

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara

**Avaliações dos Estudos Farmacoeconômicos em
Vigilância de Medicamentos**

Amanda Caetano Batista

Araraquara – SP

2011

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara

Avaliações dos Estudos Farmacoeconômicos em Vigilância de Medicamentos

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau
de Farmacêutico-Bioquímico.

Amanda Caetano Batista

Orientador: Prof. Dra. Patrícia de Carvalho Mastroianni
Departamento de Fármacos e Medicamentos

Araraquara

2011

Dedicatória

Aos meus pais Williams e Roseli, e minha irmã Camila, pela participação em minhas conquistas, apoio e amor incondicional ao longo dos anos.

À minha avó Luiza, pelo apoio e motivação que sempre me proporcionou.

À minha orientadora Patrícia de Carvalho Mastroianni, que preocupada com a formação de seus alunos, mostrou-se um exemplo de profissional.

Agradecimentos

À minha orientadora Patrícia de Carvalho Mastroianni, pela ajuda e preocupação na orientação deste trabalho.

À Fabiana Rossi Varalo, por toda contribuição neste trabalho.

Aos meus amigos de São Paulo, que mesmo distante sempre me apoiaram e contribuíram para minha formação.

Aos amigos que fiz Araraquara, os quais me deram forças nos momentos difíceis e me proporcionaram alegrias em momentos inesquecíveis.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 FARMACOECONOMIA.....	12
1.1 FARMACOVIGILÂNCIA.....	16
2. OBJETIVOS.....	20
3. METODOLOGIA.....	22
4. RESULTADOS.....	26
5. DISCUSSÃO.....	38
6. CONCLUSÃO.....	44
7. REFERÊNCIAS.....	46

Resumo

Propôs-se identificar estudos farmacoeconômicos segundo tipo de estudo (custo-efetividade, custo-benefício, minimização de custos ou custo-utilidade) em farmacovigilância e conhecer os resultados econômicos dos estudos de vigilância pós-comercialização. Por meio de uma revisão bibliográfica direcionada, selecionou-se estudos originais, considerando publicações nos anos de 1966-2010, durante o período de março a maio de 2011, utilizando-se os descritores científicos em saúde “sistemas de notificação de reações adversas a medicamento” OR “erros de medicação” OR “vigilância de drogas comercializadas” OR “vigilância de evento sentinela” AND “análise custo-benefício” OR “análise custo-eficiência” OR “custos e análise de custo” OR “custos hospitalares” OR “custo-efetividade” OR “avaliação de custo-efetividade” OR “custos de medicamentos” nas bases de dados Lilacs, e Pubmed/Bireme. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos com idioma em inglês, espanhol e português; artigos originais; artigos que avaliem custo de RAM e/ou intervenções; artigos que avaliem o impacto e/ou consequência de um efeito adverso na farmacoeconomia; e foram excluídos da amostra, os artigos em outros idiomas e publicações de cartas, revisões, editoriais e notícias; artigos inacessíveis e aqueles cuja leitura flutuante do título e resumo mostrou-se fora da proposta do trabalho. Identificou-se 13 artigos que contemplaram os critérios de inclusão proposto. Os tipos de análise identificados foram: análise de custo-benefício (12) e análise de custo-efetividade (1). Não foram identificados estudos com análise de custo utilidade e minimização de custos. As considerações dos estudos avaliados salientam a necessidade de pesquisas posteriores, para fortalecer as hipóteses testadas, evidenciando os resultados econômicos nas ações de farmacovigilância. Além disso, faz-se necessário o desenvolvimento de estudos que avaliem o impacto econômico dos desvios de qualidade e queixas técnicas de medicamentos para averiguar os gastos desta natureza e para estabelecimento de um efetivo controle pós-comercialização dos medicamentos registrados. A existência de poucos manuscritos que abordam aspectos farmacoeconômicos relacionados com a farmacovigilância pode ser explicada pelo fato dessas pesquisas serem recentes; a publicação mais antiga identificada neste trabalho tem aproximadamente 10 anos; além do difícil acesso de alguns estudos (73).

Lista de Ilustrações

Figura 1. Fluxograma da seleção e análise de conteúdo dos artigos encontrados nas bases de dados Lilacs e Pubmed (Medline), no período de 1966-2010 (n = 310).....**25**

Figura 2. Quadro Ilustrativo de resultados encontrados segundo aspectos levantados.....**35**

Lista de Tabela

Tabela 1. Relação dos estudos farmacoeconômicos – Análise de Custo-Efetividade e Análise de Custo-Benefício, segundo o país, método e resultados encontrados.....	27
--	-----------

Lista de Abreviaturas

AINES = antiinflamatórios não esteroidais

CBO = contraste de baixa osmolalidade

EAs = eventos adversos

EAM = eventos adversos a medicamentos

ERV = enterococos resistente a vancomicina

M.O. = microrganismo

PAV = pneumonia associada à ventilação

PRM = problema relacionado ao medicamento

RAM = reação adversa ao medicamento

TC = tomografia computadorizada

1. Introdução

Associando-se o conhecimento proveniente da Farmacologia Clínica e da Epidemiologia surgiu a Farmacoepidemiologia, que pode ser definida como a aplicação de conhecimentos, métodos e raciocínio de ambas, para estudar o uso de medicamentos em populações humanas, bem como, os efeitos tanto benéficos como adversos. Possui como objetivo descrever, explicar, prever e controlar os efeitos e usos de tratamentos farmacológicos em populações definidas no tempo e espaço (STROM, 2000). Neste contexto da farmacoepidemiologia torna-se interessante o estudo e avaliações farmacoeconômicas em vigilância de medicamentos.

1.1 Farmacoeconomia:

A farmacoeconomia é a aplicação da economia ao estudo dos medicamentos com a otimização da utilização de recursos financeiros sem prejuízo à qualidade do tratamento; a descrição, a análise e a comparação dos custos e das consequências de terapias medicamentosas para os pacientes, os sistemas de saúde e a sociedade, com o objetivo de conciliar as necessidades terapêuticas com as possibilidades de custeio (Secoli *et al*, 2005; Guimarães *et al.*, 2007) .

Seu corpo de conhecimento está pautado na economia da saúde que surgiu nos países desenvolvidos entre as décadas de 1990 e 2000 (Brian, 2004), como estratégia para melhorar a eficiência dos gastos no sistema de saúde (Bootman *et al.*,1996; Drummond *et al.*,1997) . A importância dos estudos nessa área provém da constatação de que os gastos com saúde vêm crescendo em ritmo acelerado em âmbito mundial, preocupando usuários, governos e sociedade (Folland *et al.*,1997) .

Segundo Médici (1994), nos países desenvolvidos os gastos com saúde passaram de 2% a 3% do Produto Interno Bruto (PIB) no final dos anos 40, para aproximadamente 6% a 10% do PIB, na década de 1970 (Burner *et al.*, 1992; Bootman *et al.*, 1996). No Brasil, em 2001, 7,3% do PIB foram gastos na saúde (Raimundo, 2002).

A elevação dos gastos com saúde pode ser explicada por vários fatores, dentre os quais se destacam o envelhecimento populacional, as transformações nas estruturas de morbimortalidade da população e a introdução de novas tecnologias médicas (Médice, 1994; Mendes, 1999). Esses fatores trazem implicações econômicas (medidas preventivas, assistência secundária) que devem ser levadas em consideração.

