

O CUSTO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM HOSPITAIS

Márcia Antonia Peron Puerro

Dissertação de Mestrado apresentada ao Departamento de Prática de Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Saúde Pública.

Área de Concentração: Serviços de Saúde Pública

Orientadora: Profa. Dra. Nicolina Silvana Romano-Lieber

São Paulo
2004



Errata

Na Tabela 3 (página 45), na coluna de mortalidade, onde se lê 26%, leia-se 1,9%; onde se lê 0,25%, leia-se 0,1%; onde se lê 4%, leia-se 0,2%; onde se lê 2,2%, leia-se 0,26%; onde se lê 5%, leia-se 0,1%; onde se lê 13%, leia-se 1,2%; e onde se lê 6,6%, leia-se 0,4%.

Na página 43, onde se lê "...uma variação de 0,25% (POWE e col. 1988) a 26% (EISENBERG e col. 1987)", leia-se ...uma variação de 0,1% (POWE e col. 1988) a 1,9% (EISENBERG e col. 1987).

Na página 73, onde se lê "...variou de 0,25 a 26%", leia-se ...variou de 0,1 a 1,9%.

Na Tabela 4 (página 58), na coluna de custo médio, onde se lê US\$ 583,00, leia-se US\$ 5,83; onde se lê US\$ 107,00, leia-se US\$ 1,07; onde se lê US\$ 1.293,00, leia-se US\$ 12,93.

Nas páginas 64, 74 e no Resumo, onde se lê "...de US\$ 25,00 a US\$ 5.796,00", leia-se ...de US\$ 5,83 a US\$ 5.796,00. E no Summary, onde se lê "...from US\$ 25,00 to US\$ 5.796,00", leia-se ...from US\$ 5,83 to US\$ 5.796,00.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, por processos fotocopiadores.

Assinatura:

Data:

Dedico este trabalho

Ao Mauro, meu companheiro, que sempre me incentivou com carinho e incansável apoio, além da valiosa ajuda na revisão do trabalho.

À Laura, minha filha, que muito me ajudou a digitar e aprimorar o texto, sempre com a sua delicadeza e dedicação.

À Lígia, minha filha, que com sua alegria irreverente me ajudou a relaxar nos momentos de grande tensão.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Nicolina Silvana Romano-Lieber, que em todos os momentos me orientou com paciência, carinho e sabedoria.

À Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realizar um antigo sonho pessoal coerente com os anos de trabalho dedicados ao serviço público.

Aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Saúde Pública, em especial à Maria do Carmo A. Alvarez, à Márcia Regina P. Ribeiro e à Suely de A. Olim Santos, que muito me auxiliaram na busca e resgate dos artigos para o trabalho.

À Araci Soares de Azevedo, amiga e companheira de duas décadas, pela sua valiosa ajuda na tradução dos textos em francês.

Ao casal amigo, Valério Arcary e Suely Corvacho, pioneiros a me incentivar e estimular para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Renato R. Lieber, pela enriquecedora contribuição ao trabalho.

À Maria Ignez G. Aveiro, gerente administrativo e financeiro da Área de Finanças do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas, pelo seu auxílio no entendimento e análise de conceitos econômicos.

Ao Dr. Juvêncio J. Dualibi Furtado e às funcionárias da Seção de Apropriação de Dados da Diretoria de Finanças do Hospital Heliópolis, que gentilmente me forneceram dados e informações importantes para o trabalho.

Às demais pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

RESUMO

Puerro MAP. **O custo das reações adversas a medicamentos em hospitais.** São Paulo; 2004. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Saúde Pública da USP].

Objetivo. As reações adversas a medicamentos (RAMs) são uma importante causa de hospitalização, prolongamento de estadia hospitalar e até mesmo de mortes. Essas reações traduzem-se em custos para o sistema de saúde. Realizou-se revisão da literatura sobre custos de RAMs que causaram hospitalizações ou que ocorreram em pacientes hospitalizados, assim como da metodologia utilizada no cálculo desses custos. **Métodos.** A pesquisa foi realizada buscando trabalhos nas bases de dados: *Medline*, *International Pharmaceutical Abstracts (IPA)*, *Biological Abstracts* e Literatura latino-americana de ciências da saúde (Lilacs), publicados no período entre 1970 e 2001. **Resultados.** A busca resgatou 55 publicações. Segundo critérios estabelecidos, selecionaram-se 17 artigos para análise e discussão. A análise do tema proposto revelou que a bibliografia sobre o assunto é escassa e restrita aos países desenvolvidos. Os estudos foram focados preferencialmente em RAMs graves. Os estudos apontaram que as RAMs causaram internações hospitalares entre 0,28 e 7,2% dos pacientes e ocorreram entre 1,3 e 19% dos pacientes hospitalizados. A previsibilidade das RAMs esteve entre 30 e 91%. Só foram calculados custos diretos, os quais apresentaram ampla dispersão, de US\$ 25,00 a US\$ 5.796,00. Foram observados três métodos para o cálculo dos custos das RAMs: tempo de hospitalização; contabilização individual de todos os recursos consumidos e serviços utilizados; e GRDs (Grupos Relacionados por Diagnósticos) do sistema de saúde. **Conclusões.** Alguns estudos sugerem que grande parte das RAMs em hospitais são evitáveis e sua prevenção é fator determinante na redução dos custos envolvidos. Em países onde os recursos são escassos, essa redução poderia atender a outras demandas do sistema de saúde. A variação das metodologias utilizadas para o cálculo dos custos sugere a necessidade de proposição de um método de referência que permita confronto dos custos reais das RAMs hospitalares, com vistas à sua redução.

Descritores: Medicamentos; Reação adversa; Custos; Hospital.

SUMMARY

Puerro MAP. **O custo das reações adversas a medicamentos em hospitais** [Cost of adverse drug reactions in hospitals]. São Paulo (BR); 2004. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].

Objective. Adverse drug reactions (ADRs) are an important cause of hospital admission, increase of length of stay and even deaths. These reactions translate into consumed resources to the health system. It was reviewed the literature about costs of ADRs as a cause for admission or when occurring during hospitalization, as the methodology used for its calculation. **Methods.** The literature search was conducted at the online databases: Medline, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), Biological Abstracts and Latin American Literature of Health Sciences (Lilacs), from 1970 to 2001. **Results.** The sample consisted of 55 studies from which 17 were analysed and discussed. The studies about the subject are scarce and limited to developed countries. The studies have focused on serious ADRs. The incidence of the ADRs which caused hospital admission varied from 0,28 to 7,2% and those which occurred during the hospitalization ranged from 1,3 to 19%. The avoidability of the ADRs varied from 30 to 91%. It was evaluated only direct costs which ranged from US\$ 25,00 to US\$ 5.796,00. Three methods were used to assess the cost of ADRs: length of stay; individual accountability of the consumed resources and the used services; DRGs (Diagnosis Related Groups) of the health system. **Conclusions:** Some studies suggest that ADRs in hospitals, for the most part, are avoidable. Prevention strategies could result in important health resource savings. In the countries where resources are scarce, these savings could be used in other healthcare expenditures. The variety of the methodologies used to assess the costs suggests the necessity to propose a methodology of reference that allows to compare the real costs of the ADRs in hospitals, in order to reduce them.

Descriptors: Drugs; Adverse reaction; Costs; Hospital.

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	1
1. Reação Adversa a Medicamento (RAM)	2
1.1 Histórico das RAMs	2
1.2 RAMs no Brasil	4
1.3 Classificação das RAMs	5
1.3.1 Quanto aos mecanismos de produção	5
1.3.2 Quanto à gravidade	7
1.4 Relação entre reações adversas a medicamentos, idade e sexo	7
1.4.1 Idade	7
1.4.2 Sexo	8
1.5 RAMs em pacientes hospitalizados e internações hospitalares causadas por reações adversas	9
1.5.1 Incidência de RAMs e prolongamento da hospitalização	9
1.5.2 Previsibilidade e gravidade das RAMs	11
1.6 Farmacovigilância	13
1.6.1 Centros Nacionais de Farmacovigilância	14
2. Custos em saúde	17
2.1 Gasto mundial no setor da saúde	17
2.2 Gastos em saúde no Brasil	18
2.3 O gasto com medicamentos	20
2.4 Os custos das RAMs	22
3. Justificativa	26
II. OBJETIVOS	27
2.1 Objetivo geral	28
2.2 Objetivo específico	28
III. MATERIAIS E MÉTODOS	29
IV. RESULTADOS	33
4.1 Quanto às publicações analisadas	34
4.1.1 Ano e local	34
4.1.2 Fonte de dados	35

4.1.3 Tipos de estudo	35
4.1.4 Medicamentos envolvidos	36
4.2 População estudada	38
4.2.1 Sexo	38
4.2.2 Idade	38
4.2.3 Tamanho da população estudada	38
4.2.4 Tipos de pacientes	38
4.3 Quanto às RAMs	41
4.3.1 Definição	41
4.3.2 Ocorrência	41
4.3.3 Incidência	42
4.3.4 Gravidade	42
4.3.5 Mortalidade por RAMs	43
4.3.6 Previsibilidade	43
4.4 Quanto à análise dos custos das RAMs	46
4.4.1 Tipos de custos	46
4.4.2 Metodologias utilizadas para o cálculo dos custos	46
4.4.3 Perspectivas dos custos	47
4.4.3.1 Custos sobre a perspectiva do hospital	48
4.4.3.2 Custos sobre a perspectiva do Sistema de Saúde	55
4.4.3.3 Custos sobre a perspectiva da terceira parte	57
V. DISCUSSÃO	59
5.1 Quanto às publicações analisadas	60
5.2 Quanto à população estudada	61
5.3 Quanto às RAMs	62
5.4 Quanto à análise dos custos	63
VI. CONCLUSÕES	72
VII. REFERÊNCIAS	76
ANEXO I – Tabela de Procedimentos do SIH/SUS	A1

I. Introdução

I. INTRODUÇÃO

1. Reação Adversa a Medicamento (RAM)

Após a Segunda Guerra Mundial, ocorreu um aumento no número de fármacos que permitiu importantes avanços nas terapias medicamentosas de doenças que até então levavam à morte ou deixavam graves seqüelas, mas todo esse arsenal terapêutico trouxe também grandes tragédias para a humanidade causadas por reações adversas a medicamentos, até então desconhecidas, como a da talidomida.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), reação adversa a medicamentos é qualquer resposta a uma droga que é nociva e não intencional e que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia de doença ou para modificação da função fisiológica (WHO1972).

Essa definição exclui falhas terapêuticas, envenenamentos intencionais ou acidentais (“overdose”) e abuso de drogas. Os termos efeito indesejável e doença iatrogênica são considerados equivalentes à reação adversa (CAPELLÀ e LAPORTE 1989). Eventos adversos devidos a erros de administração da dose do medicamento ou não adesão à farmacoterapia também devem ser excluídos.

O evento adverso a medicamentos (EAM), diferente da reação adversa a medicamentos (RAM), pode ocorrer por vários fatores relacionados com o uso do medicamento: dose incorreta, dose não administrada, via de administração errada, horário de administração incorreto e outros (MAGALHÃES e CARVALHO 2000).

Para BATES e col.(1995), que conceituam EAM como danos resultantes da intervenção médica relacionados a um medicamento, o termo evento adverso é mais compreensível e clinicamente significativo do que a RAM.

1.1 Histórico das RAMs

Em 1936, introduziram-se as sulfanilamidas e, dois anos após, surgiu a fenitoína, importante anti-convulsivante. A penicilina, em 1941, inaugurou um importante grupo farmacológico de antimicrobianos. Nos dez anos subseqüentes, a

terapêutica farmacológica já contava com a estreptomicina (1947), o cloranfenicol e a clortetraciclina (1948), além da isoniazida e da procainamida (1951) (TOGNONI e LAPORTE 1989).

Esse avanço na farmacoterapia trouxe muitos benefícios para a humanidade, mas também trouxe os problemas causados pelas reações adversas a alguns desses novos medicamentos. A ambigüidade aparente se justifica, pois é de se esperar que uma substância com atividade farmacológica potencial possa atuar como um remédio e como um veneno num organismo vivo (EDWARDS e ARONSON 2000).

A primeira suspeita de que medicamentos poderiam estar envolvidos na causa da anemia aplástica foi levantada por Labbé e Langlois, em 1919, trinta e um anos após a primeira descrição da doença, citam LAPORTE e col. (1993).

Em 1937, nos EUA, ocorreram 107 mortes provocadas por um xarope de sulfanilamida contendo como solvente o dietilenoglicol, cujos efeitos tóxicos já haviam sido documentados anteriormente, relata DAVIES (1991). Esse fato teve na época grande repercussão que levou o governo americano a produzir modificações na legislação farmacêutica (TOGNONI e LAPORTE 1989). Surge, então, o *American Food Drug and Inseticide Administration*, que mais tarde originou o FDA - *Food and Drug Administration* (DAVIES 1991).

Na França, em 1954, ocorreu um desastre de tamanho similar ao dos EUA: um medicamento contendo estanho, o Stalinon®, provocou a morte de 100 pessoas (DAVIES 1991).

Em novembro de 1961, um pediatra alemão atribuiu um surto, ainda em curso, de uma malformação congênita extremamente rara, a focomelia, ao uso durante a gravidez, como antiemético e sedativo, de um novo hipnótico, a talidomida. Esse fármaco fez vítimas em vários países: Austrália, Bélgica, Brasil, Canadá, Alemanha, Egito, Grã Bretanha, Israel, Peru, Espanha, Suíça, Suécia e Estados Unidos (MELLIN e KATZENSTEIN 1962).

LAPORTE e col. (1993) relatam que a talidomida só foi retirada do mercado em 1962, após ter causado em torno de 4.000 vítimas, dentre essas, 498 fatais. Apesar de terem sido relatados alguns casos, os EUA não sofreram a epidemia, uma

vez que não haviam autorizado o registro da talidomida no país por causa da legislação mais restritiva após o episódio do xarope de sulfanilamida.

A partir desse fato de repercussão mundial, que foi considerado o marco inicial da farmacovigilância, é que se organizaram as agências reguladoras de medicamentos com o objetivo de garantir a segurança do uso de medicamentos (DAVIES 1991).

Ainda na década de 60, um estudo de caso controle realizado em Boston, no *Vincent Memorial Hospital*, demonstrou a associação existente entre o aparecimento de câncer vaginal em 8 mulheres jovens (15 a 22 anos) e o estrógeno sintético, dietilestilbestrol, usado por suas mães durante a gravidez (HERBST e col. 1971). Esse caso chamou a atenção porque aquele tipo de câncer era considerado raro e só acontecia em mulheres com mais de 50 anos de idade.

Na década de 70, também houve muitos relatos de reações adversas relacionadas aos fármacos practolol (relacionado à síndrome oculomucocutânea) e fenilbutazona (antiinflamatório relacionado a sérias discrasias sanguíneas) (STROM 1984).

De 1980 a 1990, seguiram-se as denúncias de reações adversas ao ticrinafeno (mortes por doenças hepáticas), benoxaprofeno (doenças hepáticas), zomepirac (relacionado a reações anafiláticas), suprofeno (falha renal aguda) e isotretinoína, que quase foi retirada do mercado nos EUA por causar malformações em bebês, mas continua sendo comercializada com restrições (STROM 1984).

1.2 RAMs no Brasil

No Brasil, as notificações de RAMs passaram a ser sistematizadas mais recentemente com a criação da ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a qual, por intermédio da sua UFARM – Unidade de Farmacovigilância, tem divulgado, através de alertas federais¹, reações adversas a medicamentos com grande

¹ Em farmacovigilância, “alerta” ou “sinal” referem-se aos casos nos quais se detectam várias notificações de suspeitas de reações adversas, para o mesmo medicamento, previamente desconhecidas ou pouco conhecidas, inesperadas ou especialmente graves (FIGUERAS e col. 2002).

repercussão nacional, levando a restrições/proibições nas vendas de vários medicamentos: o misoprostol (Citotec®), indicado para tratamento de úlcera gástrica, teve a sua venda restringida pelo seu efeito abortivo; a cisaprida (Prepulsid®), indicada para refluxo gastroesofágico, teve a sua venda restringida pela suas reações adversas sobre o sistema cardiovascular; e a cerivastatina (Lipobay®), indicada como redutora de hipercolesterolemia, mas relacionada à rabdomiólise (destruição da fibra muscular esquelética), foi suspensa temporariamente (MACHADO-DOS-SANTOS 2002). A própria indústria farmacêutica Bayer suspendeu esse medicamento do mercado mundial.

A ANVISA já divulgou 29 alertas no período de 2000 a outubro/2003 (incluindo reações adversas a medicamentos e queixas técnicas). Dentre esses alertas, há a queixa técnica relativa ao medicamento Celobar® (sulfato de bário gel), cujo comércio e uso de todos os lotes do Laboratório Enila foram proibidos, após ser relacionado a várias mortes ocorridas em 2003 (ANVISA 2003).

1.3 Classificação das RAMs

1.3.1 Quanto aos mecanismos de produção

A classificação das RAMs quanto aos mecanismos de produção constitui matéria difícil porque, nas considerações referentes, se interpõem elementos de mecanismo farmacocinético ou farmacodinâmico, do tipo de lesão (anatômica, bioquímica, funcional etc), da localização da lesão, do subgrupo da população afetada etc (CAPELLÀ e LAPORTE 1989).

Há vários tipos de classificação de reações adversas, sendo a mais utilizada a classificação proposta por RAWLLINS e THOMPSON (1991).

De acordo com esses autores, as RAMs podem ser classificadas em dois grupos: RAMs tipo A e tipo B. As do tipo A são reações normais, mas de intensidade aumentada de um fármaco administrado em doses habituais. Bradicardia produzida por bloqueadores beta-adrenérgicos, hemorragia produzida por anticoagulante e sonolência causada por ansiolíticos são exemplos de reações do tipo A. Essas reações

são previsíveis, geralmente dose-dependentes e apresentam incidência e morbidade altas na população, mas sua mortalidade é geralmente baixa.

As reações do tipo B constituem efeitos farmacológicos totalmente aberrantes e inesperados, que não são relacionados à farmacologia normal do fármaco. São exemplos de reações do tipo B: a hipertermia maligna² e reações de hipersensibilidade alérgica (maioria). São consideradas reações idiossincráticas ou alérgicas. Em geral são imprevisíveis e não costumam ocorrer nas provas toxicológicas pré-clínicas em animais de experimentação. Apresentam baixa incidência e morbidade, mas a sua letalidade pode ser alta.

As RAMs do tipo A, em geral, são devidas a fontes farmacocinéticas e, portanto, relacionadas com a absorção, distribuição e eliminação das drogas. Alterações quantitativas nesses processos podem originar concentrações anormalmente altas nos sítios de ação do fármaco e, conseqüentemente, produzir efeitos biológicos exagerados.

Algumas são, sem dúvida, originadas por uma sensibilidade aumentada dos órgãos ou tecidos alvo. E, em alguns indivíduos, essas reações são causadas pela combinação dos dois fatores. As razões pelas quais há essa diferente resposta dos indivíduos são ainda desconhecidas.

Por outro lado, as reações do tipo B são inexplicáveis em termos da farmacologia normal do fármaco. Patogeneticamente elas são caracterizadas pela existência de alguma diferença qualitativa no fármaco ou no paciente, ou possivelmente em ambos. A causa pode ser primariamente farmacocinética ou pode estar localizada na resposta do órgão alvo (RAWLLINS e THOMPSON 1991).

Para os autores, essa classificação permite a construção de uma estrutura lógica da toxicidade do fármaco e tem utilidade prática e teórica.

