindo alguma intervenção que pudesse impedir a morbidade relacionada a medicamentos, essa não foi posta em prática.

#### PARTE 4

Por fim, você terá que estimar o que acontece com os pacientes que sofreram um NPS, FT ou NPS/FT. Qual a probabilidade de alguém que teve uma falha terapêutica ser hospitalizado, por exemplo. Atenção, pois nessa seção cada ramo advindo de um desfecho anterior deve somar um ou 100%.

É importante salientar que os ramos da árvore são mutuamente exclusivos e portanto vocês devem estimar levando em conta o pior resultado possível para o paciente. Por exemplo, um paciente que fica hospitalizado devido a um MRM, provavelmente teve ajustes no tratamento e encontros prévios com profissionais de saúde, mas eles devem ser categorizados em



pacientes que sofreram “hospitalização”, e não em “tratamento adicional” ou “encaminhamento ao especialista”.

NPS são os efeitos além daqueles desejados com a farmacoterapia (ou efeitos indesejados da farmacoterapia), incluindo: reações adversas a medicamentos (RAM)<sup>1</sup>; dependência e intoxicação por *overdose*. Já a FT inclui: os efeitos insuficientes da terapia devido à escolha errada do tratamento ou das doses; interações entre medicamento-medicamento, medicamento-alimento; morbidade devida indicação não tratada; erros na administração; uso de medicamentos sem necessidade; falta de adesão.

Um exemplo para ficar mais claro seria um paciente com uma infecção utilizar um antibiótico certo e ter um *rash* cutâneo (NPS). Ou utilizar um antibiótico certo na dose errada, ou um antibiótico errado e não ter sucesso terapêutico (FT). Ou utilizar um antibiótico errado e produzir *rash* (NPS/FT).

*Mais uma vez gostaria de agradecer pelo seu tempo para participar desta pesquisa. Eu espero que ela possa contribuir com a criação de políticas públicas e práticas que minimizem os danos e os gastos das morbidades relacionadas a medicamentos no Brasil.*

---

<sup>1</sup>RAM é definida como qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional a um medicamento, que se manifesta após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doença ou para modificação de função fisiológica