Um aspecto que merece ressalva são os interesses econômicos das empresas provedoras da tecnologia, que despertam necessidades crescentes entre profissionais e na população, no sentido de elevar o consumo e tornar mais complexa e onerosa a prestação de cuidados à saúde (Médice, 1994; Mendes, 1999).

A economia da saúde, portanto, utilizando-se de instrumentos de avaliação, busca conciliar necessidades de ordem técnica, resultados clínicos e custos de intervenções terapêuticas, com a finalidade de identificar entre duas ou mais alternativas, aquela mais adequada a um grupo de indivíduos, instituição e sociedade (Follador, 1999). A aplicação da economia na prática clínica tem como objetivo apontar que o uso de recursos pode ser mais eficiente.

Representa um valioso instrumento de apoio para tomada de decisões, que envolvem avaliação e direcionamento de investimentos baseados numa distribuição mais racional de recursos, permitindo aos profissionais conciliar

necessidades terapêuticas com possibilidades de custeio individual, das empresas provedoras de serviços ou de sistemas de saúde (Secoli *et al.*, 2005).

Para Basile *et al.* (2000), um dos principais elementos do estudo da farmacoeconomia é a variável custo. O custo representa o valor de todos os insumos (trabalho, materiais, pessoal, entre outros) utilizados na produção e distribuição de bens ou serviço (Flinkler, 1982; Bonbardier & Eisenberg, 1985). Ele representa o elemento comum dos métodos da farmacoeconomia, que engloba os recursos considerados relevantes na aplicação do tratamento. São classificados em direto, indireto e intangível (Eisenberg, 1989; Villar, 1995). Esta classificação permite a constituição do custo total de um produto, programa ou serviço.

- ✓ Custos diretos: relacionados diretamente aos serviços de saúde, que implicam dispêndios imediatos, de identificação objetiva, correspondendo aos cuidados médicos e não médicos (Bonbardier & Eisenberg, 1985; Eisenberg, 1989; Lew *et al.*, 1996).
- ✓ Custos indiretos: relacionados à perda da capacidade produtiva do indivíduo ante o processo de adoecimento ou mortalidade precoce (Bonbardier & Eisenberg, 1985; Eisenberg, 1989; Villar, 1995; Lew *et al.*, 1996).
- ✓ Custos Intangíveis: são custos de difícil mensuração monetária (custos do sofrimento, da dor, da tristeza, da redução da qualidade de vida) (Bonbardier & Eisenberg, 1985; Eisenberg, 1989; Villar, 1995; Lew *et al.*, 1996).

São quatro os tipos de análises estudadas pela farmacoeconomia: minimização de custos, custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade.

- ✓ Análise de minimização de custos: é a forma mais simples de avaliação econômica, somente os custos são submetidos a comparações, pois as eficácias ou efetividades das alternativas comparáveis são iguais (Eisenberg, 1989; Jolicoeur *et al.*, 1992; Sacristán Del Castilho, 1995; Bootman *et al.*, 1996; Drummond *et al.*, 1997). Essa análise é útil na comparação de doses e vias de administração, selecionando-se a de menor custo (Secoli *et al.*, 2005).
- ✓ Análise de custo-benefício: é a análise mais antiga no contexto das avaliações econômicas, pois foi amplamente utilizada no setor público como estratégia de avaliação de viabilidade econômica de projetos sociais, quando comparados em unidades monetárias (Ugá, 1995). Entretanto, é cada vez menos utilizada devido à dificuldade de transformar dimensões intangíveis como, por exemplo, sofrimento, morte, em unidades monetárias (Secoli *et al.*, 2005).
- ✓ Análise de custo-efetividade: o objetivo desta análise é avaliar o impacto de distintas alternativas de intervenção à saúde, permitindo melhorar os efeitos do tratamento em troca da aplicação de recursos adicionais. (Detsky & Naglie, 1990; Drummond, 1994; Ugá, 1995). Representa o tipo de análise mais utilizada na farmacoeconomia, pois possibilita o uso na prática cotidiana das mesmas unidades utilizadas nos ensaios clínicos (Secoli *et al.*, 2005).
- ✓ Análise de custo-utilidade: esta análise mede a quantidade e a qualidade de vida empregando o conceito de utilidade desenvolvido por

economistas, que se refere à satisfação obtida pelo paciente ante o impacto de uma intervenção em saúde. É considerado o tipo de análise mais complexa em farmacoeconomia, pois deve se levar em consideração o ponto de vista do paciente (Secoli *et al.*, 2005)

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, a farmacoeconomia deve incluir, além da avaliação econômica de medicamentos, outros enfoques de importância na garantia do acesso e uso racional dos medicamentos (Mota *et al.*, 2003), incluindo neste contexto estudos e estratégias de farmacovigilância, para que então se alcance um melhor aproveitamento dos tratamentos e recursos de saúde disponíveis.

1.2 Farmacovigilância:

A farmacovigilância consiste da ciência e das atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos (OPAS/OMS, 2002). Seu campo de atuação inclui produtos fitoterápicos, medicamentos tradicionais e complementares, hemoterápicos, produtos biológicos, produtos para a saúde e vacinas (Craven *et al.*, 1997; Meyboom *et al.*, 1999; Fracchia *et al.*, 2000).

A disciplina da farmacovigilância desenvolveu-se consideravelmente, desde o relatório técnico da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1972, e permanece como disciplina clínica e científica dinâmica. Tem sido essencial para se enfrentarem os desafios da crescente gama e potência dos medicamentos (vacinas inclusive), que carregam consigo um inevitável e, às

vezes, imprevisível potencial para dano (Organização Pan-Americana da Saúde, 2005).

A análise da segurança dos medicamentos contribui para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, incentivando sua utilização de forma segura, racional e efetiva incluindo o custo-efetivo (Sicily, 1997).

Segundo a OMS (2002) a farmacovigilância, contempla “quaisquer problemas relacionados a medicamentos (PRM)”, como queixas técnicas, erros de medicação e interações medicamentosas.

De acordo com a definição da ANVISA os PRM acima citados são definidos da seguinte forma:

- ✓ Queixa técnica: qualquer notificação de suspeita de alteração/irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, e que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva;
- ✓ Erro de medicação: qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inadequado de medicamentos ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores;
- ✓ Interação medicamentosa: resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos, ou com alimentos, substâncias químicas ou doenças.

No âmbito da farmacovigilância, os hospitais sentinelas representam uma estratégia adicional para integrar a monitoração de medicamentos à prática clínica. O envolvimento dos profissionais de saúde com os princípios da farmacovigilância tem grande impacto na qualidade da assistência, tanto nos aspectos relacionados à prescrição, quanto na dispensação e no uso de medicamentos. A Rede Sentinela identifica, em produtos sob vigilância, problemas que comprometam a qualidade e a segurança do seu uso e envia às autoridades sanitárias os relatos desses problemas sob a forma de notificação e assim contribui com as ações regulatórias da Anvisa. Neste sentido, o acompanhamento sistematizado dos medicamentos disponíveis no mercado representa um poderoso instrumento gerencial do risco do seu uso (ANVISA, 2011).