² Hipertermia maligna - doença de origem genética, descrita em 1 de cada 50.000 a 100.000 anestésias realizadas em adultos e a cada 10.000 a 20.000 anestésias em crianças. É uma reação desencadeada por uma combinação de fármacos e estresse e caracteriza-se por elevação dos níveis de cálcio no citoplasma celular, resultando em hiperatividade metabólica (e em hipertermia), rigidez muscular, esgotamento das reservas energéticas e anaerobiose. Entre os principais desencadeantes,

1.3.2 Quanto à gravidade

Têm-se estabelecido quatro categorias de graus de gravidade das reações adversas a medicamentos: letais, graves, moderadas e leves (WHO 2002).

As RAMs letais são consideradas aquelas que contribuem direta ou indiretamente para a morte do paciente.

As RAMs graves (*life-threatening*) são aquelas que ameaçam a vida do paciente e podem requerer hospitalização (choque anafilático, tromboembolismo pulmonar).

As moderadas são aquelas que interferem na vida habitual do paciente, resultando em incapacidade transitória sem seqüelas, podendo causar falta ao trabalho ou à escola e podem exigir atendimento em serviços de saúde.

As leves constituem sintomas facilmente tolerados, geralmente são de curta duração, não trazem transtornos à vida do paciente e nem tampouco prolongam a hospitalização.

1.4 Relação entre reações adversas a medicamentos, idade e sexo

1.4.1 Idade

A idade do paciente constitui fator importante que pode influenciar na freqüência de aparecimento de reações adversas. A criança e o idoso são mais suscetíveis a sofrerem reações adversas. Na criança, o processo de maturação não está concluído e, no idoso, há modificações fisiológicas que acompanham o processo de envelhecimento (CAPELLÀ e LAPORTE 1989).

No caso do idoso, os processos patológicos são mais graves e por isso tem que se recorrer a terapêuticas mais agressivas. A existência de mais de uma doença predispõe o idoso a interações medicamentosas de vários fármacos que agem concomitantemente num organismo, cujos processos farmacocinéticos de absorção, distribuição e excreção estão alterados.

No estudo de CLASSEN e col. (1991), os pacientes que sofreram eventos adversos tenderam a ser mais velhos, a permanecerem mais tempo hospitalizados e mais expostos a medicamentos. Mais de 50% dos eventos ocorreram em pacientes com mais de 60 anos e a maioria dos eventos classificados como graves ocorreu nesse grupo de idade.

Segundo LAWSON (1991), os idosos são mais suscetíveis a sangrar durante terapia com heparina, mais sensíveis a efeitos de poderosos analgésicos e apresentam maiores riscos de sofrerem reações adversas à fenilbutazona e ao propranolol.

Confirmando as conclusões acima, POUYANNE e col. (2000), em um estudo multicêntrico na França, constataram que a incidência de hospitalização ocasionada por RAMs aumenta com a idade. Assim, das 100 internações hospitalares observadas no estudo, 59 eram de pacientes com idade superior a 65 anos.

Em um outro estudo, WOLFE e col. (1999) relatam que a idade avançada tem sido considerada consistentemente um fator de risco primário para eventos gastrointestinais.

Esse dado é confirmado também por BROOKS e DAY (1991) ao estudar as diferenças e similaridades dos fármacos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), cujos resultados sugerem que, além dos pacientes com história péptica, os idosos têm risco particular para desenvolver úlcera péptica ou complicações gastrointestinais, inclusive morte, associada a essa classe de antiinflamatórios.

1.4.2 Sexo

Há estudos que indicam ser a mulher mais suscetível a reações adversas a medicamentos, assim, POUYANNE e col. (2000) relatam, no estudo já referido, que 57% dos pacientes que sofreram reações adversas eram do sexo feminino.

Da mesma forma, no estudo de BLOOM (1988), realizado nos EUA, sobre internações hospitalares causadas por reações gastrointestinais relacionadas a antiinflamatórios não esteroidais usados nos tratamentos de artrites e osteoartrites, verificou-se que 88% dos pacientes internados eram mulheres.

De acordo com CAPELLÀ e LAPORTE (1989), as diferenças se devem, muito provavelmente, a uma exposição maior das mulheres aos fármacos e também à suscetibilidade intrínseca.

É possível, ainda, que exista um determinante hormonal que possa afetar o metabolismo, predispondo ao aparecimento de RAMs (EDWARDS 1997 citado por MAGALHÃES e CARVALHO 2000, p.133).

CARANASOS e col. (1974) reforçam essa hipótese ao afirmarem que, em um estudo realizado em hospital universitário nos EUA, dos 177 pacientes internados por RAM, 112 eram mulheres.

1.5 RAMs em pacientes hospitalizados e internações hospitalares causadas por reações adversas

1.5.1 Incidência de RAMs e prolongamento da hospitalização

É muito difícil conhecer a real frequência das RAMs em pacientes hospitalizados, devido às diferentes metodologias empregadas nos diversos estudos, tipos de pacientes estudados ou critérios seguidos para se considerar uma reação adversa como um efeito produzido por um fármaco.

As estimativas dos estudos realizados em hospitais relatam que as reações adversas são o tipo mais comum de danos iatrogênicos que ocorrem em pacientes hospitalizados (BRENNAN e col. 1991 e LEAPE e col. 1991).

“Ainda que em geral as reações adversas sejam de caráter leve ou moderado, não se pode esquecer que também podem produzir a morte (anemia aplástica, tromboembolismo pulmonar) ou podem ser responsáveis por lesões irreversíveis (malformações congênitas, surdez, etc)” (CAPELLÀ e LAPORTE 1989, p.116).

Os estudos realizados em hospitais de outros países revelaram que entre 3% e 6% das internações seriam devidas a RAMs e que, entre os pacientes internados, 10%

a 20% sofreriam alguma reação adversa (LAWSON 1991). Em determinadas situações, as reações adversas podem levar à morte até 1% dos pacientes (PORTER e JICK 1977).

As reações adversas, além de provocar danos à saúde dos pacientes e até a morte, podem causar ou aumentar o tempo de hospitalização.

Dessa forma, POUYANNE e col. (2000) reportaram como sendo 3,19% a taxa de incidência de pacientes internados por causa de RAMs em hospitais públicos franceses. Num total de 3.137 pacientes internados em clínicas de 33 hospitais que participaram do estudo, 100 pacientes foram internados por causa de reações adversas. Desses, 78 se recuperaram completamente, 9 tiveram lesões irreversíveis, 9 morreram (4 mortes foram relacionadas diretamente com RAM) e 4 não puderam ser acompanhados. Durante o período de 14 dias, esse estudo calculou uma média de 9,7 dias de internação para esses pacientes. A partir das estatísticas nacionais, esses pesquisadores estimaram que ocorreram 134.159 internações por ano, devido a reações adversas, utilizando 1.285.256 diárias hospitalares.

Através de um Sistema de Monitoramento Computadorizado associado com Sistema de Notificação Espontânea, DORMANN e col. (2000) desenvolveram um estudo de coorte em um hospital universitário na Alemanha, em 1997, no qual detectaram reações adversas ocorridas em 12% dos pacientes, os quais em função das reações adversas sofridas tiveram um aumento médio de permanência hospitalar de 3,5 dias.

Na Unidade de Emergência de um hospital universitário americano, STOUKIDES e col. (1993) analisaram retrospectivamente os pacientes atendidos no período compreendido entre abril e setembro de 1991 e constataram que 0,86% tinham sofrido algum tipo de RAM e, desses, 0,1% necessitaram ser hospitalizados por terem sofrido RAMs classificadas como graves.

Também os eventos adversos a medicamentos podem causar ou prolongar hospitalizações e até morte. Isso pode ser confirmado pelo estudo de CLASSEN e col. (1997) ao concluírem, a partir de um estudo de caso controle em hospitais americanos, no período de janeiro/90 a dezembro/93, que 2,43% dos pacientes internados (de um total de 91.574) sofreram algum tipo de evento adverso. A

mortalidade entre esses casos foi 3,5% contra 1% dos pacientes que não sofreram eventos. Nesse estudo inclusive se verificou que a média do tempo de internação dos pacientes que não sofreram nenhum tipo de evento adverso foi de 4,46 dias, aumentando para 7,69 dias se comparada aos pacientes que sofreram os eventos.

Diferentemente do estudo de STOUKIDES e col. (1993), DENNEHY e col. (1996) estudaram os eventos adversos em um departamento de emergência, também em hospital americano. Nesse estudo, foram considerados como eventos adversos a medicamentos as prescrições médicas inadequadas, pacientes que não aderiram corretamente à farmacoterapia (“non compliance”), RAMs e interações medicamentosas. Os autores detectaram 50 eventos adversos que representaram 3,9% das consultas de emergência realizadas no mês do estudo. Desses eventos, a maioria (58%) foi causada por “non compliance”, 10% foram devidos às prescrições inadequadas e 32% classificados como RAMs. Observou-se que 16% dos pacientes com EAMs, foram hospitalizados e permaneceram 3,4 dias em média.

Apesar de existirem poucos dados referentes à incidência de RAMs em pacientes ambulatoriais, alguns autores apontam que cerca de 2,5% das consultas são devidas a RAMs e que 40% dos pacientes sofrem reações adversas a medicamentos. Esses resultados foram obtidos em trabalhos desenvolvidos por MARTYS (1979) e SEEGER e col. (1998), ambos nos EUA.

1.5.2 Previsibilidade e gravidade das RAMs

Os estudos que analisaram pacientes hospitalizados que sofreram reações adversas a medicamentos, na sua maioria, têm apresentado resultados importantes quanto à quantidade e à qualidade das reações detectadas. Em geral as reações são do tipo A e, portanto, passíveis de prevenção.

Quanto à gravidade, as reações detectadas tendem a ser mais do tipo moderadas, mas, segundo LAZAROU e col. (1998), em uma meta-análise de 39 estudos prospectivos em hospitais americanos, no período de 1966 a 1996, a incidência de reações fatais e graves foi considerada extremamente alta: 0,32% das reações foram fatais e 6,7% graves.

A partir desses dados, os autores estimaram que 2.216.000 pacientes hospitalizados sofreram reações graves e 106.000 morreram por causa de reações adversas, só no ano de 1994. Esses dados colocaram as reações adversas entre a quarta e a sexta causa de morte nos EUA. Esse estudo indicou também que a maioria das RAMs (76,2%) eram do tipo A, reações previsíveis que poderiam ser evitadas com o adequado monitoramento de terapias e doses.

Com o objetivo de analisar as características das RAMs previsíveis, SEEGER e col. (1998) conduziram um estudo retrospectivo durante 4 anos. Os autores puderam constatar que, das 612 RAMs ocorridas em pacientes internados em um hospital universitário americano, 117 reações (19%) foram previsíveis, sendo 73% do tipo A e 27% do tipo B.

Para os autores, essa incidência foi considerada baixa quando comparada ao estudo de BATES e col (1995), que encontraram 56% de eventos adversos previsíveis. Segundo aqueles, a diferença se deve ao fato de que BATES e col. (1995) analisaram EAMs que englobam RAMs e também erros relacionados a medicamentos, os quais não podem estar dentro da definição de RAM utilizadas por eles.

Comparativamente ao estudo anterior, PEARSON e col. (1994) obtiveram a mesma taxa de 19% para as RAMs previsíveis em um estudo retrospectivo em hospital comunitário localizado nos EUA.

Esse estudo possibilitou aos autores classificar 34 RAMs das 38 previsíveis, de acordo com os fatores associados à previsibilidade, em 4 categorias: dose excessiva ou dose com intervalo inapropriado em paciente com disfunção renal, não monitoramento do nível sérico do medicamento, uso de anticoagulante ou trombolítico em paciente com predisposição para sangramento e administração de antibióticos ou narcóticos em pacientes com história prévia de alergia aos mesmos.

Os eventos adversos, assim como as RAMs, são comumente classificados de acordo com o grau de gravidade. Nesse sentido é que CLASSEN e col. (1991), após 18 meses de monitoramento de 36.653 pacientes hospitalizados em um hospital americano, detectaram 731 EAMs. Desses, 101 foram classificados como graves, 600 moderados e 30 leves. A maioria dos eventos (664) era do tipo A e 67 eram do tipo B, sendo que, desses, 8 eram graves e o restante, 59, moderados.

Igualmente, BATES e col. (1995), em um estudo de coorte prospectivo realizado em dois hospitais americanos, concluíram que 1% dos EAMs detectados foram letais (nenhum previsível) e 42% foram considerados graves.

1.6 Farmacovigilância

TOGNONI e LAPORTE (1989), ao discutir o papel dos medicamentos no contexto global da medicina e o seu papel na prática médica, avaliam que os medicamentos são utilizados como principal ferramenta terapêutica na maioria das disciplinas médicas.

BATES (1998) cita que, apesar de se conhecer a amplitude dos benefícios trazidos pelos medicamentos, no momento da prescrição, deve ser considerada a relação risco-benefício como uma faca de dois gumes.

Os medicamentos, antes de sua comercialização, são submetidos a uma série de estudos experimentais efetuados em animais e no homem.

Após estudos pré-clínicos realizados em animais de experimentação, realizam-se estudos denominados de Fase I, II e III, que são ensaios clínicos executados em humanos para investigar aspectos relacionados com a farmacocinética, eficácia e toxicidade (FIGUERAS e col. 2002).

A Fase I tem como objetivo iniciar a investigação da tolerabilidade e segurança do fármaco, além de estudar a sua farmacocinética e farmacodinâmica.

A Fase II objetiva explorar a eficácia terapêutica em pacientes selecionados. É nessa fase que se determinam as doses e esquema terapêutico que serão testados na fase seguinte.

A Fase III é realizada para se estabelecer a eficácia, o perfil de segurança, a relação risco/benefício e a relação dose/resposta do fármaco.

A partir da conclusão dessa fase, o fabricante pode solicitar o registro do medicamento.

No entanto, essa fase é constituída de ensaios clínicos que contêm uma série de limitações: participam poucos pacientes (centenas, raramente milhares), os ensaios são muito breves (duram dias ou semanas), são realizados em populações

selecionadas (em geral, não participam crianças, idosos, grávidas, pacientes com insuficiência renal ou hepática e aqueles que possuem mais de uma doença) e são extremamente controlados (a relação médico/paciente é bastante estreita, diferente da relação na prática clínica habitual) (TOGNONI e LAPORTE 1989).

Tendo em vista todas essas considerações, é absolutamente imprescindível submeter os medicamentos, após o seu lançamento no mercado, a uma vigilância pós-comercialização (fase IV) para se detectar precocemente reações adversas, até então desconhecidas, que em pouco tempo afetarão milhares de pessoas sem distinção (idosos, crianças, grávidas, enfim todos aqueles subgrupos da população que os ensaios clínicos da fase III excluíram).

Denomina-se farmacovigilância “o conjunto de atividades destinadas a identificar e avaliar os efeitos do uso agudo e crônico dos tratamentos farmacológicos do conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos” (CARNÉ e LAPORTE 1989, p.132).

Têm-se utilizado na prática outros termos equivalentes, tais como monitorização, seguimento e avaliação.

De acordo com CARNÉ e LAPORTE (1989), os principais objetivos da farmacovigilância são: identificar os efeitos indesejáveis não detectados anteriormente, determinar a magnitude do risco desses efeitos associados a determinados fármacos, divulgar aos profissionais da área os resultados e, se necessário, tomar as medidas administrativas.

1.6.1 Centros Nacionais de Farmacovigilância

Como consequência da descoberta em 1961 de que a talidomida causava malformações congênitas e que atingiu milhares de vítimas em todo mundo, muitos países criaram agências relacionadas à segurança dos medicamentos, como o *Committee on Safety of Drugs* nos EUA. Mais tarde, a OMS fundou um departamento internacional para coletar informações das organizações nacionais de monitorização de medicamentos (DAVIES 1991) e, acrescentam BIRIELL e OLSSON (1989),

assumiu um papel ativo nas discussões acerca do assunto, organizando na época várias reuniões de grupos de peritos.

Apesar dos esforços das agências em identificar e prevenir reações adversas causadas por fármacos, não se conseguiu impedir a explosão de reações novas e imprevisíveis, como as produzidas pelo practolol, complementa DAVIES (1991).

Em 1978, foi criado o Centro Colaborador Internacional da OMS para Farmacovigilância em Uppsala, na Suécia.

Segundo informes da ANVISA (2001b), o Brasil foi admitido pela OMS como o 62º país a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos a partir de agosto de 2001, pela criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, sediado na Unidade de Farmacovigilância - Ufarm - da ANVISA.

De acordo com a ANVISA (2001c), esse Centro foi criado pela Portaria nº 696 do Ministério da Saúde, publicada em 08 de maio de 2001.

Com o objetivo de auxiliar as ações de farmacovigilância desenvolvidas no meio hospitalar, a ANVISA criou o Comitê Organizador de Vigilância Sanitária em Hospitais (COVISAH) que introduziu um programa de vigilância sanitária em 100 Hospitais Sentinelas.

Nesses hospitais, além das ações de vigilância sanitária dos medicamentos, há também vigilância na área de sangue e hemoderivados e equipamentos (ANVISA 2001a).

Atualmente, há 107 Hospitais Sentinelas distribuídos a nível nacional. O objetivo da ANVISA com esse programa é manter uma rede de hospitais de grande porte/alta complexidade em todo território nacional, motivada e capacitada para notificar precocemente os eventos adversos com produtos de saúde.

Além disso, é estratégico para o Centro Nacional de Monitorização desenvolver um projeto de descentralização das ações de farmacovigilância através: da instituição de centros de farmacovigilâncias nos Hospitais Sentinelas, da criação de centros estaduais de farmacovigilância (atualmente existem dois centros estaduais oficializados, o Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo – CVS-SP e o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos - GPUIM - no Ceará), além

de inserir a farmacovigilância nos programas de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde (ANVISA 2003).

De acordo com MACHADO-DOS-SANTOS (2002), o CVS-SP foi um dos precursores das ações de farmacovigilância no Brasil. Criado em 1998, coordenou o Programa Estadual de Redução de Iatrogenias – PERI, instituído pela Secretaria de Saúde do Estado.

Os objetivos desse programa são: proceder à investigação epidemiológica das manifestações fármaco-iatrogênicas, operacionalizar o fluxo das notificações de RAMs e promover a capacitação dos recursos humanos necessários para a execução do programa.

Atualmente, o Setor de Farmacovigilância – SFV responde pelas atividades sobre RAMs dentro do PERI/CVS-SP.

Até maio de 2002, o SFV/CVS-SP publicou 4 alertas estaduais (clozapina, leflunomide, sibutramina e rivastigmina) e recebeu, a contar de agosto de 1998, 1.639 notificações de suspeitas de RAMs (FIGUERAS e col. 2002).

Assim como a ANVISA, o SFV começou a desenvolver, em março de 2002, um Projeto Piloto de Farmacovigilância Hospitalar, em 12 hospitais públicos gerenciados por organizações sociais, com o objetivo de melhorar a qualidade da assistência ao paciente hospitalizado, coletar dados de casos suspeitos de RAMs, avaliar as prescrições médicas e promover o uso racional dos medicamentos.

2. Custos em saúde

2.1 Gasto mundial no setor da saúde

Segundo MEDICI (1994b, p.29), “os gastos com saúde vêm crescendo fortemente desde o pós-guerra, especialmente nos países desenvolvidos. Até então, boa parte desses países havia construído, no interior do *Welfare State*, estruturas de proteção social refletidas, no plano da saúde, pela universalização de cobertura e pela concepção de que o acesso integral aos serviços de saúde era direito dos cidadãos e dever do Estado”.