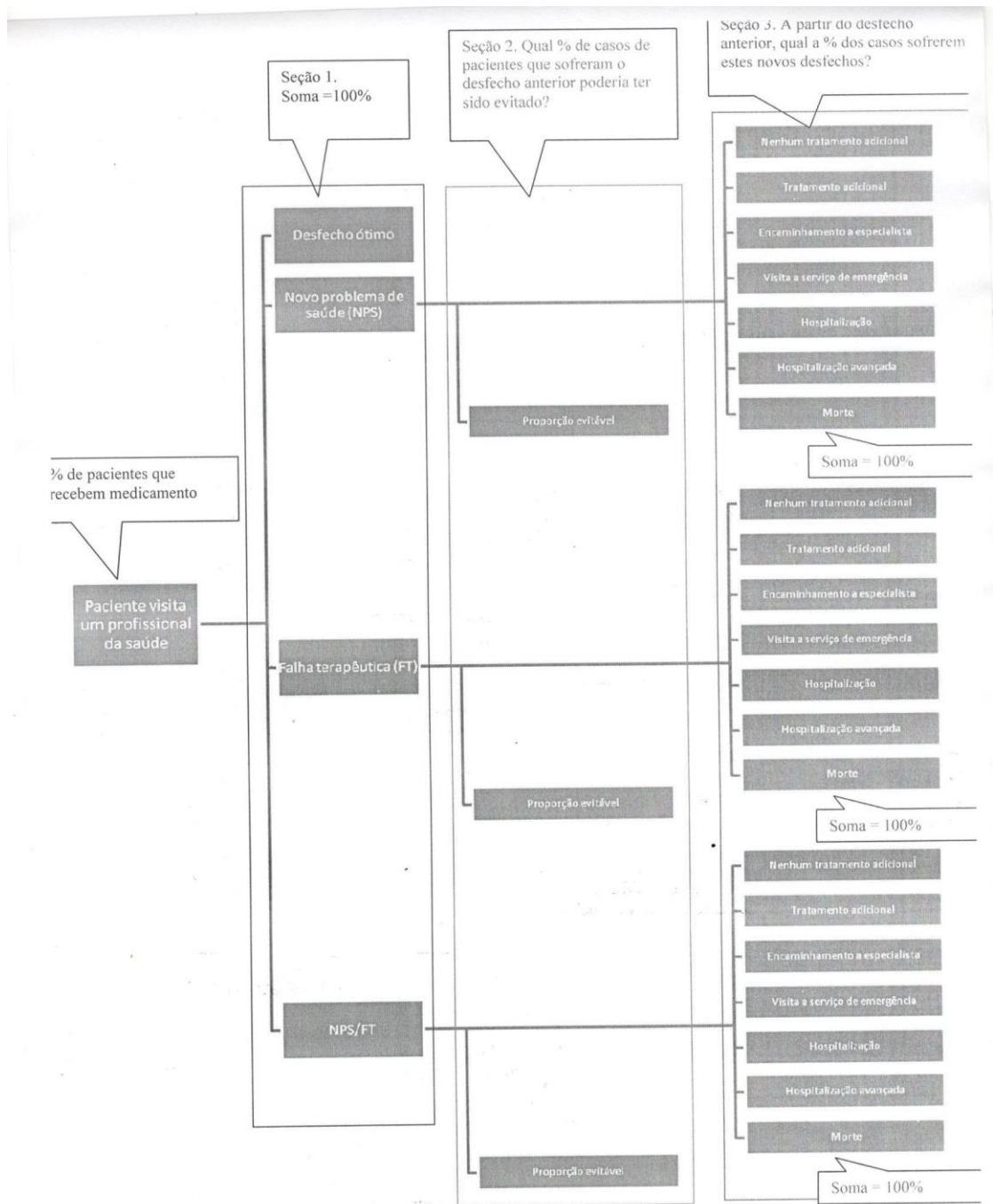