As notificações de problemas relacionados a medicamentos e a desvios de qualidade devem ser sempre prioridade (Galato *et al*, 2008), pois a notificação e intervenção farmacêutica reduzem a ocorrência de eventos adversos, aumentam a qualidade assistencial e diminuem custos para os estabelecimentos da saúde (Romano-Lieber *et al*, 2003).

Apesar do progresso que ocorreu na farmacovigilância, o fardo dos eventos adversos a medicamentos (EAM) na saúde pública permanece significativo (Lazarou *et al*, 1998). Em 2000, publicação do *Institute of Medicine* (IOM) constatou eventos adversos preveníveis como uma das principais causas de morte nos Estados Unidos (Kohn *et al*, 2003).

Estudos farmacoeconômicos sobre os custos das reações adversas sugerem que os governos gastam quantias consideráveis do orçamento da saúde para cobrir os custos associados a elas (White, 1999), que em muitos casos são preveníveis.

Ao considerar o custo de uma doença para a sociedade, os EAM e o que é gasto para identificá-las, preveni-las e gerenciá-las precisa ser incluído na análise. À medida que os medicamentos se tornam itens mais proeminentes nos orçamentos da saúde e que se deposita confiança nos médicos para controlar os custos e reduzir suas práticas prescritivas, a farmacovigilância tem importância crescente no tratamento de questões relativas aos custos da saúde (Organização Pan-Americana da Saúde, 2005).

Neste contexto, fica, portanto explícita a necessidade de se adotar abordagem econômica para as questões relacionadas à saúde (Secoli *et al.*, 2005).

2. Objetivos

Identificar estudos farmacoeconômicos em farmacovigilância, segundo a natureza da análise (custo-efetividade, custo-benefício, minimização de custos ou custo utilidade).

Conhecer os resultados econômicos dos estudos de análise da segurança de medicamentos

3. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica direcionada em que se pretendeu identificar os resultados farmacoeconômicos das intervenções em farmacovigilância, através de estudo secundário de artigos com análise econômica (custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício) nos estudos de farmacovigilância.

Uma revisão bibliográfica direcionada é uma forma de pesquisa que utiliza como fonte de dados a literatura sobre determinado tema. Esse tipo de investigação disponibiliza um resumo das evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada (Linde e Willich, 2003).

Por ser uma revisão bibliográfica direcionada, esse é um tipo de estudo retrospectivo e secundário, cuja coleta de dados foi feita nas bases Lilacs, e Pubmed/Bireme, disponíveis no portal: <http://www.bireme.br>, considerando publicações nos anos de 1966-2010. A coleta de dados foi realizada durante os meses de março a maio de 2011. Os descritores científicos em saúde utilizados foram: "sistemas de notificação de reações adversas a medicamento" OR "erros de medicação" OR "vigilância de drogas comercializadas" OR "vigilância de evento sentinela" AND "análise custo-benefício" OR "análise custo-eficiência" OR "custos e análise de custo" OR "custos hospitalares" OR "custo-efetividade" OR "avaliação de custo-efetividade" OR "custos de medicamentos".

Os artigos identificados nas bases de dados acima citadas, foram analisados conforme os seguintes critérios de inclusão: artigos com idioma em inglês, espanhol e português; artigos originais; artigos que avaliaram custo de RAM e/ou intervenções; artigos que avaliaram o impacto e/ou consequência de um efeito

adverso na farmacoeconomia. Foram excluídos da amostra, os artigos e publicações de cartas, revisões, editorias e notícias; artigos inacessíveis e aqueles cuja leitura flutuante do título e resumo mostrou-se fora da proposta do trabalho.

Após análise de leitura flutuante dos artigos seguindo os critérios de seleção e análise prévia de resumo e título dos mesmos procedeu-se a análise de conteúdo propriamente dita.

A análise de conteúdo é definida como sendo uma técnica de tratamento de dados de pesquisa voltada para a descrição objetiva, sistemática e quantitativa do conteúdo de “comunicações” (textos, entrevistas, entre outros) (Bardin, 1977). Busca a interpretação de materiais de caráter qualitativo (Minayo, 1998) e é compreendida em três fases: pré-análise; extrapolação do material; e tratamento dos dados, interferência e interpretação. A pré-análise é a fase de organização, a qual se inicia, geralmente com os primeiros contatos com os documentos; a que se chama “leitura flutuante”. É o primeiro contato do analista com o material em estudo, que visa obter “impressões e orientações” a respeito dos referidos documentos (Bardin, 1977). A seguir, procede-se à escolha dos documentos, à formulação da hipótese e à preparação do material para análise.

A extrapolação do material é uma fase que tem por objetivo a administração sistemática das decisões tomadas na pré-análise. Refere-se, fundamentalmente, às tarefas de codificação que envolvem o recorte (escolha das unidades), a numeração (escolha das regras de contagem) e a classificação (escolha das categorias) (Gil, 2006). Neste estudo, a identificação de medidas (ou ausência de medidas) de farmacovigilância e avaliação de seus impactos farmacoeconômicos.

Após seleção criteriosa dos artigos, foi feita a tabulação dos dados, utilizando-se o *Microsoft Office Excel 2007*, com as seguintes informações: nome dos autores, tipo

de estudo, país de publicação, análise farmacoeconômica, ação de farmacovigilância e resultados/impacto.

4. Resultados

Por meio da utilização dos descritores, foram identificados 310 artigos, destes, apenas 26 foram selecionados, após a leitura flutuante, por contemplarem os critérios de inclusão. Foram excluídos 284 artigos pelos seguintes motivos: estudos de revisão, cartas, editoriais, notícias, publicações em idiomas diferentes do inglês, português e espanhol (87); publicações não disponíveis nas bases de dados dos periódicos CAPES, campus da UNIFESP, UNESP e USP (73) e artigos cujo título e resumo não contemplavam os objetivos do presente estudo (124).

Depois de realizada a análise de conteúdo dos 26 artigos selecionados, foram excluídos estudos, pois: quatro não continham resultados farmacoeconômicos (Blomqvist et al., 2001; Brisson et al., 2001; Poon et al. 2003; Sales et al. 2005), cinco estudos relacionavam a farmacoepidemiologia e não farmacovigilância com a farmacoeconomia (Askarian e Gooran, 2003; Stone et al., 2003; Nakagomi et al., 2005; Baena et al., 2006; Sayed et al., 2008), três estudo que não relacionado com farmacovigilância, apenas com a questão da farmacoeconomia (Geinderberger et al., 1998; Trooskin, 2002; Kirkwood et al., 2007) e um estudo em que os dados da conclusão estava conflitante com os dados do resumo (Decaudin B et al., 2004). Em seguida realizou-se a leitura criteriosa (análise de conteúdo) dos 13 artigos selecionados que contemplavam os critérios de inclusão (Figura 1).