Com a universalização, o conjunto das economias desenvolvidas teve um grande aumento dos gastos com saúde: passaram de 2% a 3% do PIB (Produto Interno Bruto), ao final dos anos quarenta, para cerca de 6% a 10% do PIB, ao final dos anos setenta.

Entretanto, afirma MEDICI (1994b), entre 1980 e 1990, os gastos com saúde como percentual do PIB não aumentaram de forma tão intensa como no período de 60 a 80. E, em alguns países, como na Suécia, esses gastos até se reduziram. Isso reflete a política de alguns países desenvolvidos para adequar o volume dos gastos com saúde frente à crise econômica e fiscal dos anos 70 e 80.

Segundo dados publicados no Panorama Setorial / Gazeta Mercantil (1998), em 1990, os gastos mundiais com a saúde (setor público e setor privado) alcançaram US\$ 1,7 trilhão, em torno de 8% do produto mundial.

Mas esses gastos não foram aplicados de forma equitativa na população mundial.

Os países em desenvolvimento, isto é, de renda *per capita* baixa e média, exceto América Latina, que concentravam na época 78% da população mundial, gastaram somente o equivalente a 10% do valor mencionado (por volta de US\$ 170 bilhões). Esses gastos com saúde representavam em média 4,7% do seu PIB ou cerca de US\$ 41 *per capita*.

A América Latina, com 8% da população mundial, respondia apenas por 3% do gasto com saúde mundial (US\$ 51 bilhões), valor correspondente a 4% do seu PIB, ou seja, US\$ 105 *per capita*.

Em contraposição, o grupo de países com economia de mercado consolidada (OECD – *Organization for Economic Cooperation and Development*, conforme nomenclatura do Banco Mundial) respondeu por 87% do gasto mundial em saúde, apesar de representar à época somente 15% da população mundial. Esse montante correspondia a cerca de 9% do PIB desses países, em média US\$ 1,86 mil *per capita*.

Os EUA sozinhos gastaram 41% do total global, isto é, US\$ 697 bilhões, mais do que 12% do seu PIB.

Na década 1990-2000, observou-se que os gastos em saúde como porcentagem do PIB, nos países da OECD, cresceram mais do que seu próprio PIB (OECD 2003).

Os EUA continuam no topo do ranking da OECD, gastando 13,9% do seu PIB em saúde, correspondendo a US\$ 4,9 mil (público e privado) *per capita* em 2001, mais do que duas vezes a média da OECD (US\$ 2,1 mil).

Apesar disso, somente um quarto da população americana está inserida em programas públicos, contrapondo-se à maioria dos outros países da OECD que inserem 90% ou mais de suas populações em seus programas públicos de saúde.

Esses aumentos nos gastos em saúde, ainda de acordo com a OECD, devem-se muito ao aumento no custo dos medicamentos e à difusão de tecnologias médicas modernas.

2.2 Gastos em saúde no Brasil

No início dos anos 90, o Brasil atravessou uma forte crise econômica que refletiu de forma drástica nos gastos em saúde, passando de US\$ 11,3 bilhões para US\$ 6,5 bilhões no período entre 1989 e 1992 e com conseqüente redução dos gastos *per capita* de US\$ 80,37 para US\$ 44,11 (MEDICI 1994a).

Esses dados deixam transparecer que o Brasil gasta pouco com políticas de saúde. Assim, em 1993, o gasto total com o setor representou 2,53% do PIB, o que, segundo o Relatório do Banco Mundial desse ano, é inferior à média dos gastos

públicos das economias capitalistas desenvolvidas: cerca de 5,6% do PIB em 1990 (MEDICI 1994b) e muito abaixo dos 7,3% da média do PIB dos países da OECD (OECD 2003).

A evolução dos gastos do Brasil em saúde, no período de 1993 a 1999, segundo PIOLA e BIASOTO JÚNIOR (2001), não foi totalmente desfavorável. Em 1997, os gastos atingiram o seu patamar mais elevado no período (R\$ 19,4 bilhões, correspondendo a R\$ 121,8 *per capita*) tanto em valores totais quanto *per capita*, após um comportamento irregular nos quatro anos anteriores.

E, com relação ao PIB, os gastos durante o período variaram de 2,11% para 2,06%, alcançando, em 1995, o seu maior valor: 2,31%. E, quanto ao valor *per capita*, houve uma variação de R\$ 85,00 para R\$ 113,80, valor ainda muito distante da média dos países pertencentes à OECD (US\$ 2,1 mil) (PIOLA e BIASOTO JÚNIOR 2001).

Apoiado em dados da Subsecretaria de Planejamento e Orçamento do Ministério da Saúde, SANTOS (2002) afirma que, com exceção de 1996 (ano que teve menor dotação orçamentária), o orçamento global do Ministério saltou de R\$ 14,9 bilhões em 1995 para R\$ 26,1 bilhões em 2001, atingindo R\$ 28,5 bilhões em 2002.

Na maioria dos países em desenvolvimento, cerca de 80% da verba destinada à saúde vai para os hospitais (BARNUM e KUTZIN 1993 citados por AKHTAR 1997, p. 1459). No Brasil, a exemplo do que ocorre nos demais países, a atenção hospitalar consome grande parte dos recursos disponíveis.

A maior parte dos gastos do Ministério da Saúde refere-se ao pagamento dos serviços ambulatoriais e hospitalares. Em 1995, o gasto total do Ministério da Saúde foi de R\$ 14,9 bilhões e, desses, 55,9% foram gastos com o pagamento daqueles serviços (PIOLA e BIASOTO JÚNIOR 2001).

Segundo o Ministério da Saúde, os gastos com assistência médica, hospitais, atenção básica e medicamentos, no período de 1995 a 2001, elevaram-se de 66% para 80% dos gastos totais do Ministério. Destinaram-se para pagamento de AIHs/SUS

(Autorização de Internação Hospitalar do Sistema Único de Saúde) R\$ 2,4 bilhões, que representaram 18% dos gastos totais do Ministério (Fundo Nacional de Saúde).³

Apesar dos dados governamentais, citados anteriormente por SANTOS (2002), indicarem um aumento total dos gastos destinados à saúde, o valor de 3,09% como percentagem do PIB (Ministério da Saúde), verificado em 2000, ainda é um índice muito menor do que a média (8,3%) dos países da OECD (OECD 2003).

No Brasil, para conter os custos dos serviços de saúde por parte da instituição financiadora ou repassadora de recursos e adequá-los aos recursos existentes, é muito comum efetuar-se cortes orçamentários ou atrasar pagamentos a fornecedores, relatam COUTTOLENC e ZUCCHI (1998).

A consequência desses cortes indiscriminados no geral é a escassez de materiais, medicamentos e ausência de prédios e equipamentos. E, em alguns casos extremos, a desativação de serviços e atividades de saúde.

O outro método tradicional de manutenção dos custos é o atraso de pagamentos que, em época de inflação, significa pagamento de valores menores do que os acordados ou contratados inicialmente.

Ambas as medidas de contenção são nitidamente irracionais, pois geram ineficiências no processo de prestação de serviços e diminuição da qualidade de assistência prestada à saúde.

2.3 O gasto com medicamentos

Segundo a OMS, diversos estudos publicados e dados sanitários nacionais afirmam que o gasto com medicamentos nos países em desenvolvimento representa entre 25% e 65% do gasto total em saúde pública e privada (OMS 2002).

Os gastos com medicamentos aumentaram mais do que 70%, em termos reais, entre 1990 e 2001, na Austrália, Canadá, Finlândia, Irlanda, Suécia e EUA. E representam mais do que 10% dos gastos totais com saúde em quase todos os países da OECD, sendo que, na França e na Itália, são superiores a 20% (OECD 2003).

³ Disponível no site do Ministério da Saúde: www.saude.gov.br [2003 set 17]

E, em alguns países latino-americanos, chegam a representar 40% dos gastos, ocupando a segunda posição dos componentes dos gastos em saúde (MACHADO-DOS-SANTOS 2002).

Apesar desses dados, um terço da população mundial não tem acesso aos medicamentos essenciais⁴ (OMS 2003).

E, no Brasil, segundo edição do Banco Mundial, somente um quinto da população do país é consumidora regular de medicamentos (MACHADO-DOS-SANTOS 2002).

De acordo com os dados do Grupemef / Febráfarma (Grupo dos Profissionais Executivos do Mercado Farmacêutico / Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica), o gasto brasileiro em medicamentos, no ano de 1998, alcançou US\$ 10 bilhões, colocando o Brasil na sétima posição do mercado mundial, acrescenta FRENKEL (2001).

Na década de 90, observou-se um aumento de quatro vezes no faturamento do mercado farmacêutico brasileiro (entre 1989 e 1998), contrapondo-se a uma redução de 20% das unidades medicamentosas vendidas (FRENKEL 2001).

Esse fato, afirma o autor, só pode ser justificado por um aumento significativo dos preços. É importante lembrar que a população brasileira, nesse período, aumentou em torno de 15 milhões de pessoas, permitindo supor que parte da população não teve acesso total ou parcial aos medicamentos.

A partir de 1996, segundo FRENKEL (2001), observou-se uma nova tendência: as taxas de variações das vendas, das quantidades e do preço médio de medicamentos começaram a decrescer.

Em relação à magnitude dos gastos com medicamentos no contexto hospitalar, os dados apontam uma tendência crescente. Assim, na década de 80, representavam 3,6% das despesas gerais de um hospital e, em 1990, esse valor alcançou 7% (DASTA 1994 citado por FARHAT 2001, p.15).

⁴ Medicamentos essenciais são aqueles considerados prioritários para as necessidades sanitárias de uma população, selecionados de acordo com a sua relevância para a saúde pública, com evidências da eficácia, segurança e custo – efetividade. Esses medicamentos devem ser analisados dentro de um contexto de funcionamento de sistemas de saúde, em quantidades adequadas, em doses e formas apropriadas, com qualidade assegurada, informação adequada e a preços acessíveis (OMS 2003).

O Balanço Geral do Estado referente a 95/2002 exemplifica bem o dado acima. Em 1995, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, os medicamentos corresponderam a 8% do custeio geral do hospital. Em 2002, esse índice aumentou para 15%. E, relativo às despesas com material de consumo, os medicamentos significaram 27% do total em 1995 e 52% em 2002.⁵

E, no Complexo Hospitalar Heliópolis, os medicamentos representaram 32% dos gastos realizados com materiais de consumo até novembro de 2003.⁶

Esses dados ilustram o peso dos medicamentos nos gastos em materiais de consumo em instituições hospitalares, o que indica ser um dos mais importantes itens para medidas de racionalização de uso e gastos.

2.4 Os custos das RAMs

O custo de um bem ou serviço é constituído pelo valor dos insumos (trabalho, materiais e outros) utilizados na sua produção e preço é o valor estabelecido na relação de compra e venda (COUTTOLENC e ZUCCHI 1998). Entretanto, algumas vezes, esses termos são utilizados com significado similar, gerando problemas na interpretação dos valores.

Dessa forma, EISENBERG e col. (1987), em um estudo que avaliou o custo da nefrotoxicidade de aminoglicosídeos em pacientes hospitalizados, afirmaram que há o uso indevido por pesquisadores de dados de preços (“charges”) como dados de custos (“costs”). Esses autores afirmam ainda que, se tivessem sido usados preços como custos, o custo da nefrotoxicidade teria sido superestimado em 100%.

Para FINKLER (1982), não é surpreendente que muitos membros da comunidade médica admitam que há uma proximidade muito grande entre custos e preços, pois como um grande número de organizações de saúde são não lucrativas, é lógico assumir que custo e preço sejam iguais.

Mas essa diferença surge quando os seguros-saúde executam o mecanismo de reembolso, por exemplo, efetuado pela *Blue Cross*, *Medicare* e *Medicaid*, nos EUA.

⁵ Hospital das Clínicas – FMUSP – Grupo de Controle de Atividades Administrativas (GCAA).

⁶ Secretaria de Estado da Saúde - Complexo Hospitalar Heliópolis – Planilha de Consumo 2003.

Nenhum desses grupos reembolsam os preços e sim os custos, que são em geral menores (FINKLER 1982).

O autor, diferenciando custos de preços, define “charges” como listas de preços. Preços seriam custos com lucros embutidos.

Quanto ao gasto ou despesa, ainda de acordo com COUTTOLENC e ZUCCHI (1998), define-se como sendo o desembolso efetuado para se obter aquele bem ou serviço.

A utilização irracional dos medicamentos na área hospitalar aumenta consideravelmente os custos diretos e paralelamente os custos indiretos.

De acordo com EISENBERG (1989), custos diretos são custos médicos diretamente resultantes do uso de procedimentos médicos e serviços para prevenir, detectar ou/e tratar as doenças. COUTTOLENC e ZUCCHI (1998) especificam que esses incluem os custos fixos⁷ e variáveis⁸. Trata-se de custos de medicamentos, testes de laboratório, procedimentos invasivos e não invasivos, trabalho de profissionais de saúde, materiais e diárias hospitalares.

Ainda segundo EISENBERG (1989), há também os custos indiretos não médicos que são os custos da redução da produtividade (morbidade e mortalidade), como perda de salários do próprio paciente, familiares, amigos ou renda perdida devido à morte prematura. Às vezes, a sociedade, reconhecendo os prejuízos, concede ao paciente um auxílio-doença ou uma pensão (COUTTOLENC e ZUCCHI 1998).

A dor e o sofrimento que acompanham uma doença também trazem custos, denominados intangíveis, que freqüentemente não são quantificáveis (SANCHEZ 1997).

Os estudos abaixo descritos, realizados em hospitais, dão uma clara evidência da contribuição das RAMs para o aumento dos gastos em saúde. Muitas vezes gastos

⁷ Custos fixos são aqueles que não se alteram em função das variações no nível de produção, ou seja, em uma determinada unidade de tempo, assumem um valor independentemente da maior ou menor atividade da instituição nesse mesmo período. Por exemplo: os aluguéis e os salários e encargos dos funcionários administrativos (COUTTOLENC e ZUCCHI 1998).

⁸ Custos variáveis são aqueles que variam proporcionalmente ao volume de produção num determinado período. São exemplos de custos variáveis, num hospital, a alimentação de pacientes, medicamentos, oxigênio e materiais de curativos (COUTTOLENC e ZUCCHI 1998).

que poderiam ser evitados, à medida que, segundo estudos já aqui relatados, a maior parte das reações adversas é previsível.

Nos EUA, JOHNSON e BOOTMAN (1995) estimaram que a morbidade e a mortalidade relacionadas a medicamentos consumiram valores ao redor de US\$ 76,6 bilhões em um ano. Comparativamente, acrescentam os autores que esse montante seria, na época, semelhante ao custo total dos tratamentos cardiovascular e de diabetes naquele país. Destacam também que 62% daqueles custos estavam relacionados às internações hospitalares.

Para BLOOM (1988), os EUA gastaram, em 1983, US\$ 8,6 bilhões nos tratamentos de artrites. Extrapolando os dados obtidos no seu estudo sobre os custos da toxicidade dos antiinflamatórios não esteroidais, medicamentos utilizados no tratamento dessas doenças, foram gastos US\$ 3,9 bilhões, totalizando US\$ 12,5 bilhões naquele ano. Note-se que as RAMs gastrointestinais desse grupo de antiinflamatórios aumentaram os gastos em saúde em 45%, nos tratamentos de artrites desse país no ano citado.

BERINGER e col. (1998), ao analisarem os aspectos econômicos das reações adversas a medicamentos antimicrobianos, relatam que, somente para tratar as flebites causadas por vancomicina em 45 pacientes, foram gastos US\$ 4.458,50.

Num outro estudo realizado em hospital americano, do tipo caso controle, durante um período de cinco meses, SUH e col. (2000) concluíram que os pacientes que sofreram RAMs durante a internação hospitalar (casos) tiveram um custo total de hospitalização de US\$ 22.775,00, contra o custo total de US\$ 17.292,00 para os pacientes que não sofreram RAMs (controle) que permaneceram internados, em média, quatro dias a menos, quando comparados aos casos.

Com relação aos eventos adversos a medicamentos, CLASSEN e col. (1997) calcularam que os mesmos causaram um custo adicional de US\$ 4.482.951,00 devido a 3.874 dias referentes ao prolongamento das internações hospitalares. Somente os 567 eventos adversos a medicamentos notificados no ano de 1982 causaram um custo extra de US\$ 1.099.413,00.

De acordo com os autores, considerando-se que 50% desses eventos eram potencialmente previsíveis, poder-se-iam economizar mais de US\$ 500.000,00 por

ano, através da adoção de programas dirigidos para a prevenção de eventos adversos a medicamentos naquele hospital, e prevenir quase 450 dias extras de hospitalização anualmente.

Além disso, nesse estudo, ao analisar separadamente os custos dos eventos adversos, foi observado um custo médio de US\$ 2.013,00 para cada evento.

BATES e col. (1997), num estudo envolvendo dois hospitais em Boston já referido anteriormente, a partir de 190 casos e 190 controles dentro de uma coorte de 4.108 pacientes, observaram um custo adicional de US\$ 2.595,00 para cada evento adverso. E, para os eventos classificados como previsíveis (60 de um total de 190), o custo individual foi de US\$ 4.695,00.

Extrapolando esses dados para cada hospital envolvido, o custo total anual foi de US\$ 5,6 milhões e, somente para os eventos previsíveis, aproximadamente, US\$ 2,8 milhões.

Segundo os autores, esses resultados sugerem que os hospitais podem justificar recursos adicionais para desenvolverem sistemas que reduzam o número de eventos adversos previsíveis, não somente para melhorar os cuidados aos pacientes, mas também para reduzir gastos relacionados com eventos adversos.

Os estudos relatados anteriormente demonstram que as reações adversas a medicamentos, ocasionando internações hospitalares e incidindo sobre pacientes hospitalizados, são significativas, prolongam o tempo de internação, aumentam consideravelmente os custos diretos de um hospital, sem contar os custos indiretos relacionados ao paciente.

3. Justificativa

Ainda que por si só não sejam suficientes para promover uma atenção adequada à saúde, é sabido que os medicamentos desempenham um importante papel na proteção, na conservação e na recuperação da saúde das populações. E, sendo assim, constituem uma ferramenta básica para a assistência à saúde e para a melhoria da qualidade de vida.

Apesar da importância dos fármacos, os dados estatísticos já mencionados têm evidenciado que grande parte da população mundial não tem acesso aos medicamentos. Esse é um dos grandes desafios que devem ser superados através de políticas públicas para se avançar na resolução dos problemas de atenção à saúde.

Além da equidade no acesso aos medicamentos, é necessário se oferecer à população medicamentos eficazes, seguros e de qualidade. É nesse contexto, então, que se deve localizar a problemática e importância das reações adversas a medicamentos para os sistemas de saúde.

À luz dos vários estudos pesquisados, pode-se afirmar que as RAMs são uma importante causa de hospitalização, prolongamento da estadia hospitalar e mesmo de mortes. Todas essas conseqüências se traduzem em consumo de recursos da saúde, que poderiam ser, na maioria das vezes, evitados.

No Brasil, não existem informações sobre hospitalizações causadas por RAM e nem a sua ocorrência durante a internação. Admitindo-se como parâmetro os valores internacionais de que as RAMs são a causa de 3 a 6% das internações hospitalares, em nosso país, o montante de internações provocadas por RAMs em 2001 estaria estimado entre 368 mil e 737 mil, do total de 12,3 milhões ocorridas naquele ano no SUS (FISCHER-PÜHLER 2002).