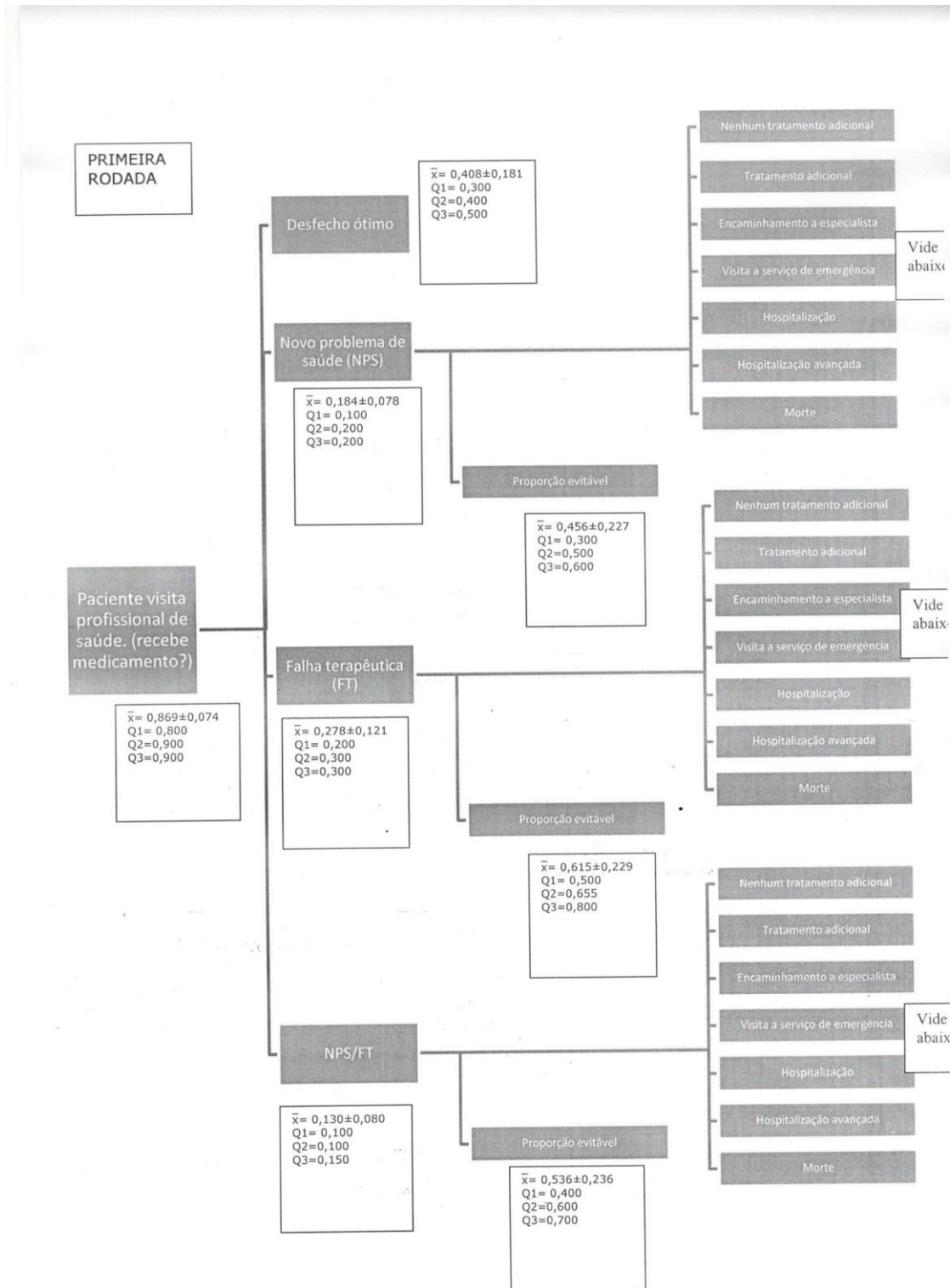