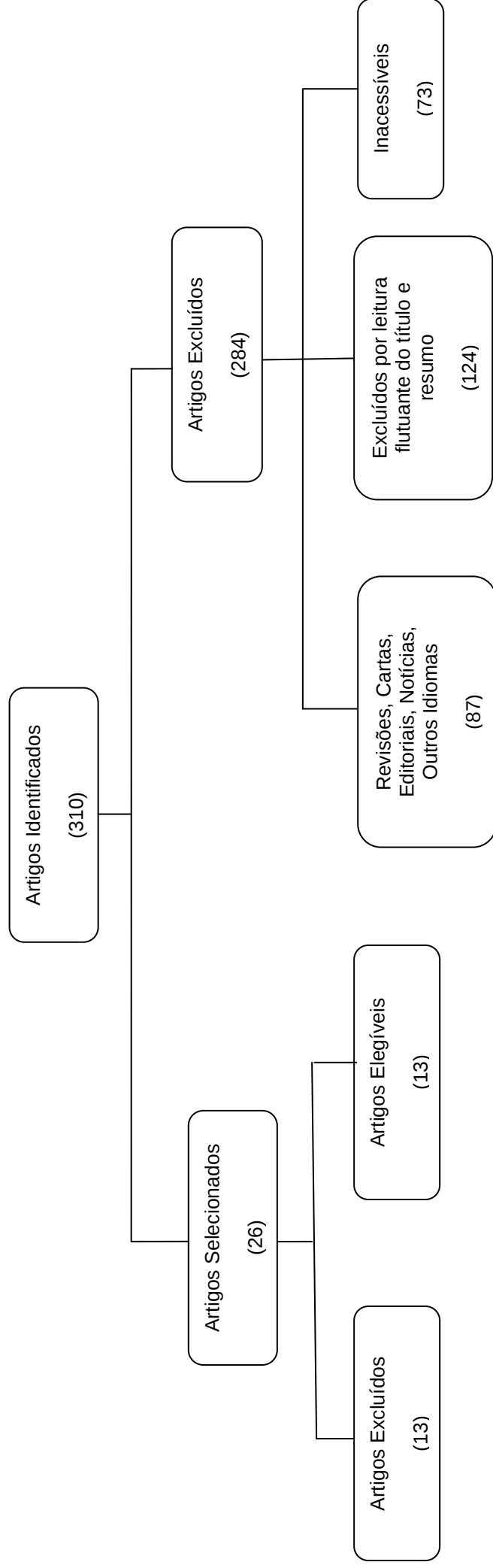


Figura 1. Fluxograma da seleção e análise de conteúdo dos artigos encontrados nas bases de dados Lilacs e Pubmed (Medline), no período de 1966-2010 (n = 310).

Através da análise de conteúdo dos artigos foram levantadas as seguintes informações: autor e ano de publicação, país, análise, ação de farmacovigilância/intervenção e resultado/impacto.

Os estudos foram publicados no período de 2001-2008, foram realizados nos Estados Unidos (8), Espanha (2), Inglaterra (2) e Suíça (1).

Os tipos de análises farmacoeconômicas identificadas foram: análise de custo-efetividade (12) e análise de custo-benefício (1). Quanto às técnicas utilizadas nas intervenções de farmacovigilância, estas foram categorizadas, segundo o método: intervenções educativas, equipes de monitoramento e orientação (5); mudança de protocolos e busca ativa de eventos adversos (EA) (4); implantação de sistemas informatizados que permitem a detecção e prevenção de EA, erros de medicação (2); monitoramento e orientação para redução de EA cardíacos causados por vacinação (1) e estratégias para identificação e consequente monitoramento de medicamentos (1) (tabela 1).

Não foram identificados estudos com análise de custo utilidade e minimização de custos.

Tabela 1. Relação dos estudos farmacoeconômicos – Análise de Custo-Efetividade e Análise de Custo-Benefício, segundo o país, método e resultados encontrados.

Autor e Ano de Publicação	País	Análise	Contexto	Ação de Farmacovigilância/Intervenção	Resultado/Impacto
Falconier <i>et al</i> , 2001	Suíça	Custo-efetividade	Estudo prospectivo de 12 meses em pacientes com problemas renal comparado a um grupo controle retrospectivo em 39 leitos de um hospital universitário	Educação e treinamento de médicos, para ajuste de dose ideal aos pacientes com problemas renais	Ajuste de dose levou a uma economia de custos (13,7% em relação à dose padrão) e prevenção de reações adversas a medicamento
Fertleman <i>et al</i> , 2005	Inglaterra	Custo-efetividade	Estudo realizado com a finalidade de reduzir os erros de medicação e os custos de prescrição no EUA e em hospitais escolas do Reino Unido. Feito em Northwick Park Hospital, Londres coletando dados sobre a prescrição de três rondas pós exames consecutivas nas alas.	Introdução de um farmacêutico nas equipes clínicas de "rondas pós exames nas alas" para analisar admissões de pacientes pelos médicos do hospital	Educação continuada para ambas as profissões, melhoria do atendimento ao paciente, maior eficácia e otimização da prescrição, redução do risco do paciente e do custo do medicamento (£88.6 por paciente por ano) no momento da alta

Autor e Ano de Publicação	País	Análise	Contexto	Ação de Farmacovigilância/Intervenção	Resultado/Impacto
Kaplan <i>et al</i> , 2005	Estados Unidos	Custo-efetividade	Estudo realizado com a finalidade de analisar a extensão dos erros em indicações para uso de pantoprazol IV e avaliar se intervenções multidisciplinares poderiam melhorar seu uso e reduzir os custos. Foram analisados pacientes com prescrição de pantoprazol IV durante quatro meses antes e após as intervenções multidisciplinares realizadas	Trabalho conjunto de médicos e farmacêuticos, que envolvem educação dos médicos, simplificação do processo de pedido (prescrição) de pantoprazol IV, capacitação de farmacêuticos para identificar e corrigir erros de medicação, otimização do uso da endoscopia nos pacientes com prescrição de altas doses de infusão contínua de pantoprazol IV	Abordagem multidisciplinar resultou em melhora no comportamento médico com relação ao uso de pantoprazol IV, melhorias em prescrições adequadas, entretanto não trouxe reduções significativas nos custos
Rosich <i>et al</i> , 2005	Espanha	Custo-efetividade	Estudo realizado para avaliação anterior e posterior a intervenções médicas individuais e em grupos. Dados da prescrição foram obtidos na farmácia do Instituto de Saúde de Catalão, os períodos pré e pós intervenção foram comparados	Intervenções educativas relacionadas à prescrição de AINES, principalmente coxibes. A intervenção educativa foi individualizada para médicos grandes prescritores, e em grupo para outros profissionais. Também foi emitido um alerta da Agência Espanhola de Medicamentos sobre riscos cardiovasculares destes fármacos	Diminuição na prescrição de coxibes, melhora na indicação de AINES e na redução, mantida em longo prazo, do custo por dia de tratamento (redução de 19.480 €/mês no período pós-intervenção imediata e de 18.555 €/mês no período pós-intervenção tardia)

Autor e Ano de Publicação	País	Análise	Contexto	Ação de Farmacovigilância/Intervenção	Resultado/Impacto
Jain <i>et al.</i> , 2006	Estados Unidos	Custo-efetividade	Estudo realizado com a finalidade de mostrar que melhorias na qualidade focadas no trabalho em grupo e mudança de cultura podem reduzir infecções nosocomiais e custos. Foi feito num hospital em Mississippi com 28 leitos de UTI cirúrgicas (95% opupadas) em outubro de 2002 e comparados com os anos de 2001 e 2003 (pré e pós intervenção)	Quatro mudanças foram implementadas: o médico conduziu visitas multidisciplinares; fluxo diário de reunião para avaliar a disponibilidade de leitos; conjuntos de melhores práticas baseadas em evidências, e mudanças de cultura com tomada de decisão em equipe	Melhora nos indicadores (taxas de infecção hospitalar, eventos adversos por UTI/dia, tempo médio de internação e custo médio por episódio de UTI), redução no custo (de \$3406 para \$2973) e tempo de permanência nos hospitais. Necessidade de mais estudos e com maior rigor
Rafoth 2002	Estados Unidos	Custo-efetividade	Estudo feito com análise de revisões de prescrições médicas em 262 leitos com 489 médicos ativos. Escalas padronizadas foram implementadas com aceitação generalizada 80% de uso depois de 6 meses.	Padronização de ordens médicas, tempo de teste de glicose e regime de dosagem de insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo II	Redução de custos hospitalares, e aumento na qualidade de atendimento percebida pelos pacientes.