II. Objetivos

II. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Fazer uma revisão da literatura sobre o custo de reações adversas a medicamentos que levaram à internação ou que ocorreram em pacientes hospitalizados.

2.2 Objetivo específico

- Analisar a literatura sobre o custo de reações adversas a medicamentos em hospitais segundo características das RAMs;
- Analisar a literatura sobre o custo de reações adversas a medicamentos em hospitais segundo a população estudada;
- Analisar a literatura sobre o custo de reações adversas a medicamentos em hospitais segundo características dos custos estudados.

III. Materiais e Métodos

III. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo destinou-se à procura de trabalhos publicados no período de 1970 a 2001 e foi conduzido utilizando as seguintes bases de dados e respectivas estratégias de busca:

1. *Medline*

Estratégia 1 – Inicialmente foram recuperadas todas as classes (“explosão”) de “pharmaceutical preparations” (descriptor de assunto) com o qualificador “adverse effects”. A seguir foi combinado o resultado desse com o termo “cost” in mesh⁹.

Obteve-se o 1º resultado.

Combinaram-se os termos drug* and (cost* or economy) and descritores (adverse effect* or adverse reaction* or adverse event*).¹⁰

Obteve-se o 2º resultado.

Cruzaram-se os descritores “adverse – drug – reaction – reporting – systems” / all subheadings e a seguir com o termo cost*.

Obteve-se o 3º resultado.

A mesma combinação anterior foi feita com o termo cost* in mesh. Obteve-se o 4º resultado.

Combinaram-se os termos drug* and (cost* or economy) and descritores (adverse effect* or adverse reaction* or adverse event*) in mesh.

Obteve-se o 5º resultado.

Cruzando-se os termos [drug* and (cost*) and descritores (adverse effect* or adverse reaction* or adverse event*)] in mesh, PS¹¹.

⁹ in mesh – significa no campo de descritor.

¹⁰ Os termos que aparecem com o símbolo (*) (drug, cost, adverse effect, adverse reaction e adverse event) representam truncagem do termo.

Obteve-se o 6º resultado.

Combinaram-se os termos {[drug* and (cost*) and descritores (adverse effect* or adverse reaction* or adverse event*)] in mesh, PS.} in mesh.

Obteve-se o 7º resultado.

Finalmente combinaram-se o 1º or 4º or 7º resultados.

Estratégia 2 – Cruzou-se o termo livre medicamentos com adverse effects (descriptor de assunto) e custos (termo livre).

Estratégia 3 – Combinou-se o descriptor “pharmaceutical preparations” com “adverse effects” (qualificador) e a seguir cruzou-se com “inpatients” (termo livre).

Estratégia 4 – Cruzou-se o descriptor de assunto “pharmaceutical preparations” com o qualificador “adverse effects” e a seguir combinou-se com “inpatients” / all subheadings.

Obteve-se o 1º resultado.

Combinaram-se os descritores “adverse reactions” or “adverse effects” or “adverse events” com o termo “drugs”.

Obteve-se o 2º resultado.

A seguir cruzou-se o 1º e o 2º resultado.

Estratégia 5 – Cruzaram-se os termos livres “drug” and “adverse” and “reaction” e a seguir combinou-se com o termo livre “cost”.

¹¹ PS – significa no campo de descriptor.

2. *International Pharmaceutical Abstracts (IPA)*

Estratégia 1 – Cruzaram-se os termos [drug* and cost* and descritores de assunto (adverse effect* or adverse event* or adverse reaction*)].

Estratégia 2 – Combinaram-se os termos livres “drug” and “adverse” and “reaction” e a seguir cruzou-se com “cost”.

3. *Biological Abstracts*

Estratégia – Cruzaram-se os termos livres “adverse” and “drug” and “reaction” e a seguir cruzou-se com “cost”.

4. *Lilacs (Literatura latino-americana em ciências da saúde)*

Estratégia 1 – Combinaram-se os termos drogas or medicamentos and (efeitos or reações or eventos) and adversos e cust\$ or gast\$ or economic\$¹².

Estratégia 2 – Cruzou-se o termo medicamentos / “adverse effects” (descriptor de assunto).

Além dessas estratégias, alguns artigos foram encontrados nas referências bibliográficas de artigos localizados nas bases de dados acima. Um artigo foi obtido diretamente do Instituto Catalão de Farmacologia.

Os critérios utilizados para a seleção dos artigos que interessaram ao objetivo deste trabalho estão a seguir elencados:

- 1) O estudo deveria estar focado somente em reações adversas a medicamentos, excluindo-se a partir daí estudos sobre eventos adversos.
- 2) O estudo deveria ter sido realizado em populações de pacientes hospitalizados por RAMs ou que sofreram essas reações durante a hospitalização.
- 3) O estudo deveria indicar o custo decorrente das reações adversas e a respectiva metodologia do cálculo do custo utilizada.

¹² Os termos que aparecem com o símbolo (\$) representam truncagem do termo.

IV. Resultados

IV. RESULTADOS

Nas bases de dados foram localizados muitos artigos sobre RAMs em pacientes hospitalizados, que se referiam aos custos dos medicamentos envolvidos, mas não às reações adversas provocadas por eles. Esses estudos foram descartados no início da pesquisa, sem sequer serem resgatados.

A partir das bases de dados referidas, foram resgatados 37 artigos da base *Medline*, 16 da base *International Pharmaceutical Abstracts* (IPA) e somente 2 publicações foram encontradas na base *Biological Abstracts*, totalizando 55 publicações. A pesquisa na base Lilacs não encontrou nenhum trabalho utilizando as estratégias de busca descritas.

A maioria dos artigos resgatados analisou RAMs em pacientes hospitalizados, mas sem especificar os custos dessas reações, ou apresentando-os inseridos nos custos de eventos adversos. Alguns outros artigos trataram de custos de RAMs em populações de pacientes sobre tratamentos ambulatoriais. Houve também artigos que apresentaram custos de RAMs em pacientes hospitalizados, mas sem indicar a metodologia utilizada para o cálculo das RAMs.

À luz dos critérios acima estabelecidos, foram selecionadas para a análise final 17 publicações, correspondendo a 31% do total das publicações resgatadas.

4.1 Quanto às publicações analisadas

4.1.1 Ano e local

Foi feita uma revisão da literatura publicada a partir de 1970. No entanto, a busca não encontrou nenhuma publicação anterior ao ano de 1987, em cuja década foram encontrados somente 3 artigos: 1 em 1987 e 2 em 1988.

Uma grande parte dos estudos foi localizada na década de 90, na qual foram encontradas 12 publicações, sendo que 6 concentraram-se no ano de 2000. As 2 restantes ocorreram no ano de 2001.

Dos 17 trabalhos selecionados, 7 foram publicados na França, 4 nos Estados Unidos, 3 na Espanha, 2 na Alemanha e, no Canadá, apenas 1.

4.1.2 Fonte de dados

Com referência ao local do estudo, grande parte (47%) foi realizada em hospitais universitários. Dois estudos foram realizados no departamento de radiologia hospitalar (POWE e col. 1988; POWE e col. 1993), onde foram feitas análises econômicas do uso de contrastes radiológicos de alta osmolalidade e de baixa osmolalidade, comparando o custo dos contrastes e das RAMs produzidas por eles, uma vez que o custo do contraste de baixa osmolalidade varia de 10 a 20 vezes o custo do contraste de alta osmolalidade.

Na Espanha, foi realizado um estudo retrospectivo na unidade de emergência de um hospital público para se conhecer a incidência de pacientes que procuraram os serviços de emergência por causa de RAMs e, dentre esses, os que foram hospitalizados (ALMAGIA 2000).

Dos estudos, 18% foram feitos em ala hospitalar ou departamento de medicina interna (MOORE e col. 1998; DORMANN e col. 2000; LAGNAOUI e col. 2000).

Um terço dos estudos foi realizado em hospitais públicos, principalmente os realizados na França, Espanha e Canadá.

4.1.3 Tipos de estudo

Analisando a metodologia utilizada, verificou-se que metade dos estudos é de natureza prospectiva, variando de 14 dias a 4 anos o tempo de seguimento, incluindo-se, nesses, um ensaio clínico randomizado duplo cego (POWE e col. 1993) e um estudo multicêntrico realizado na França em 62 serviços sorteados entre 11 Centros Hospitalares Universitários e 22 Centros Hospitalares (DETOURNAY e col. 2000).

O restante são estudos retrospectivos, cujos dados foram obtidos a partir dos prontuários dos pacientes dos próprios hospitais ou de sistemas como

*Medicaid*¹³(EUA), Programa do Sistema de Informações Médicas (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information - PMSI*¹⁴) da França e Serviço Basco de Saúde da Espanha.

Além disso, foi realizada na Alemanha uma metanálise de 21 estudos, provenientes de vários países, publicados no período de 1975 a 1996 (GOETTLER e col. 1997).

4.1.4 Medicamentos envolvidos

Quanto aos tipos de medicamentos envolvidos com as reações adversas presentes nos 17 estudos, verificou-se que 2 deles concentraram-se na análise de reações adversas a contrastes radiológicos de alta osmolalidade e de baixa osmolalidade (POWE e col. 1988; POWE e col. 1993), 3 avaliaram as reações adversas a antiinflamatórios não esteroidais (BLOOM 1998; LANAS 2000; VARGAS e col. 2001), 2 detiveram-se em reações a agentes antineoplásicos (LAPEYRE-MESTRE e col. 1997; COUFFIGNAL e col. 2000), SCHLINGER e col. (1998) estudaram as reações adversas a anticonvulsivantes, EISENBERG e col. (1987) analisaram especificamente a nefrotoxicidade a antimicrobianos aminoglicosídeos (tobramicina, gentamicina e ampicilina) e o restante avaliou as reações adversas a medicamentos em geral que causaram internações ou as prolongaram.

Os dados relativos às publicações analisadas estão sistematizados na Tabela 1.

¹³ Trata-se de um programa de seguro de saúde dos EUA, criado em 1965, financiado pelo governo federal em parceria com os governos estaduais, destinado exclusivamente à população de baixa renda e às pessoas necessitadas. O atendimento é realizado por hospitais privados contratados pelos governos estaduais. É um programa com níveis de atenção e cobertura heterogêneos que dependem da capacidade de financiamento e das diretrizes políticas de cada estado norte-americano. Cobre aproximadamente 36 milhões de pessoas, incluindo crianças, idosos e deficientes (NORONHA e UGÁ 1995).

¹⁴ PMSI é o sistema francês utilizado no gerenciamento dos hospitais públicos.

Tabela 1 – Estudos sobre custos de reações adversas a medicamentos em hospitais segundo tipo de estudo, fonte de dados, medicamentos envolvidos, local de publicação.

Tipo de estudo	Fonte de dados	Medicamentos envolvidos	Local de Publicação	Estudo
Retrospectivo	6 hospitais (4 escolas / 2 comunitários)	antimicrobianos	EUA	Eisenberg e col., 1987
	<i>Medicaid*</i>	antiinflamatórios não esteroidais	EUA	Bloom, 1988
	hospital público (especializado em câncer)	antineoplásicos	França	Lapeyre-Mestre e col., 1997
	hospital universitário (público)	anticonvulsivantes	Canadá	Schlienger e col., 1998
	serviços de urgências (públicos)	gerais	Espanha	Almagia, 2000
	hospital (especializado em câncer)	antineoplásicos	França	Couffignal e col., 2000
	hospital clínico universitário (público)	antiinflamatórios não esteroidais	Espanha	Lanas, 2000
	2 hospitais públicos	antiinflamatórios não esteroidais	Espanha	Vargas e col., 2001
Prospectivo	hospital (radiologia)	contraste radiológico	EUA	Powe e col., 1988
	hospital geral	gerais	França	Moore e col., 1995
	hospital universitário (ala hospitalar)	gerais	França	Moore e col., 1998
	11 hospitais universitários e 22 públicos	_____	França	Detournay e col., 2000
	hospital universitário (ala hospitalar)	gerais	Alemanha	Dormann e col., 2000
	hospital universitário (ala hospitalar)	gerais	França	Lagnaoui e col., 2000
	hospital (especializado em cardiologia)	gerais	França	Bordet e col., 2001
Ensaio clínico	hospital universitário (radiologia)	contraste radiológico	EUA	Powe e col., 1993
Metanálise	hospitais	_____	Alemanha	Goettler e col., 1997

* *Medicaid* – sistema de saúde americano.

4.2 População estudada

4.2.1 Sexo

Focando a análise em dados demográficos, concluiu-se que o sexo feminino é maioria em 47% dos estudos selecionados, chegando a representar 88% da população estudada em um artigo sobre RAMs nos tratamentos de artrites (BLOOM 1988). De uma forma geral, há um equilíbrio quanto ao número de pacientes de ambos os sexos nos artigos estudados.

No estudo de MOORE e col. (1998), observou-se que dos 31 pacientes com RAMs (internados devido a RAMs e que sofreram RAMs durante a hospitalização) 17 eram mulheres. A maioria dos pacientes admitidos por RAMs eram mulheres, mais idosas, tomando um número maior de medicamentos e permanecendo mais tempo hospitalizadas, quando comparadas aos demais pacientes.

4.2.2 Idade

Dos 17 artigos analisados, 15 informaram a média da idade dos pacientes pesquisados, que variou entre 50 e 70 anos.

4.2.3 Tamanho da população estudada

As populações de pacientes estudados variaram muito de tamanho, desde pequenas (329 pacientes – MOORE e col. 1998) a grandes populações (4,5 milhões de pacientes hospitalizados em departamentos de medicina interna, numa metanálise de estudos durante um período de 20 anos – GOETTLER e col. 1997).

4.2.4 Tipos de pacientes

Analisando os tipos de pacientes hospitalizados, observou-se que a maioria dos artigos estudou reações adversas em pacientes no geral, sem nenhuma especificidade.

No entanto, 2 publicações foram focadas em pacientes com riscos, maiores do que a média, de sofrerem eventos adversos a contrastes radiológicos. Isto é, pacientes com mais de 60 anos que estavam sob tratamento com algum agente nefrotóxico ou que apresentavam história de reações alérgicas, diabetes, cirrose ou angina (POWE e col. 1988; POWE e col. 1993).

BLOOM (1988) estudou as RAMs gastrointestinais ocorridas em pacientes com artrites tratados com antiinflamatórios não esteroidais.

Além desses, 2 outros estudaram reações adversas em pacientes com câncer sob tratamento com agentes antineoplásicos (LAPEYRE-MESTRE e col. 1997; COUFFIGNAL e col. 2000).

Os dados relativos à população estudada estão sistematizados na Tabela 2.

Tabela 2 – Estudos sobre custos de RAMs em hospitais quanto às características da população estudada

Sexo		Idade (anos)	Tamanho da população	Tipo de paciente	Estudo
M (%)	F (%)				
49	51	67 ± 14	175,6 x 10	_____	Eisenberg e col., 1987
11,5	88,5	< 65 (75%)	527	pacientes com artrites	Bloom, 1988
55	45	58 (média)	795	diabéticos, cirróticos, alérgicos, pacientes com angina	Powe e col., 1988
67	33	< 65 (61%)	100,4 x 10	angina instável, nefropatas, cirróticos, diabéticos, mieloma múltiplo	Powe e col., 1993
_____	_____	39 (média)	176 x 10	_____	Moore e col., 1995
_____	_____	_____	4,5 x 10 ⁶	_____	Goettler e col., 1997
39,8	60,2	51 (média)	342,9 x 10	pacientes oncológicos	Lapeyre-Mestre e col., 1997
36	64	57 (média)	329	_____	Moore e col., 1998
38	62	53 (média)	384	_____	Schlienger e col., 1998
46,2	53,8	54,9 ± 20	520,9 x 10	_____	Almagia, 2000
35,9	64,1	55 (média)	461,9 x 10	pacientes oncológicos	Couffignal e col., 2000
_____	maioria	50 (média)	313,7 x 10	_____	Detournay e col., 2000
65	35	50,8 (média)	379	_____	Dormann e col., 2000
50,9	49,1	57,5 (média)	444	_____	Lagnaoui e col., 2000
51	49	_____	_____	_____	Lanas, 2000
55	45	59 (média)	169,16 x 10 ²	_____	Bordet e col., 2001
51,9	48,1	> 65 (67,1%)	659,65 x 10 ²	_____	Vargas e col., 2001

4.3 Quanto às RAMs

4.3.1 Definição

Em relação à definição de RAM, somente 5 estudos (30%) mencionaram ter usado a definição proposta pela OMS.

LAGNAOUI e col. (2000) definiram RAM como “uma anormalidade clínica ou biológica associada ao uso de um medicamento”.

Nos demais, apesar de não haver uma definição do termo “reação adversa a medicamento”, percebe-se, através das subdivisões dos artigos (introdução, metodologia, resultados, discussão e conclusão), que se trata de estudos sobre reação adversa e não evento adverso, mesmo nos casos dos estudos franceses que usam a terminologia “efeito indesejável”.

4.3.2 Ocorrência

As reações adversas a medicamentos foram a causa de internações hospitalares verificada em 7 estudos (BLOOM 1988; MOORE e col. 1995; GOETTLER e col. 1997; ALMAGIA 2000; DETOURNAY e col. 2000; LANAS 2000; VARGAS e col. 2001), assim como 6 outros estudos fizeram a análise somente das RAMs ocorridas durante o período de permanência hospitalar (EISENBERG e col. 1987; POWE e col. 1988; POWE e col. 1993; LAPEYRE-MESTRE e col. 1997; DORMANN e col. 2000; BORDET e col. 2001).

E as demais publicações (MOORE e col. 1998; SCHLIENGER e col. 1998; COUFFIGNAL e col. 2000; LAGNAOUI e col. 2000) estudaram concomitantemente reações adversas que causaram internações e reações ocorridas durante a hospitalização.

Dessa forma, SCHLIENGER e col. (1998) concluíram que o tempo de permanência hospitalar dos pacientes internados por RAMs foi maior que o tempo extra daqueles que sofreram reações adversas durante a internação.

Nesses estudos, MOORE e col. (1998) revelaram que foi menor o número de pacientes hospitalizados por RAMs comparativamente aos que sofreram reações adversas durante a hospitalização, respectivamente 3% e 6,3%. LAGNAOUI e col. (2000), ao contrário, encontraram as incidências 7,2% e 4,7%, respectivamente para os pacientes internados por RAMs e para os que sofreram RAMs durante a permanência hospitalar.

Ambos os estudos são de natureza prospectiva, realizados em ala hospitalar com número de leitos aproximados, em hospitais franceses, onde foram observadas as reações adversas a medicamentos no geral. Os estudos diferem quanto ao tipo de reações estudadas: MOORE e col. (1998) focaram o estudo nas RAMs graves e LAGNAOUI e col. (2000) analisaram todas as RAMs ocorridas, independente da gravidade.

4.3.3 Incidência

Nos 17 estudos, a incidência de internações causadas por RAMs variou de 0,28% a 7% e a incidência das RAMs ocorridas durante as hospitalizações foi de 1,3% a 19%, com exceção de um estudo que alcançou 51% (POWE e col.1988).

4.3.4 Gravidade

A maioria dos estudos analisou reações adversas classificadas como graves, como, por exemplo, o estudo, realizado no Canadá por SCHLIENGER e col. (1998), que analisou as reações adversas graves cutâneas ou de hipersensibilidade, como eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidermal tóxica, causadas por anticonvulsivantes.

Assim, LAPEYRE-MESTRE e col. (1997) também se detiveram nas RAMs graves induzidas por agentes antineoplásicos, tais como hemorragia intraventricular, colite, coma, esofagite, entre outras. As RAMs graves representaram 58% das reações adversas identificadas e foram responsáveis também por 7 óbitos.