Figura 1 – Modelo conceitual da morbidade relacionada a medicamentos.

**ANEXO 6 – MODELO CONCEITUAL SOBRE MORBIDADES  
RELACIONADAS A MEDICAMENTOS (RESULTADOS APÓS DELPHI COM  
DOIS ROUNDS DO PAINEL COM ESPECIALISTAS)**





**Novo Problema de Saúde (NPS)**

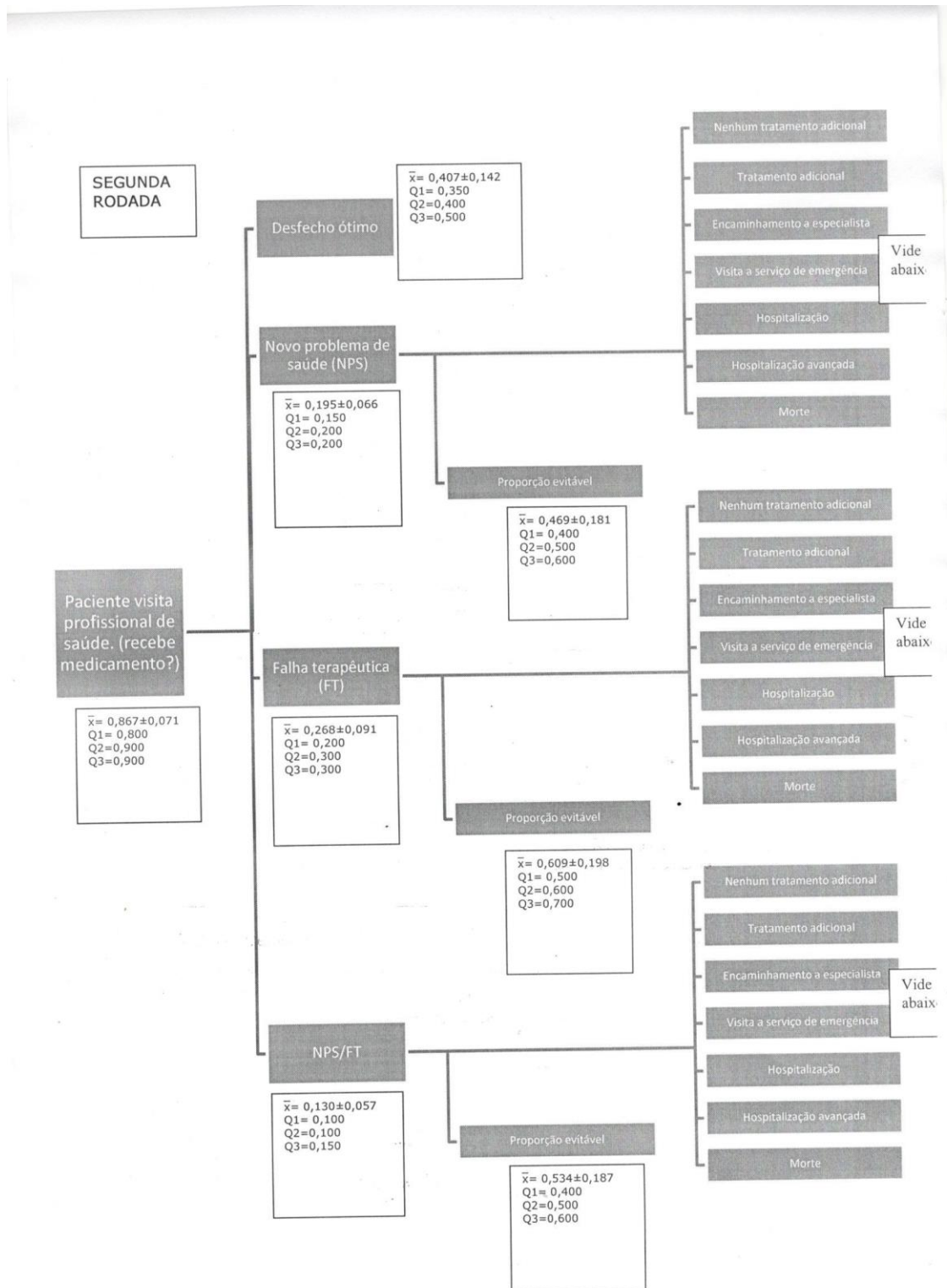
- Não é necessário tratamento adicional:  $\bar{x} = 0,172 \pm 0,164$ ;  $Q1 = 0,050$ ;  $Q2 = 0,100$ ;  $Q3 = 0,300$
- Tratamento adicional:  $\bar{x} = 0,361 \pm 0,188$ ;  $Q1 = 0,200$ ;  $Q2 = 0,300$ ;  $Q3 = 0,500$
- Encaminhamento ao especialista:  $\bar{x} = 0,140 \pm 0,100$ ;  $Q1 = 0,050$ ;  $Q2 = 0,100$ ;  $Q3 = 0,200$
- Visita a emergência:  $\bar{x} = 0,155 \pm 0,100$ ;  $Q1 = 0,094$ ;  $Q2 = 0,150$ ;  $Q3 = 0,206$
- Internação ou hospitalização:  $\bar{x} = 0,106 \pm 0,119$ ;  $Q1 = 0,037$ ;  $Q2 = 0,077$ ;  $Q3 = 0,122$
- Permanência de longo prazo:  $\bar{x} = 0,040 \pm 0,037$ ;  $Q1 = 0,019$ ;  $Q2 = 0,030$ ;  $Q3 = 0,052$
- Morte:  $\bar{x} = 0,026 \pm 0,031$ ;  $Q1 = 0,009$ ;  $Q2 = 0,010$ ;  $Q3 = 0,050$