Autor e Ano de Publicação	País	Análise	Contexto	Ação de Farmacovigilância/Intervenção	Resultado/Impacto
Lai <i>et al</i> , 2003	Estados Unidos	Custo-efetividade	Estudo realizado em unidades médicas e cirúrgicas de terapia intensiva em um hospital universitário. Todos os pacientes com ventilação mecânica nas UTIs foram monitorizados (a fim de evitar PAV) de janeiro de 1997 até dezembro de 1998	Elevação da cabeceira da cama, uso de água estéril e substituição de torneiras com válvulas de tubos de alimentação enteral para nasogástrica, e da mudança dos cateteres em linha de sucção de 24 para 48h; de 48 para 72 h e de 72h para quando necessário	A realização de uma vigilância intensiva, fornecendo feedback para o pessoal de saúde envolvido na assistência direta ao paciente, foi associada com redução na pneumonia e economia de custo (economia líquida de \$ 349.899)
Valls <i>et al</i> , 2003	Espanha	Custo-efetividade	Estudo realizado num hospital em que no período de 1995 até dezembro de 1998 foram realizados um total de 19.834 exames com contraste. A média de contraste de alta osmolalidade utilizado foi de 71% (13.670) e a média de contraste de baixa osmolalidade utilizado foi de 29% (5.884)	Modificações nas diretrizes do hospital, para uso seletivo de contraste de baixa osmolalidade: pacientes com reação adversa anterior moderada ou ligeira; histórico de asma e comprometimento pulmonar grave; disfunção cardíaca; debilitação grave; insuficiência renal aguda ou crônica; pacientes com suspeita ou com neoplasia maligna da glote com grave potencial de comprometimento das vias aéreas confirmada; e doenças específicas (mieloma múltiplo, feocromocitoma e miastenia gravis)	O uso seletivo de contraste de baixa osmolalidade na TC é seguro e eficaz e resulta em uma redução dos custos. Se orientações adequadas forem aplicadas para detectar pacientes de alto risco, o uso desse tipo de contraste pode ser restrito para aproximadamente 30% dos pacientes

Nota: PAV = Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica; UTI = Unidade de Terapia Intensiva

Autor e Ano de Publicação	País	Análise	Contexto	Ação de Farmacovigilância/Intervenção	Resultado/Impacto
Cohen <i>et al</i> , 2005	Estados Unidos	Custo-efetividade	Estudo realizado com a finalidade de avaliar o impacto de um programa de segurança no hospital. Para isso foram monitorados os pacientes do hospital de janeiro de 2001 a dezembro de 2003. Os dados foram coletados durante os 6 primeiros meses e protocolos de múltiplos medicamentos e outras intervenções foram instituídos nos outros 9 meses.	Foi criado o conselho de segurança do paciente em 2001, um especialista em segurança do paciente foi contratado em tempo integral em julho de 2001 e novos sistemas de relatos de EA foram colocados em prática, além da elaboração de novos protocolos	O programa reduziu a taxa e a severidade dos eventos adversos relacionado ao medicamento e estima uma economia de 10 milhões de dólares por ano (excluindo custos organizacionais indiretos com marketing e custos operacionais)
Anderson <i>et al</i> , 2002	Estados Unidos	Custo-efetividade	Estudo realizado a partir de um modelo de simulação de computador representando o sistema de entrega de medicação em um hospital. Os parâmetros do modelo foram estimados a partir de um estudo dos erros de prescrição em dois hospitais de unidades médica e cirúrgica.	Implantação de um sistema informatizado desde a prescrição até a administração do medicamento	Deteção e prevenção de EAs poderiam economizar até 1.226 dias de hospitalização e US \$ 1,4 milhões em custos hospitalares anualmente

Autor e Ano de Publicação	País	Análise	Contexto	Ação de Farmacovigilância/Intervenção	Resultado/Impacto
Wu <i>et al.</i> , 2007	Inglaterra	Custo-efetividade	Estudo realizado para avaliar redução de EAs de introdução de prescrição e administração eletrônicas. Análise de custo incremental foi realizada comparando o sistema de prescrição e administração eletrônicos com o sistema manual padrão usado em uma instituição de saúde ao longo de 10 anos. Estimativas de efeito foram obtidas através da literatura e os dados de custo foram obtidos em uma instituição de cuidados da saúde em Toronto, Canadá	Comparação entre método antigo de prescrição em papéis e o método informatizado da prescrição até administração	O estudo não evidenciou diminuição de EA na diferença entre os dois métodos
Ortega-Sanchez <i>et al.</i> , 2008	Estados Unidos	Custo-efetividade	Estudo realizado, pois, de 139 mil civis vacinados contra a varíola em 2003, 203 relataram evento adverso cardiovascular. Usaram-se vigilância e acompanhamento de pesquisa de dados dos pacientes com evento adverso cardíaco	Avaliação de riscos e custos de eventos adversos cardíacos em uma hipotética campanha de vacinação em massa contra a varíola em adultos	EAs cardíacos reduzem a produtividade (15.969 dias de trabalho perdidos) e custam US \$ 11 por pessoa vacinada. Em uma campanha de vacinação em massa, os cuidados com EAs

Autor e Ano de Publicação	País	Análise	Contexto	Ação de Farmacovigilância/Intervenção	Resultado/Impacto
Lee <i>et al</i> , 2005	Estados unidos	Custo-benefício de intervenções	para estimar os recursos utilizados durante um programa de vacinação contra a varíola em 2003, usaram-se um programa probabilístico para estimar os custos potenciais dos eventos adversos cardíacos em uma campanha de vacinação em massa	Estratégias de vigilância para identificação de pacientes com ERV: continuidade da prática de triagem usual; triagem usual dos pacientes mais aqueles com histórico de doença renal; e triagem usual de pacientes mais aqueles que tiveram internação nos últimos dois anos	devem ter recurso financeiro e estrutural, pois seu número seria alto
			Estudo realizado a partir de 200 amostras de fezes submetidas ao teste de C. difficile em que foram encontrados cinco pacientes com ERV em áreas de não alto-risco não fazendo parte da rotina de vigilância de paciente. A revisão dos prontuários revelou que todos os cinco haviam sido hospitalizados dois anos antes e três tinham histórico de doença renal	A estratégia de sistemas de vigilância que envolveu o maior rastreo do número de pacientes (todos aqueles com história de internação hospitalar nos dois anos anteriores) resultou em maior custo de triagem por paciente admitido (\$ 2,48), menor custo por admissão do paciente (480 dólares), e melhor taxas de sobrevivência.	