Da mesma forma que o estudo anterior, COUFFIGNAL e col. (2000) estudaram os pacientes oncológicos que sofreram reações adversas durante a internação ou que foram hospitalizados devido a uma reação adversa a medicamentos citotóxicos. A maior parte dessas reações (54%) causou graves danos hematológicos aos pacientes. Dos 19 óbitos ocorridos, 12 foram diretamente relacionados às reações adversas e, para os outros 7, as RAMs foram consideradas a causa indireta.

Um outro estudo, realizado nos Estados Unidos por EISENBERG e col. (1987), analisou objetivamente a nefrotoxicidade, uma reação adversa considerada grave, relacionada diretamente a 34 mortes nesse estudo.

Outros estudos, tais como o de BLOOM (1988), o de LANAS (2000) e o de VARGAS e col. (2001), relataram as hospitalizações provocadas por hemorragia digestiva alta causada por antiinflamatórios não esteroidais. Essa classe de medicamentos foi responsável por 40% e 36% das internações hospitalares causadas por hemorragias digestivas, respectivamente, nos estudos de LANAS (2000) e VARGAS e col. (2001).

4.3.5 Mortalidade por RAMs

Em referência à taxa de mortalidade causada por RAMs verificada em 7 estudos, foi relatada uma variação de 0,25% (POWE e col. 1988) a 26% (EISENBERG e col. 1987).

4.3.6 Previsibilidade

Alguns artigos estudaram a natureza das reações adversas quanto à possibilidade de sua prevenção.

Dessa forma, para MOORE e col. (1998), as RAMs que causaram internações hospitalares foram todas classificadas como do tipo A, isto é, possíveis de serem evitadas, à medida que os seus mecanismos de produção são conhecidos. Assim também foram classificados dois terços das reações ocorridas durante a hospitalização.

Segundo LAPEYRE-MESTRE e col. (1997), 91% das RAMs encontradas no estudo poderiam ter sido evitadas com uma ação mais eficaz de farmacovigilância.

E, para GOETTLER e col. (1997), 14 estudos pertencentes à metanálise realizada indicaram uma estimativa média de 30,7% de RAMs previsíveis que levaram a internações hospitalares. Além disso, 8 estudos mencionaram pontos que apontaram para a prevenção de RAMs: empenho na educação sobre medicamentos para profissionais de saúde, especialmente médicos; identificação de grupo de riscos na população; maiores cuidados na escolha e dosagem dos medicamentos; mais cuidados clínicos; e monitoramento laboratorial dos pacientes.

Para LAGNAOUI e col. (2000), 50% das reações adversas ocorridas durante as internações foram potencialmente previsíveis, por exemplo: desordens neurológicas poderiam ter sido evitadas através de ajustes de doses de medicamentos psicotrópicos e anti-hipertensivos em idosos; o ressurgimento de lupus em paciente com história de lupus ou de outras doenças auto-imunes.

No estudo de DORMANN e col. (2000), 48% das RAMs foram consideradas previsíveis, inclusive as graves como pancitopenia e reações neurotóxicas por fluoruracil em paciente com deficiência da dihidropirimidina desidrogenase; hepatite colestática fulminante ocorrida após a administração de fenotiazina e ácido valpróico; leucopenia, trombocitopenia e dano hepático induzidos por terapia anti-retroviral.

Os dados relativos às características das RAMs estão sistematizados na Tabela 3.

Tabela 3 – Estudos sobre custos de RAMs em hospitais segundo sua ocorrência, definição adotada de RAM, incidência, gravidade, mortalidade e previsibilidade

Ocorrência ⁱ	Estudo	Definição de RAM	Incidência	Gravidade	Mortalidade	Previsibilidade
Rams incidentes	Eisenberg e col., 1987	—	7,3%	graves (nefrotoxicidade)	26%	—
	Powe e col., 1988	—	51%	graves (0,8%), moderadas (10,8%), leves (88,4%)	0,25%	—
	Powe e col., 1993	—	19%	graves (6,2%)	—	—
	Lapeyre-Mestre e col., 1997	OMS	5%	graves (58%)	4%	91%
	Dormann e col., 2000	OMS	12%	graves (6%), moderadas (46%), leves (48%)	2,2%	48%
	Bordet e col., 2001	OMS	2,2%	graves (36%)	5%	—
Rams prevalentes	Bloom, 1988	—	1,4%	graves (hemorragias digestivas)	—	—
	Moore e col., 1995	—	0,7%	—	—	—
	Goettler e col., 1997	OMS	5,8%	—	—	30,7%
	Almagia, 2000	—	0,3%	graves (2,2%), moderadas (25,8%), leves (72%)	—	—
	Detournay e col., 2000	—	3,75%	—	—	—
	Lanas, 2000	—	—	graves (hemorragias digestivas)	—	—
	Vargas e col., 2001	—	0,28%	graves (hemorragias digestivas)	—	—
Rams prevalentes	Moore e col., 1998	—	3%	graves (maioria)	13%	70%
Rams incidentes			6,3%			
Rams prevalentes	Schlienger e col., 1998	—	2,08%	graves (cutâneas e hipersensibilidade)	—	—
Rams incidentes			1,3%			
Rams prevalentes	Lagnaoui e col., 2000	—	7,2%	—	—	80%
Rams incidentes			4,7%			
Rams prevalentes + Rams incidentes	Couffignal e col., 2000	OMS	6,2%	graves (hematológicas – 54%)	6,6%	—

ⁱ RAMs prevalentes - causam hospitalizações RAMs incidentes – ocorrem durante a hospitalização

4.4 Quanto à análise dos custos das RAMs

4.4.1 Tipos de custos

Os 17 estudos selecionados avaliaram somente os custos diretos relacionados às reações adversas a medicamentos.

Os custos indiretos não foram avaliados, mas 60% dos estudos fizeram referência à sua importância, como perda da qualidade de vida e da produtividade dos pacientes vítimas de RAMs (LANAS e col. 2000).

SCHLIENGER e col. (1998) salientaram que os custos indiretos, se calculados, aumentariam enormemente o impacto econômico das reações adversas a medicamentos.

No estudo de POWE e col. (1993), dois pacientes que sofreram RAMs de alto custo (> US\$ 500), após as altas, foram encaminhados para reabilitação, em parte como resultado da reação adversa induzida por meio de contraste radiológico. Apesar de não ter resultado em custos para o hospital, isso contribuiu para os custos do tratamento que, em última análise, foram suportados pela sociedade.

As RAMs podem também trazer ao paciente e aos familiares dor, sofrimento e aflição, afirmam POWE e col. (1988) ao se referirem aos custos intangíveis, aos quais alguns estudos fizeram referências.

LAGNAOUI e col. (2000) argumentaram que não determinaram os custos “humanos e sociais” por falta de instrumentos para medi-los, referindo-se aos custos indiretos e custos intangíveis relativos às RAMs.

Também, para GOETTLER e col. (1997), esses custos para a sociedade representam ser muito maiores, mas ainda não puderam ser validados. Isso reforça que as estimativas econômicas do peso das RAMs são conservadoras.

4.4.2 Metodologias utilizadas para o cálculo dos custos

Observou-se que o tempo de hospitalização devido à RAM foi utilizado nos estudos como uma medida importante para o cálculo dos custos diretos dessas

reações. Assim, GOETTLER e col. (1997) consideraram o tempo de internação causado por RAM como medida substituta de custos, pois, para os autores, essa unidade preenche os critérios qualitativos necessários, como mensurabilidade e acessibilidade, e pode ser determinada facilmente para cada paciente.

Para se determinar o tempo de internação devido à RAM, foi considerado o número total de dias em que o paciente permaneceu hospitalizado, nos casos em que a RAM causou a hospitalização. Esse método foi utilizado por MOORE e col. (1995), GOETTLER e col. (1997), MOORE e col. (1998), SCHLIENGER e col. (1998) e LAGNAOUI e col. (2000), nos seus respectivos estudos.

No entanto, naqueles estudos que avaliaram os custos das RAMs ocorridas durante as hospitalizações, causando o prolongamento dessas, os números de dias adicionais foram calculados considerando-se o período entre o início e o fim dos sintomas, ou diagnóstico clínico ou exames invasivos e não invasivos e testes laboratoriais, indicando o início e o fim da reação (POWE e col. 1993; SCHLIENGER e col. 1998; COUFFIGNAL e col. 2000).

BORDET e col. (2001) calcularam esse período baseando-se na duração usual de uma hospitalização com patologia semelhante à do paciente que sofreu a RAM.

MOORE e col. (1998) compararam a média da duração da hospitalização de pacientes com RAMs com a média da hospitalização dos pacientes sem RAM, internados na mesma ala hospitalar.

A diferença do tempo de hospitalização dos casos e dos controles permitiu a DORMANN e col. (2000) avaliar o excesso de dias de internação devido às RAMs.

4.4.3 Perspectivas dos custos

Os valores dos custos com a saúde, de acordo com SANCHEZ (1997), dependem da perspectiva adotada.

Os artigos selecionados adotaram diferentes perspectivas para o estudo dos custos diretos das reações adversas a medicamentos detectadas.

De acordo com a perspectiva adotada, os estudos foram agrupados da forma a seguir elencados: custos sob a perspectiva do hospital; custos sob a perspectiva do

sistema de saúde; e custos sob a perspectiva do paciente e/ou da seguradora, denominada terça parte.

4.4.3.1 Custos sob a perspectiva do hospital

Os cálculos foram realizados a partir do custo da diária hospitalar, tempo consumido dos profissionais de saúde, medicamentos utilizados, testes de laboratórios realizados, procedimentos invasivos e não invasivos realizados, todos obtidos da contabilidade do próprio hospital.

A metodologia adotada por cinco estudos (MOORE e col. 1995; GOETTLER e col. 1997; MOORE e col. 1998; DORMANN e col. 2000; LAGNAOUI e col. 2000) consistiu basicamente em multiplicar o número total de dias de hospitalização, quando essa foi consequência de uma RAM, ou o número adicional de dias de hospitalização devido à RAM ocorrida em paciente já hospitalizado, pelo custo de uma diária hospitalar, obtida diretamente do sistema de contabilidade do próprio hospital.

Essa metodologia foi citada por SPREUX e col. (1992) como uma “aproximação total” de estimativa de custos.

Por outro lado, por “aproximação individual” (ainda segundo aqueles autores), BORDET e col. (2001) calcularam os custos diretos das RAMs, ocorridas durante a hospitalização de pacientes internados em 9 unidades de um hospital de cardiologia, a partir das taxas das investigações adicionais (testes de laboratório, procedimentos invasivos e não invasivos), tratamentos adicionais utilizados e dias extras de hospitalização. Todas essas taxas foram obtidas a partir da tabela de preços da administração do hospital e somadas, sendo então convertidas em custos por meio de índices específicos (“costs to charges ratios”) que transformam os preços em custos: mecanismo contábil do hospital para estimar os valores reais dos custos a partir dos preços dos cuidados prestados.

Com o objetivo de apurar o custo para o hospital de RAMs ocorridas nos tratamentos de câncer, LAPEYRE-MESTRE e col. (1997) realizaram um estudo, em um instituto especializado em câncer na França, utilizando as bases de dados obtidas do Programa do Sistema de Informações Médicas – PMSI.

A partir do sistema de registro (SMO – *Standardized Medical Outcome Summary*) de todos os pacientes hospitalizados no instituto, contendo dados administrativos (nome, sexo, data de nascimento e dados de admissão e alta do hospital) e informações clínicas, como diagnóstico pela CID9¹⁵ e procedimentos médicos e cirúrgicos ocorridos durante a hospitalização, os autores selecionaram as potenciais RAMs para análise e cálculo dos custos.

As RAMs selecionadas a partir de seus respectivos códigos do CID9 foram: anemia aplástica, agranulocitose, parestesia neuropática induzida por medicamentos, efeitos nocivos de medicamentos, reações adversas cutâneas e choque anafilático.

Os custos diretos dos tratamentos dessas RAMs foram calculados para cada serviço do hospital pela taxa diária de acordo com a “base de dados do sistema hospitalar”.

Nesse estudo, também foi avaliada a eficácia do PMSI na identificação de todas as RAMs graves ocorridas no hospital no período do estudo.

Utilizando o sistema de contabilidade analítica do instituto citado anteriormente, COUFFIGNAL e col. (2000) dividiram os custos diretos em duas categorias.

As denominadas “despesas médicas” corresponderam à primeira categoria de custos, referentes aos gastos com medicamentos, produtos sanguíneos, exames clínicos ou biológicos e cirurgias, todos realizados para diagnóstico e controle das reações adversas. A segunda categoria correspondeu às “despesas gerais”, isto é, gastos relacionadas com pessoal, funcionamento geral e amortização do financiamento de material médico.

As “despesas gerais” representaram 53,2% do custo total das RAMs, principalmente despesas com trabalho dos médicos e da enfermagem. E as “despesas médicas” corresponderam a 46,8%, dos quais 38,5% foram gastos com produtos sanguíneos, 31,7% com medicamentos e 28,7% com procedimentos diagnósticos.

A utilização de fatores de desenvolvimento hematopoiéticos (por exemplo: filgrastima) de uso profilático ou curativo nos pacientes, após a administração de um ciclo de quimioterápicos, consumiu 6,7% do orçamento destinado a fatores sanguíneos para todo o ano em que a pesquisa fora realizada.

¹⁵ CID9 – 9ª Classificação Internacional de Doenças

Em outro estudo, SCHLINGER e col. (1998) avaliaram os custos das reações graves e cutâneas consideradas raras ou de hipersensibilidade a medicamentos anticonvulsivantes.

Para isso, foram utilizados os dados dos custos do sistema de contabilidade hospitalar no Canadá (*Transition Systems Incorporated*), dividindo-os por departamentos: enfermagem (custos de cuidados da enfermagem, hotelaria e custos gerais), farmácia (custos dos medicamentos e custos operacionais da preparação dos medicamentos) e laboratório.

Os custos com médicos (inclusive especialistas), testes de laboratório, procedimentos invasivos e não invasivos e medicamentos foram obtidos dos prontuários dos pacientes e do sistema de contabilidade.

Os custos com enfermagem foram estimados através da divisão do custo total pela razão entre o período de internação e período referente ao episódio da reação adversa, nos casos das RAMs ocorridas durante a hospitalização.

Nesse estudo, os maiores custos verificados foram os da enfermagem, representando quase dois terços do custo total das RAMs.

Esse estudo apontou também que o custo das RAMs que causaram hospitalizações atingiu 62% do custo total de todas as reações adversas identificadas.

Em um ensaio clínico randomizado para avaliação de um meio de contraste radiológico, POWE e col. (1993) analisaram os custos das RAMs de pacientes internados e submetidos a tomografia computadorizada e angiografia cardíaca.

Esse estudo utilizou um protocolo detalhado para apurar os recursos adicionais consumidos, todos registrados por uma enfermeira responsável pela pesquisa. Após esse procedimento, o médico de cada paciente, ao ser entrevistado, relatava todos os recursos que não teriam sido utilizados caso a RAM não tivesse ocorrido.

Os custos médios dos recursos utilizados por causa das RAMs foram determinados a partir dos dados da contabilidade do hospital da seguinte forma:

- 1) o custo do tempo extra gasto nas salas de procedimentos (tomografia computadorizada e angiografia cardíaca) foi calculado a partir da soma do custo anual total do espaço e do custo anual total do trabalho realizado na execução do exame dividido pelo tempo anual total gasto em cada procedimento;

- 2) os custos dos medicamentos consumidos foram calculados considerando os custos de sua aquisição pelo hospital, o custo para preparação pela farmácia e o custo dos materiais utilizados para a administração dos medicamentos;
- 3) para avaliar os custos dos recursos consumidos com diárias hospitalares excedentes, determinação de testes de nível de creatinina, eletrocardiogramas, ultra-sonografia renal e administração de oxigênio, utilizaram-se índices específicos, que transformam custos em preços de venda, dos centros de custos geradores de receita¹⁶.

Os autores não relataram onde a concentração dos recursos gastos com as RAMs foi maior, mas enumeraram várias situações nas quais os custos foram maiores, tais como: pacientes com idade superior a 65 anos, ou com histórias clínicas prévias de diabetes mellitus, ou com insuficiência renal, ou ainda aqueles com história de angina instável.

Com o objetivo de se conhecer o custo hospitalar do tratamento das hemorragias digestivas produzidas por antiinflamatórios não esteroidais, VARGAS e col. (2001) realizaram um estudo transversal em dois hospitais espanhóis.

A partir da revisão do diagnóstico principal (Conjunto Mínimo Básico de Dados – CMBD) das altas hospitalares ocorridas em 1998, foram identificados os pacientes com os diagnósticos: hemorragia do duodeno, hemorragia do estômago, hematêmeses e melenas, segundo a CID9. Uma vez identificados os pacientes, a partir das suas histórias clínicas, os autores detectaram todos os recursos consumidos para diagnóstico e tratamento das hemorragias digestivas durante a internação.

Foram feitos todos os levantamentos dos custos de medicamentos, procedimentos cirúrgicos, consultas de especialistas, provas diagnósticas e analíticas, administração de hemoderivados e dias de internação.

Todos esses dados foram obtidos da contabilidade analítica dos dois hospitais participantes do estudo.

¹⁶ Centros de custos geradores de receitas são setores hospitalares que geram custos e, pela sua finalidade, geram também receitas, através da produção de produtos ou serviços, tais como: laboratório, radiologia, nutrição e centro cirúrgico (MATOS 2002).

Os custos dos medicamentos utilizados foram obtidos do Catálogo de Especialidades Farmacêuticas (editado pelo Conselho Geral de Colégios Oficiais de Farmacêuticos), adotando-se os preços de venda dos laboratórios.

Observa-se que, nesse estudo, as diárias hospitalares são responsáveis por 62% do gasto total associado ao tratamento das RAMs verificadas nos dois hospitais.

EISENBERG e col. (1987) analisaram os custos da nefrotoxicidade relacionada a antimicrobianos aminoglicosídeos em pacientes hospitalizados em seis hospitais na Filadélfia (EUA). O custo da nefrotoxicidade foi calculado por meio de dois métodos. O primeiro método calculou os custos das consultas com especialistas (infecologista, nefrologista), determinação de níveis de creatinina sérica, concentração de aminoglicosídeos séricos, outros testes de laboratório (sódio, uréia, creatinina, proteinúria), testes diagnósticos (tomografia computadorizada, ultra-sonografia, biópsia renal), serviços auxiliares (dietas especiais, hiperalimentação e cateterismo urinário) e custos por dias adicionais de hospitalização. Esses foram calculados a partir dos custos *per diem* (diária) de cada hospital.

Os custos de todos os recursos utilizados foram obtidos a partir da contabilidade do hospital, exceto as consultas com especialistas. As taxas dos serviços auxiliares e das consultas de especialistas foram convertidas em custos através dos índices fornecidos pelo *Medicare*¹⁷ de cada hospital.

No segundo método, todas as taxas dos recursos consumidos pelos pacientes foram obtidas diretamente dos registros das contas do hospital, excluindo as taxas dos especialistas, que foram excluídas da análise sob a perspectiva do hospital. Esse método obteve um valor correspondente ao dobro do valor dos custos obtidos através do primeiro método.