**Falha Terapêutica (FT)**

- Não é necessário tratamento adicional:  $\bar{x} = 0,116 \pm 0,118$ ;  $Q1 = 0,050$ ;  $Q2 = 0,065$ ;  $Q3 = 0,185$
- Tratamento adicional:  $\bar{x} = 0,366 \pm 0,192$ ;  $Q1 = 0,200$ ;  $Q2 = 0,322$ ;  $Q3 = 0,512$
- Encaminhamento ao especialista:  $\bar{x} = 0,157 \pm 0,111$ ;  $Q1 = 0,100$ ;  $Q2 = 0,150$ ;  $Q3 = 0,200$
- Visita a emergência:  $\bar{x} = 0,169 \pm 0,095$ ;  $Q1 = 0,100$ ;  $Q2 = 0,160$ ;  $Q3 = 0,200$
- Internação ou hospitalização:  $\bar{x} = 0,108 \pm 0,069$ ;  $Q1 = 0,050$ ;  $Q2 = 0,100$ ;  $Q3 = 0,150$
- Permanência de longo prazo:  $\bar{x} = 0,043 \pm 0,034$ ;  $Q1 = 0,010$ ;  $Q2 = 0,045$ ;  $Q3 = 0,050$
- Morte:  $\bar{x} = 0,041 \pm 0,057$ ;  $Q1 = 0,010$ ;  $Q2 = 0,020$ ;  $Q3 = 0,050$

**Novo Problema de Saúde / Falha Terapêutica (NPS/FT)**

- Não é necessário tratamento adicional:  $\bar{x} = 0,064 \pm 0,069$ ;  $Q1 = 0,010$ ;  $Q2 = 0,050$ ;  $Q3 = 0,100$
- Tratamento adicional:  $\bar{x} = 0,316 \pm 0,195$ ;  $Q1 = 0,150$ ;  $Q2 = 0,300$ ;  $Q3 = 0,400$
- Encaminhamento ao especialista:  $\bar{x} = 0,174 \pm 0,123$ ;  $Q1 = 0,100$ ;  $Q2 = 0,150$ ;  $Q3 = 0,250$
- Visita a emergência:  $\bar{x} = 0,193 \pm 0,108$ ;  $Q1 = 0,100$ ;  $Q2 = 0,175$ ;  $Q3 = 0,292$
- Internação ou hospitalização:  $\bar{x} = 0,132 \pm 0,072$ ;  $Q1 = 0,088$ ;  $Q2 = 0,105$ ;  $Q3 = 0,172$
- Permanência de longo prazo:  $\bar{x} = 0,063 \pm 0,046$ ;  $Q1 = 0,030$ ;  $Q2 = 0,050$ ;  $Q3 = 0,100$
- Morte:  $\bar{x} = 0,056 \pm 0,065$ ;  $Q1 = 0,010$ ;  $Q2 = 0,022$ ;  $Q3 = 0,100$



**Novo Problema de Saúde (NPS)**

- Não é necessário tratamento adicional:  $\bar{x} = 0,141 \pm 0,120$ ;  $Q1 = 0,050$ ;  $Q2 = 0,100$ ;  $Q3 = 0,172$
- Tratamento adicional:  $\bar{x} = 0,367 \pm 0,161$ ;  $Q1 = 0,250$ ;  $Q2 = 0,380$ ;  $Q3 = 0,400$
- Encaminhamento ao especialista:  $\bar{x} = 0,172 \pm 0,096$ ;  $Q1 = 0,100$ ;  $Q2 = 0,150$ ;  $Q3 = 0,200$
- Visita a emergência:  $\bar{x} = 0,156 \pm 0,096$ ;  $Q1 = 0,100$ ;  $Q2 = 0,150$ ;  $Q3 = 0,200$
- Internação ou hospitalização:  $\bar{x} = 0,092 \pm 0,077$ ;  $Q1 = 0,050$ ;  $Q2 = 0,090$ ;  $Q3 = 0,120$
- Permanência de longo prazo:  $\bar{x} = 0,047 \pm 0,050$ ;  $Q1 = 0,020$ ;  $Q2 = 0,040$ ;  $Q3 = 0,070$
- Morte:  $\bar{x} = 0,025 \pm 0,020$ ;  $Q1 = 0,005$ ;  $Q2 = 0,020$ ;  $Q3 = 0,050$