Nota: EA = Eventos Adversos

Figura 2. Quadro Ilustrativo de resultados encontrados segundo os seguintes aspectos levantados:

Aspectos	Resultados
Temporal	2001-2008
País	Estados Unidos, Inglaterra, Suíça e Espanha
Tipo de estudo	Não foram identificados estudos de análise de custo utilidade e minimização de custos
Fármacos	Radiofarmacos, insulina, vancomicina, pantoprazol e AINES principalmente coxibes
Participação de farmacêuticos em equipes multidisciplinares	Podem identificar e prevenir EA , erros de medicação e trazer economias
Sistemas informatizados	Podem identificar indicadores de detecção e prevenção de EA
Limitação do estudo	Consulta de 2 bases de dados, critérios de seleção e artigos indisponíveis

5. Discussão

Um desafio importante na vigilância da saúde pública é garantir a sua utilidade através de avaliações rigorosas e rotineiras (Traker *et al*, 1994). Avaliações econômicas de vigilância e programas de intervenção são de grande importância para assegurar que os limitados recursos de saúde pública sejam colocados à sua melhor utilização (Klaucke *et al*, 1988).

A existência de poucos estudos que abordam aspectos farmacoeconômicos relacionados com a farmacovigilância talvez possa ser explicada pelo fato destas pesquisas serem recentes (a publicação mais antiga identificada neste trabalho tem aproximadamente, 10 anos). Além disso, deve-se ressaltar o difícil acesso da maioria dos manuscritos, visto que não foi possível avaliar muitos títulos (23,54%) de artigos identificados (284) devido à falta de acesso e por estarem indisponíveis (73). O motivo para esta dificuldade pode ser explicado pelo fato das bibliotecas das universidades públicas do estado de São Paulo não assinarem os periódicos em que este tema é publicado comumente. Por isso, faz-se necessária a disponibilização destes jornais para a consulta, haja vista que nestas instituições de ensino há cursos de saúde (medicina, farmácia, enfermagem) e hospitais escolas, os quais poderiam ser beneficiados com tal conteúdo e prática.

A maioria dos países desenvolvidos apresenta prática consolidada de Farmácia Clínica, talvez por esse motivo os estudos identificados neste trabalho foram realizados apenas nesses países, com destaque para os Estados Unidos que apresentou a maior concentração dos mesmos (oito dos treze estudos encontrados).

A partir da análise e categorização dos estudos de custo-benefício e custo-efetividade identificados e analisados, pode-se classificar as intervenções em farmacovigilância e resultados das seguintes maneiras:

- ✓ Intervenções educativas com informação e treinamento de médicos (relacionados à prescrição de alguns medicamentos e ajuste de dose); inserção de farmacêuticos em equipes multidisciplinares; e mudança de cultura para tomada de decisões em equipe proporcionou ajuste de dose e conseqüente economia de custos de 13,7% em relação à dose padrão, prevenção de EA (Falconier *et al*, 2001); educação continuada para ambas as profissões com melhoria do atendimento ao paciente, maior eficácia e otimização da prescrição (Fertleman *et al*, 2005; Kaplan *et al*, 2005; Rosich *et al*, 2005), redução do risco ao paciente e do custo do medicamento (Fertleman *et al*, 2005); redução do custo de tratamento (passando de 2,1% para 1,2 % da despesa total da farmácia) (Rosich *et al*, 2005) e redução de custos e tempo de hospitalização (Jain *et al*, 2006).
- ✓ Mudança de protocolos e busca ativa de EA, como padronizações de ordens médicas para testes de glicose (Rafoth, 2002); mudanças em ações para evitar PAV (Lai *et al*, 2003); mudanças nas diretrizes para uso seletivo de contraste de baixa osmolalidade para exame de CT (Valls *et al*, 2003); e criação de sistema de segurança ao paciente para relatos de EA, resultaram em redução de custos hospitalares (Rafoth, 2002; Lai *et al*, 2003; Valls *et al*, 2003; Cohen *et al*, 2005), aumento da qualidade de atendimento aos pacientes (Rafoth, 2002), redução da taxa e severidade de EA (Cohen *et al*, 2005).
- ✓ Implantação de Sistemas informatizados desde a prescrição até a administração do medicamento (Anderson *et al*, 2002; Wu *et al*, 2007) que permitem a detecção e prevenção de EA, erros de medicação

levou a conclusão de que a detecção de EA através deste método poderia economizar até 1.226 dias de hospitalização e \$ 1,4 milhões em custos hospitalares anualmente (Anderson *et al*, 2002), no entanto, se fazem necessários mais estudos em outros serviços e equipes, pois quando comparados o método de prescrição em papel com o método informatizado não houve diferença de diminuição de EA entre os dois métodos (Wu *et al*, 2007).

- ✓ Monitoramento e orientação de EA cardíacos causados por vacinação através da análise de custos e riscos dos mesmos demonstrou que EA cardíacos são responsáveis por reduzirem a produtividade do trabalhador (15.969 dias de trabalho perdido), gerarem custos extras em campanhas de vacinação e necessitam de recurso intensivo financeiro nessas campanhas (Ortega-Sanchez *et al*, 2008).
- ✓ Utilização de estratégias para identificação de maneira ativa, e consequente monitoramento de medicamentos como a vancomicina, reduz em até 200 vezes os custos totais hospitalares e é clinicamente eficaz (Lee *et al*, 2005).

Observou-se nos estudos avaliados que os fármacos comumente analisados foram os radiofármacos, insulina, vancomicina, pantoprazol e AINES principalmente coxibes, os quais geralmente são bastante notificados por RAM, erros de medicação ou suspeita de inefetividade terapêutica (Capucho *et al*, 2008).

Ações de monitoramento de medicamentos como, por exemplo, a detecção prévia e efetiva de pacientes com ERV, previne custos de usos desnecessários com a vancomicina que apresenta muitos relatos de inefetividade terapêutica (Capucho *et al*, 2008). Algumas intervenções como participação de farmacêuticos em equipes

multidisciplinares e implementação de sistemas informatizados desde a prescrição até a administração de medicamentos que permitem a rastreabilidade e a busca de EA, podem detectar e prevenir estes, trazendo economias de até 1,4 milhões de dólares (Anderson *et al*, 2002) além de identificar indicadores de detecção e prevenção de EA (Rozich *et al*, 2003) que se tornam mais otimizados com esses sistemas.

Lai *et al*, 2003 demonstraram que não houve redução dos custos totais com a intervenção proposta (talvez pelo pouco tempo de monitorização dos pacientes que foi de janeiro de 1997 a dezembro de 1998), no entanto pelo fato das ações adotadas em farmacovigilância reduzirem ou evitarem complicações para a saúde do paciente, os EAs em que se fariam necessárias outras intervenções para tratá-los, pode-se considerar que tais práticas são importantes na prática clínica dos estabelecimentos de saúde.

Faz-se necessário, portanto a aplicação dos métodos identificados neste estudo em diversos âmbitos e contextos, bem como em diferentes países, a fim de evidenciar e quantificar, a redução de custos desnecessários, melhoria da qualidade dos serviços de saúde e a uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, estudos que avaliem o impacto econômico dos desvios de qualidade e queixas técnicas para termos a dimensão dos gastos desta natureza e para um efetivo controle pós-comercialização dos medicamentos registrados mostram-se necessários.