POWE e col. (1988) realizaram um estudo prospectivo em pacientes adultos, hospitalizados, submetidos a cateterismo cardíaco, angiografia periférica, tomografia

¹⁷ *Medicare* – Programa de seguro de saúde criado em 1965 pelo governo americano, por emenda ao Ato de Seguridade Social, para dar cobertura médico-hospitalar aos aposentados, isto é, população com mais de 65 anos (desassistida pelos seguros de saúde das empresas, que só cobrem os trabalhadores em atividade) e seus dependentes e aos portadores de doença renal terminal. O programa inclui serviços prestados fundamentalmente por hospitais privados contratados por organizações do tipo medicina de grupo (NORONHA e UGÁ 1995). Em 1973, o programa foi ampliado para pessoas beneficiárias do Seguro Social ou “Railroad”, aposentados por invalidez. (Internet: <[http:// cms.hhs.gov/...](http://cms.hhs.gov/)>)

computadorizada da cabeça e tomografia computadorizada do corpo, utilizando um contraste radiológico de alta osmolalidade.

As reações adversas a contrastes radiológicos ocorreram em 51% dos pacientes e foram classificadas em três classes crescentes de gravidade.

Foram identificados todos os recursos consumidos por causa das RAMs, considerando que não teriam sido usados caso essas reações não tivessem ocorrido.

Esses recursos incluíram o trabalho dos profissionais, tempo de uso das salas de procedimentos da radiologia, medicamentos, testes diagnósticos, consultas médicas e diárias hospitalares, utilizados no controle e tratamento das RAMs.

Os custos médios dessas reações foram analisados sob a perspectiva do hospital, do departamento de radiologia e da terça parte.

Sob a perspectiva do hospital, os custos das RAMs foram calculados somando-se: 1) os custos da radiologia (trabalho dos profissionais, medicamentos e materiais); 2) o custo do espaço utilizado nas salas de procedimentos da radiologia; e 3) o custo dos recursos consumidos nas unidades de internação para as quais os pacientes retornaram.

Sob a perspectiva do departamento da radiologia do hospital, os custos resultaram da soma dos custos dos medicamentos consumidos, trabalho dos profissionais, materiais e serviços auxiliares, usados para o controle das RAMs nas salas de procedimentos radiológicos. O custo médio do trabalho dos profissionais nas salas da radiologia foi estimado multiplicando o salário médio por minuto do pessoal do hospital pelo número de minutos gastos no controle das RAMs.

Para a enfermagem e técnicos da radiologia foram utilizados índices separados, devido à variação do salário médio desses profissionais.

O custo dos medicamentos usados no controle das RAMs na radiologia e nas unidades de internação foi aquele de aquisição real pelo hospital, ou seja, o valor constante da lista de preços menos os descontos ou abatimentos. Assim também o foi o custo dos materiais utilizados na radiologia.

Para se determinar o custo do espaço da radiologia (salas de procedimentos), dividiu-se o custo do investimento próprio da radiologia mais o custo das instalações

do departamento pela área ocupada por esse. Não foi considerada a depreciação das instalações do departamento.

O resultado foi então dividido pelos minutos totais trabalhados ao ano (considerou-se o tempo de funcionamento do departamento como sendo de dez horas por dia).

A partir do resultado custo/metro quadrado/minuto multiplicado pela área total da sala de procedimento, obteve-se o custo estimado do espaço.

Para se calcular então o custo do espaço utilizado da radiologia, bastou multiplicar o tempo médio gasto no controle das RAMs pelo custo acima calculado de um minuto de uso das salas de procedimentos.

O tempo médio gasto no controle das RAMs no uso das salas de procedimentos foi calculado considerando-se, para cada procedimento, a diferença entre o tempo médio gasto no procedimento para todos os pacientes que sofreram reação adversa e o tempo médio gasto no mesmo procedimento para todos os pacientes que não sofreram reação.

Os custos envolvidos com os materiais e trabalho dos profissionais para preparação dos medicamentos não foram incluídos, assim como também não o foram os custos de oportunidade¹⁸.

Os custos dos recursos consumidos nas unidades de internação, para as quais os pacientes retornaram, como testes de laboratório, serviços auxiliares e procedimentos e diárias hospitalares, foram determinados utilizando-se um índice de conversão de custo para renda (“cost to revenue”) de cada centro de custo gerador de renda (laboratório, enfermaria etc). Isso porque, segundo os pesquisadores, o índice conversor “cost to revenue” incorpora ajuste nos preços, o que não acontece com o índice “cost to charge” (custo para preço).

De acordo com os autores, o cateterismo cardíaco foi o procedimento envolvido no maior consumo de recursos no tratamento das reações adversas; dos 99

¹⁸ “Custo de oportunidade também chamado de custo econômico é baseado na idéia de uso alternativo de recursos: ao se utilizarem recursos na compra de um bem ou numa atividade, deixa-se de utilizá-la em outra coisa. Assim, o custo de oportunidade de um bem ou serviço é definido como o valor que se deixa de ganhar em outra atividade ou bem”(COUTTOLENC e ZUCCHI 1998).

pacientes que sofreram RAMs e usaram recursos, 48 tinham sido submetidos àquele exame.

4.4.3.2 Custos sob a perspectiva do Sistema de Saúde

Com o objetivo de se conhecer o impacto econômico dos antiinflamatórios não esteroidais para o Sistema Nacional de Saúde da Espanha, LANAS (2000) realizou um estudo em um hospital público na Área III de Saúde de Zaragoza, região que possui similaridades demográficas com o conjunto do Estado espanhol. O estudo foi direcionado para se determinar os custos dos tratamentos dos pacientes hospitalizados por reações gastrointestinais dos antiinflamatórios não esteroidais e custos dos fármacos para prevenir tais reações adversas.

A estimativa dos custos para tratamento dos pacientes hospitalizados devido às reações gastrointestinais àqueles medicamentos foram realizados a partir dos dados da Unidade de Controle Técnico do hospital do estudo. Essa análise foi feita com base nos diagnósticos primários e secundários e seus correspondentes GRDs - Grupos Relacionados por Diagnósticos - das hemorragias digestivas altas complicadas e não complicadas, úlcera péptica complicada, úlcera péptica perfurada e esofagoduodenites sem hemorragia.

Os GRDs são a base dos cálculos dos custos para os diferentes processos, de acordo com critérios estabelecidos e adaptados pelo INSALUD – Instituto Nacional de Saúde da Espanha - ao agrupar os pacientes em categorias clinicamente coerentes e relativamente homogêneas, com relação ao consumo de recursos utilizados para o tratamento das mesmas (CASAS 1991 citado por LANAS 2000, p. 48).

Esses grupos também levam em conta peculiaridades próprias dos pacientes que podem afetar o custo do tratamento, tais como idade e doenças de base (NORONHA e UGÁ 1995).

Esse modelo de remuneração, também utilizado pelos Estados Unidos e que, segundo MATOS (2002), assemelha-se ao sistema do SUS, compreende uma lista de 503 grupos de diagnósticos relacionados, organizados em 25 categorias (*Major Diagnostic Category* – MDC).

Ainda na Espanha, com o objetivo de conhecer os gastos para o Serviço Basco de Saúde, ALMAGIA (2000), do Centro de Farmacovigilância do País Basco, analisou os custos causados por RAMs nos pacientes atendidos nos Serviços de Urgências. Os custos hospitalares causados pelas internações por RAMs foram obtidos pela multiplicação do número de dias de hospitalização pelo custo da diária hospitalar.

Cabe aqui destacar que os fármacos responsáveis por 25,5% das RAMs detectadas nesses Serviços de Urgência foram os antiinflamatórios não esteroidais.

BLOOM (1988) conduziu uma análise retrospectiva para determinar os custos diretos médicos relacionados aos tratamentos de artrites de pacientes beneficiários do *Medicaid* e das reações gastrintestinais provocadas por antiinflamatórios não esteroidais.

O estudo foi realizado durante dois anos, divididos pelo autor em 8 períodos de três meses (*quarter*).

Foram considerados para o estudo apenas os pacientes sob tratamento com antiinflamatórios não esteroidais. De acordo com o autor, uma proporção significativa desses antiinflamatórios são prescritos para idosos, os quais têm grandes riscos de sérias complicações como hemorragia digestiva alta e perfurações, levando muitas vezes a internações hospitalares.

Os dados dos pacientes, custos das internações, diagnósticos, cirurgias e dias de hospitalização, utilizados para o cálculo dos custos das RAMs, foram obtidos do Sistema de Informação de Gerenciamento *Medicaid* (MMIS). Assim como no estudo de LANAS (2000), o autor utilizou as tabelas dos GRDs e, a partir dos diagnósticos de úlcera péptica, gastrites, duodenites e sintomas gastrointestinais, ele pôde localizar os pacientes hospitalizados por essas RAMs. Esses pacientes corresponderam a 5,6% daqueles que tinham diagnósticos de reações gastrointestinais e a maior causa da internação foram as hemorragias digestivas altas.

O custo médio por paciente no tratamento das RAMs significou 31% do custo total do tratamento de artrite para cada período de três meses. Esse estudo encontrou um valor de US\$ 25,00 para o custo médio do tratamento das reações gastrintestinais por paciente hospitalizado para cada *quarter*.

Ainda sob a perspectiva do sistema de saúde, a partir de um estudo multicêntrico realizado por uma rede francesa de 31 Centros Regionais de Farmacovigilância, DETOURNAY e col. (2000) analisaram os custos das RAMs tomando como referência o custo da diária hospitalar por tipo de clínica, selecionada aleatoriamente, dos hospitais pertencentes ao estudo.

Os valores utilizados eram oriundos da contabilidade analítica dos hospitais da AP-HP (*Assistance Publique-Hôpitaux de Paris* – Serviço de Hospitais Públicos de Paris), adaptados para cada tipo de hospital. O valor obtido representa a média do custo por RAM nos 33 hospitais.

4.4.3.3 Custos sob a perspectiva da terceira parte (paciente/seguradora)

Somente dois artigos analisaram os custos das RAMs sob a perspectiva da terceira parte, dificultando uma melhor discussão sobre esse aspecto, o qual não foi tratado suficientemente pelos estudos analisados.

EISENBERG e col. (1987), ao calcularem os custos da nefrotoxicidade a partir da contabilidade do hospital, excluíram as taxas das consultas com especialistas (nefrólogo, infectologista etc), que, no entanto, foram incluídas no cálculo dos custos sob perspectiva da terceira parte. Método esse que resultou em um acréscimo significativo nos custos da nefrotoxicidade, quando comparada ao custo médio sob a perspectiva do hospital.

Assim, considerando-se as taxas adicionais por causa da RAM, sob o ponto de vista da terceira parte, os recursos consumidos dobraram de valor.

Dessa forma, os custos médios totais da nefrotoxicidade para o hospital corresponderam a US\$ 2.501,00 e para a terceira parte as taxas alcançaram US\$ 5.376,00.

De forma mais simples, o estudo de POWE e col. (1988) incluiu para a terceira parte as taxas hospitalares de recursos consumidos e consultas de profissionais (“professional fees”), tais como nefrologistas, que geraram taxas.

Os dados relativos à análise dos custos das RAMs estão sistematizados na Tabela 4.

Tabela 4 – Estudos sobre custos de reações adversas a medicamentos em hospitais segundo a metodologia utilizada para seu cálculo, o custo médio por RAM obtido e a perspectiva estudada

Metodologia ⁱⁱ	Custo médio (US\$) ⁱⁱⁱ	Perspectiva	Estudo
aproximação individual	183,00	hospital / terça parte ^{iv}	Eisenberg e col., 1987
	583,00	hospital	Powe e col., 1988
	107,00	radiologia	
	1.293,00	terça parte	
	459,00 (0 a 39.057,00)	hospital	Powe e col., 1993
	5.796,00	hospital	Lapeyre-Mestre e col., 1997
	2.283,00	hospital	Schlienger e col., 1998
	2.642,00	hospital	Couffignal e col., 2000
	3.800,00	hospital	Bordet e col., 2001
aproximação total	2.921,00	hospital	Vargas e col., 2001
	95,00	hospital	Moore e col., 1995
	2.889,00	hospital	Goettler e col., 1997
	3.068,00	hospital	Moore e col., 1998
	1.983,00	sistema de saúde	Almagia, 2000
	3.219,00	sistema de saúde	Detournay e col., 2000
	1.400,00	hospital	Dormann e col., 2000
3.174,00	hospital	Lagnaoui e col., 2000	
baseada nos custos por GRDs – INSALUD ^v	2.102,00	sistema de saúde	Lanas, 2000
baseada nos custos por GRDs – Medicaid ^{vi}	25,00/a cada 3 meses	sistema de saúde	Bloom, 1988

ⁱⁱ Método por “aproximação total” – custo da diária hospitalar × dias de internação (RAMs)
Método por “aproximação individual” – somatória individual dos custos de cada item: serviço utilizado, materiais consumidos, trabalho dos profissionais e diárias hospitalares consumidas.

ⁱⁱⁱ Valores convertidos em dólar a partir da média do câmbio do ano do estudo – Bloomberg Agência de notícias

^{iv} terça parte – paciente / seguradora

^v GRDs – INSALUD – Grupos relacionados por diagnósticos – Instituto Nacional de Saúde da Espanha

^{vi} GRDs – Medicaid – Grupos relacionados por diagnósticos – Sistema de saúde americano

V. Discussão

V. DISCUSSÃO

5.1 Quanto às publicações analisadas

Propôs-se a análise das publicações existentes acerca da metodologia de cálculos dos custos das RAMs em pacientes hospitalizados, durante o período de 31 anos.

Sob a orientação de critérios metodológicos pré-estabelecidos, foram selecionados 17 estudos. Desses, somente 3 foram realizados na década de 80, 12 na década de 90 e os outros 2 restantes concentraram-se no ano de 2001.

Esses dados mostram que os estudos de custos de RAMs que discutem a metodologia dos cálculos são publicações recentes e que estão em ascenso.

Mesmo assim, para POWE e col. (1993), pouco esforço tem sido feito para identificação de custos de tratamentos de RAMs e dos determinantes desses custos.

É provável que, de acordo com SPREUX e col. (1992), a falta de estudos que permitam estimar os custos das reações adversas possa estar ligada às dificuldades de elaboração de métodos apropriados para o cálculo dos custos.

Dos 17 trabalhos analisados, 12 são estudos europeus, 4 são americanos e 1 canadense. Esse dado chama a atenção para a falta de trabalhos de países em desenvolvimento, os quais dispõem de menos recursos para o sistema de saúde e que, portanto, carecem de diagnósticos mais precisos sobre os seus custos para o melhor gerenciamento desses recursos.

Os estudos selecionados indicam uma heterogeneidade muito grande entre eles, quanto ao país do estudo, tipos de hospitais (universitário, comunitário, público, privado ou especializado), populações do estudo, tipos de doenças, tipos distintos de medicamentos envolvidos com as reações adversas e diferentes metodologias utilizadas.

A heterogeneidade continua na maioria dos artigos que não deixa clara a definição de RAM utilizada, fato que dificultou a seleção dos artigos para inclusão no trabalho. Houve artigos que fizeram referência a estudos constantes da literatura que envolveram não só reações adversas como também eventos adversos a medicamentos.

Quanto à classificação das RAMs, somente 3 artigos apresentaram a percentagem de cada grau de gravidade (leve, moderada, grave, letal) observado. Se isso tivesse sido feito na maioria dos artigos, poder-se-ia estabelecer alguma comparação entre gravidade das reações adversas e custos.

De forma semelhante, a mortalidade só foi citada em 7 artigos e a previsibilidade em 5. Dados que são importantes e acessíveis, à medida que as RAMs devem ter sido analisadas uma a uma.

Quanto ao item custos, a metodologia utilizada pelos estudos foi descrita de forma bastante simplificada em vários artigos; em alguns relatada em uma única frase. Isso dificultou um confronto entre as metodologias utilizadas.

Todos os artigos justificam o estudo sobre custos de RAMs apontando para um consumo de recursos da saúde (inclusive na extrapolação dos dados para cifras nacionais) que, em grande parte, poderia ser evitado.

5.2 Quanto à população estudada

Com relação ao sexo, não houve nos estudos predominância do sexo feminino nas populações de pacientes que sofreram reações adversas a medicamentos, discordando da literatura geral sobre reações adversas que tem reportado uma maior incidência de RAMs no sexo feminino (HURWITZ 1969; CARANASOS e col. 1974).

Assim como na literatura, a grande maioria dos pacientes dos 17 estudos, que sofreram RAMs durante a internação hospitalar ou foram internados devido às reações adversas, situou-se na faixa etária entre 50 e 70 anos. E, de acordo com o estudo de BORDET e col. (2001), a taxa de RAM aumentou conforme o aumento da idade.

Nessa linha, CARANASOS e col. (1974) revelaram que no grupo etário de 71 a 80 anos o número de admissões hospitalares por RAM foi maior do que nos outros grupos.

Em contrapartida, em um estudo de caso controle, SUH e col. (2000) verificaram que os pacientes com idade abaixo de 65 anos que sofreram reações

adversas apresentaram tempo de internação e custos significativamente maiores que os pacientes controle, o que não ocorreu com os pacientes com mais de 65 anos. Os autores interpretaram esse fato como sendo o resultado de medidas profiláticas especiais tomadas previamente na internação para aquele grupo de pacientes (≥ 65 anos), isto é, idosos com múltiplas comorbidades, sistema imunológico debilitado, e muitos com história de experiências anteriores com RAMs.

Esses resultados, afirmam os autores, sugerem que a idade não é um fator que influencia no tempo e nos custos de hospitalização entre os pacientes que sofrem RAMs.

5.3 Quanto às RAMs

Apesar dos vários fatores que os diferenciaram, os estudos apresentaram alguns resultados coerentes com a literatura sobre reações adversas a medicamentos. Dessa forma, a incidência de internações hospitalares variou de 0,28% (VARGAS e col. 2001) a 7% (LAGNAOUI e col. 2000), aproximando-se dos valores de DAVIES (1991) e de EINARSON (1993) ao relatarem que 3% a 8% das internações hospitalares seriam devidas à RAM.

Com relação à incidência de reações adversas em pacientes já hospitalizados, segundo LAWSON (1991), seria entre 10% e 20%. No entanto, os resultados dos estudos indicaram valores entre 1,3% a 19%, sendo que a maioria concentrou-se abaixo dos 10%. Uma provável justificativa para esse distanciamento seria o fato da maioria das publicações serem focadas em reações graves e em determinados tipos especiais de medicamentos.

Distanciando-se ainda mais das taxas indicadas, POWE e col. (1988) obtiveram o valor de 51%. Apesar de ser um índice alto, 88% das RAMs identificadas foram classificadas como sendo do tipo I (reações leves como calor, coceiras, dores e vômitos tratados com uma única dose de antieméticos ou que não requereram nenhum tratamento).

COUFFIGNAL e col. (2000) afirmaram que, se no respectivo estudo tivessem sido consideradas apenas reações adversas a medicamentos citotóxicos, a incidência

ocorrida alcançaria 21,6% dos pacientes internados e submetidos a, no mínimo, um ciclo de quimioterapia, diferentemente dos 6,2% observados.

Outro dado importante é que a incidência das RAMs ocorridas durante a permanência hospitalar foi, na maioria dos estudos, maior quando comparada à incidência das RAMs que causaram internações hospitalares.

Esse resultado, confirmado por MELMON (1971), é decorrente da situação em que se encontra o paciente hospitalizado, isto é, submetido a múltiplas terapias medicamentosas, freqüentemente inevitáveis (doenças infecciosas, doenças do sistema cardiovascular e desordens psiquiátricas), que aliadas a doenças que alteram a função de órgãos de absorção, metabolização e excreção, como insuficiências renal e hepática, predisõem às RAMs.