**Falha Terapêutica (FT)**

- Não é necessário tratamento adicional:  $\bar{x} = 0,089 \pm 0,076$ ;  $Q1 = 0,050$ ;  $Q2 = 0,050$ ;  $Q3 = 0,100$
- Tratamento adicional:  $\bar{x} = 0,378 \pm 0,168$ ;  $Q1 = 0,250$ ;  $Q2 = 0,350$ ;  $Q3 = 0,500$
- Encaminhamento ao especialista:  $\bar{x} = 0,168 \pm 0,107$ ;  $Q1 = 0,100$ ;  $Q2 = 0,150$ ;  $Q3 = 0,200$
- Visita a emergência:  $\bar{x} = 0,169 \pm 0,088$ ;  $Q1 = 0,100$ ;  $Q2 = 0,150$ ;  $Q3 = 0,200$
- Internação ou hospitalização:  $\bar{x} = 0,113 \pm 0,060$ ;  $Q1 = 0,070$ ;  $Q2 = 0,100$ ;  $Q3 = 0,150$
- Permanência de longo prazo:  $\bar{x} = 0,052 \pm 0,031$ ;  $Q1 = 0,020$ ;  $Q2 = 0,050$ ;  $Q3 = 0,050$
- Morte:  $\bar{x} = 0,031 \pm 0,028$ ;  $Q1 = 0,010$ ;  $Q2 = 0,020$ ;  $Q3 = 0,050$

**Novo Problema de Saúde / Falha Terapêutica (NPS/FT)**

- Não é necessário tratamento adicional:  $\bar{x} = 0,059 \pm 0,057$ ;  $Q1 = 0,010$ ;  $Q2 = 0,050$ ;  $Q3 = 0,050$
- Tratamento adicional:  $\bar{x} = 0,348 \pm 0,180$ ;  $Q1 = 0,200$ ;  $Q2 = 0,300$ ;  $Q3 = 0,450$
- Encaminhamento ao especialista:  $\bar{x} = 0,178 \pm 0,095$ ;  $Q1 = 0,100$ ;  $Q2 = 0,200$ ;  $Q3 = 0,200$
- Visita a emergência:  $\bar{x} = 0,187 \pm 0,101$ ;  $Q1 = 0,100$ ;  $Q2 = 0,200$ ;  $Q3 = 0,250$
- Internação ou hospitalização:  $\bar{x} = 0,125 \pm 0,068$ ;  $Q1 = 0,080$ ;  $Q2 = 0,100$ ;  $Q3 = 0,150$
- Permanência de longo prazo:  $\bar{x} = 0,065 \pm 0,044$ ;  $Q1 = 0,030$ ;  $Q2 = 0,050$ ;  $Q3 = 0,100$
- Morte:  $\bar{x} = 0,038 \pm 0,020$ ;  $Q1 = 0,010$ ;  $Q2 = 0,025$ ;  $Q3 = 0,050$



**ANEXO 7 – “MEMÓRIA DE CÁLCULO” DO MODELO *COST OF ILLNESS*  
PARA MORBIDADES RELACIONADAS A MEDICAMENTOS NO BRASIL  
(ANÁLISE PRINCIPAL)**



<b>Análise Principal</b>	<b>Coorte hipotética</b>	<b>Probabilidade do evento</b>	<b>Pessoas acometidas</b>	<b>Custo desta etapa</b>
	Número de pessoas atendidas = 145.248.000	0,867 (probabilidade de receber prescrição de medicamentos)	125.930.016	-
Novo Problema de Saúde	-	0,195	24.556.353	18.331.317.604
Falha Terapêutica	-	0,268	33.749.244	27.928.849.618
NPS/FT	-	0,130	16.370.902	15.953.771.495
			<b><i>Custo total</i></b>	<b><i>62.213.938.717</i></b>