Limitação do estudo:

É importante salientar que os dados obtidos neste estudo podem estar subestimados, devido ao viés de seleção, pois foram consultadas apenas duas bases de dados e por estabelecer como critério de seleção artigos apenas em inglês, espanhol e português, além de muitos artigos identificados estarem indisponíveis para a consulta.

6. Conclusão

- ✓ Observou-se diferentes impactos econômicos dependendo da intervenção em farmacovigilância realizada, os estudos realizados são recentes e por isso escassos além de não abrangerem análises importantes da farmacoeconomia como a análise de custo-utilidade e minimização de custos;
- ✓ Dos 13 estudos avaliados, 8 foram feitos nos Estados Unidos, 2 na Espanha, 2 na Inglaterra e 1 na Suíça, demonstrando predomínio desses estudos em países desenvolvidos e maior concentração nos Estados Unidos;
- ✓ Dados demonstram a importância de intervenção educativa para a promoção do uso racional de medicamentos e a presença de um profissional de vigilância no caso um farmacêutico para busca ativa de EA, redução e prevenção dos mesmos, e consequente redução de gastos hospitalares;
- ✓ As considerações dos estudos avaliados salientam a necessidade de pesquisas posteriores, para o fortalecimento das hipóteses testadas, evidenciando os resultados econômicos nas ações de farmacovigilância.

7. Referências

AKOBENG AK. Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Arch Dis Child*. V .90, P. 845-8, 2005.

ANDERSON JG, JAY SJ, ANDERSON M, HUNT TJ. Evaluating the Capability of Information Technology to Prevent Adverse Drug Events: A Computer Simulation Approach. *J Am Med Inform Assoc*. V. 9, N. 5, P. 479-490, 2002.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância: farmácias notificadoras. 15 nov 2006[citado em 2011 Ago 15]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/farmacias_notificadoras.htm.

ASKARIAN M, GOORAN RN. National nosocomial infection surveillance system–based study in iran: additional hospital stay attributable to nosocomial infections. *Am J Infect Control*. V. 31, N. 8, P. 465-8, 2003.

BAENA IM, FAUS JM, FAJARDO CP, LUQUE MF, SIERRA F, MARTINEZ-OLMOS J, CABRERA A, FERNANDEZ-LLIMOS F, MARTINEZ-MARTINEZ F, JIMÉNEZ J, ZARZUELO A. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol*. V. 62, P. 387-393, 2006.

BARDIN L. Análise de conteúdo. Lisboa: Edições 70; 1977.

BASILE AC, ZANINI AC. DCPL: denominações comuns em língua portuguesa: estudo para Organização Mundial da Saúde [CD-ROM]. São Roque; 2000.

BATES DW, SPELL N, CULLEN DJ, BURDICK E, LAIRD N, PETERSEN LA, SMALL SD, SWEITZER BJ, LEAPE LL . The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA*. V. 277, N. 4, P. 307–11, 1997.

BLOMQVIST P, FELTELIUS N, LÖFBERG R & EKBOM A. A 10-year survey of inflammatory bowel diseases—drug therapy, costs and adverse reactions. *Aliment Pharmacol Ther*. V. 15, P. 475-481. 2001.

BOMBARDIER C & EISENBERG JM. Looking into the crystal ball : can we estimate the lifetime cost of rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. V. 12, N. 2, P. 201-204, 1985.

BOOTMAN JL, TOWNS RJ & MCGHAN WF. Principles of pharmaeconomics. HarveyWhitney, Cincinnati. 1996

BRISSON M, EDMUNDS JW, LAW B, GAY JN, WALLD R, BROWNELL M, ROOS L, DE SERRES G. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol. Infect*. V. 127, P. 305-314. 2001.

BURNER ST, WALDO DR & MC KUSICK DR. National health expenditures projections through 2030. *HealthCare Financ Re*. V. 14, N. 2, P. 1-30, 1992.

CAPUCHO HC, MASTROIANNI PC, CUFFINI S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* V. 29, N. 3, P. 277-283, 2008.

COHEN MM, KIMMEL LN, BENAGE KM, COX JM, SANDERS N, SPENCE D, CHEN J. Medication safety program reduces adverse drug events in a community hospital. *Qual Saf Health Care.* V. 14, P. 169–174. 2005.

CRAVEN BM, STEWART GT, KHAN M. CHAN TYK. Monitoring the safety of herbal medicines. *Drug Saf.* V. 17, N. 4 P. 209-215, 1997.

DECAUDIM B, LEMAITRE V, GAUTIER S, URBINA MA. Epoetin in haemodialysis patients: impact of change from subcutaneous to intravenous routes of administration. *J Clin Pharm Ther.* V. 29, P. 325–329, 2004.

DETSKY AS & NAGLIE IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Inter Medic.* V. 113, N. 2, P. 147-154, 1990.

DRUMMOND MF. Methods for the economic evaluation of healthcare programmes. *Oxford University Press*, Oxford. 1997.

DUMMOND MF. Guidelines for pharmacoeconomics studies. *The ways forward. Pharmaco Economics.* V. 6, N. 6, P. 493-497, 1994.

EISENBERG JM. Clinical economics: a guide to economic analysis of clinical practices. *Am J Medic Assoc.* V. 262, N. 20, P. 2879-2886, 1989.

FALCONIER AD, HAEFELI WE, SCOENENBERGER RA, SURBER C, MARTIN-FACLAN M. Drug dosage in patients with renal failure optimized by immediate concurrent feedback. *J Gem Intern Med.* V. 16, P. 369-375, 2001.

FERTLEMAN M, BARNETT N, PATEL T. Improving medication management for patients: the effect of a pharmacist on post-admission ward rounds. *Qual Saf Health Care.* V. 14, P. 207–211, 2005

FINKLER SA. The distinction between cost and charges. *Ann Inter Medic.* V. 96, P. 102-109, 1982.

FOLLADOR W. Sobre a importância da farmacoeconomia. *Saúde e Econ.* V. 1, N. 2, P. 6-9, 1999.

FOLLAND S, GOODMAN A & STANO M. The economics of health and health care. *Prentice - Hall Incorporation, Upper Sadle River.* 1997.

FRACCHIA GN, THEOFILATOU M, MEHTA U, MILSTIEN JB, DUCLAS P, FOLB PI. Developing a national system for dealing with adverse events following immunization. *Bull WHO.* V.78 N.2 P. 170-177, 2000.

GALATO D, ALANO GM, TRAUTHMAN SC, VIEIRA AC. A dispensação de medicamentos: uma reflexão sobre o processo para prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados à farmacoterapia. *Rev Bras Ciênc Farm*. V. 44, N. 3, 2008.

GEINDERBERGER A C, NESTEL G, SOCIE ME. Cost-Effectiveness of Hospital Discharge Records for Reaching Selected Endpoints in the Surveillance of Silicosis. *Am J of Ind medic*. V. 34, P. 484- 492. 1998.

GIL AC. Métodos e Técnicas da Pesquisa Social. 5º Ed. São Paulo: Atlas; 2006

JAIN M, MILLER L, BELT D, BERWICK DM. Decline in ICU adverse events, nosocomial infections and cost through a quality improvement initiative focusing on teamwork and culture change. *Qual Saf Health Care*. V.15, P. 235–239, 2006.

KAPLAN GG, BATES D, MCDONALD D, PENACCIONE R, ROMAGNUOLO J. Inappropriate Use of Intravenous Pantoprazole: Extent of the Problem and Successful Solutions. *Clin Gastroent Hepatol*. V. 3, N.12, P. 1207–1214, 2005.