Ratificando a afirmação anterior, EISENBERG e col. (1987) relatam que o aumento dos gastos hospitalares, no seu estudo, está relacionado à nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos, mas, acrescenta o autor, a nefrotoxicidade pode também ter ocorrido devido às doenças de base dos pacientes tratados com aqueles antimicrobianos.

O tipo das RAMs e as doenças dos pacientes envolvidos também influenciaram muito o valor dos custos das RAMs.

Assim, o estudo de POWE e col. (1993), no qual 19% dos pacientes sofreram pelo menos um tipo de reação adversa, apresentou uma grande variação de custo de RAM, de US\$ 0,00 (urticária) a US\$ 39.057,00 (tromboembolismo). Dentro dos casos de tromboembolismo, o custo foi aumentando de acordo com as doenças de base dos pacientes (tromboembolismo – US\$ 5.515,00; tromboembolismo com angina, bradicardia e hipotensão – US\$ 5.937,00 e tromboembolismo com angina, aumento da pressão diastólica e depressão respiratória – US\$ 39.057,00).

5.4 Quanto à análise dos custos

Os custos exatos atribuídos às RAMs não são bem conhecidos, mas é possível concluir, a partir dos estudos, que elas podem causar ou prolongar internações hospitalares, o que certamente aumenta os gastos com a saúde (MOORE e col. 1995).

Os custos médios das RAMs obtidos nos diferentes estudos, cujos valores variaram de US\$ 25,00 a US\$ 5.796,00, não permitem estabelecer análises comparativas mais profundas, devido às diferenças, já relacionadas anteriormente, entre eles.

Outra dificuldade, não para o cálculo dos custos das RAMs, mas para a comparação dos valores obtidos, é o exemplo da análise econômica multicêntrica realizada em 11 países (Alemanha, Austrália, Bélgica, Espanha, Finlândia, França, Holanda, Itália, Reino Unido, Suécia e Suíça), por CHEVAT e col. (2001), para determinar o custo médio dos tratamentos de eventos gastrointestinais relacionados a antiinflamatórios não esteroidais.

As diferenças nos valores obtidos dos custos das RAMs, explicam os autores, devem-se não somente ao custo unitário de cada serviço ou procedimento utilizado em cada país (exemplo: endoscopia variou de US\$ 53,00 a US\$ 629,00), mas também às diferentes condutas dos tratamentos nos diferentes países. Por exemplo: a endoscopia é rotineiramente utilizada na Finlândia em 100% dos pacientes com dispepsias gastrointestinais, mas, nesses casos, somente em 1,5% dos pacientes na Holanda e em 10% no Reino Unido esse procedimento é realizado.

JOHNSON e BOOTMAN (1995) sugeriram que o item que mais contribuiu para os custos totais das RAMs foi a permanência hospitalar.

Sob esse prisma, é possível relacionar o tempo médio de hospitalização dos pacientes, em alguns estudos, com respectivo valor do custo médio das RAMs.

No estudo de MOORE e col. (1995), os 13 pacientes internados por RAMs permaneceram 2 dias, resultando em um custo médio por paciente de US\$ 95,00. Diferentemente desse estudo, MOORE e col. (1998) obtiveram um custo médio das RAMs por paciente no valor de US\$ 3.068,00, para internações hospitalares de 15,1 dias em média.

SCHLIENGER e col. (1998) relataram que o cálculo dos custos das RAMs ocorridas durante a hospitalização foi mais difícil de ser estimado, devido à dificuldade de se verificar se e quanto a reação adversa contribuiu para o prolongamento da estadia hospitalar, especialmente tratando-se de pacientes com graves doenças de base.

Assim como os autores acima, LAGNAOUI e col. (2000) também relataram encontrar dificuldades para obter avaliação mais precisa dos dias adicionais de internação devido às RAMs, fato que levou esses autores a calcularem somente os custos das RAMs denominadas por eles de “prevalentes”, isto é, RAMs que causaram hospitalizações.

Quanto aos métodos empregados para calcular os custos diretos das RAMs nos estudos pesquisados, poder-se-iam resumi-los em três tipos.

O primeiro método foi aplicado em sete estudos e constitui um método simples de cálculo. O custo das RAMs é obtido a partir da multiplicação do custo de uma diária hospitalar pelo número de diárias hospitalares relativas às reações adversas.

Alguns autores argumentaram favoravelmente a ele, como GOETTLER e col. (1997) e BORDET e col. (2001), ao afirmarem ser o tempo de hospitalização o item mais importante no cálculo dos custos das RAMs.

Apesar de ser bastante pragmático, o método não é preciso, à medida que despreza os custos com os demais itens (testes de laboratórios, exames invasivos e não invasivos e tratamentos adicionais).

No estudo de BORDET e col. (2001), o excesso do tempo de hospitalização devido às RAMs correspondeu a 83% do custo total, no entanto, no estudo de VARGAS (2001), as diárias hospitalares referentes às RAMs corresponderam a 61% do custo total das RAMs.

O segundo método calcula os custos por item de cada serviço utilizado, materiais consumidos e trabalho dos profissionais, incluindo as diárias hospitalares, integrando o peso das diferentes atividades implicadas.

Esse método foi utilizado pela maioria dos estudos e sugere ser o método mais adequado, porque resulta em valores mais próximos do custo real das RAMs.

Chamado por SPREAUX e col. (1992) de método “por aproximação individual”, esse método possibilitou, por exemplo, a COUFFIGNAL e col. (2000) determinar que os produtos sangüíneos contribuíram com 18% e os antimicrobianos com 5,4% dos gastos totais nos tratamentos das reações hematológicas e neutropenias aos antineoplásicos.

Utilizando o mesmo método, SCHLIENGER e col. (1998) verificaram que os maiores custos foram os relacionados ao departamento de enfermagem (custos de cuidados da enfermagem, hotelaria e custos gerais).

O método foi aplicado em graus de detalhamento diferenciados nos estudos que o utilizaram. Desse modo, POWE e col. (1998) atingiram um grau máximo ao calcular o custo do espaço (custo / metro quadrado / minuto) da radiologia do hospital estudado.

Esse método exige para a sua aplicação que a unidade hospitalar possua na sua estrutura centros de custos¹⁹.

Assim, cada centro de custo estruturado pode determinar os seus custos diretos a partir das suas despesas com pessoal, material de consumo e outras próprias de cada centro. Essas despesas geralmente são relacionadas às atividades do centro de custos. Também é possível determinar a produção de cada centro de custo e o rateio das despesas, como água, energia elétrica e aluguel, que incidem sobre a instituição como um todo.

Para COUTTOLENC e ZUCCHI (1998), no Brasil, poucas são as instituições hospitalares que calculam os seus custos, e, mesmo assim, somente os custos diretos.

O terceiro método foi aplicado por BLOOM (1988) e LANAS (2000), que coincidentemente analisaram os custos, para o sistema de saúde americano e espanhol respectivamente, das reações gastrointestinais causadas por antiinflamatórios não esteroidais.

BLOOM (1988) calculou esses custos a partir do sistema de pagamento prospectivo (*Prospective Payment System*) baseados nos custos por GRDs (Grupos Relacionados por Diagnósticos) do *Medicaid* (EUA). Igualmente, LANAS (2000) também os calculou a partir dos diagnósticos primários e secundários de altas hospitalares e seus respectivos GRDs, utilizados pelo INSALUD do Sistema Nacional de Saúde da Espanha.

Semelhante ao sistema do SUS (Sistema Único de Saúde), esse método calcula os custos de uma internação baseado numa tabela fixa de valores de procedimentos.

¹⁹ Centro de custo “é uma unidade administrativa homogênea com responsabilidades específicas – uma contribuição claramente identificável para atividade – fim da instituição e geradora de despesas” (COUTTOLENC e ZUCCHI 1998).

Assim ocorre também com as AIHs²⁰ (Autorização de Internação Hospitalar) do SIH-SUS (Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde), que são pagas a partir de uma tabela de procedimentos que não diferencia a remuneração, por exemplo, de uma internação causada por úlcera perfurada de uma não perfurada.

A Tabela de Procedimentos do SIH/SUS, pela sua natureza, impõe restrições que não permitem ao Sistema calcular sequer os custos da internação hospitalar e, ainda menos, calcular os custos das RAMs ocorridas em pacientes hospitalizados. Se fosse uma tabela de preços, poder-se-ia transformá-la em custos a partir de um índice conversor (custos/preços).

Maiores detalhamentos sobre a remuneração dos serviços hospitalares pelo SUS são apresentados no Anexo I.

Os custos das RAMs calculadas dessa forma tendem a ser bastante subestimados, como no estudo de BLOOM (1988) que encontrou um valor de US\$ 25,00 / *quarter* para o custo médio de tratamento das RAMs dos pacientes hospitalizados.

Para o autor, os dados do *Medicaid* são estimativas muito conservadoras frente ao verdadeiro gasto da população total de pacientes com artrites, ao criticar os valores pagos por seus programas, substancialmente mais baixos que as taxas pagas pela terça parte.

Essa conclusão é confirmada por POWE e col. (1993) ao afirmarem que os hospitais que são pagos através da tabela dos GRDs comumente não cobrem os custos adicionais causados pelas reações adversas.

Após argumentar que a análise dos custos depende da perspectiva adotada e que essa influencia no que é considerado custo e benefício, EISENBERG e col. (1987), ao analisarem os custos da nefrotoxicidade, afirmaram que se fosse adotada a perspectiva do paciente ou da sociedade, os custos adicionais se tornariam muito importantes. Por exemplo, os pacientes que necessitassem de longos tempos de

²⁰ AIH é o documento que identifica o paciente e os serviços a ele prestados sob regime de internação hospitalar. Além disso, fornece informações para o gerenciamento do SIH/SUS. É através dessa autorização que os hospitais, profissionais de saúde, serviços auxiliares de diagnose e terapia (SADT) serão remunerados pelos serviços prestados aos usuários do SUS (NOB-SUS/96).

diálise, certamente incorreriam em custos indiretos adicionais, bem como em custos diretos devido à diálise.

MACH e VENULET (1975), ao proporem metodologia para cálculo dos custos de uma doença, orientam que inseridos no cálculo dos custos diretos devem estar os custos relativos às medidas de prevenção de reações adversas a medicamentos, assim como as utilizadas para o diagnóstico dessas reações.

Os custos da prevenção de RAMs, acrescentam os autores, são frequentemente omitidos nos cálculos, provavelmente porque são considerados baixos em proporção aos outros itens, como por exemplo, administrar potássio suplementar nos pacientes tratados com diuréticos tiazídicos.

Essa observação é constatada na maioria dos estudos selecionados neste trabalho. Não obstante, COUFFIGNAL e col. (2000) calcularam um custo médio por paciente de US\$ 59,00 em tratamentos preventivos que variaram de US\$ 0,00 a US\$ 2.680,00, sendo que três quartos desses gastos foram com antieméticos e com fatores sangüíneos.

Outro estudo, o de LAPEYRE-MESTRE e col. (1997), apresentou o maior valor do custo médio por RAM: US\$ 5.796,00. Esse valor é justificado, principalmente, pelas 182 RAMs graves ocorridas em 62% dos pacientes, dos quais quase 10% necessitaram de transfusões sangüíneas e 7,7% utilizaram fatores estimulantes de crescimento hematopoiéticos, produtos considerados de alto custo, como a filgrastima²¹, que visam corrigir as neutropenias e leucopenias provocadas por agentes antineoplásicos.

Essas reações adversas consumiram 1,9% do orçamento total anual do hospital e 15% do orçamento do ano para medicamentos, causando um adicional de 32% no custo anual acumulado total por paciente na instituição.

Esse fato levou, então, esses pesquisadores a planejar um segundo estudo no mesmo hospital sobre os resultados econômicos e clínicos registrados naquele ano para comparar a efetividade dos diferentes agentes quimioprotetores ou tratamentos de suporte que poderiam ser usados para se evitar RAMs (fatores de crescimento hematopoiéticos, antieméticos, agentes citoprotetores etc).

²¹ Granulokine® 300mcg/fa, preço: R\$ 379,43 (Guia Farmacêutico Brasíndice – 20/10/2003).

Quanto aos tipos de custos, a pesquisa só localizou na literatura estudos de custos diretos de RAMs ocorridas em hospitais. Não obstante, foi encontrada uma publicação sobre os custos totais, diretos e indiretos, de toxicidade induzida pelos quimioterápicos antineoplásicos em pacientes com câncer ovariano, mas sob tratamento ambulatorial.

Esse estudo, realizado nos EUA por CALHOUN e col. (2001), elegeu três reações adversas comuns (neurotoxicidade, neutropenia e trombocitopenia) induzidas por quimioterápicos antineoplásicos utilizados no tratamento desse tipo de câncer.

Foram constituídos três grupos de pacientes para os quais foram calculados os custos diretos, considerados como sendo os recursos consumidos diretamente no tratamento das RAMs: medicamentos (inclusive de venda livre); consultas médicas (ambulatoriais e em unidades de emergência); testes de laboratórios; hospitalizações; e chamadas telefônicas (para médicos ou enfermeiras, em tempo médio estimado de 15 minutos).

Os custos indiretos considerados para o cálculo foram: perda de produtividade (salários perdidos da paciente ou de ajudantes); gastos com pagamento de ajudantes durante o episódio da toxicidade para atividades diárias da vida.

Calcularam-se os valores do custo médio direto e indireto por paciente e multiplicaram-se pelo número total de pacientes de cada grupo.

Observou-se que o custo médio total por paciente de neurotoxicidade foi o menor dos três grupos (US\$ 4.908,00), sendo que 86% desses custos foram referentes a custos indiretos, principalmente gastos com perdas de salários de ajudantes das pacientes.

Em contrapartida, a neutropenia teve o maior custo médio por paciente (US\$ 11.380,00) e, desses, 66% foram referentes aos custos diretos, principalmente com internações hospitalares.

Os cálculos dos custos no setor da saúde são extremamente complexos e, na melhor das hipóteses, obtêm-se apenas valores aproximados, mas que são capazes de providenciar bases para decisões e alocações de orçamentos limitados (MACH e VENULET 1975).

Em uma análise crítica, KARCH e LASAGNA (1975) questionaram a magnitude do problema das RAMs quanto aos dados obtidos nos estudos da literatura, qualificando-os como incompletos, arbitrários, não representativos e não controlados e julgaram as estimativas de custos com acurácias questionáveis.

É verdade que não são bem conhecidos os valores exatos das incidências das RAMs, dos seus custos, grau de morbidade, mortalidade e índices de previsibilidade, mas a sua ocorrência e conseqüências para os pacientes são um fato.

Diante disso, somente com políticas sérias educacionais dos profissionais de saúde, é possível reduzir as RAMs e seus custos diretos, indiretos e intangíveis para a sociedade.

Nessa direção é que aponta um estudo de KINKY e col. (1999) sobre a redução de custos obtida em um hospital americano, a partir do trabalho de um Serviço de Informação de Medicamentos (DIS – *Drug Information Service*) no Departamento de Farmácia. Esse serviço, num período de estudo de 6 semanas, forneceu 570 informações sobre medicamentos, e, dessas, 77 resultaram em uma economia estimada de US\$ 195.000,00.

O Brasil carece de estudos que possibilitem realizar um diagnóstico dos custos de RAMs.

A real incidência das RAMs é difícil de ser avaliada pela falta de diagnóstico diferencial, de instrumentos precisos e, não menos importante, da notificação.

KARCH e LASAGNA (1975) chamam a atenção para as dificuldades em discernir se um determinado evento é resultante de um medicamento específico ou se é devido à doença de base do paciente. Esse complicador ocorre porque, segundo os autores, a maioria dos pacientes que sofrem reações adversas, freqüentemente, têm várias doenças de base e recebem muitas medicações.

Partindo da avaliação de COUTTOLENC e ZUCCHI (1998) de que poucos são os hospitais que calculam os seus custos, estudar os custos das RAMs em hospitais brasileiros é tarefa muito difícil. E, considerando-se a hipótese de realizar esse estudo em um hospital público da rede do SUS utilizando a sua tabela de remuneração de procedimentos, o resultado obtido seria pouco factível, pois a tabela remunera valores fixos e não custos, além de não possuir mecanismos para considerar e remunerar um

prolongamento de uma internação hospitalar causada por RAM. Acrescenta-se a isso o fato de serem irrisórios os valores referentes à remuneração frente aos reais custos hospitalares.

O projeto dos Hospitais Sentinelas da ANVISA é um início promissor para se desenvolver nos hospitais brasileiros o hábito, entre os profissionais de saúde, de notificar as suspeitas de reação adversa, elegendo a farmacovigilância como um tema central no uso racional de medicamentos, para que, num futuro não muito distante, se possa conhecer e quantificar as RAMs hospitalares, criar formas de prevenção e desenvolver métodos para calcular os seus custos para o Sistema de Saúde.

VI. Conclusões

VI. CONCLUSÕES

1. A revisão da literatura até o ano de 2002 destacou apenas 17 publicações para atender aos critérios formalizados. Nesses termos, pode-se concluir que o estudo do custo das reações adversas a medicamentos, ocorridas em pacientes hospitalizados ou causando internações hospitalares, é escasso ou bem pouco divulgado. Além disso, nenhum estudo foi realizado em contexto de economia periférica ou antes da década de 80. Paradoxalmente, não tem havido estímulo para pesquisa sobre custos de RAMs onde os recursos são usualmente mais disputados.
2. A análise das populações estudadas revelou que a maioria dos pacientes que sofreram RAMs estavam na faixa etária entre 50 e 70 anos, em concordância com a literatura sobre o tema que indica que os idosos estão entre os indivíduos mais suscetíveis a sofrerem reações adversas. Embora a literatura aponte o sexo feminino como mais suscetível a RAMs, em grande parte dos artigos (47%) não se observou distinção na ocorrência de reações adversas entre os sexos.
3. A maioria dos estudos analisou os custos de reações adversas classificadas como graves, possivelmente devido ao impacto que provocam, em termos de gastos, para o sistema de saúde. 17,6% dos estudos referiam-se a anti-inflamatórios não esteroidais. Esses são responsáveis por grande número de internações hospitalares, possivelmente em decorrência de sua toxicidade gastrointestinal, cujos danos podem elevar em 1,45 vezes o custo do tratamento de artrites.
4. Observou-se ampla dispersão das variáveis analisadas no estudo. Assim, a incidência das RAMs que levaram a internações variou de 0,28 a 7,2%, enquanto a incidência de RAMs ocorridas durante a internação hospitalar variou entre 1,3 a 19%. Também a taxa de mortalidade causada por RAMs e apresentada em 7 estudos (41%) variou de 0,25 a 26%. Da mesma forma, 5 estudos (29,4%) avaliaram a previsibilidade das RAMs, sendo que a incidência daquelas

consideradas passíveis de prevenção variou de 30 a 91%. A ampla dispersão também foi verificada no custo médio estimado por RAM, o qual apresentou variação de US\$ 25,00 a US\$ 5.796,00.

5. Os valores dos custos médios das RAMs verificados nos estudos, independentemente da metodologia utilizada para a sua obtenção, são valores relativamente altos (a maioria está acima de US\$ 1.000,00), em se tratando do controle de uma RAM que poderia muitas vezes ter sido evitada. As cifras indicam que as RAMs exigiram para o seu tratamento um consumo grande de recursos e/ou de altos custos.
6. Todos os trabalhos avaliaram somente os custos diretos das RAMs, possivelmente devido à grande dificuldade de se avaliar outros tipos de custos.
7. Foram verificados três métodos para o cálculo do custo das RAMs: (a) baseados na duração da internação hospitalar; (b) calculados a partir da contabilização individual de todos os recursos consumidos e serviços utilizados e (c) calculados com base nos GRDs (Grupos Relacionados por Diagnósticos) do sistema de saúde. Pode-se concluir que o método mais simples de ser executado é o primeiro, pois não são levadas em consideração todas as variáveis envolvidas no custo da RAM.
8. Não foram encontrados estudos realizados em hospitais brasileiros. A primeira dificuldade está ligada possivelmente à determinação da incidência das RAMs, as quais carecem de diagnóstico diferencial e instrumentos mais precisos para sua determinação. Há, ainda, uma falta de estímulo dos profissionais de saúde em fazer a notificação das suspeitas de RAMs, o que poderá ser minimizado a partir da iniciativa dos Hospitais Sentinela.
9. No Brasil, os dados sugerem que a dificuldade no cálculo dos custos de RAMs em hospitais está também ligada à forma de remuneração do SUS, o qual faz uso de

uma tabela de procedimentos com valores “fixos” e não custos. Não existem mecanismos que considerem e remunerem o prolongamento de internações hospitalares causadas por reações adversas. Esses poderiam tornar os valores de remuneração mais próximos dos gastos hospitalares reais.

10. Alguns estudos sugerem que grande parte das reações adversas ocorridas em hospitais são passíveis de prevenção, dada a sua natureza. Nesse sentido, a prevenção dessas reações é fator determinante na diminuição da morbidade e/ou mortalidade e, como foi demonstrado, na diminuição do tempo de internação e dos recursos e serviços utilizados durante esse período. Em países em desenvolvimento, onde os recursos são escassos, a redução das RAMS poderia permitir a melhoria do atendimento de outras demandas também importantes do sistema de saúde.
11. A ampla dispersão observada nos parâmetros estudados impede uma comparação dos trabalhos e sugere a necessidade da proposição de uma metodologia de referência que permita confronto dos custos reais envolvidos nas reações adversas hospitalares, com vistas à sua redução.

VII. Referências

VII. REFERÊNCIAS

Almagia IA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: repercusión econômica. In: I Jornadas de farmacovigilancia – medicamentos y seguridad; 2000 mar 24-25: Sevilla (España). Sevilla: Hospitales Universitarios Virgen del Rocio; 2000. p. 65-74.

[ANVISA] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA amplia ações de vigilância de efeitos adversos em hospitais. **ANVISA. Bol Inform** 2001a; (agosto): 4-5.

[ANVISA] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacovigilância** [on line] 2001b. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/planofarmacovigilancia.htm>. [2002 jan 24].

[ANVISA] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. País conta com centro para notificar reação adversa. **ANVISA. Bol Inform** 2001c; (maio): 6.

[ANVISA] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacovigilância**. [on line] 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/plano/index.htm>. [2003 nov 14].

Barnum H, Kutzin J. Public hospitals in developing countries: resource use, cost, financing. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1993. [Resenha de R Akhtar. **Soc Sci Med**. 1997; 45: 1459 – 1464]

Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. **JAMA**. 1995; 274: 29-34.

Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. **JAMA**. 1997; 277: 307-311.

Bates DW. Drugs and adverse drug reactions: how worried should we be? **JAMA**. 1998; 279: 1216-1217.

Beringer PM, Wong-Beringer A, Rho JP. Economic aspects of antibacterial adverse effects. **Pharmacoeconomics**. 1998; 13: 35-49.

Biriell C, Olsson S. O programa de farmacovigilância da OMS. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S, editores. **Epidemiologia do medicamento**. São Paulo: Hucitec/Rio de Janeiro: Abrasco; 1989. p.153-176.

Bloom BS. Cost of treating arthritis and NSAID – related gastrointestinal side-effects. **Aliment Pharmacol Ther**. 1988; 2S: 131-139.

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.

Brennan TA, Leape LL, Laird N, Herbert L, Localio AR, Lawters AG et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. **N Engl J Med**. 1991; 324: 370-376.

Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: differences and similarities. **N Engl J Med**. 1991; 324: 1716-1723.

Calhoun EA, Chang CH, Welshman EE, Fishman DA, Lurain JR, Bennett CL. Evaluating the total costs of chemotherapy-induced toxicity: results from a pilot study with ovarian cancer patients. **Oncologist**. 2001; 6: 441-445.

Capellà D, Laporte JR. Mecanismos de produção e diagnóstico clínico dos efeitos indesejáveis produzidos por medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S, editores. **Epidemiologia do medicamento**. São Paulo: Hucitec/Rio de Janeiro: Abrasco; 1989. p.115-124.

Caranasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. Drug – induced illness leading to hospitalization. **JAMA**. 1974; 228: 713-717.

Carné X, Laporte JR. Metodologia epidemiológica básica em farmacovigilância. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S, editores. **Epidemiologia do medicamento**. São Paulo: Hucitec/Rio de Janeiro: Abrasco; 1989. p.125-138.

Chevat C, Peña BM, Al MJ, Rutten FFH. Healthcare resource utilisation and costs of treating NSAID-associated gastrointestinal toxicity: a multinational perspective. **Pharmacoeconomics**. 2001; 19: 17-32.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. **JAMA**. 1991; 266: 2847-2851.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. **JAMA**. 1997; 277: 301-306.

Couffignal AL, Lapeyre-Mestre M, Bonhomme C, Bugat R, Montastruc JL. Effets indésirables des médicaments anticancéreux: à propos d'une étude de pharmacovigilance au sein d'une institution spécialisée en cancérologie. **Thérapie**. 2000; 55: 635-641.

Couttolenc BF, Zucchi P. **Gestão de recursos financeiros**. São Paulo: IDS/NAMH/FSP-USP/Banco Itaú; 1998. (Saúde e cidadania, 10).

Davies DM. **Textbook of adverse drug reactions**. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1991. History; p.1-4.

Dennehy CE, Kishi DT, Louie C. Drug-related illness in emergency department patients. **Am J Health Syst Pharm**. 1996; 53: 1422-1426.

Detournay B, Fagnani F, Pouyanne P, Haramburu F, Begaud B, Welsch M et al. Coût des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux. **Thérapie**. 2000; 55: 137-139.

Dormann H, Selbach UM, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization: computerized monitoring versus stimulated spontaneous reporting. **Drug Saf**. 2000; 22: 161-168.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnoses and management. **Lancet**. 2000; 356: 1255-1259.

Einarson TR. Drug-related hospital admissions. **Ann Pharmacother**. 1993; 27: 832-838.

Eisenberg JM, Koffer H, Glick HA, Connell ML, Loss LE, Talbot GH et al. What is the cost of nephrotoxicity associated with aminoglycosides? **Ann Intern Med**. 1987; 107: 900-909.

Eisenberg JM. Clinical economics: a guide to economic analysis of clinical practices. **JAMA**. 1989; 262: 2879-2886.

Farhat FCLG. **Contribuição ao estudo de utilização de medicamentos em enfermaria de clínica médica e à organização de informações técnicas sobre medicamentos na instituição hospitalar**. São Paulo; 2001. [Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP].

Figueras A, Napchan BM, Bergsten-Mendes G. **Farmacovigilância: ação na reação.** Programa de farmacovigilância São Paulo: Centro de Vigilância Sanitária/Secretaria de Estado da Saúde; 2002.

Finkler SA. The distinction between cost and charges. **Ann Internal Medicine.** 1982; 96: 102-109.

Fisher-Pühler P. O acesso ao fármaco. In: Negri B, Viana ALA, organizadores. **O Sistema Único de Saúde em dez anos de desafio.** São Paulo: Sobravime/Cealag; 2002. p.315-351.

Frenkel J. O mercado farmacêutico brasileiro: a sua evolução recente, mercados e preços. In: Negri B, Di Giovanni G, organizadores. **Brasil: radiografia da saúde.** Campinas: UNICAMP/IE; 2001. p.157-174.

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. **Drug Saf.** 1997; 6: S79-S90.

Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. **N Engl J Med.** 1971; 284: 878-881.

Hurwitz N, Wade OL. Intensive monitoring of adverse reactions to drugs. **BMJ.** 1969; 1: 531-536.

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

Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions: a critical review. **JAMA.** 1975; 234: 1236-1241.

Kinky DE, Erush SC, Laskin MS, Gibson GA. Economic impact of a drug information service. **Ann Pharmacother.** 1999; 33: 11-16.

Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégau B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. **Eur J Clin Pharmacol.** 2000; 55: 181-186.

Lanas A. Impacto económico de los efectos secundarios gastrointestinales asociados a antiinflamatorios no esteroides en el Servicio Nacional de Salud. **Med Clin.** 2000; 114: 46-53.

Lapeyre-Mestre M, Gary J, Machelard-Roumagnac M, Bonhomme C, Bugat R, Montastruc JL. Incidence and cost of adverse drug reactions in a French cancer institute. **Eur J Clin Pharmacol.** 1997; 53: 19-22.

Laporte JR, Baksaas I, Lunde PKM. General background. In: Dukes MNG, editor. **Drug utilization studies - methods and uses.** Copenhagen: WHO Regional Publications, European series, 45; 1993. p.5-22.

Lawson DH. Epidemiology. In: Davies DM, editor. **Textbook of adverse drug reactions.** 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1991. p.5-17.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA.** 1998; 279: 1200-1205.

Leape LL, Troyen AB, Laird N, Lawters AG, Localio AR, Barnes BA 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.

Mach EP, Venulet J. The economics of adverse reactions to drugs. **WHO Chronicle**. 1975; 29: 79-84.

Machado-dos-Santos SC. A política de fármacos eleva a política de saúde. In: Negri B, Viana ALA, organizadores. **O Sistema Único de Saúde em dez anos de desafio**. São Paulo: Sobravime/Cealag; 2002. p.353-387.

Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM, Reis AMM. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Editora Atheneu; 2000. p.125-145.

Martys CR. Adverse reactions to drugs in general practice. **BMJ**. 1979; 2: 1194-1197.

Matos AJ. **Gestão de custos hospitalares: técnicas, análise e tomada de decisão**. São Paulo: STS; 2002.

Medici AC. **Economia e financiamento do setor saúde no Brasil: balanços e perspectivas do processo de descentralização**. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 1994a. Condicionantes do financiamento à saúde na América Latina: os efeitos da crise e os mecanismos de ajuste econômico. p.43-56. (AD Saúde - Série Temática, 3).

Medici AC. **Economia e financiamento do setor saúde no Brasil: balanços e perspectivas do processo de descentralização**. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 1994b. O crescimento dos gastos com saúde e as formas de racionalização. p.29-42. (AD Saúde - Série Temática, 3).

Mellin GW, Katzenstein M. The saga of thalidomide - neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. **N Engl J Med**. 1962; 267: 1238-1244.

Melmon KL. Preventable drug reactions: causes and cures. **N Engl J Med.** 1971; 284: 1361-1367.

Ministério da Saúde. **Norma operacional básica do Sistema Único de Saúde/NOB-SUS 96.** Brasília; 1997.

Moore N, Briffaut C, Noblet C, Normand CA, Thuillez C. Indirect drug-related costs. **Lancet.** 1995; 345: 588-589.

Moore N, Lecoindre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. **Br J Clin Pharmacol.** 1998; 45: 301-308.

Noronha JC, Ugá MAD. O sistema de saúde dos Estados Unidos. In: Buss PM, Labra ME, organizadores. **Sistemas de saúde: continuidades e mudanças.** São Paulo: Hucitec/Rio de Janeiro: Fiocruz; 1995. p.177-218.

[OECD] Organization for Economic Cooperation and Development. **OECD data show health expenditures at an all-time high.** [on line] 2003. Disponível em: <http://www.ocde.org/> [2003 out 12]

[OMS] Organización Mundial de la Salud. Estrategia farmacéutica de la OMS. [on line] In: **55ª Asamblea mundial de la salud;** 2002 mar 28; Ginebra. Disponible en: <http://www.who.int/gb/EB-WHA/PDF/WHA55/sa5512.pdf>. [2003 nov 10].

[OMS] Organización Mundial de la Salud. Como desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. **Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos.** [on line] 2003. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/library/edm-general/6paggers/No.6-6pg.sp.pdf>. [2003 nov 09].

Panorama Setorial Gazeta Mercantil. **Sistema Hospitalar.** São Paulo; 1998. V.1.

Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. **Am J Hosp Pharm.** 1994; 51: 2268-2272.

Piola SF, Biasoto Júnior G. Financiamento do SUS nos anos 90. In: Negri B, Di Giovanni G, organizadores. **Brasil: radiografia da saúde.** Campinas: UNICAMP/IE; 2001. p.219-232.

Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. **JAMA.** 1977; 237: 879-881.

Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. **BMJ.** 2000; 320: 1036.

Powe NR, Steinberg EP, Erickson JE, Moore RD, Smith CR, White Jr RI et al. Contrast medium-induced adverse reactions: economic outcome. **Radiology.** 1988; 169: 163-168.

Powe NR, Moore RD, Steinberg EP. Adverse reactions to contrast media: factors that determine the cost of treatment. **AJR Am J Roentgenol.** 1993; 161: 1089-1095.

Rawllins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. **Textbook of adverse drug reactions.** 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1991. p.19-45.

Sanchez LA. Pharmacoeconomics: principles, methods, and application to pharmacotherapy. In: Dipiro JT et al. **Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.** 3rd ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1997. p.3-14.

Santos GF. Financiamento e investimento na saúde pública de 1995 a 2002. In: Negri B, Viana ALA, organizadores. **O Sistema Único de Saúde em dez anos de desafio**. São Paulo: Sobravime/Cealag; 2002. p.391-410.

Schlienger RG, Oh PI, Knowles SR, Shear NH. Quantifying the costs of serious adverse drug reactions to antiepileptic drugs. **Epilepsia**. 1998; 39: S27-S32.

Seeger JD, Kong SX, Schumock GT. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. **Pharmacotherapy**. 1998; 18: 1284-1289.

Spreux A, Chichmanian RM, Castot A. Impact économique des effets indésirables des médicaments: quelques réflexions. **Thérapie**. 1992; 47: 385-388.

Stoukides CA, D'Agostino PR, Kaufman MB. Adverse drug reaction surveillance in an emergency room. **Am J Hosp Pharm**. 1993; 50: 712-714.

Strom BL. **Pharmacoepidemiology**. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 1994. What is Pharmacoepidemiology?; p.3-14.

Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. **Ann Pharmacother**. 2000; 34: 1373-1379.

Tognoni G, Laporte JR. Estudos de utilização de medicamentos de farmacovigilância. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S, editores. **Epidemiologia do medicamento**. São Paulo: Hucitec/Rio de Janeiro: Abrasco; 1989. p.43-55.

Vargas E, Cabrera L, Morón A, García M, Soto J, Guadarrama I. Evaluación del coste hospitalario derivado del diagnóstico y tratamiento de las hemorragias

digestivas en pacientes tomadores de antiinflamatorios no esteroideos. **Rev Esp Enferm Dig.** 2001; 93: 390-393.

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **N Engl J Med.** 1999; 340: 1888-1897.

[WHO] World Health Organization. **International drug monitoring: the role of national centres.** Geneva; 1972. (WHO Technical Report Series, 498).

[WHO] World Health Organization. **Serious adverse event.** [on line] 2002. Disponível em: <http://www.who-umc.org/umc.html>. [2003 nov 10].

Anexo I

ANEXO I - TABELA DE PROCEDIMENTOS DO SIH/SUS

A NOB-SUS/96¹ no item 12.2, sobre “Remuneração por Serviços Produzidos”, estabelece as normas dos pagamentos diretos aos prestadores estatais ou privados, contratados e conveniados, referentes a serviços realizados, conforme programação e mediante prévia autorização dos gastos, segundo valores fixados em Tabelas de Procedimentos editadas pelo órgão competente do Ministério – SAS/MS (Secretaria de Assistência à Saúde do Ministério da Saúde).

Essa forma de pagamento só é realizada aos prestadores que não fazem parte das transferências regulares e automáticas fundo a fundo, isto é, do Fundo Nacional de Saúde para os Fundos Estaduais e Municipais de Saúde.

A remuneração das internações hospitalares (item 12.2.1 – NOB-SUS/96) é realizada com base na AIH.

As principais tabelas de procedimentos são: Tabela de Procedimentos Médicos (tratamentos clínicos e cirúrgicos), Tabela de SADT (Serviços Auxiliares de Diagnose e Terapia), Tabela de Procedimentos Especiais e Tabela de Compatibilidade de Prótese.

Essas tabelas são formadas por códigos de 8 dígitos, assim representados: XX – YYY – ZZ – D.²

XX indica especialidade do procedimento; YYY indica o procedimento; ZZ indica o órgão ou região anatômica; e D é o dígito verificador que tem a função de identificar se o código do procedimento foi corretamente transcrito ou se houve erro ou troca de algarismos ou posições.

Exemplificando a codificação de um procedimento médico:

Procedimento: Hemorragias digestivas – código: 75.500.124

75 – Doenças do aparelho digestivo

500 – Procedimento em adulto

¹ NOB-SUS – Norma operacional básica do Sistema Único de Saúde – é um instrumento de regulação do SUS que inclui as orientações operacionais propriamente ditas, explícita e dá consequência prática, em sua totalidade, aos princípios e às diretrizes do Sistema, consubstanciados na Constituição Federal e nas Leis Orgânicas da Saúde 8080/90 e 8142/90.

² “Conhecendo o SIH-SUS” – Secretaria de Estado da Saúde – Avaliação e Controle / Divisão de Faturamento.

12 – Estômago

4 – Dígito verificador

Para esse tipo de procedimento, a tabela de remuneração, atualizada em agosto/2003, pagaria ao hospital prestador do serviço os valores discriminados:

SH – Serviços Hospitalares (diárias hospitalares completas) – R\$ 190,37;

SP – Serviços dos Profissionais – R\$ 46,39;

SADT (exames de laboratório, RX, ultrassonografia etc) – R\$ 39,05;

totalizando R\$ 275,81 para uma hospitalização de até 6 dias de permanência.

Os valores dos procedimentos referentes a internações hospitalares constituem um valor fixo, tipo “pacote”, no qual já estão incluídas diárias hospitalares (com tempo de permanência máxima preestabelecido, que pode ser estendido até o dobro sem alterar o valor do procedimento), remuneração de SADT e remuneração de serviços profissionais, independente do grau de gravidade do paciente.

É possível alterar o valor de uma AIH quando o paciente requer terapia intensiva ou procedimentos especiais (administração de sangue, plaquetas, fatores sangüíneos, albumina humana, tomografia computadorizada, arteriografia de carótida etc.). Para isso, utiliza-se a Tabela de Procedimentos Especializados.

Mas tudo isso também é remunerado a partir de valores fixos e independentes da quantidade de um mesmo procedimento realizado ou de um medicamento administrado, por exemplo, se o paciente utilizar 1 ou 10 frascos de albumina humana, o valor a ser pago será o mesmo.

Além das considerações acima, deve-se notar que os valores contidos na tabela estão muito abaixo dos gastos reais. É o que se pode constatar através do exemplo abaixo:

No caso de um paciente internado com diagnóstico de agranulocitose, causada por uma RAM, utilizam-se, normalmente, no tratamento dessa reação adversa, vários frascos do medicamento filgrastima 300mcg, cujo preço de cada frasco (Granulokine®) é de R\$ 379,43 (em 20/11/2003). Para um período de permanência hospitalar de até 12 dias, a tabela SIH/SUS remuneraria essa internação através de uma AIH no valor de R\$ 274,90, valor que não cobre sequer o preço de um frasco do medicamento utilizado.