KLAUCKE DN, BUEHLER JW, THACKER SB, PARRISH RG, TROWBRIDGE FL, BERKELMAN RL . Guidelines for evaluating surveillance systems. *MMWR*. V. 37, P. S–5, 1988.

KOHN LT, CORRIGAN JM, DONALDSON MS. To err is human: building a safer health system. *Washington: National Academy Press*. P.312, 2003.

LAI KK, BAKER PS, FONTECCHIO AS. Impact of a program of intensive surveillance and interventions targeting ventilated patients in the reduction of ventilator-associated pneumonia and its cost-effectiveness. *V. 24, N. 11, P. 859- 863. 2003.*

LAZAROU J, POMERANZ BH, COREY PN. Incidence of RAMs in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Am J Medic Assoc. V. 279, P. 1200-1205, 1998.*

LEE AT, HACEK MD, STROUPE TK, COLLINS MS. Three surveillance strategies for vancomycinresistant enterococci in hospitalized patients: detection of colonization efficiency and a cost-effectiveness model. *Infect Control Hosp Epidemiol. V.26, N.1, P. 39-46. 2005.*

LEW MA, FORGIA GM, SULVETA MB. Mensuring public hospital costs: empirical evidence from Dominican Republic. *Soc Scie Medic. V. 43, N. 2, P. 221-234, 1996.*

LINDE K, WILLICH SN. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. *J R Soc Med. V. 96, P. 17-22, 2003.*

MÉDICI AC. Economia e financiamento do setor saúde no Brasil: balanços e perspectivas do processo de descentralização. *Fac Saúde Púb da USP, São Paulo*. 1994.

MENDES EV. Uma agenda para a saúde. *Hucitec, São Paulo*. 1999.

MEYBOOM RHB, EGBERTS ACG, GRIBNAU FWJ, HEKSTER YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf*. V. 21, N. 6, P. 429-447, 1999.

MINAYO MCS. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa. 2ª ed. São Paulo; *Hucitec/ABRASCO*; 1998.

MOTA DM, FERNANDES MEP, COELHO HLL. Farmacoeconomia: um Instrumento de Eficiência para a Política de Medicamentos do Brasil. *Acta Farm. Bonaerense*. V. 22, N. 2, P. 177-86, 2003.

NAKAGOMI T, NAKAGOMI O, TAKAHASHI Y, ENOKI M, SUZUKI T, KILGORE EP. Incidence and Burden of Rotavirus Gastroenteritis in Japan, as Estimated from a Prospective Sentinel Hospital Study. *JID*. V. 192. P. 106-110. 2005.

OPAS. *Organização Pan – Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde – Brasília*, 2002. Termo de referência para a reunião do grupo de trabalho: termos complementares e processo de trabalho em atenção farmacêutica. Disponível

em: <<http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/rn1906.pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2011.

OPAS. *Organização Pan – Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde – Brasília 2005. A Importância da Farmacovigilância – Monitorização da segurança dos medicamentos.* Disponível em:

<http://www.opas.org.br/medicamentos/temas_documentos_detelhe.cfm?id=45&iddoc=404>. Acesso em: 20 ago. 2011.

ORTEGA-SANCHEZ RI, SNIADACK MM, MOOTREY TG. Economics of Cardiac Adverse Events after Smallpox Vaccination: Lessons from the 2003 US Vaccination Program. *CID*. V. 46, P. 168-178. 2008.

RAFOTH RJ. Standardizing Sliding Scale Insulin Orders. *Am J Medic Qual*. V. 17, P. 175-178, 2002.

RAIMUNDO J. Extracta moléculas naturais. In *Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica. Seminário Abifarma. Acesso aos Medicamentos no Brasil*. 30 jul. 2002 [citado em 2011 ago 15]. Disponível em:<<http://www.abifarma.com.br/seminario>>.

ROMANO-LIEBER NS, TEIXEIRA JJV, FARHAT FCLG, RIBEIRO E, CROZATTI MLT, OLIVEIRA GSA. Revisão dos estudos de intervenção do farmacêutico no uso de medicamentos por pacientes idosos. *Cad. Saúde Pública*. V. 18, P. 1499-1507, 2002.

ROSICH I, SOLER M, TOMÁS R, CRUSAT D. Utilización de coxibs: una estrategia de intervención en la atención primaria. *Gac Sanit.* V. 19, N. 3, P. 229-34, 2005.

ROZICH JD, HARADEN CR, RESAR RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care.* V. 12, P. 194-200, 2003.

SALES MM, CUNNINGHAM FE, GLASSMAN PA, VALENTINO MA, GOOD CB. Pharmacy Benefits Management in the Veterans Health Administration: 1995 to 2003. *Am J Manag Care.* V. 11, P. 104-112, 2005.

SAYED RA, BOURNE D, PATTINSON R, NIXON J, HENDERSON B. Decline in the Prevalence of Neural Tube Defects Following Folic Acid Fortification and Its Cost-Benefit in South Africa. *Birth Defc Res.* V. 82, P. 211-216. 2008.

SECOLI SR, PADILHA KG, LITVOC L, MAEDA ST. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Ciênc. saúde coletiva.* V. 10, P. 287-96, 2005.

SICILY E. Effective communications in Pharmacovigilance. *The Erice Report. International Conference on Developing Effective Communications in*

Pharmacovigilance. 1997; 24-27, quando foram desenvolvidas as diretrizes políticas conhecidas como Declaração Erice.

STONE WP, GUPTA A, LOUGHREY M, DELLA-LATTA P, CIMIOTTI J, LARSON E, RUBENSTEIN D, SAIMAN L. Attributable costs and length of stay of an Extended-spectrum beta-lactamase–producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal Intensive care unit. *Infect Cont Hosp Epidemiol*. V. 24, N.8, P. 601-606. 2003.

THACKER SB. Historical development. In Teutsch SM, Churchill RE (eds): “Principles and Practice of Public Health Surveillance.” *New York: Oxford University Press*. 1994.

TROOSKIN ZS. Low-technology, cost-efficient strategies for reducing medication errors. *Am J Infect Control*. V. 30, N.6, P. 351-354. 2002.

UGÁ MAD. Instrumentos de avaliação econômica dos serviços de saúde: alcances e limitações. In SF Piola & SM Vianna (orgs.). *Economia da saúde: conceitos e contribuição para a gestão da saúde*. Ipea, Brasília. P. 209 – 225, 1995.

VALLS C, ANDÍA E, SÁNCHEZ A, MORENO V. Selective use of low-osmolality contrast media in computed tomography. *EUR RADIOL*. V. 13, P. 2000-2005. 2003.

VILLAR FA. Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología. *In JA Sacristán Del Castilho & XB Llach.* Farmacoeconomia: evaluación económica de medicamentos. Editora. Medica, Madrid. P. 31 – 50, 1995.

WHITE TJ, ARAKELIAN A, RHO JP. Counting the costs of drug-related diverse events. *Pharmacoeconomics*. V. 15, N. 5, P. 445-58, 1999.

WU CR, LAPORTE A, UNGAR JW. Cost-effectiveness of an electronic medication ordering and administration system in reducing adverse drug events. *Jour Eval Clin Pract*. V.13, P. 440-448. 2007.

